Каразінський імунологічний журнал. 2025. Т. 8. № 1(15). С. 72–97
Karazin Journal of Immunology. 2025;8(1(15)):72–97 ISSN 3083-5615 (Online)

DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06
УДК: 616.72-002.772+632.938

Позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного запалення: патогенетичні механізми, клінічне значення та прогностичні ризики

Гладких Ф. В.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна
[2]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic inflammation: pathogenetic mechanisms, clinical significance, and prognostic risks

Hladkykh F.V.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[2]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, позасуглобові ускладнення, системне запалення, цитокіни, коморбідність, прогноз.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) є не лише хронічним запальним захворюванням суглобів, а й системною патологією, що супроводжується численними позасуглобовими ускладненнями. Їх частота, тяжкість і прогностичне значення зумовлюють зростаючий інтерес до вивчення механізмів формування та клінічних наслідків таких уражень, зокрема в аспекті системного запалення як спільної патогенетичної основи.
Мета роботи – узагальнити сучасні уявлення про позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного системного запалення.
Матеріали та методи. У межах систематичного огляду було проаналізовано 88 публікацій з наукових баз PubMed, Cochrane Library, Elsevier Clinical Key та ін., які висвітлюють сучасні дані щодо позасуглобових проявів РА, патофізіологічних механізмів, що лежать в їх основі, та актуальні підходи до лікування. Було застосовано критичний контент-аналіз джерел із дотриманням принципів доказової медицини.
Результати та їх обговорення. Хронічне запалення при РА визначає широкий спектр системних уражень. Встановлено суттєве підвищення ризику лімфом, інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ), остеопорозу, серцево-судинних ускладнень та когнітивного дефіциту. Зокрема, ризик серцево-судинної смерті зростає на 50–60%, а приблизно 60–80% осіб із РА мають ознаки легеневого ураження різного ступеня, серед яких ІЗЛ, з клінічної точки зору, посідає провідне місце. У 2–3 рази підвищується частота остеопоротичних переломів. Виявлено чіткий зв'язок між активністю запалення, рівнем цитокінів (TNF-α, IL-6, IL-1β) та глибокими ураженнями тканин-мішеней. Біологічна терапія демонструє потенціал одночасного контролю суглобових проявів і зниження системного ризику. Особливо вагомим є вплив запалення на центральну нервову систему – спостерігається зниження когнітивних функцій навіть у молодих пацієнтів із РА.
Висновки. Позасуглобові ускладнення є невід'ємною складовою клінічного фенотипу РА і визначають тяжкість перебігу хвороби. Їх своєчасне виявлення та адресний вплив на патогенетичні механізми дозволяють суттєво поліпшити прогноз і якість життя пацієнтів.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного запалення: патогенетичні механізми, клінічне значення та прогностичні ризики. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 72–97. DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06

Key words:

rheumatoid arthritis, extra-articular complications, systemic inflammation, cytokines, comorbidity, prognosis.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology
and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is not only a chronic inflammatory joint disease but also a systemic disorder accompanied by numerous extra-articular complications. The frequency, severity, and prognostic significance of these manifestations have generated growing interest in studying their underlying mechanisms and clinical consequences, particularly in the context of systemic inflammation as a common pathogenic foundation.

Purpose – to summarize current knowledge on extra-articular complications of rheumatoid arthritis as consequences of chronic systemic inflammation.

Materials and Methods. As part of a systematic review, 88 publications from scientific databases including PubMed, Cochrane Library, and Elsevier Clinical Key were analyzed. The review focused on contemporary data regarding extra-articular manifestations of RA, their underlying pathophysiological mechanisms, and current therapeutic approaches. A critical content analysis of the sources was conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine.

Results. Chronic inflammation in RA contributes to a wide range of systemic manifestations. A significantly increased risk of lymphomas, interstitial lung disease (ILD), osteoporosis, cardiovascular complications, and cognitive impairment has been established. Specifically, the risk of cardiovascular mortality increases by 50–60%, and approximately 60–80% of RA patients exhibit signs of pulmonary involvement of varying severity, with ILD being the most clinically significant. The incidence of osteoporotic fractures increases by 2–3 times. A clear association has been identified between inflammatory activity, cytokine levels (TNF-α, IL-6, IL-1β), and profound damage to target tissues. Biological therapies demonstrate the potential to control both articular symptoms and systemic risk. Of particular concern is the impact of inflammation on the central nervous system, as even young RA patients may experience cognitive decline.

Conclusions. Extra-articular complications are an integral part of the clinical phenotype of RA and significantly influence disease severity. Timely identification of these manifestations and targeted intervention in the underlying pathogenic mechanisms can substantially improve patient prognosis and quality of life.

For citation:

Hladkykh FV. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic inflammation: pathogenetic mechanisms, clinical significance, and prognostic risks. *Karazin Journal of Immunology.* 2025;8(1(15)):72–97. DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – це системне, хронічне, аутоімунне запальне захворювання, яке характеризується прогресуючим перебігом і має здатність уражати не лише суглобовий апарат, але й численні позасуглобові органи й системи. На відміну від початкових уявлень про РА як про локалізовану артропатію, сучасна наукова концепція визначає це захворювання як багатофакторну імуноопосередковану патологію, яка реалізується через складну взаємодію генетичних, епігенетичних, імунних та зовнішніх чинників [1, 2]. Клінічний спектр РА значно ширший за суглобові прояви та охоплює численні системні ускладнення, які суттєво впливають на прогноз, тривалість та якість життя пацієнтів.

Класичною ознакою РА є симетричне ураження дрібних суглобів кистей і стоп, що супроводжується болем, припухлістю, локальною гіперемією та типовою ранковою скутістю, тривалість якої перевищує 30 хв. З часом хронічний запальний процес призводить до гіперплазії синовіальної оболонки, формування паннуса, ерозії хряща й субхондральної кістки, що зумовлює деформації суглобів, утворення ревматоїдних вузликів і прогресивне обмеження функціональної здатності кінцівок [3]. У пізніх стадіях можливе формування фіброзно-деструктивних змін і анкілозів, що значно обмежують рухливість та призводять до інвалідизації.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic, autoimmune inflammatory disease characterized by a progressive course and the ability to affect not only the joints but also numerous extra-articular organs and systems. Contrary to the earlier view of RA as a localized arthropathy, the current scientific concept defines it as a multifactorial immune-mediated disorder resulting from a complex interplay of genetic, epigenetic, immune, and environmental factors [1, 2]. The clinical spectrum of RA extends well beyond joint manifestations and includes various systemic complications that significantly impact prognosis, life expectancy, and patients' quality of life.

A classic hallmark of RA is symmetrical involvement of the small joints of the hands and feet, accompanied by pain, swelling, local hyperemia, and characteristic morning stiffness lasting longer than 30 minutes. Over time, the chronic inflammatory process leads to synovial membrane hyperplasia, pannus formation, cartilage and subchondral bone erosion, resulting in joint deformities, the formation of rheumatoid nodules, and progressive functional limitations of the limbs [3]. In later stages, fibrotic-destructive changes and ankylosis may develop, significantly restricting mobility and leading to disability.

However, the pathophysiology of RA extends far beyond the musculoskeletal system. This systemic

Проте патофізіологія РА значно виходить за межі опорно-рухового апарату. Це системне захворювання часто супроводжується розвитком численних позасуглобових ускладнень, які зумовлені як прямим ураженням тканин і органів, так і вторинними ефектами системного запалення. До найпоширеніших ускладнень належать вторинний амілоїдоз, зумовлений тривалою активацією фази гострої відповіді; кардіоваскулярні порушення, серед яких домінують прискорений атерогенез, серцева недостатність, перикардит, ішемічна хвороба серця; інтерстиціальні ураження легень; васкуліти; а також нейропатії, нефропатії та ураження шкіри [1]. Крім того, важливим є високий ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, зокрема неходжкінських лімфом, асоційованих із тривалим запаленням та активацією імунної системи.

Особливої уваги потребують психосоціальні аспекти РА: висока поширеність тривожних і депресивних розладів, хронічна втома та погіршення когнітивних функцій. Ці прояви значною мірою зумовлені не лише біологічним впливом запалення на центральну нервову систему, а й психоемоційним навантаженням, пов'язаним із хронічним болем та функціональними обмеженнями. Все це формує багатовекторний тягар хвороби, який виходить за рамки суто клінічних оцінок.

Епідеміологічно РА демонструє відносно стабільну поширеність у глобальному масштабі – на рівні 0,5–1,0% у популяції Європи [4]. Хвороба має яскраво виражений гендерний дисбаланс – жінки хворіють приблизно вдвічі частіше, що пов'язано з комплексом ендокринних, генетичних та імунологічних чинників. Хоча найчастіше захворювання маніфестує після 50 років, його дебют можливий у будь-якому віці, включаючи підлітковий і молодий дорослий періоди [4].

Імунопатогенетичні механізми розвитку РА становлять складну взаємодію між клітинами вродженого та адаптивного імунітету. Ключовими є В-лімфоцити, Т-хелпери (особливо CD4+ Th1 та Th17), макрофаги, фібробластоподібні синовіоцити та остеокласти. У відповідь на тригери, що активують імунну відповідь, ці клітини формують стійке запальне мікрооточення в синовії, яке підтримується за рахунок цитокінів – інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини альфа (tumor necrosis factor-alpha – TNF-α), хемокінів, активних форми кисню (АФК – супероксид-аніон (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал (•OH) тощо) та матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases – MMPs) [2, 5].

Постійна взаємодія між клітинними та молекулярними компонентами призводить не лише до деструкції суглобів, але й сприяє формуванню позасуглобових уражень, які є наслідком системного запального каскаду. Особливу роль у цьому відіграють прозапальні цитокіни, які, потрапляючи в системний кровотік, впливають на віддалені органи-мішені, спричиняючи функціональні та морфологічні зміни. Так, IL-6 та TNF-α мають центральне значення в патогенезі вторинного амілоїдозу, стимулюючи гепатоцити до продукції сироваткового амілоїдного білка А, що відкладається у тканинах.

Водночас надмірна активність остеокластів, індукована лігандом рецептора активатора ядерного

disease is often associated with the development of numerous extra-articular complications, caused both by direct tissue and organ involvement and by secondary effects of systemic inflammation. The most common complications include secondary amyloidosis due to prolonged acute-phase response activation; cardiovascular disorders such as accelerated atherogenesis, heart failure, pericarditis, and ischemic heart disease; interstitial lung disease; vasculitis; as well as neuropathies, nephropathies, and skin involvement [1]. In addition, there is a markedly increased risk of lymphoproliferative disorders, particularly non-Hodgkin lymphomas, associated with chronic inflammation and immune system activation.

Psychosocial aspects of RA also warrant particular attention: a high prevalence of anxiety and depressive disorders, chronic fatigue, and cognitive impairment. These manifestations are largely due not only to the biological impact of inflammation on the central nervous system but also to the emotional burden of chronic pain and functional limitations. All of these factors contribute to a multifaceted disease burden that goes beyond purely clinical assessments.

From an epidemiological standpoint, RA maintains a relatively stable global prevalence-about 0.5–1.0% in the European population [4]. The disease displays a pronounced gender imbalance – women are affected approximately twice as often, a disparity attributed to a combination of endocrine, genetic, and immunological factors. Although RA most frequently manifests after the age of 50, its onset can occur at any age, including adolescence and early adulthood [4].

The immunopathogenetic mechanisms of RA involve a complex interaction between innate and adaptive immune cells. Key players include B lymphocytes, T-helper cells (especially CD4+ Th1 and Th17), macrophages, fibroblast-like synoviocytes, and osteoclasts. In response to immune-activating triggers, these cells create a sustained inflammatory microenvironment in the synovium, maintained by cytokines-interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), chemokines, reactive oxygen species (ROS-superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical (•OH), etc.), and matrix metalloproteinases (MMPs) [2, 5].

