

Внескелетные проявления спондилоартритов

А.А. Годзенко

РМАПО, Москва

Большинство ревматических заболеваний характеризуется развитием генерализованного воспалительного процесса, при котором поражаются как суставы, так и другие органы и ткани. При этом органная патология может быть выражена достаточно отчётливо и даже доминировать в клинической картине, что заставляет пациента обращаться не только к ревматологу, но и к другим специалистам – окулисту, кардиологу, дерматологу. Не являются исключением и серонегативные спондилоартриты (ССА). Многообразие внесуставных проявлений при ССА было отмечено в 1960-х гг. родоначальниками концепции серонегативных спондилоартритов Moll & Wright. Они определили критерии принадлежности к этой группе болезней, среди которых были поражение глаз, кожи, слизистых, мочеполовых органов [1]. Нозологические формы, относящиеся к ССА – анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), имеют ряд сходных внесуставных проявлений – увеит, аортит, атривентрикулярную блокаду, нефропатию, что подчёркивает патогенетическую общность этих заболеваний. Другие синдромы в большей степени свойственны какому-то одному заболеванию. Так, узловатая эритема чаще встречается при артритах, ассоциированных с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), кератодермия и циркулярный баланит – при РеА, лёгочный фиброз – при АС. Ограниченные поражения кожи и слизистых, как правило, не требуют специального лечения. В то же время увеит, аортит, а/в блокада зачастую определяют не только объём терапевтических мероприятий, но также общий и трудовой прогноз.

Самым частым внескелетным проявлением ССА является увеит, который отмечается, по данным разных авторов, примерно в 20–40 % случаев при этой группе болезней [2, 3]. Данное осложнение несколько чаще встречается у мужчин с ССА: соотношение мужчин и женщин составляет примерно 3:2. Воспаление первично поражает передний отрезок глаза, иногда в процесс поочередно во-

влекаются оба глаза. Воспаление глаз у пациентов с АС может протекать независимо от поражения скелета и не всегда коррелирует с тяжестью суставного процесса. Он может за много лет предшествовать первым проявлениям спондилоартрита или дебютировать на фоне малосимптомно протекающего спондилоартрита [4, 5]. По данным исследования, проведённого в Клинике увеита в Мадриде, в 41 % случаев у пациентов с увеитом имел место ССА, ранее не диагностированный [4]. Атака увеита может развиваться на фоне стабилизации суставного процесса. Напротив, у пациентов с тяжёлым поражением опорно-двигательного аппарата нередко отмечается единственный эпизод увеита. В ряде работ обсуждалась связь увеита и антигена гистосовместимости HLA-B27, тесно ассоциированного со спондилоартритами и являющегося общим генетическим маркером этой группы болезней. Высказывалось мнение, что глаза и суставы являются равнозначными и независимыми друг от друга мишенями некоего B27-ассоциированного патологического процесса и могут в разное время выступать в разнообразных сочетаниях друг с другом [6, 7].

Увеит при ССА чаще начинается остро и длится меньше трёх месяцев, но склонен к рецидивированию. Считается, что эта форма увеита редко приводит к серьёзным осложнениям и снижению зрения [3]. Однако данные последних лет показали, что в рамках ССА может развиваться задний или панувеит с тяжёлым, угрожающим зрению поражением заднего сегмента глаза, а воспаление переднего отрезка глаза – интенсивное, с развитием гипопиона и гифемы – геморрагического осадка, что описывалось у пациентов с РеА [8]. Развитие глазного воспаления при РеА, по-видимому, обусловлено как инфицированием микробными агентами, что подтверждалось выделением хламидий в соскобах из конъюнктивы, так и иммунными реакциями с участием антигенов сосудистой оболочки глаза.

Для лечения неосложнённого острого переднего увеита применяются кортикостероидные капли в сочетании с циклоплегическими агентами. При использовании этих препаратов ежедневно в начале заболевания воспаление, как правило, удаётся полностью купировать. При рецидивирующем течении увеита положительный эффект оказывает сульфасалазин. Показано, что длительный приём сульфасалазина достоверно уменьшает количество обострений увеита у пациентов с АС [9].