The ongoing interaction between cellular and molecular components leads not only to joint destruction but also promotes the development of extra-articular manifestations, which arise as a result of the systemic inflammatory cascade. Pro-inflammatory cytokines play a crucial role in this process: entering systemic circulation, they affect distant target organs, causing functional and morphological changes. IL-6 and TNF-α, for example, are central to the pathogenesis of secondary amyloidosis by stimulating hepatocytes to produce serum amyloid A protein, which accumulates in tissues.

Excessive osteoclast activity, induced by the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), contributes to the development of osteoporosis, while endothelial activation and vascular inflammation underlie the formation of rheumatoid vasculitis and accelerated atherosclerosis. Lung and heart involvement also have inflammatory origins and result from the same cytokines that drive joint destruction.

Given all of the above, it becomes evident that the extra-articular complications of RA are not isolated

фактора κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – RANKL), сприяє розвитку остеопорозу, а активація ендотелію та судинного запалення лежить в основі розвитку ревматоїдного васкуліту та прискореного атеросклерозу. Ураження легень і серця також мають запальне походження й формуються внаслідок дії тих самих цитокінів, що відіграють провідну роль у суглобовій деструкції.

З огляду на вищеописане, стає очевидним, що позасуглобові ускладнення при РА не є ізольованими проявами, а логічним продовженням системного запального процесу, керованого однаковими імунопатогенетичними механізмами. Вони суттєво впливають на прогноз, ступінь інвалідизації, ризик передчасної смерті та якість життя пацієнтів. Розуміння цих процесів є критичним для побудови ефективної стратегії лікування, профілактики ускладнень та оцінки прогностичних ризиків у пацієнтів із РА.

Мета роботи – узагальнити сучасні уявлення про позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного системного запалення.

phenomena but rather a logical extension of the systemic inflammatory process, governed by the same immunopathogenetic mechanisms. These complications significantly affect prognosis, disability level, risk of premature death, and overall quality of life. Understanding these processes is critical for developing effective treatment strategies, preventing complications, and assessing prognostic risks in patients with RA.

Objective – to summarize current concepts of extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic systemic inflammation.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою проведення комплексного огляду літератури, присвяченої позасуглобовим ускладненням РА, патогенетичним механізмам їх розвитку, клінічному значенню та прогностичним ризикам, було здійснено систематичний підбір наукових публікацій. Пошукову стратегію реалізовано з використанням платформ PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/). У межах цих джерел було відібрано публікації, в яких висвітлювались актуальні відомості про позасуглобові прояви РА, їх зв'язок із хронічним системним запаленням, а також патогенетичні ланки, що зумовлюють їх формування, з урахуванням сучасних досягнень імунології та ревматології.

Пошуковий процес складався з трьох етапів.

На першому етапі здійснювався пошук літературних джерел за ключовими словами: *rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, systemic inflammation, pathogenesis, immunopathology, autoimmune complications, cardiovascular risk, interstitial lung disease, amyloidosis, lymphoma, RA comorbidities, prognosis.* Для україномовних джерел використовували відповідні: *«ревматоїдний артрит», «позасуглобові прояви», «патогенез», «системне запалення», «лімфома», «амілоїдоз», «інтерстиціальне ураження легень», «серцево-судинний ризик»*.

На другому етапі здійснювалось вивчення анотацій та резюме статей з метою попереднього відбору. Виключались публікації, які не відповідали тематиці дослідження, мали обмежений опис методів, або не відповідали базовим принципам доказової медицини.

На третьому етапі проводився критичний аналіз повних текстів відібраних публікацій. Оцінювалась їх відповідність критеріям включення, а також релевантність результатів для теми огляду. До фінального списку включалися ті джерела, які демонстрували

MATERIALS AND METHODS

To conduct a comprehensive literature review dedicated to the extra-articular complications of rheumatoid arthritis (RA), the pathogenic mechanisms underlying their development, their clinical significance, and associated prognostic risks, a systematic selection of scientific publications was carried out. The search strategy was implemented using the platforms PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/), and Google Scholar (https://scholar.google.com/). Within these databases, publications were selected that provided up-to-date information on extra-articular manifestations of RA, their association with chronic systemic inflammation, and the pathogenic mechanisms driving their development, with consideration of current advances in immunology and rheumatology.

The search process consisted of three stages.

At the first stage, literature was searched using the following keywords: *rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, systemic inflammation, pathogenesis, immunopathology, autoimmune complications, cardiovascular risk, interstitial lung disease, amyloidosis, lymphoma, RA comorbidities, prognosis*. For Ukrainian-language sources, equivalent terms were used: *«ревматоїдний артрит», «позасуглобові прояви», «патогенез», «системне запалення», «лімфома», «амілоїдоз», «інтерстиціальне ураження легень», «серцево-судинний ризик»*.

At the second stage, abstracts and summaries of the articles were reviewed for preliminary selection. Publications that did not match the research topic, had limited methodological description, or did not adhere to basic principles of evidence-based medicine were excluded.

At the third stage, a critical analysis of the full texts of the selected publications was conducted. Their compliance with inclusion criteria was assessed, as well as the relevance of their findings to the topic of the review. The final list included sources demonstrating high

високу методологічну якість, містили достовірні клінічні або експериментальні дані, а також відповідали цілям дослідження.

Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі:

1) висвітлення сучасних відомостей щодо позасуглобових ускладнень РА, з особливим акцентом на патогенетичні механізми їх формування в умовах хронічного системного запалення;

2) відповідність досліджень ключовим принципам доказової медицини, включаючи чітко описану методологію, наявність статистичної обґрунтованості результатів і публікацію в рецензованих наукових журналах;

3) відкритий доступ до повного тексту статті, що дозволяє здійснити повноцінний аналіз змісту та забезпечити прозорість висновків.

Загалом для аналізу було відібрано близько 88 наукових джерел, включаючи клінічні дослідження, метааналізи, систематичні огляди, експериментальні роботи та міжнародні клінічні рекомендації, опубліковані переважно впродовж останніх 10 років, що відображає актуальний стан знань у галузі ревматології та імунопатології.

methodological quality, containing reliable clinical or experimental data, and aligned with the research objectives.

The inclusion criteria for publications selected for content analysis were as follows:

1) presentation of current information on the extra-articular complications of RA, with a particular emphasis on the pathogenic mechanisms underlying their development in the context of chronic systemic inflammation;

2) compliance with key principles of evidence-based medicine, including clearly described methodology, statistically substantiated results, and publication in peer-reviewed scientific journals;

3) open access to the full text of the article, enabling thorough content analysis and ensuring the transparency of conclusions.

In total, approximately 88 scientific sources were selected for analysis, including clinical studies, meta-analyses, systematic reviews, experimental research, and international clinical guidelines, published primarily over the past 10 years, reflecting the current state of knowledge in the fields of rheumatology and immunopathology.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

РА є найбільш поширеним хронічним аутоімунним запальним захворюванням суглобів, яке характеризується системним ураженням сполучної тканини з переважною локалізацією патологічного процесу в синовіальній оболонці. За даними епідеміологічних досліджень, РА вражає приблизно 24,5 млн осіб у всьому світі [6, 7], а щорічна захворюваність становить від 25 до 50 нових випадків на 100 тис. населення [8]. Це захворювання має суттєвий вплив не лише на якість життя пацієнтів, а й на загальний рівень смертності, зокрема через розвиток системних ускладнень, включаючи серцево-судинні захворювання, остеопороз та злоякісні новоутворення. Особливу увагу в сучасних дослідженнях привертає зв'язок між хронічним запаленням при РА та ризиком розвитку онкологічної патології.

Вплив РА на структуру онкологічної захворюваності

Хронічне імунозапальне середовище, характерне для перебігу РА, розглядається як значущий фактор канцерогенезу. Зокрема, встановлено, що пацієнти з РА мають у середньому приблизно вдвічі вищий ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, зокрема неходжкінської лімфоми, порівняно із загальною популяцією [9].

Патогенетичний механізм підвищеного онкогенного ризику при РА є багатофакторним і включає постійну антигенну стимуляцію імунної системи, активацію В-лімфоцитів, утворення ектопічної лімфоїдної тканини в уражених суглобах та системний дисбаланс цитокінів, зокрема надмірну продукцію TNF-α, IL-6 та IL-1β [10]. Крім того, значну роль відіграє генетична схильність, зокрема наявність алелів гена головного комплексу гістосумісності класу II DRB1 (human leukocyte antigen – DR beta 1 – HLA-DRB1) із так званим «спільним епітопом», які пов'язуються з більш тяжким перебігом захворювання та вищим ризиком розвитку злоякісних ускладнень.

RESULTS AND DISCUSSION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic autoimmune inflammatory joint disease, characterized by systemic involvement of connective tissue with a predominant localization of the pathological process in the synovial membrane. According to epidemiological studies, RA affects approximately 24.5 million people worldwide [6, 7], with an annual incidence ranging from 25 to 50 new cases per 100,000 population [8]. This disease significantly impacts not only patients' quality of life but also overall mortality, particularly due to the development of systemic complications, including cardiovascular diseases, osteoporosis, and malignancies. Recent research has placed increasing emphasis on the association between chronic inflammation in RA and the risk of developing cancer.

The impact of RA on the structure of oncological morbidity

Chronic immuno-inflammatory conditions characteristic of RA are considered a significant factor in carcinogenesis. Specifically, it has been established that patients with RA have, on average, approximately twice the risk of developing lymphoproliferative disorders, particularly non-Hodgkin lymphoma, compared to the general population [9].

The pathogenesis behind the increased oncogenic risk in RA is multifactorial. It involves persistent antigenic stimulation of the immune system, B-cell activation, formation of ectopic lymphoid tissue in affected joints, and systemic cytokine imbalance-most notably the overproduction of TNF-α, IL-6, and IL-1β [10]. Genetic predisposition also plays a critical role, especially the presence of HLA class II DRB1 alleles (human leukocyte antigen – DR beta 1 – HLA-DRB1) carrying the so-called «shared epitope», which are associated with more severe disease progression and a higher risk of malignancies.

Another crucial aspect is the treatment of RA, which includes immunosuppressive agents such as disease-

Інший важливий аспект стосується терапії РА, що включає імуносупресивні засоби, зокрема хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) та біологічні агенти, які спрямовані на контроль запального процесу шляхом модуляції імунної відповіді. Хоча ці препарати суттєво покращують прогноз захворювання, деякі з них, особливо у випадках тривалого застосування або у пацієнтів із високою активністю РА, можуть асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку лімфоми [11]. Слід зазначити, що саме пацієнти з недостатньо контрольованим перебігом захворювання, в яких зберігається висока активність запалення, мають найвищий рівень ризику виникнення лімфопроліферативних ускладнень [12].

Таким чином, сучасне уявлення про зв'язок між РА та розвитком лімфом базується на поєднанні трьох ключових чинників: постійної імунної активації, генетичної схильності та впливу терапевтичних агентів. У зв'язку з цим надзвичайно важливим є регулярний моніторинг активності хвороби, ретельна оцінка ризиків при виборі стратегії лікування, а також проведення онкоскринінгу серед пацієнтів із високим ризиком.

Результати епідеміологічних та когортних досліджень свідчать про те, що пацієнти з РА мають змінений онкологічний профіль у порівнянні із загальною популяцією. Зокрема, у цієї категорії хворих спостерігається підвищений ризик розвитку лімфом, раку легенів та раку шкіри, тоді як ризик виникнення колоректального раку та раку грудної залози, навпаки, може бути дещо зниженим [13, 14]. Така неоднозначна асоціація між РА та різними онкологічними нозологіями вказує на складну ймовірнісну природу взаємодії імунозапальних процесів, лікувальних стратегій та індивідуальних особливостей пацієнтів.

У цьому контексті проведений нами аналіз ґрунтувався на великомасштабній базі електронних медичних записів, що надало змогу здійснити всебічне систематичне дослідження ролі як патофізіологічних механізмів самого РА, так і наслідків фармакотерапії у формуванні онкологічних ризиків. Використання цього високодостовірного джерела даних забезпечило репрезентативність вибірки та дало змогу простежити довготривалі тенденції, що підсилює обґрунтованість отриманих результатів.

Узагальнюючи результати аналізу, можна зазначити, що наші висновки підтверджують раніше встановлену тенденцію до зростання частоти лімфопроліферативних захворювань серед пацієнтів з РА [12]. Водночас, значущим і клінічно важливим є виявлене підвищення ризику розвитку раку легенів та злоякісних новоутворень шкіри. Ці знахідки мають особливу вагу, з огляду на той факт, що саме ці типи раку демонструють чутливість до хронічного запального середовища, а також можуть бути опосередковано зумовлені факторами навколишнього середовища, такими як тютюнопаління чи ультрафіолетове опромінення, що часто поєднуються із клінічним перебігом РА.

Особливу увагу заслуговує спостереження щодо змін ризику розвитку раку грудної залози в динаміці часу. Було встановлено, що протягом першого року після встановлення діагнозу РА, ймовірність виявлення цього типу злоякісного новоутворення зростає – ризик є на 8% вищим порівняно із середньопопуляційним рівнем. Водночас, при довготривалому спостереженні, яке охоплювало період до 4000 днів, відmodifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents that aim to control inflammation by modulating immune responses. While these therapies significantly improve disease outcomes, some-particularly when used long-term or in patients with high RA activity-may be associated with an increased risk of lymphoma [11]. It is noteworthy that the highest risk of lymphoproliferative complications is observed in patients with poorly controlled disease activity, where chronic inflammation persists [12].

Thus, the current understanding of the link between RA and lymphoma development is based on the interplay of three key factors: chronic immune activation, genetic susceptibility, and the influence of therapeutic agents. This highlights the critical importance of regular disease activity monitoring, careful risk assessment in treatment strategy selection, and cancer screening in high risk patients.

Epidemiological and cohort studies demonstrate that RA patients exhibit an altered cancer profile compared to the general population. Specifically, this patient group is at increased risk for lymphomas, lung cancer, and skin cancers, while the risk of colorectal and breast cancer may be somewhat reduced [13, 14]. Such variable associations between RA and different oncologic diseases point to a complex and probabilistic interaction between immunoinflammatory processes, therapeutic interventions, and individual patient characteristics.

In this context, our analysis was based on a large-scale electronic medical records database, allowing for a comprehensive and systematic investigation into both the pathophysiological mechanisms of RA itself and the impact of pharmacotherapy on cancer risk development. This highly reliable data source ensured sample representativeness and enabled long-term trend analysis, reinforcing the validity of the findings.

Summarizing the analysis, our findings support previous observations of an increased incidence of lymphoproliferative diseases in RA patients [12]. Additionally, we found clinically significant elevated risks of lung cancer and cutaneous malignancies. These results are particularly important given that such cancers are known to be sensitive to chronic inflammatory environments and may also be influenced by environmental factors such as smoking or UV exposure, which often coexist with RA.

Of special interest is the observed change in breast cancer risk over time. It was found that during the first year following RA diagnosis, the likelihood of detecting this malignancy increased-by about 8% compared to the general population. However, over long-term follow-up (up to 4,000 days), a general reduction in breast cancer risk was observed, with a hazard ratio of 0.87 [15].

This paradoxical dynamic may be explained by heightened initial oncological vigilance in newly diagnosed RA patients, who undergo more frequent examinations due to increased medical attention and active monitoring, facilitating the detection of pre-existing but previously undiagnosed slow-growing tumors. Over time, with inflammation control and behavioral risk factor modification, the overall probability of certain cancers declines [6].

In conclusion, our findings not only confirm previous research trends but also emphasize the importance of long-term monitoring of cancer risks in RA patients, considering both disease stage and time since diag-

значається загальне зниження ризику раку грудної залози – коефіцієнт ризику становив 0,87 [15].

Ця парадоксальна динаміка може пояснюватися феноменом початкового підвищення онкологічної настороженості серед пацієнтів з нововстановленим діагнозом РА, які, у зв'язку з підвищеною медичною увагою та активним диспансерним спостереженням, частіше проходять обстеження, що сприяє виявленню вже існуючих, однак до того часу недіагностованих повільно прогресуючих пухлин. У подальшому, за рахунок контролю активності запалення та модифікації поведінкових факторів ризику, загальна ймовірність розвитку деяких онкологічних патологій знижується [6].

Таким чином, отримані дані не лише підтверджують результати попередніх досліджень, а й підкреслюють важливість тривалого моніторингу онкологічних ризиків у пацієнтів з РА, з урахуванням як стадії захворювання, так і періоду після встановлення діагнозу. Також це вказує на потребу у персоналізованих підходах до скринінгу та профілактики злоякісних новоутворень у цієї категорії хворих.

Системне запалення як мішень у профілактиці серцево-судинних захворювань у хворих на РА

За даними кількох метааналізів, ризик смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з РА підвищується на 50–60% порівняно з показниками загальної популяції [16, 17]. Цей зв'язок частково пояснюється впливом системного запалення, яке прискорює розвиток атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень. Водночас, традиційні чинники ризику – артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, надлишкова маса тіла та гіподинамія – залишаються важливими предикторами кардіоваскулярної патології та сукупно пояснюють до 50 % загального ризику ССЗ [18].

Таким чином, у пацієнтів із РА спостерігається поєднання запальних та метаболічних механізмів, які значно підвищують серцево-судинну загрозу. Це обґрунтовує необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення таких хворих із одночасним контролем активності захворювання та модифікацією серцево-судинного ризику.

У пацієнтів з активною формою РА спостерігається достовірно нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) порівняно з показниками, характерними для загальної популяції здорових осіб [19]. Зниження цих показників ліпідного спектра у хворих на РА не є ознакою кардіометаболічного благополуччя, а навпаки, свідчить про інтенсивність системного запалення, яке змінює метаболізм ліпідів, зокрема через підвищену активність цитокінів, що призводить до гіпокатаболізму та зменшення рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ. Призначення статинів у даної когорти пацієнтів має подвійну користь: з одного боку, сприяє нормалізації ліпідного профілю, з іншого – чинить протизапальну дію за рахунок зниження експресії прозапальних медіаторів, таких як TNF-α та IL-6 [16, 20]. Доведено, що така терапія асоціюється зі зменшенням активності захворювання, уповільненням прогресування атеросклеротичних змін та покращенням загального прогнозу.

nosis. This underscores the need for personalized approaches to cancer screening and prevention in this patient population.

Systemic Inflammation as a Target in the Prevention of Cardiovascular Diseases in Patients with Rheumatoid Arthritis

According to several meta-analyses, the risk of cardiovascular disease (CVD)-related mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) is increased by 50–60% compared to the general population [16, 17]. This association is partly explained by the impact of systemic inflammation, which accelerates the development of atherosclerosis and cardiovascular complications. At the same time, traditional risk factors-arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, excess body weight, and physical inactivity-remain important predictors of cardiovascular pathology and collectively account for up to 50% of the overall CVD risk [18].

Thus, patients with RA experience a combination of inflammatory and metabolic mechanisms that significantly increase cardiovascular risk. This justifies the need for a multidisciplinary approach to patient management, involving both disease activity control and cardiovascular risk modification.

Patients with active RA have significantly lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) compared to values typically seen in the general healthy population [19]. In RA patients, reductions in these lipid profile indicators are not a sign of cardiometabolic well-being but rather reflect the intensity of systemic inflammation. Inflammation alters lipid metabolism, particularly through increased cytokine activity, leading to hypocatabolism and decreased HDL-C and LDL-C levels. Statin therapy in this patient cohort provides dual benefits: on one hand, it helps normalize the lipid profile; on the other, it exerts anti-inflammatory effects by reducing the expression of proinflammatory mediators such as TNF-α and IL-6 [16, 20]. Such therapy has been shown to be associated with reduced disease activity, slowed progression of atherosclerotic changes, and improved overall prognosis.

Special attention should be paid to modifiable risk factors, with smoking being of particular importance. Smoking not only increases the risk of developing RA

Окрему увагу слід приділити модифікованим чинникам ризику, серед яких особливе значення має куріння. Куріння не лише підвищує ризик виникнення РА, але й асоціюється з вищими показниками активності запалення, що зумовлює більш тяжкий перебіг хвороби, гіршу відповідь на лікування та вищу частоту серцево-судинних ускладнень. Зокрема, нікотин та продукти його метаболізму активують імунні клітини, підвищують продукцію цитокінів, сприяють утворенню аутоантитіл і поглиблюють ендотеліальну дисфункцію.

У патофізіології РА ключову роль у підвищенні ризику атерогенезу відіграють хронічні запальні процеси, які не лише уражують суглоби, але й системно впливають на стан судинної стінки. Серед таких запальних маркерів особливу увагу привертає С-реактивний білок (СРБ), рівень якого достовірно корелює з активністю запалення та має значне прогностичне значення щодо ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [21]. Підвищення СРБ асоціюється з активацією ендотеліальних клітин, зростанням експресії молекул адгезії та залученням моноцитів, що ініціює формування атеросклеротичних бляшок.

Цитотоксичні Т-лімфоцити, а також широкий спектр циркулюючих прозапальних цитокінів – включаючи TNF-α, IL-1β та IL-6 – спричиняють хронічну активацію ендотелію, що призводить до підвищеної проникності судинної стінки, експресії судинних адгезивних молекул – молекула адгезії судинного ендотелію-1 (*vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1) та міжклітинна молекула адгезії-1 (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), агрегації лейкоцитів і тромбоцитів, і, зрештою, – до ендотеліального ушкодження [16, 22]. Варто наголосити, що навіть у пацієнтів із РА, які не мають традиційних факторів серцево-судинного ризику (гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія тощо), часто фіксується ендотеліальна дисфункція як один із ранніх проявів системного ураження. Проведені клінічні дослідження довели, що блокада TNF-α за допомогою біологічної терапії не лише зменшує клінічні прояви РА, але й покращує функціональний стан ендотелію, знижуючи вираженість судинного запалення [23].

РА має потенціал уражати практично всі структури серця. Патоморфологічні зміни охоплюють як мікросудинне русло, так і макросудини, а також міокард, перикард і клапанні структури. Хронічне системне запалення сприяє розвитку передчасного атеросклерозу, артеріальної жорсткості, стенозу коронарних артерій, кардіоміопатії, застійної серцевої недостатності, клапанних вад (переважно недостатності) та фібринозного перикардиту. Ці ураження істотно підвищують ризик серцево-судинної смертності серед хворих на РА [15].

У цьому контексті особливе значення набувають ранні діагностичні підходи та використання предикторів серцево-судинного ризику. До таких маркерів належать артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, а також оцінка функціонального стану ендотелію та жорсткості артеріальної стінки. Їх включення до індивідуалізованого клінічного моніторингу дозволяє значно покращити стратифікацію ризику, оптимізувати лікування та попередити розвиток тяжких ускладнень [16, 24].

Встановлений зв'язок між системним запаленням при РА та підвищеним ризиком розвитку ССЗ нині

but is also associated with higher levels of inflammatory activity, resulting in more severe disease, poorer treatment response, and a higher frequency of cardiovascular complications. Nicotine and its metabolites activate immune cells, increase cytokine production, promote autoantibody formation, and exacerbate endothelial dysfunction.

In the pathophysiology of RA, chronic inflammatory processes play a central role in increasing atherogenesis risk, affecting not only joints but also the vascular wall systemically. Among inflammatory markers, C-reactive protein (CRP) is especially notable; its level correlates significantly with inflammatory activity and has strong prognostic value for cardiovascular complications [21]. Elevated CRP is associated with endothelial cell activation, increased expression of adhesion molecules, and monocyte recruitment, initiating atherosclerotic plaque formation.