В последние годы в терапии увеитов с успехом применяются различные биологические агенты – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (TNF) и поверхностным антигенам лимфоцитов, интерферон-α, внутривенный иммуноглобулин. Моноклональные антитела к TNF (инфликсимаб, этанерцепт) оказались высокоэффективными в лечении ряда ревматических заболеваний, ассо-

Информация о препарате

РЕМИКЕЙД (Шеринг Плау)
Инфликсимаб

ПОКАЗАНИЯ

Ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата.
- Тяжёлый инфекционный процесс, например сепсис, абсцесс, туберкулёз или иная оппортунистическая инфекция.
- Сердечная недостаточность – тяжёлая или средней степени тяжести.

- Беременность и грудное вскармливание.
- Возраст менее 18 лет.

ВНИМАНИЕ!

- Полную информацию о препарате Ремикейд, включая данные по приготовлению инфузионного раствора, способ применения и дозы, особые указания, а также информацию о побочном действии смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку.
- Введение Ремикейда может осуществляться только под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориазом, псориатическим артритом или воспалительными заболеваниями кишечника.

цированных с увеитом, в т. ч. анкилозирующего спондилоартрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни Крона. Лабораторные данные, использующие животные модели увеита, также демонстрируют ключевую роль TNF- α в патогенезе увеита при этих заболеваниях [10]. К настоящему времени накоплен относительно небольшой клинический опыт применения анти-TNF-терапии увеита у человека. Тем не менее полученные данные представляют несомненный интерес.

Родоначальником среди ингибиторов TNF- α является инфликсимаб (Ремикейд). Препарат представляет собой химерное моноклональное антитело к TNF- α , состоящее на 75 % из человеческого белка и на 25 % – из мышинового. С антигеном (TNF- α) связывается часть молекулы, состоящая из мышинового белка. Инфликсимаб с высокой специфичностью блокирует как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах TNF- α .

Инфликсимаб назначался для лечения увеита как взрослым пациентам с ССА, так и детям с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), в разных дозах, при увеитах разной локализации. В представленных наблюдениях у большинства пациентов уже после первой инфузии инфликсимаба наступало значительное улучшение в виде уменьшения признаков глазного воспаления, рассасывания преципитатов, уменьшения числа воспалительных клеток в передней камере глаза, ретинальных экссудатов и геморрагий, уменьшение макулярного отёка и витрита, улучшение зрительных функций [11–13]. Инфликсимаб оказался эффективен в качестве монотерапии и в сочетании с цитостатиками. Пациентам, получавшим глюкокортикоиды (ГКС), удавалось существенно снизить дозу или полностью прекратить их приём.

Показательны результаты анти-TNF-терапии, представленные J. Braun et al [35]. В ходе четырёх плацебо-контролируемых и трёх открытых испытаний с применением инфликсимаба и этанерцепта оценивались данные о лечении и последующем наблюдении за пациентами с рецидивирующим ОПУ при АС. Этанерцепт получали 297 больных, инфликсимаб – 90, плацебо – 190. Оказалось, что частота обострений увеита в группе больных, получавших антицитокиновые препараты, достоверно ниже – 6,8 эпизодов на 100 пациенто-лет в сравнении с группой плацебо – 15,6 эпизодов на 100 пациенто-лет при $p = 0,01$. Обострения увеита наступали реже у пациентов, получавших инфликсимаб, чем этанерцепт (3,4 на 100 пациенто-лет и 7,9 на 100 пациенто-лет соответственно), хотя это различие не было достоверным. Авторы сделали вывод, что антицитокиновая терапия позволяет существенно снизить частоту обострений переднего увеита при АС, причём этанерцепт уступает в этом отношении инфликсимабу. Сходные результаты получены S. Guignard et al на основании ретроспективной оценки 46 больных с ССА и увеитом, получавших анти-TNF-терапию в течение года [36]. Из них 25 пациентам был назначен инфликсимаб, 8 – адалимумаб и 13 – этанерцепт. В результате статистической оценки данных оказалось, что число обострений увеита на 100 пациенто-лет снизилось с 47,4 до 9,0 в группе инфликсимаба, с 60 до 0 в группе адалимумаба и возросло с 54,6 до 58,5 в группе этанерцепта; относительный риск (RR) развития увеита составил 0,9 для этанерцепта и 5,2 для инфликсимаба. Данное исследование отчётливо продемонстрировало различие в эффективности анти-TNF-антител (инфликсимаб и адалимумаб) и растворимых TNF-рецепторов (этанерцепт) в отношении увеита при ССА, что обусловлено различиями в механизме действия этих препаратов. В отличие от растворимых рецепторов TNF инфликсимаб индуцирует апоптоз активированных лимфоцитов