Cytotoxic T lymphocytes and a wide range of circulating proinflammatory cytokines-including TNF-α, IL-1β, and IL-6-contribute to chronic endothelial activation, leading to increased vascular permeability, expression of vascular adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1), leukocyte and platelet aggregation, and ultimately endothelial damage [16, 22]. It is important to note that even RA patients without traditional cardiovascular risk factors (such as hypertension, diabetes, or hyperlipidemia) frequently present with endothelial dysfunction as an early sign of systemic vascular involvement. Clinical studies have shown that TNF-α blockade with biological therapy not only reduces RA symptoms but also improves endothelial function and reduces vascular inflammation [23].

RA has the potential to affect virtually all cardiac structures. Pathological changes can involve both microvascular and macrovascular systems, as well as the myocardium, pericardium, and heart valves. Chronic systemic inflammation contributes to the development of premature atherosclerosis, arterial stiffness, coronary artery stenosis, cardiomyopathy, congestive heart failure, valvular defects (mainly insufficiency), and fibrinous pericarditis. These complications significantly increase cardiovascular mortality risk in RA patients [15].

In this context, early diagnostic approaches and cardiovascular risk predictors gain special importance. These include arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, as well as assessment of endothelial function and arterial stiffness. Including these markers in individualized clinical monitoring significantly improves risk stratification, optimizes treatment, and prevents serious complications [16, 24].

The established link between systemic inflammation in RA and increased CVD risk is currently the focus of intense clinical and scientific investigation. Accumulating evidence regarding the role of chronic systemic inflammation as a key pathogenic factor in atherogenesis has led to a shift in management strategies for RA patients. Increasing attention is being paid to therapeutic approaches that not only effectively control autoimmune activity but also reduce cardiovascular risk. In this context, the concept of an integrated treatment approach is gaining prominence, targeting common pathophysiological pathways shared by both chronic inflammation in RA and atherosclerosis-the underlying morphological substrate of CVD.

Modern biomedical science proposes a promising direction-identifying and targeting molecular pathways

є предметом інтенсивного вивчення в клінічній і науковій практиці. Накопичення доказів щодо ролі хронічного системного запалення як одного з ключових патогенетичних чинників атерогенезу призвело до переосмислення стратегії ведення пацієнтів із РА. Все більше уваги приділяється пошуку терапевтичних підходів, які б не лише ефективно контролювали активність аутоімунного процесу, але й одночасно знижували кардіоваскулярний ризик. У цьому контексті особливої значущості набуває концепція інтегрованого підходу до лікування, який передбачає вплив на спільні патофізіологічні ланки, притаманні як хронічному запаленню при РА, так і атеросклерозу, що, у свою чергу, є головною морфологічною основою ССЗ.

Сучасна біомедична наука висуває перспективний напрямок – ідентифікацію та таргетну модуляцію молекулярних мішеней, які беруть участь у загальних запальних каскадах, притаманних обом патологіям. Встановлено, що прозапальні цитокіни, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію, а також метаболічні порушення – це ключові механізми, які одночасно беруть участь у прогресуванні як РА, так і ССЗ. Таким чином, вивчення нових або вже існуючих фармакологічних агентів з плейотропною дією, які можуть модулювати ці механізми, відкриває нові можливості для створення мультифункціональних лікарських засобів із потенційним кардіопротекторним ефектом у пацієнтів із РА. Важливо підкреслити, що саме з огляду на високий рівень захворюваності та смертності від ССЗ у хворих на РА, така стратегія має надзвичайно важливе клінічне значення та повинна розглядатися як пріоритетна в сучасній ревматологічній практиці.

У цьому контексті результати низки клінічних досліджень останніх років стали ключовим підтвердженням доцільності пошуку й впровадження медикаментозних засобів, які можуть одночасно чинити вплив на патогенез РА та запобігати ускладненням з боку серцево-судинної системи. Було доведено, що певні препарати, які традиційно використовуються в терапії РА, виявляють також позитивні впливи на показники кардіоваскулярного здоров'я, зокрема через антизапальні, антиоксидантні, ендотелій-протекторні та антиатерогенні властивості. Ці плейотропні ефекти набувають особливої ваги в умовах необхідності модифікації кардіометаболічного профілю пацієнтів з хронічною аутоімунною патологією.

Крім того, наукові розробки у сфері молекулярної фармакології активно зосереджуються на вивченні нових молекул, здатних модулювати як запальні, так і метаболічні шляхи, що беруть участь у розвитку системного запалення та атеросклерозу. З огляду на це, особливу зацікавленість викликають препарати, що поєднують протизапальну активність із здатністю до зниження оксидативного стресу, покращення функціонального стану ендотелію судин та інгібування процесів тромбозу. У майбутньому саме такі засоби можуть лягти в основу персоналізованої фармакотерапії пацієнтів із РА, орієнтованої на досягнення стійкого контролю як над аутоімунним запаленням, так і над факторами серцево-судинного ризику [25]. Низка сучасних фармакологічних засобів, що використовуються при РА, продемонструвала здатність позитивно впливати на серцево-судинний прогноз завдяки своїм плейотропним ефектам (табл. 1).

involved in common inflammatory cascades of both conditions. Proinflammatory cytokines, oxidative stress, endothelial dysfunction, and metabolic disturbances are key mechanisms contributing to the progression of both RA and CVD. Therefore, research into new or existing pharmacological agents with pleiotropic effects that can modulate these mechanisms opens new opportunities for the development of multifunctional drugs with potential cardioprotective effects in RA patients. It is essential to emphasize that, given the high morbidity and mortality rates from CVD in RA patients, this strategy holds immense clinical importance and should be considered a priority in modern rheumatology.

In this context, results from a number of recent clinical studies provide key evidence supporting the search for and implementation of pharmacological agents that can simultaneously impact RA pathogenesis and prevent cardiovascular complications. It has been shown that certain drugs traditionally used in RA therapy also exert beneficial effects on cardiovascular health, particularly through anti-inflammatory, antioxidant, endothelial-protective, and antiatherogenic properties. These pleiotropic effects are especially important when there is a need to modify the cardiometabolic profile in patients with chronic autoimmune conditions.

Furthermore, research in molecular pharmacology is actively focused on exploring new molecules capable of modulating both inflammatory and metabolic pathways involved in systemic inflammation and atherosclerosis. Accordingly, particular interest lies in drugs that combine anti-inflammatory properties with the ability to reduce oxidative stress, improve vascular endothelial function, and inhibit thrombosis. In the future, such agents may form the foundation of personalized pharmacotherapy for RA patients, aiming to achieve sustainable control of both autoimmune inflammation and cardiovascular risk factors [25]. Several modern pharmacological agents used in RA treatment have demonstrated the ability to positively influence cardiovascular outcomes due to their pleiotropic effects (see Table 1).

Таблиця 1. Нещодавні клінічні дослідження терапевтичних підходів при РА, спрямованих на зниження серцево-судинного ризику [25]
Table 1. Recent Clinical Studies on Therapeutic Approaches in RA Aimed at Reducing Cardiovascular Risk [25]

Лікарський засіб / Drug	Можливий механізм дії/ Possible Mechanism of Action
Статини [26] Statins [26]	Знижують рівень загального холестерину, ЛПНЩ, зменшують прогресування атеросклерозу та формування бляшок у сонних артеріях; мають також помірний протизапальний ефект
	Lower total cholesterol and LDL levels; slow the progression of atherosclerosis and plaque formation in carotid arteries; also exhibit a moderate anti-inflammatory effect.
Метотрексат [27] Methotrexate [27]	Пригнічує активність дигідрофолатредуктази, що знижує проліферацію імунних клітин, активність захворювання та, відповідно, запалення судинної стінки
	Inhibits dihydrofolate reductase activity, reducing immune cell proliferation, disease activity, and consequently inflammation of the vascular wall.
Гідроксихлорохін [28] Hydroxychloroquine [28]	Виявляє антиагрегантні властивості, стабілізує судинний ендотелій, знижує ризик тромбоутворення та мікросудинних ускладнень
	Exhibits antiplatelet properties, stabilizes the vascular endothelium, and reduces the risk of thrombosis and microvascular complications.
Ресвератрол [29] Resveratrol [29]	Має потужну антиоксидантну та протизапальну дію; знижує рівень прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу при РА
	Possesses strong antioxidant and anti-inflammatory effects; reduces levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in RA.
Метформін, фенформін [30] Metformin, Phenformin [30]	Активують шлях AMP-залежної протеїнкінази (AMP-activated protein kinase – AMPK), зменшують системне запалення, покращують ліпідний та вуглеводний обмін
	Activate the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, reduce systemic inflammation, and improve lipid and carbohydrate metabolism.
Маврилімумаб [31] Mavrilimumab [31]	Блокує α-ланцюг рецептора до гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору (GM-CSF), що призводить до зменшення активації лейкоцитів і модуляції імунної відповіді
	Blocks the α-chain of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor (GM-CSF), leading to decreased leukocyte activation and modulation of immune response.

Таким чином, інтегрований підхід до лікування пацієнтів з РА із урахуванням системного запалення як мішені для профілактики ССЗ є ключовим чинником у покращенні прогнозу та зниженні смертності в цій популяції. Подальше вивчення механізмів спільного патогенезу РА та ССЗ, а також розвиток препаратів із таргетною дією на запальні та метаболічні шляхи, залишаються пріоритетними напрямками сучасної ревматології.

Thus, an integrated approach to the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA), which considers systemic inflammation as a target for cardiovascular disease (CVD) prevention, is a key factor in improving prognosis and reducing mortality in this population. Further investigation of the shared pathogenic mechanisms between RA and CVD, as well as the development of drugs that specifically target inflammatory and metabolic pathways, remain top priorities in contemporary rheumatology.

Інтерстиціальне ураження легень – тяжкий позасуглобовий прояв РА

Серед позасуглобових уражень при РА захворювання легень займають особливе місце через високу частоту виникнення та значний вплив на прогноз і тривалість життя пацієнтів. Одним із найбільш тяжких респіраторних ускладнень при РА є інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), яке виявляється як у клінічно маніфестній, так і в субклінічній формі. Відомо, що приблизно 60–80% осіб із РА мають ознаки легеневого ураження різного ступеня [25, 32, 33], серед яких ІЗЛ посідає провідне місце з точки зору клінічної вагомості.

Наразі клінічно встановленими факторами ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із РА вважаються низка демографічних, поведінкових і захворювання-специфічних характеристик, достовірно пов'язаних з підвищеною ймовірністю ураження легеневої тканини. Дані численних епідеміологічних досліджень та проспективних когорт свідчать, що вік пацієнтів відіграє провідну роль: особи віком понад 60 років мають суттєво вищу частоту виявлення ІЗЛ порівняно

Interstitial Lung Disease – A Severe Extra-Articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis

Among the extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), lung diseases hold a special place due to their high prevalence and significant impact on prognosis and patient survival. One of the most severe respiratory complications of RA is interstitial lung disease (ILD), which can present both clinically and subclinically. It is known that approximately 60–80% of individuals with RA exhibit signs of lung involvement to varying degrees [25, 32, 33], with ILD being the l eading cause of clinical significance.

Currently, clinically established risk factors for ILD development in RA patients include a number of demographic, behavioral, and disease-specific characteristics that are reliably associated with an increased likelihood of lung tissue involvement. Data from numerous epidemiological studies and prospective cohorts indicate that patient age plays a key role: individuals over 60 years old have a significantly higher frequency of ILD detection compared to younger patients, likely due to both the

з молодшими пацієнтами, що, ймовірно, пов'язано як з тривалістю аутоімунного процесу, так і з віковими змінами у тканинах-мішенях. Окрім віку, важливим демографічним предиктором є чоловіча стать, яка асоціюється з більш частим перебігом РА з ураженням легенів, хоча загальна поширеність самого РА значно вища серед жінок. Така особливість, як припускається, пов'язана з відмінностями у гормональній регуляції імунної відповіді та ендогенному рівні статевих стероїдів, що впливають на експресію запальних медіаторів [33–37].