ДОСТИГНИ БОЛЬШЕГО В ЖИЗНИ



 Шеринг-Плау

За дополнительной информацией
обращаться в представительство
Шеринг-Плау Централ Ист АГ
119048 Москва,
Усачева ул. 33, стр.1
Тел.: (495) 916-71-00;
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-26-04-07
ПН® 012948/01-2001

На правах рекламы

 Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ

путём связывания мембран-ассоциированного TNF, компенсируя дефект регуляции Т-клеток.

Несомненным достоинством инфликсимаба является быстрота и выраженность противовоспалительного эффекта, сопоставимая с эффектом больших доз ГКС. Для оценки отдаленных результатов лечения, в т. ч. частоты и тяжести обострений увеита после окончания терапии инфликсимабом, необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Кардиальные проявления занимают особое место в клинической картине ССА, поскольку их наличие определяет прогноз и характер лечебных мероприятий.

Описаны следующие типы поражения сердца при ССА: аортит и аортальная недостаточность (АР); нарушение атриовентрикулярной проводимости с развитием а/в блокады; миокардит с возможным нарушением функции левого желудочка [14].

Аортальная регургитация диагностируется примерно у 2–10 % больных АС, причём её частота зависит от длительности болезни [15]. Показано, что морфологическую основу аортита составляют изменения, происходящие в стенке как самой аорты, так и *vasa vasorum*: пролиферация интимы, очаговая деструкция эластической ткани воспалительными клетками, фиброз и утолщение адвентиции, периваскулярная инфильтрация воспалительными клетками и облитерирующий эндартериит *vasa vasorum*. Следствием воспалительных процессов является дилатация корня аорты и развитие аортальной недостаточности. Макроскопически стенка аорты представляется утолщённой, уплотнённой, фиброзно изменённой. Фиброзные изменения, как правило, наиболее выражены в области корня аорты, ниже основания клапана. Иногда фиброзная ткань образует локальное утолщение в задней стенке основания аорты в виде гребня, впервые описанное Bulkley and Roberts в 1973 г. при аутопсии у больных с АС и АР и в дальнейшем обозначавшееся при эхокардиографии как «subaortic bump» [16, 17]. К АР приводят изменения, затрагивающие как стенку аорты, так и створки аортального клапана: фиброз и утолщение створок, нисходящая ретракция створок, деформация краев створок. Эти признаки были описаны у пациентов с АС и другими ССА. Характерно отсутствие аортального стеноза, хотя может выслушиваться достаточно интенсивный систолический шум на аорте, обусловленный увеличением систолического объёма левого желудочка и ускоренным кровотоком через аортальное отверстие.

Частота этого осложнения при других ССА точно неизвестна. Имеются отдельные работы, посвящённые поражению аортального клапана при РеА. Так, А.Е. Good et al. при обследовании 164 больных с РеА у четверых выявили АР (2,8 %). С другой стороны, у троих из 100 больных с изолированной АР диагностируется РеА [18]. Митральная регургитация встречается значительно реже при ССА и может быть обусловлена дилатацией левого желудочка вследствие поражения аортального клапана.