Не менш значущим клінічним фактором ризику є куріння тютюну, яке визнано не лише тригером розвитку РА, але й окремим фактором, що сприяє розвитку легеневого фіброзу. Куріння підвищує цитрулінування білків у легеневій тканині, що, у свою чергу, стимулює утворення АСРА (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*) – одного з основних імунологічних маркерів РА. Доведено, що активне куріння значно збільшує ризик виникнення ІЗЛ у пацієнтів з РА, причому навіть після відмови від шкідливої звички, негативний вплив може зберігатися протягом років [34–37].

Серед клінічних характеристик самого РА одним із найвагоміших чинників вважається тривалість захворювання. Чим довший анамнез РА, тим вища ймовірність формування позасуглобових уражень, зокрема хронічного фіброзу легень, що, ймовірно, пов'язано з тривалим системним запаленням і кумулятивним медикаментозним навантаженням [38]. Також встановлено чітку асоціацію між високими титрами АСРА та розвитком ІЗЛ, що зумовлено участю цих аутоантитіл у формуванні імунних комплексів у легеневій паренхімі. Високі концентрації АСРА розглядаються як серологічний маркер не лише більш тяжкого перебігу РА, а й ураження дихальної системи, подібно до ревматоїдного васкуліту. Аналогічна залежність спостерігається й щодо ревматоїдного фактора (РФ), який, як і АСРА, має пряму кореляцію з ризиком розвитку інтерстиціальних змін у легенях [34–36].

Запальні показники загального характеру, такі як підвищена швидкість осідання еритроцитів, відображають активність системного запального процесу та також є предиктором ІЗЛ. У численних дослідженнях було продемонстровано, що пацієнти з підвищеним рівнем ШОЕ мають вищу частоту легеневих уражень, що, вірогідно, пов'язано з активацією імунної системи в межах легеневої мікроциркуляції [35–37]. Окремої уваги заслуговують ревматоїдні вузлики – типове позасуглобове проявлення РА, яке зазвичай асоціюється з високим титром аутоантитіл. Їхня наявність корелює із системною аутоімунною активністю, включаючи можливе залучення легеневої тканини до патологічного процесу.

Додатковим клінічним предиктором вважається загальний рівень активності РА. Згідно з даними когортного спостереження, пацієнти з помірною або високою активністю суглобового синдрому мають підвищену ймовірність виявлення ІЗЛ, що ще раз підкреслює тісний взаємозв'язок між системним запаленням і розвитком фібротичних уражень легень [39]. Крім того, встановлено, що застосування преднізолону, особливо у тривалому режимі, може асоціюватися як із модифікацією ризику фіброзу, так і з потенційним внеском у ремоделювання легеневої тканини [33, 35, 40]. Хоча глюкокортикоїди здатні тимчасово знижувати запальну активність, вони не запобігають

duration of the autoimmune process and age-related changes in target tissues. Besides age, male sex is an important demographic predictor associated with a more frequent course of RA with lung involvement, although the overall prevalence of RA is much higher in women. This feature is believed to be related to differences in hormonal regulation of the immune response and endogenous levels of sex steroids, which influence the expression of inflammatory mediators [33–37].

Another significant clinical risk factor is tobacco smoking, recognized not only as a trigger for RA development but also as an independent factor promoting lung fibrosis. Smoking increases protein citrullination in lung tissue, which in turn stimulates the formation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA) – one of the main immunological markers of RA. It has been demonstrated that active smoking significantly increases the risk of ILD in RA patients, and even after cessation, the harmful effects can persist for years [34–37].

Among the clinical characteristics of RA itself, disease duration is one of the most important factors. The longer the RA history, the higher the probability of developing extra-articular manifestations, particularly chronic lung fibrosis, likely related to prolonged systemic inflammation and cumulative medication exposure [38]. A clear association has also been established between high ACPA titers and the development of ILD, which is due to the involvement of these autoantibodies in forming immune complexes in the lung parenchyma. High ACPA levels are considered a serological marker not only of more severe RA but also of respiratory system involvement, similar to rheumatoid vasculitis. A similar correlation is observed with rheumatoid factor (RF), which, like ACPA, directly correlates with the risk of developing interstitial lung changes [34–36].

General inflammatory markers, such as elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), reflect the activity of systemic inflammation and are also predictors of ILD. Numerous studies have shown that patients with elevated ESR have a higher frequency of lung involvement, likely linked to immune system activation within the pulmonary microcirculation [35–37]. Rheumatoid nodules-typical extra-articular manifestations of RA usually associated with high autoantibody titers-also deserve special attention. Their presence correlates with systemic autoimmune activity, including possible involvement of lung tissue in the pathological process.

Another clinical predictor is the overall RA disease activity. According to cohort data, patients with moderate to high joint disease activity have an increased likelihood of ILD detection, emphasizing the close link between systemic inflammation and the development of fibrotic lung lesions [39]. Moreover, the use of prednisolone, especially long-term, may be associated both with modifying the risk of fibrosis and potentially contributing to pulmonary tissue remodeling [33, 35, 40]. Although glucocorticoids can temporarily reduce inflammatory activity, they do not prevent fibrosis progression in RA-ILD patients and thus cannot be considered a preventive measure in this context.

Overall, the clinical risk factors for ILD development in RA are multifactorial and interdependent. Their comprehensive assessment should be an integral part of managing RA patients, especially those in high-risk groups, to enable early diagnosis and prevent severe respiratory complications. Considering these factors

прогресуванню фіброзу при РА-ІЗЛ у всіх пацієнтів і тому не можуть розглядатися як профілактичний засіб у цьому контексті.

Загалом, клінічні фактори ризику розвитку ІЗЛ при РА є багатокомпонентними та взаємозалежними. Їх комплексна оцінка повинна бути невід'ємною частиною ведення пацієнтів з РА, особливо в групах високого ризику, з метою ранньої діагностики та запобігання тяжким ускладненням дихальної системи. Урахування цих чинників дозволяє персоналізувати підхід до спостереження та своєчасно застосовувати методи візуалізації або функціональної оцінки легень.

Незважаючи на те, що РА може залучати різні структури дихальної системи – включаючи дрібні бронхи, плевру, судини та легеневу паренхіму – саме остання асоціюється з найбільш вираженим підвищенням ризику ускладнень та смертності [41]. ІЗЛ зумовлює до 20% усіх летальних випадків при РА, що свідчить про її патогенетичну значущість та необхідність своєчасної діагностики [32]. При цьому дані свідчать, що клінічно значущі симптоми, такі як прогресуюча задишка при фізичному навантаженні та непродуктивний кашель, виявляються лише у 10% хворих з морфологічно підтвердженим ІЗЛ, що створює підґрунтя для недооцінки патології [42].

З патогенетичної точки зору ключову роль у розвитку ІЗЛ при РА відіграють медіатори імунної відповіді, включаючи прозапальні цитокіни, хемокіни та фактори росту. Ці біологічно активні речовини активують фібробластоподібні синовіоцити, стимулюючи проліферацію, секрецію матриксних білків та експресію тканинних інгібіторів металопротеїназ. Результатом цього є надлишкове накопичення позаклітинного матриксу та ремоделювання паренхіми, що з часом призводить до незворотного фіброзу [43, 44]. Імунозапальне мікросередовище, яке формується у легенях, за своєю структурою нагадує хронічну активну синовію при РА, що свідчить про єдину патогенетичну платформу цих уражень.

Зважаючи на гетерогенність клінічних проявів та варіабельність морфотипів ураження, наразі не існує стандартизованих протоколів лікування РА-ІЗЛ. Підходи до терапії базуються на оцінці ступеня активності РА, темпів прогресування фіброзу та потенційної реакції на імуносупресивну терапію. У контексті цього особливо актуальним є подальше проведення багатоцентрових досліджень, метою яких є верифікація оптимальних стратегій скринінгу та терапії [25, 45].

Отже, ІЗЛ у пацієнтів з РА є серйозною клінічною проблемою, яка потребує високої діагностичної настороженості, регулярного моніторингу та міждисциплінарного підходу до ведення. З урахуванням її значного впливу на якість життя та виживаність пацієнтів, раннє виявлення та таргетна терапія залишаються пріоритетами у сучасній ревматологічній практиці.

allows for a personalized approach to monitoring and timely use of imaging or pulmonary function assessment methods.

Although RA can affect various structures of the respiratory system-including small bronchi, pleura, vessels, and lung parenchyma-the latter is associated with the most pronounced increase in the risk of complications and mortality [41]. ILD accounts for up to 20% of all deaths in RA patients, highlighting its pathogenetic importance and the necessity of timely diagnosis [32]. Clinical symptoms of significance-such as progressive exertional dyspnea and nonproductive cough-are found in only about 10% of patients with morphologically confirmed ILD, which contributes to underestimation of the pathology [42].

From a pathogenetic perspective, key mediators in ILD development in RA are immune response mediators, including pro-inflammatory cytokines, chemokines, and growth factors. These biologically active substances activate fibroblast-like synoviocytes, stimulating proliferation, secretion of matrix proteins, and expression of tissue inhibitors of metalloproteinases. The result is excessive accumulation of extracellular matrix and parenchymal remodeling, ultimately leading to irreversible fibrosis [43, 44]. The immunoinflammatory microenvironment formed in the lungs structurally resembles chronic active synovitis in RA, indicating a common pathogenetic platform for these lesions.

Given the heterogeneity of clinical manifestations and variability of morphotypes, there are currently no standardized treatment protocols for RA-ILD. Therapeutic approaches are based on assessment of RA activity, fibrosis progression rate, and potential response to immunosuppressive therapy. In this context, further multicenter studies aimed at verifying optimal screening and treatment strategies are particularly relevant [25, 45].

Thus, ILD in RA patients is a serious clinical problem requiring high diagnostic vigilance, regular monitoring, and an interdisciplinary management approach. Considering its significant impact on quality of life and survival, early detection and targeted therapy remain priorities in modern rheumatologic practice.

Системне ураження кісткової тканини при РА: від остеопорозу до ноципластичного болю

Остеопороз (ОП) є одним із найбільш поширених та клінічно значущих позасуглобових ускладнень РА, що привертає значну увагу як дослідників, так і практичних лікарів. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, частота розвитку ОП серед пацієнтів із РА майже вдвічі перевищує аналогічні показники у загальній популяції, що підтверджено

Systemic Bone Tissue Involvement in RA: From Osteoporosis to Nociplastic Pain

Osteoporosis (OP) is one of the most common and clinically significant extra-articular complications of rheumatoid arthritis (RA), attracting considerable attention from both researchers and clinicians. Epidemiological studies show that the prevalence of OP among RA patients is nearly twice that of the general population, as confirmed by multiple sources [46–50]. Such a high

низкою джерел [46–50]. Така висока поширеність ОП при РА зумовлює необхідність глибокого розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі цього ускладнення, для формування ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій.

ОП визначається як системне захворювання скелета, для якого характерне прогресивне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та порушення мікроархітектури кістки, що призводить до її підвищеної крихкості та ризику переломів навіть при незначному механічному навантаженні [51]. У пацієнтів із РА механізми остеопенії та остеопоротичних змін мають комплексний характер і пов'язані не лише з вторинними факторами, такими як медикаментозна терапія чи вікові зміни, але й безпосередньо з патогенезом самого аутоімунного процесу. Системне хронічне запалення, наявність циркулюючих аутоантитіл і підвищений рівень прозапальних цитокінів, зокрема IL-1, IL-6 та TNF-α, сприяють активації остеокластогенезу та інгібують остеобластичну активність, що врешті-решт призводить до домінування процесів резорбції над формуванням кісткової тканини [46, 48, 52].