Атриовентрикулярная блокада описывается при АС и РеА с 1940-х гг. и считается наиболее частым кардиальным проявлением ССА [19, 20]. В одном из первых исследований при анализе обычной ЭКГ у 190 больных АС а/в блокада 1 степени была выявлена у 29 человек и 3 степени – у 3 человек [21]. Впоследствии оказалось, что нарушение проводимости может носить преходящий характер, что было показано на серии ЭКГ у длительно наблюдавшихся больных АС. Разнообразные нарушения проводимости, включая а/в и внутрижелудочковые блокады, обнаруживались в разное время почти у трети пациентов. Преходящий характер бло-

кады, возможно, доказывает, что в её основе лежит рецидивирующий воспалительный процесс, локализованный в области а/в узла.

В целом, как показали исследования на большой группе пациентов-мужчин, наблюдающихся у кардиологов с постоянным водителем ритма сердца, от 15 до 20 % таких больных могут иметь какую-либо форму спондилоартрита в качестве причины нарушения проводимости [22, 23].

Неоднократно описывались изменения миокарда при АС, хотя интерпретация этих данных затруднена из-за неспецифичности клинических проявлений. Для исследования состояния миокарда при ССА использовались эхокардиографические, гистологические, ангиографические методики [24]. Оценивались показатели функции левого желудочка у пациентов с АС и РеА, не имеющих аортальной регургитации, существенных нарушений проводимости, а также других сердечно-сосудистых проблем, таких как артериальная гипертензия или диабет, которые могли бы привести к дисфункции левого желудочка. При этом выявлялись дилатация и снижение сократительной функции левого желудочка, нарушение раннего диастолического наполнения, признаки систолической дисфункции. Гистологические исследования демонстрировали умеренное диффузное разрастание интерстициальной соединительной ткани при отсутствии воспалительных изменений или амилоидных депозитов. Каких-либо корреляций с возрастом пациентов, длительностью заболевания, поражением периферических суставов выявлено не было. Клиническое значение этих данных, по-видимому, требует дальнейшего уточнения.

Одной из отличительных особенностей спондилоартритов можно считать свойственную им IgA-нефропатию. Это одна из форм гломерулонефрита, обусловленная отложением в почечных клубочках IgA. Повышение уровня сывороточного IgA было впервые отмечено при ССА ещё в 1970-е гг. По мнению Monteiro, основными звеньями в патогенезе IgA-нефропатии являются продукция аномальных IgA, формирующих иммунные комплексы; взаимодействие IgA-иммунных комплексов с IgA-рецепторами на мезангии; прогрессирующее повреждение мезангия, приводящее к нарушению почечной функции [25]. Известно, что частота IgA-нефропатии различается в разных географических регионах: наибольшая в Европе, Азии и Австралии – до 40 % всех форм гломерулонефрита, в Северной и Южной Америке – около 10 % [26]. Сравнения частоты IgA-нефропатии в общей популяции и среди пациентов с ССА не проводилось, а частота ССА у больных IgA-нефропатией и без неё, по данным Dougados et al, существенно не различается [26].

IgA-нефропатия, или болезнь Берже, характеризуется отложением IgA-депозитов в мезангии почечных клубочков и рецидивирующими эпизодами гематурии. Поскольку большинство случаев IgA-нефропатии ограничиваются микрогематурией и умеренной протеинурией и редко осложняются почечной недостаточностью, биопсия почки производится не во всех случаях, что может быть причиной относительно небольшого числа сообщений об IgA-нефропатии при ССА.

Известны случаи как идиопатической, так и вторичной IgA-нефропатии. Идиопатическая IgA-нефропатия – заболевание преимущественно молодых людей, развивается в возрасте 15–30 лет, нередко после эпизода респираторной или желудочно-кишечной инфекции. Вторичные формы IgA-нефропатии ассоциированы с герпетическим дерматитом, пурпурой Шенлейн–Геноха, алкогольным циррозом печени, а также серонегативными спондилоартритами. Ряд авторов отмечают пря-

мую корреляцию между уровнем сывороточного IgA и воспалительной активностью при ССА [26]. Среди пациентов с ССА, у которых была диагностирована и гистологически подтверждена IgA-нефропатия, большинство составляли мужчины в возрасте от 30 до 40 лет, у которых на фоне текущего спондилоартрита развивалась персистирующая гематурия и протеинурия. Значительно реже почечные симптомы предшествуют суставным или выявляются одновременно. В структуре ССА с IgA-нефропатией большинство составляют пациенты с АС – 80 %; остальные описанные случаи – АС с ВЗК (7 %), РеА (5 %), недифференцированный ССА (4 %) [26, 27]. Большинство пациентов с ССА и IgA-нефропатией (82 %) – HLA-B27-позитивны.

Специфического подхода к лечению IgA-нефропатии не разработано, поскольку ни предотвратить образование, ни уменьшить имеющиеся IgA-депозиты не удаётся. Поэтому лечение этой формы нефрита проводится по общим принципам терапии хронических гломерулонефритов.

Большинство пациентов с микрогематурией, небольшой протеинурией (менее 1 г в сутки), нормальной почечной функцией не нуждаются в специальном лечении. Пациенты с протеинурией более 1 г в сутки, артериальной гипертензией, почечной недостаточностью требуют активной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, для чего используются глюкокортикоиды, циклофосфамид [28]. Имеются данные об успешном применении при IgA-нефропатии микофенолата мофетила [29].

Поражение лёгких при АС было впервые описано в 1941 г. Dunham & Kautz. Преобладающим лёгочным проявлением при АС считается фиброз верхних отделов лёгких [30]. Протекает он, как правило, бессимптомно, изредка возможен сухой кашель и одышка; у пациентов с большой давностью болезни отмечается прогрессирование фиброза. При присоединении вторичной грибковой или микобактериальной инфекции возможно образование каверн в лёгких. Предполагается, что в основе развития этого осложнения лежит нарушение лёгочной вентиляции вследствие снижения экскурсии грудной клетки, однако не исключаются и другие механизмы, в т. ч. участие HLA-B27. При проведении функциональных лёгочных тестов выявляются рестриктивные нарушения со снижением жизненной ёмкости лёгких. В целом, изменения в лёгких у больных АС выявляются редко, менее чем в 10 % случаев, однако большинство данных основано на стандартной рентгенографии. В то же время компьютерная томография (КТ) позволяет диагностировать ту или иную лёгочную патологию у 40–69 % пациентов. Помимо верхнедолевого фиброза описываются и другие изменения – бронхоэктазы, эмфизема, медиастинальная лимфаденопатия, утолщение плевры, узелковые и кистовидные образования, линейные затемнения [31].

Поражение кожи и слизистых при ССА многообразны и, помимо псориатического артрита, характерны для реактивных артритов и артритов, ассоциированных с ВЗК.

Кератодермия встречается примерно в 20 % случаев и считается типичным кожным проявлением РеА. Элементы сыпи локализованы на ладонях и подошвах, реже – на лбу, туловище и вначале выглядят как красные пятна, которые затем трансформируются в пустулы и покрытые корками бляшки, напоминающие пустулёзный псориаз. В отличие от псориаза кератодермия быстро подвергается регрессу при наступлении ремиссии болезни. Вместе с поражением кожи наблюдается поражение ногтей по типу ониходистрофии, онихолизиса, паронихии, подногтевого гиперкератоза. Кератодермия, как правило, отмечается при

наиболее тяжёлых формах РеА, может сопровождаться другими системными проявлениями, лихорадкой, лимфаденопатией [32].

Циркулярный баланит – воспаление головки полового члена – развивается на ранней стадии РеА и характеризуется ярко-красными безболезненными поверхностными эрозиями и изъязвлениями с тенденцией к слиянию. Иногда на месте этих эрозий образуются папулы, покрытые чешуйками, – ксеротический баланит. Баланит длится от нескольких недель до нескольких месяцев и разрешается по мере излечения артрита без специальных мероприятий. Аналогичные малоблезненные эрозии и изъязвления могут быть локализованы на слизистой неба, щек, языка, губ, дёснах [33, 34].