Крім того, запальний процес у РА має системний характер, що впливає на обмін кальцію, фосфору та вітаміну D, порушуючи загальний метаболізм кісткової тканини. Під впливом прозапальних медіаторів активується сигнальний шлях RANK/RANKL/OPG. Сигнальна система RANK/RANKL/OPG є центральним регулятором остеокластогенезу та рівноваги між резорбцією й формуванням кісткової тканини. Дисбаланс у цьому шляху відіграє вирішальну роль у патогенезі остеопорозу, зокрема вторинного, асоційованого з РА.

1. RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*) – рецептор активатора ядерного фактора кВ, розташований на поверхні остеокластів та їхніх прекурсорів. Його активація є необхідною умовою для диференціації, активації та пролонгованої життєздатності остеокластів.

2. RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) – ліганд до рецептора RANK, який експресується остеобластами, остеоцитами, фібробластами синовіальної оболонки та активованими Т-лімфоцитами. У присутності прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-1 та IL-6, експресія RANKL суттєво зростає. Його зв'язування з RANK активує остеокластогенез і, відповідно, посилює резорбцію кісткової тканини.

3. OPG (*osteoprotegerin*) – остеопротегерин, який виступає як природний інгібітор RANKL. Це розчинний глікопротеїн, секретований остеобластами та іншими клітинами. OPG зв'язується з RANKL, перешкоджаючи його взаємодії з RANK, тим самим гальмуючи диференціацію та активацію остеокластів.

У нормальних фізіологічних умовах між RANKL та OPG підтримується динамічна рівновага, яка забезпечує стабільний стан кісткового ремоделювання. Однак при хронічному запаленні, як у випадку з РА, співвідношення RANKL/OPG зміщується в бік переваги RANKL, що зумовлює гіперактивацію остеокластів, прогресуючу резорбцію кісткової тканини та розвиток системного остеопорозу.

Надмірна активація цього сигнального каскаду в умовах РА є також ключовим механізмом локального остеолізу, ерозій кісткових структур у суглобах та втрати МЩКТ [53].

prevalence of OP in RA necessitates a deep understanding of the pathophysiological mechanisms underlying this complication to develop effective preventive and therapeutic strategies.

OP is defined as a systemic skeletal disease characterized by progressive loss of bone mineral density (BMD) and disruption of bone microarchitecture, leading to increased fragility and fracture risk even under minimal mechanical stress [51]. In RA patients, mechanisms of osteopenia and osteoporotic changes are complex and relate not only to secondary factors such as medication or aging but also directly to the pathogenesis of the autoimmune process itself. Systemic chronic inflammation, circulating autoantibodies, and elevated levels of proinflammatory cytokines-especially IL-1, IL-6, and TNF-α-promote osteoclastogenesis and inhibit osteoblast activity, resulting in a predominance of bone resorption over formation [46, 48, 52].

Furthermore, the inflammatory process in RA is systemic and affects calcium, phosphorus, and vitamin D metabolism, disrupting overall bone metabolism. Proinflammatory mediators activate the RANK/RANKL/OPG signaling pathway. This pathway is the central regulator of osteoclastogenesis and the balance between bone resorption and formation. Dysregulation of this pathway plays a crucial role in the pathogenesis of osteoporosis, particularly secondary osteoporosis associated with RA.

1. RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*) – a receptor located on osteoclasts and their precursors. Its activation is essential for differentiation, activation, and prolonged survival of osteoclasts.

2. RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) – a ligand for RANK expressed by osteoblasts, osteocytes, synovial fibroblasts, and activated T-lymphocytes. In the presence of proinflammatory cytokines such as TNF-α, IL-1, and IL-6, RANKL expression significantly increases. Binding of RANKL to RANK activates osteoclastogenesis, thereby enhancing bone resorption.

3. OPG (*osteoprotegerin*) – a natural inhibitor of RANKL. It is a soluble glycoprotein secreted by osteoblasts and other cells. OPG binds RANKL, preventing its interaction with RANK, thus inhibiting osteoclast differentiation and activation.

Under normal physiological conditions, a dynamic balance between RANKL and OPG is maintained, ensuring stable bone remodeling. However, in chronic inflammation, such as RA, the RANKL/OPG ratio shifts in favor of RANKL, leading to hyperactivation of osteoclasts, progressive bone resorption, and systemic osteoporosis development.

Excessive activation of this signaling cascade in RA is also a key mechanism of local osteolysis, bone erosions in joints, and BMD loss [53].

Additional factors contributing to OP development in RA patients include disease duration and activity, female sex (especially postmenopausal), vitamin D

До факторів, що додатково сприяють розвитку ОП у хворих на РА, належать тривалість та активність захворювання, жіноча стать (особливо в постменопаузальному періоді), дефіцит вітаміну D, похилий вік, обмеження фізичної активності через больовий синдром та функціональні обмеження, а також тривале застосування глюкокортикостероїдів та DMARDs [49, 54].

Остеопоротичні переломи, особливо хребцеві та проксимального відділу стегнової кістки, мають високу клінічну значущість. Згідно з даними Національного інституту здоров'я США, такі переломи становлять до третини випадків смерті, асоційованих із РА, що демонструє серйозність проблеми [55]. Крім безпосереднього ризику летального наслідку, переломи значно погіршують якість життя пацієнтів, спричиняючи біль, втрату мобільності, обмеження у повсякденній діяльності, тривалу залежність від сторонньої допомоги, а також зумовлюють розвиток ускладнень, таких як пролежні, тромбози та респіраторні інфекції [46, 56, 57].

Особливу клінічну увагу заслуговують переломи тіл хребців, які часто залишаються недіагностованими через відсутність виражених симптомів на ранніх стадіях. Проте вони ведуть до розвитку стійкого больового синдрому, деформацій хребта (кіфоз), зменшення зросту, порушення функції дихання через зменшення об'єму грудної клітки та значного погіршення функціонального статусу пацієнта [47, 58]. Урахування цих аспектів є необхідним при формуванні персоналізованої стратегії ведення пацієнтів із РА та ОП.

Таким чином, остеопороз, як одне з найпоширеніших і найбільш клінічно значущих позасуглобових ускладнень РА, відіграє ключову роль у зниженні функціонального потенціалу пацієнтів і зумовлює значну частку їхньої інвалідизації. Водночас, окрім системних порушень мінерального обміну та втрати кісткової маси, у пацієнтів із РА можуть розвиватися рідкісні, але надзвичайно складні у клінічному веденні форми деструктивного ураження опорно-рухового апарату, серед яких особливу увагу привертає нейропатична артропатія, більш відома як артропатія Шарко. Цей варіант ускладненого перебігу РА поєднує імунозапальні, нейродегенеративні та васкулярні механізми, що призводять до тяжкого деструктивного ураження суглобів із втратами іннервації, контрольованого навантаження та архітектурної цілісності суглобової поверхні. Саме поєднання аутоімунного запалення та нейросенсорного дефіциту створює умови для формування клінічно неспецифічного, діагностично складного фенотипу артропатії, який потребує окремого міждисциплінарного розгляду.

РА, ускладнений розвитком артропатії Шарко (нейропатичний остеоартрит), є клінічно рідкісним, однак надзвичайно складним для діагностики й лікування варіантом перебігу аутоімунного захворювання. Хоча випадки поєднання РА із артропатією Шарко спостерігаються порівняно нечасто, їх значущість не може бути недооцінена. Патологічний процес, що лежить в основі цієї форми ураження, зумовлений переважно нейросенсорною втратою, яка порушує больову та пропріоцептивну іннервацію суглобів, сприяючи неконтрольованому механічному навантаженню, мікротравматизації та, як наслідок, деструкції опорно-рухового апарату [59].

deficiency, advanced age, limited physical activity due to pain and functional impairment, and prolonged use of glucocorticoids and DMARDs [49, 54].

Osteoporotic fractures, particularly vertebral and proximal femoral fractures, have high clinical significance. According to the US National Institutes of Health, such fractures account for up to one-third of deaths associated with RA, underscoring the problem's severity [55]. Beyond the direct risk of fatality, fractures greatly impair patients' quality of life by causing pain, loss of mobility, limitations in daily activities, prolonged dependence on caregivers, and complications such as pressure ulcers, thromboses, and respiratory infections [46, 56, 57].

Particular clinical attention is warranted for vertebral body fractures, which often remain undiagnosed due to lack of prominent early symptoms. Nevertheless, they lead to chronic pain syndrome, spinal deformities (kyphosis), height reduction, impaired respiratory function due to decreased thoracic volume, and significant deterioration in functional status [47, 58]. Consideration of these aspects is essential when developing personalized management strategies for RA patients with OP.

Thus, osteoporosis, as one of the most common and clinically relevant extra-articular complications of RA, plays a key role in reducing patients' functional potential and contributes significantly to their disability. At the same time, beyond systemic mineral metabolism disturbances and bone mass loss, RA patients may develop rare but clinically challenging forms of destructive musculoskeletal involvement. Of particular interest is neuropathic arthropathy, better known as Charcot arthropathy. This complicated RA variant combines immunoinflammatory, neurodegenerative, and vascular mechanisms, resulting in severe joint destruction with loss of innervation, controlled loading, and architectural integrity of the joint surface. The combination of autoimmune inflammation and neurosensory deficit creates conditions for a clinically nonspecific, diagnostically difficult arthropathy phenotype requiring distinct multidisciplinary consideration.

RA complicated by Charcot arthropathy (neuropathic osteoarthritis) is clinically rare but highly challenging to diagnose and treat. Although cases of RA combined with Charcot arthropathy are relatively infrequent, their significance cannot be underestimated. The underlying pathological process is primarily driven by neurosensory loss that disrupts pain and proprioceptive innervation of joints, leading to uncontrolled mechanical stress, microtrauma, and consequently, musculoskeletal destruction [59].

According to current data, RA can cause peripheral sensory nerve damage through autoimmune inflammation mediated by cytokine pathways. This involves anti-endothelial cell antibodies (AECA), chemokine CX3CL1 (fractalkine – FKN), IL-17 family interleukins, as well as TNF-α, IL-1, and IL-6 [60]. These inflammatory mediators can damage both peripheral nerve endings and microcirculatory structures supplying joint tissues, provoking chronic neurovascular inflammation, osteolysis, and bone remodeling.

The most widely accepted pathophysiological theories for Charcot arthropathy development are the neurotrauma theory and the neurovascular hypothesis. The former suggests that impaired pain sensitivity leads to repeated microtraumas unnoticed by the patient, accumulating and causing bone destruction. The latter

Згідно з сучасними даними, РА може спричиняти пошкодження периферичних сенсорних нервів шляхом аутоімунного запалення, яке реалізується через цитокін-опосередковані механізми. У цьому процесі беруть участь антитіла до ендотеліальних клітин (anti-endothelial cell antibodies – AECA), хемокін CX3CL1 (fractalkine – FKN), інтерлейкіни сімейства IL-17, а також TNF-α, IL-1 та IL-6 [60]. Такі запальні медіатори можуть уражати як периферичні нервові закінчення, так і мікроциркуляторні структури, що живлять суглобові тканини. Це, у свою чергу, провокує хронічне нейроваскулярне запалення, остеоліз і ремоделювання кісткової тканини.

Найбільш визнаними патофізіологічними теоріями розвитку артропатії Шарко залишаються теорія нейротравми та нейроваскулярна гіпотеза. Згідно з першою, порушення больової чутливості сприяє повторним мікротравмам, які залишаються непоміченими пацієнтом і накопичуються, спричиняючи кісткову деструкцію. Друга теорія фокусується на вегетативній дисфункції, що викликає вазодилатацію, посилення локального кровотоку, підвищення тиску в кістковій тканині та подальше її резорбування [59, 61]. На молекулярному рівні ключову роль у формуванні остеолізу відіграє сигнальна система RANK/RANKL/OPG, яка активно модулюється TNF-α, IL-1 та IL-6.