Узловая эритема встречается при ВЗК примерно в 10 % случаев (чаще при болезни Крона), при других ССА – значительно реже. Клинически узловая эритема (УЭ) характеризуется наличием плотных болезненных красных узлов, возвышающихся над кожей, размером примерно с грецкий орех, на голених и стопах, реже – бёдрах. Узлы с течением времени меняют окраску на синюшную и затем на жёлто-зелёную, наподобие «цветения синяка». Узлы не склонны к изъязвлению и слиянию, исчезают без образования рубцов, появляются при ВЗК на фоне обострения суставного воспаления и нередко рецидивируют. Воспалительные изменения при УЭ затрагивают подкожно-жировую клетчатку, точнее, соединительнотканые перегородки между жировыми дольками, поэтому УЭ можно отнести к септальным панникулитам. Гистологически выявляется утолщение перегородок, их инфильтрация воспалительными клетками, распространяющаяся на перисептальную область жировых долек. Характер воспалительного инфильтрата меняется по мере эволюции очага: на ранних стадиях преобладает отёк, геморрагии, присутствуют лимфоидные клетки и нейтрофилы, в более старых очагах – фиброз, перисептальная грануляционная ткань, иногда скопления гигантских многоядерных клеток [38, 39]. Часто обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, однако истинный васкулит обычно не выявляется. Тем не менее ряд авторов описывают воспалительную инфильтрацию стенок и пролиферацию интимы мелких сосудов междольковых перегородок и относят УЭ к гиподермальным ангиитам [40].

Гангренозная пиодермия описывается примерно у 12 % больных неспецифическим язвенным колитом. Это тяжёлое поражение кожи, представляющее собой деструктивно-пролиферативный васкулит с абсцедированием. Воспаление начинается с пустулы, которая иногда появляется в месте травматизации кожи, затем вскрывается с образованием увеличивающейся в размерах язвы с подрытыми краями. Локализованы язвы обычно на голених, реже – бёдрах, туловище, ягодицах. Язвы могут достигать достаточно больших размеров и заживают с образованием тонкого рубца [30].

Лечение поражений кожи и слизистых в большинстве случаев проводится в рамках основного заболевания. Исключение составляют тяжёлые формы васкулитов, особенно гангренозная пиодермия, требующие назначения больших доз глюкокортикоидов и цитостатиков. Имеются отдельные наблюдения, демонстрирующие высокую эффективность инфликсимаба при гангренозной пиодермии. S.M. Geren et al. назначали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в количестве 1–3 инфузий 5 пациентам с гангренозной пиодермией, резистентной к стандартному лечению кортикостероидами и цитостатиками. У всех пациентов произошло полное заживление язв в среднем за 12 недель, причём улучшение наступало уже после первой инфузии [37].

В заключение следует отметить, что внескелетные поражения могут задолго предшествовать развитию суставной симптоматики или протекать на фоне малосимптомной картины поражения опорно-двигательного аппарата. В обследовании таких пациентов принимают участие врачи многих специальностей – офтальмологи, кардиологи, дерматологи, ревматологи, для которых знание спондилоартритов и их системных проявлений поможет правильно и своевременно оценить имеющиеся клинические данные.

Литература

1. Wright V., Moll M.H. Seronegative polyarthritis, 1976.
2. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 4-й филиал Воениздата, 2003.
3. Abel G.S., Terry J.E. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis // *Am Optom Assoc*, 1991; 62: 844–8.
4. Fernandez-Melon J., Munoz-Fernandes S., Hidalgo V., Bonilla-Hernanda G. et al. Uveitis as the Initial Clinical Manifestation in Patients with Spondyloarthropathies // *The Journal of Rheumatology*, 2004; 31:3; 524–527.
5. Monnet D., Breban M., Hudry C. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis; A study of 175 cases // *Ophthalmology*. 2004 Apr; 111(4): 802–9.
6. Feltkamp T.E.W., Verjans Y.M. The pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. XIII European Congress of Rheumatology "Rheumatology in Europe", 1995, suppl. 2, v. 24, 45–47.
7. Moller P., Berg K. Ankylosing spondylitis is part of multifactorial syndrome: Hereditary Multifocal Relapsing Inflammation (HEMRI) // *Clin. Genet.*, 1984, Sep., 26(3), 187–94.
8. Conway R.M., Graham S.L., Lasser M. Incomplete Reiter's syndrome with focal involvement of the posterior segment // *Aust N Z J Ophthalmol*, 1995 Feb; 23(1): 63–6.
9. Munoz-Fernandes S., Hidalgo V., Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period // *J Rheumatol*. 2003 Jun; 30(6):1277–9.
10. Martin T.M., Smith J.R., Rosenbaum J.T. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies // *Current Opinion in Rheumatology* 2002; 14: 337–341.
11. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis // *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 46, No 2, February 2002, pp 309–318.
12. El-Shabrawi Y., Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis // *Ophthalmology*, 2002 Dec; 109(12): 2342–6.
13. Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Oct; 33(5):461–8.
14. Lautermann D., Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations // *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec; 20(6 Suppl 28):S11–5.
15. Kinsella T.D., Johnson L.G., Sutherland I.R. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis // *Can Med Assoc J*. 1974; 111:1309–11.
16. O'Neill T.W. et al. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*, 1992; 51: 652–654.
17. Bulkley B.H., Roberts W.C. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients // *Circulation*. 1973; 48:1014–27.
18. Good A.E. Reiter's disease: a review with special attention to cardiovascular and neurologic sequelae // *Semin Arthritis Rheum*. 1974; 3:263–86.
19. Thomsen N.H., Horslev-Petersen K., Simonsen E.E. Complete heart block in Reiter's syndrome // *Dan Med Bull*. 1985; 32:272–3.
20. Bergfeldt L., Edhag O., Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients // *Acta Med Scand*. 1982; 212:217–23.
21. Bernstein L., Broch O.J. Cardiac complications in spondylarthritis ankylopoietica // *Acta Med Scand*. 1949; 135:185–94.
22. Bergfeldt L., Edhag O., Vedin L., Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men // *Am J Med*. 1982; 73:187–91.
23. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers // *Am J Med*. 1983; 75:210–5.
24. Brewerton D.A., Gibson D.G., Goddard D.H., Jones T.J., Moore R.B., Pease C.T., et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study // *Lancet*. 1987; 1:995–8.
25. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy // *Nephrologia* 2005; 25 Suppl 2: 82–6.
26. Montenegro V., Monteiro R.C. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role // *Curr Opin Rheum* 1999, 11, 265–272.
27. Forshaw M.J., Guirguis O., Hennigan T.W. IgA nephropathy in association with Crohn disease // *Int J Colorectal Dis* 2005 Sep; 20(5): 463–5.
28. Samuels J.A., Strippoli G.F., Craig J.C. Immunosuppressive treatment for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Nephrology (Carlton)* 2004 Aug; 9(4): 177–85.
29. Frisch G., Lin J., Rosenstock J. Mycophenolate mofetil vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial // *Nephrol Dial Transplant* 2005 Oct; 20(10): 2139–45.
30. Ревматические болезни / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997.
31. Sampaio-Barros P.D. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis // *Clin Rheum* 2006.
32. Молочков В.А. Болезнь Рейтера // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 3.
33. Sieper J., Braun J. Reactive arthritis // *Curr Opin Rheum*, 1999, 11, 238–243.
34. Шубин С.В. Клинико-лабораторная характеристика артритов, связанных с урогенитальными инфекциями / Дисс. канд. мед. наук, 1989.
35. Braun J., Baraliakos X., Listing J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept // *Arthr Rheum*. 2005 Aug; 52(8): 2447–51.
36. Guignard S., Gossec L., Salliot C. Efficacy of TNF-blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthropathy: a retrospective study // *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1631–34.
37. Geren S.M., Kerdel F.A., Fatabella A.F. Infliximab: a treatment option for ulcerative pyoderma gangrenosum // *Wounds*, 2003; 15:49–53.
38. Requena L., Requena C. Erythema nodosum // *Dermatol Online J*. 2002 Jun; 8(1):4.
39. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis // *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug; 45(2):163–83; quiz 184–6.
40. Иванов О.Л. Кожные ангииты (васкулиты) // *Васкулиты и васкулопатии* / под ред. Е.Л. Насонова, А.А. Баранова, Н.П. Шилкиной. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.