У міжнародній класифікації болю, запропонованій Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP), термін «ноципластичний біль» є відносно новим і був введений з метою точнішого опису механізмів виникнення хронічного болю, що не належить ні до ноцицептивного, ні до нейропатичного. Він визначається як біль, що виникає внаслідок змін у функціональній активності центральної нервової системи (ЦНС), без явних ознак ушкодження або запалення периферичних тканин чи нервів. Це поняття набуває особливої актуальності в ревматологічній практиці, зокрема при веденні пацієнтів із РА, де біль часто зберігається навіть після досягнення клінічної ремісії або нормалізації показників системного запалення [62].

У контексті РА ноципластичний біль характеризується як незапальний, стійкий або повторюваний больовий синдром, що не асоціюється безпосередньо з активністю запального процесу в суглобах. Він зумовлений патологічною нейропластичністю – функціональною перебудовою сенсорних шляхів у структурах ЦНС, зокрема в таламусі, передній поясній звивині, інсулі та спинному мозку. При цьому спостерігається підвищення центральної збудливості, зниження порогу больової чутливості, посилення реакції на ноцицептивні стимули та порушення ендогенних механізмів контролю болю. Одним із основних проявів цього типу болю є алодинія, гіпералгезія та феномени центральної сенситизації, які значно знижують якість життя пацієнтів і ускладнюють оцінку ефективності стандартної протизапальної терапії.

Важливо зазначити, що ноципластичний біль при РА рідко проявляється ізольовано. У більшості випадків він є частиною складного болісного фенотипу, в якому одночасно поєднуються запальні, ноцицептивні та нейропатичні компоненти. Такий континуум болю, що динамічно змінюється залежно від фази захворювання та відповіді на лікування, є серйозним викликом для клініциста. Наявність ноципластичного болю часто асоціюється з фенотипами фіброміалгії, тривожними та депресивними розладами, пору-

focuses on autonomic dysfunction causing vasodilation, increased local blood flow, elevated bone pressure, and subsequent resorption [59, 61]. At the molecular level, the RANK/RANKL/OPG signaling system, actively modulated by TNF-α, IL-1, and IL-6, plays a key role in osteolysis formation.

In the International Association for the Study of Pain (IASP) classification, the term «nociplastic pain» is relatively new and introduced to better describe mechanisms of chronic pain that are neither nociceptive nor neuropathic. It is defined as pain arising from altered central nervous system (CNS) function without clear evidence of peripheral tissue or nerve damage or inflammation. This concept is especially relevant in rheumatology, particularly in managing RA patients, where pain often persists despite clinical remission or normalization of systemic inflammation markers [62].

In RA, nociplastic pain is characterized as a non-inflammatory, persistent or recurrent pain syndrome not directly associated with joint inflammation activity. It is caused by pathological neuroplasticity-functional remodeling of sensory pathways within CNS structures such as the thalamus, anterior cingulate cortex, insula, and spinal cord. Features include increased central excitability, lowered pain threshold, enhanced response to nociceptive stimuli, and impaired endogenous pain modulation. Common manifestations include allodynia, hyperalgesia, and central sensitization phenomena, significantly reducing patients' quality of life and complicating assessment of standard anti-inflammatory therapy effectiveness.

Importantly, nociplastic pain in RA rarely occurs in isolation. Usually, it is part of a complex painful phenotype combining inflammatory, nociceptive, and neuropathic components. This dynamic pain continuum, varying by disease phase and treatment response, poses a serious challenge for clinicians. The presence of nociplastic pain often correlates with fibromyalgia-like phenotypes, anxiety and depressive disorders, sleep disturbances, and chronic fatigue, further complicating differential diagnosis and necessitating a multidisciplinary treatment approach.

Several studies demonstrate that proinflammatory cytokines such as TNF-α, IL-1, and IL-6, key mediators of systemic inflammation in RA, may also contribute to nociplastic pain pathogenesis, especially in early disease stages. These cytokines activate glial cells in the spinal cord and brain, stimulating synthesis of proinflammatory neuropeptides, leading to hyperexcitability of pain pathway neurons. Thus, the inflammatory process initiated in joints can cascade to pathological CNS sensitization, creating conditions for nociplastic pain [63, 64].

Identifying and assessing the nociplastic pain component is crucial for a personalized treatment approach, particularly in patients with chronic pain, low response to anti-inflammatory therapy, or nonspecific clinical manifestations. Therapeutic strategies in such cases should go beyond traditional antirheumatic treatment and include central sensitization modulators like tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and non-pharmacological interventions such as cognitive-behavioral therapy, physical rehabilitation, and neuromodulation techniques [62].

шенням сну, хронічною втомою, що додатково ускладнює диференційну діагностику та потребує мультидисциплінарного підходу до лікування.

Низка досліджень демонструє, що прозапальні цитокіни, такі як TNF-α, IL-1 та IL-6, які є ключовими медіаторами системного запалення при РА, можуть також брати участь у патогенезі ноципластичного болю, особливо на ранніх стадіях хвороби. Відомо, що ці цитокіни активують гліальні клітини в спинному мозку та мозку, стимулюючи синтез прозапальних нейропептидів, що, у свою чергу, призводить до гіперзбудливості нейронів больового шляху. Таким чином, запальний процес, ініційований у суглобах, може мати каскадний вплив на формування патологічної сенситивності ЦНС, створюючи умови для виникнення ноципластичного болю [63, 64].

Виявлення та оцінка ноципластичного компонента болю є надзвичайно важливими для персоналізованого підходу до лікування, особливо у пацієнтів з хронічним болем, низькою ефективністю протизапальної терапії або неспецифічними клінічними проявами. Терапевтичні стратегії в таких випадках повинні виходити за межі традиційної антиревматичної терапії та включати застосування модуляторів центральної сенситизації, таких як трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, а також немедикаментозні втручання – когнітивно-поведінкову терапію, фізичну реабілітацію та техніки нейромодуляції [62].

Нейрозапалення та когнітивна дисфункція у пацієнтів з РА

Останні досягнення в галузі нейроімунології та ревматології акцентують увагу на взаємозв'язку між системним хронічним запаленням і змінами нейропсихологічного функціонування. Зокрема, все більше наукових джерел вказують на зростання частоти когнітивних порушень серед пацієнтів із системними запальними захворюваннями, серед яких РА посідає чільне місце. Відомо, що РА, крім класичних уражень суглобового апарату, може опосередковано впливати на центральну нервову систему (ЦНС), спричиняючи розвиток нейрокогнітивного дефіциту різного ступеня вираженості [1, 65, 66]. Цей зв'язок набуває особливого клінічного значення в умовах глобального старіння населення, коли зростає захворюваність на РА серед осіб похилого віку – групи, апріорі схильної до розвитку нейродегенеративних процесів.

Тривалий перебіг РА, що характеризується постійним системним запальним фоном, спричиняє зміни в структурах головного мозку, зокрема в гіпокампі – ділянці, критично важливій для регуляції епізодичної пам'яті, просторової орієнтації та афективної поведінки. Згідно з результатами нейровізуалізаційних і когнітивних досліджень, у пацієнтів із РА виявляються порушення низки когнітивних функцій, серед яких найчастіше реєструються зниження виконавчих функцій, порушення концентрації уваги, зменшення швидкості когнітивної обробки та зниження когнітивної гнучкості [67]. Зниження когнітивної продуктивності при РА зумовлене комплексом чинників, що включає хронічну гіперпродукцію прозапальних цитокінів, ендотеліальну дисфункцію, цереброваскулярні порушення, побічні ефекти фармакотерапії, а також супутні психоемоційні розлади [1, 65, 67–70].

Neuroinflammation and cognitive dysfunction in patients with RA

Recent advances in neuroimmunology and rheumatology emphasize the interconnection between systemic chronic inflammation and changes in neuropsychological functioning. In particular, an increasing number of scientific sources indicate a rising prevalence of cognitive impairments among patients with systemic inflammatory diseases, with rheumatoid arthritis (RA) occupying a prominent position. It is known that RA, in addition to the classical joint damage, can indirectly affect the central nervous system (CNS), causing the development of neurocognitive deficits of varying severity [1, 65, 66]. This connection gains special clinical significance in the context of global population aging, where the incidence of RA among elderly individuals-who are inherently prone to developing neurodegenerative processes – is increasing.

The prolonged course of RA, characterized by persistent systemic inflammation, causes changes in brain structures, particularly in the hippocampus – a region critically important for regulating episodic memory, spatial orientation, and affective behavior. According to neuroimaging and cognitive studies, patients with RA exhibit impairments in several cognitive functions, most commonly including reductions in executive functions, attention deficits, decreased cognitive processing speed, and reduced cognitive flexibility [67]. The decline in cognitive performance in RA is driven by a complex of factors including chronic overproduction of pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, cerebrovascular disorders, side effects of pharmacotherapy, and concomitant psychoemotional disorders [1, 65, 67–70]. Such a multifactorial pathogenesis complicates verification of the source of cognitive deficits but underscores the necessity of their detection in clinical practice.

Такий мультифакторний патогенез визначає складність верифікації джерела когнітивного дефіциту, однак підкреслює необхідність його виявлення в клінічній практиці.

Особливої уваги потребує виявлення й корекція супутніх психічних розладів, що значно поширені серед пацієнтів із РА. Згідно з популяційними епідеміологічними дослідженнями понад 50% осіб із РА мають клінічно значущі прояви депресії, а майже 70% – симптоми тривожних розладів [71]. Кожен шостий пацієнт відповідає діагностичним критеріям великого депресивного епізоду, що значно ускладнює ведення основного захворювання. Психоемоційна патологія посилює суб'єктивне сприйняття болю, погіршує якість життя, знижує прихильність до лікування та безпосередньо впливає на результати терапії. Крім того, депресивні та тривожні розлади є незалежними предикторами підвищення загальної смертності серед пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями [72]. Таким чином, психопатологічна коморбідність при РА має не лише симптоматичне, а й прогностичне значення, що обґрунтовує необхідність її активного виявлення та включення до міждисциплінарного плану лікування.

У контексті сучасних патофізіологічних уявлень встановлено, що інтенсивність системного запалення при РА прямо корелює з тяжкістю нейрокогнітивних змін. Високі рівні С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, а також концентрацій прозапальних медіаторів у сироватці крові – зокрема TNF-α, IL-6 та IL-1β – чинять нейротоксичний вплив, долаючи гематоенцефалічний бар'єр або активуючи мікроглію в ділянках мозку, залучених у когнітивні процеси [73, 74]. Нейрозапалення, що формується внаслідок такого впливу, супроводжується дегенеративними змінами, зниженням синаптичної пластичності, а також потенційною втратою нейрональних зв'язків, особливо у фронтальних та темпоральних відділах кори.

Наявні клінічні спостереження засвідчують, що когнітивні порушення при РА мають тенденцію до більш вираженого прояву у літніх пацієнтів, особливо при тривалому перебігу захворювання [75, 76]. Патогенетичним підґрунтям цього явища є поєднання хронічного запалення з віковими судинними змінами – зокрема прискореним розвитком атеросклерозу, що призводить до ішемічних уражень мозкових структур. У таких умовах порушення церебральної перфузії внаслідок ендотеліальної дисфункції сприяє пришвидшенню нейродегенеративних змін. Водночас, є дані, що навіть молоді пацієнти з РА можуть мати ознаки когнітивного дефіциту на ранніх стадіях захворювання, що свідчить про незалежний, мультифак торний характер цих змін [77].

Одним із важливих і водночас суперечливих чинників ризику нейрокогнітивних порушень є тривале застосування глюкокортикостероїдів – препаратів, які залишаються невід'ємною складовою базисної терапії РА. Доведено, що високі кумулятивні дози стероїдів можуть негативно впливати на пам'ять, концентрацію уваги, психоемоційний фон і навіть спричиняти явища кортикостероїдної психозоподібної симптоматики. Проте, низка клінічних досліджень не виявила статистично достовірного зв'язку між тривалістю терапії глюкокортикостероїдами або наявністю серцево-судинних захворювань та когнітивними порушеннями,

Special attention should be given to identifying and managing concomitant psychiatric disorders, which are highly prevalent among patients with RA. Population epidemiological studies report that more than 50% of individuals with RA exhibit clinically significant symptoms of depression, and nearly 70% show symptoms of anxiety disorders [71]. One in six patients meets the diagnostic criteria for a major depressive episode, significantly complicating the management of the primary disease. Psychoemotional pathology exacerbates subjective pain perception, worsens quality of life, reduces treatment adherence, and directly impacts therapeutic outcomes. Moreover, depressive and anxiety disorders are independent predictors of increased overall mortality among patients with chronic inflammatory diseases [72]. Thus, psychopathological comorbidity in RA has not only symptomatic but also prognostic importance, justifying its active identification and inclusion in an interdisciplinary treatment plan.

In the context of current pathophysiological concepts, it has been established that the intensity of systemic inflammation in RA directly correlates with the severity of neurocognitive changes. Elevated levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, as well as concentrations of pro-inflammatory mediators in the blood serum-particularly TNF-α, IL-6, and IL-1β-exert neurotoxic effects by crossing the blood-brain barrier or activating microglia in brain regions involved in cognitive processes [73, 74]. Neuroinflammation resulting from this influence is accompanied by degenerative changes, reduced synaptic plasticity, and potential loss of neuronal connections, especially in the frontal and temporal cortical areas.

Clinical observations indicate that cognitive impairments in RA tend to be more pronounced in elderly patients, especially with prolonged disease duration [75, 76]. The pathogenetic basis of this phenomenon is the combination of chronic inflammation with age-related vascular changes-particularly accelerated atherosclerosis leading to ischemic brain lesions. Under these conditions, cerebral perfusion impairment due to endothelial dysfunction contributes to accelerated neurodegenerative changes. At the same time, data show that even young RA patients may exhibit signs of cognitive deficits at early disease stages, indicating an independent, multifactorial nature of these changes [77].

One of the important yet controversial risk factors for neurocognitive impairments is prolonged use of glucocorticosteroids-drugs that remain an integral component of RA basic therapy. It has been shown that high cumulative doses of steroids can negatively affect memory, attention, psychoemotional status, and even cause corticosteroid-induced psychosis-like symptoms. However, several clinical studies have not found statistically significant associations between the duration of glucocorticosteroid therapy or presence of cardiovascular disease and cognitive impairments, highlighting the complexity and potential heterogeneity of pathogenetic mechanisms [1, 73, 78].

Current clinical research is particularly interested in assessing the impact of biological therapy, especially TNF-α inhibitors, on cognitive functions in RA. The evidence base indicates that patients receiving biologic drugs demonstrate less cognitive decline compared to those treated only with conventional disease-modifying

що підкреслює складність і потенційну гетерогенність патогенетичних механізмів [1, 73, 78].

Особливий інтерес у сучасних клінічних дослідженнях викликає оцінка впливу біологічної терапії, зокрема інгібіторів TNF-α, на когнітивні функції при РА. Доказова база свідчить про те, що пацієнти, які отримують біологічні препарати, демонструють меншу схильність до когнітивного зниження, ніж особи, які проходять лікування лише класичними хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами [79]. Це можна пояснити більш ефективним контролем системного запалення та зниженням рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогенезі нейрозапалення. Отже, біологічна терапія може відігравати не лише суглобозахисну, але й потенційну нейропротекторну роль, що потребує подальших досліджень.

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що когнітивні порушення при РА мають системний характер і не можуть розглядатися виключно як супутній прояв тяжкого перебігу хвороби. Їх наявність відображає складну взаємодію між імунними, судинними, нейроендокринними та психоемоційними механізмами, що опосередковують патофізіологічний вплив РА на ЦНС. У зв’язку з цим доцільним є включення регулярного когнітивного скринінгу в рутинну клінічну практику ведення пацієнтів із РА, що дозволить здійснювати ранню діагностику, проводити цілеспрямоване втручання та забезпечити індивідуалізований мультидисциплінарний підхід до лікування.

Аутоімунні ураження печінки при РА

Традиційно ураження печінки не розглядається як типовий позасуглобовий прояв РА, однак за даними низки клінічних досліджень, патологічні зміни показників функції печінки спостерігаються у значної частини хворих, з частотою коливань у межах від 5% до 77% [80, 81]. Такий широкий діапазон частоти пояснюється як гетерогенністю досліджуваних популяцій, так і відмінностями в критеріях діагностики, методах моніторингу біохімічних показників та рівнем клінічної настороженості дослідників. Незважаючи на відносно високу поширеність цих змін, клінічна значущість гепатичних порушень при РА залишається недостатньо визначеною, зважаючи на відсутність однозначного патогенетичного трактування цих змін у контексті ревматоїдного процесу [80].

У пацієнтів з аутоімунними ревматичними захворюваннями, зокрема при РА, діагностика уражень печінки є складним клінічним завданням, оскільки такі порушення можуть бути зумовлені як безпосереднім впливом ревматичного захворювання, так і супутньою первинною гепатопатологією або ж токсичними ефектами фармакотерапії, зокрема DMARDs. Відтак, встановлення етіології змін з боку печінкових проб вимагає інтегративного підходу з обов’язковим урахуванням клінічного контексту, даних анамнезу, медикаментозного навантаження та результатів додаткових методів дослідження, зокрема серологічних маркерів аутоімунного гепатиту, вірусних гепатитів та ультразвукових критеріїв структурної патології печінки [82].

Типові біохімічні порушення печінкової функції при РА здебільшого мають безсимптомний перебіг та виявляються випадково під час рутинного лабора-

antirheumatic drugs (DMARDs) [79]. This may be explained by more effective control of systemic inflammation and reduction of circulating pro-inflammatory cytokines involved in neuroinflammation pathogenesis. Thus, biological therapy may have not only joint-protective but also potential neuroprotective effects, warranting further investigation.

In summary, cognitive impairments in RA have a systemic nature and cannot be regarded solely as a comorbid manifestation of severe disease course. Their presence reflects a complex interplay between immune, vascular, neuroendocrine, and psychoemotional mechanisms mediating the pathophysiological impact of RA on the CNS. In this regard, it is advisable to include regular cognitive screening in routine clinical practice for managing patients with RA, enabling early diagnosis, targeted intervention, and ensuring an individualized multidisciplinary treatment approach.

6. Autoimmune Liver Involvement in Rheumatoid Arthritis

Traditionally, liver involvement is not considered a typical extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA); however, according to several clinical studies, pathological changes in liver function tests are observed in a significant proportion of patients, with prevalence rates ranging from 5% to 77% [80, 81]. This wide range is explained both by the heterogeneity of the studied populations and by differences in diagnostic criteria, biochemical monitoring methods, and the clinical vigilance of researchers. Despite the relatively high prevalence of these changes, the clinical significance of hepatic abnormalities in RA remains insufficiently defined due to the lack of a clear pathogenetic interpretation of these changes in the context of the rheumatoid process [80].

In patients with autoimmune rheumatic diseases, including RA, diagnosing liver involvement is a complex clinical challenge, as such abnormalities can be caused either by the direct impact of the rheumatic disease, concomitant primary liver pathology, or toxic effects of pharmacotherapy, particularly disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Therefore, establishing the etiology of changes in liver function tests requires an integrative approach, taking into account the clinical context, medical history, drug exposure, and results of additional diagnostic methods, including serological markers of autoimmune hepatitis, viral hepatitis, and ultrasound criteria of liver structural pathology [82].

Typical biochemical abnormalities in liver function in RA usually have an asymptomatic course and are detected incidentally during routine laboratory monitoring. These include elevated aminotransferase levels, as well as increased activity of alkaline phosphatase (ALP) and

торного моніторингу. До них належать підвищення рівня амінотрансфераз, а також підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) і гаммаглутамілтрансферази [82]. Підвищення рівня ЛФ є найбільш типовим та водночас частим біохімічним порушенням, асоційованим з РА. За різними даними такий показник виявляється у 30–50% пацієнтів, що зумовлює необхідність включення його до стандартного протоколу лабораторного моніторингу осіб із цим захворюванням. Особливу увагу заслуговує встановлений взаємозв'язок між рівнем ЛФ та активністю системного запального процесу – підвищення цього ферменту корелює з рівнем СРБ та швидкістю осідання еритроцитів, що свідчить про його потенційне значення як непрямого маркера активності ревматоїдного запалення [83]. За деякими дослідженнями, майже третина пацієнтів з РА демонструє стійке підвищення ЛФ, що у поєднанні з іншими клінічними та лабораторними ознаками, може свідчити про наявність гепатопатії або ризик її розвитку [80, 83].

За результатами низки клініко-епідеміологічних досліджень, до 40% пацієнтів з аутоімунним гепатитом (АІГ) мають хоча б одне супутнє імуноопосередковане захворювання, що створює значні діагностичні труднощі при встановленні провідного етіологічного чинника ураження печінки [84]. У таких випадках особливо важливим є мультидисциплінарний підхід із залученням гастроентеролога, ревматолога та ендокринолога для встановлення точного діагнозу та призначення адекватної терапії.

Серед найчастіше супутніх позапечінкових аутоімунних станів при АІГ відзначаються аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу, виразковий коліт, целіакія та РА, що зумовлює необхідність ретельного скринінгу цих патологій у відповідних клінічних ситуаціях. Встановлено, що аутоімунні захворювання частіше зустрічаються у пацієнтів жіночої статі з АІГ 1-го типу, особливо за наявності позитивного тесту на антигени гістосумісності HLA-DR4 [85]. Цей алель, згідно з сучасними даними, асоційований із підвищеним ризиком розвитку як АІГ, так і системних аутоімунних хвороб, включаючи РА, що свідчить про можливу спільність патогенетичних механізмів.

Особливу увагу слід звернути на підвищену поширеність ревматичних захворювань серед осіб старшого віку з діагнозом АІГ. Дані багатоцентрових когортних спостережень демонструють, що в людей похилого віку з АІГ частіше діагностуються супутні системні захворювання сполучної тканини порівняно з молодшими пацієнтами [86]. Це може бути пов'язано як із кумулятивним впливом імунних порушень з віком, так і з більш високою ймовірністю розвитку медикаментозно-індукованих імуноопосередкованих синдромів на тлі хронічної фармакотерапії. Географічно узагальнені дані з різних континентів свідчать про те, що частота наявності інших аутоімунних захворювань у пацієнтів з АІГ коливається у межах 20–49% [87], що підтверджує необхідність систематичного дослідження пацієнтів на предмет мультисистемного ураження.

У дослідженні [88] серед пацієнтів з АІГ супутні аутоімунні стани були виявлені у 39,4%. Аналогічні дані отримано у роботі [87], в якій супутні аутоімунні патології виявлено у 40% хворих на АІГ.

gamma-glutamyltransferase (GGT) [82]. Elevated ALP is the most typical and frequent biochemical abnormality associated with RA. According to various data, this finding occurs in 30–50% of patients, necessitating its inclusion in the standard laboratory monitoring protocol for individuals with this disease. Particular attention is given to the established correlation between ALP levels and systemic inflammatory activity – the increase of this enzyme correlates with C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR), indicating its potential role as an indirect marker of rheumatoid inflammation activity [83]. Some studies report that nearly one-third of RA patients demonstrate persistent ALP elevation, which, combined with other clinical and laboratory signs, may indicate the presence of hepatopathy or risk of its development [80, 83].

According to several clinical-epidemiological studies, up to 40% of patients with autoimmune hepatitis (AIH) have at least one concomitant immune-mediated disease, creating significant diagnostic challenges in determining the primary etiological factor of liver involvement [84]. In such cases, a multidisciplinary approach involving a gastroenterologist, rheumatologist, and endocrinologist is especially important for establishing an accurate diagnosis and initiating appropriate therapy.

Among the most common extrahepatic autoimmune conditions associated with AIH are autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, ulcerative colitis, celiac disease, and RA, underscoring the need for careful screening for these pathologies in relevant clinical situations. It has been shown that autoimmune diseases are more frequently found in female patients with type 1 AIH, particularly in the presence of a positive HLA-DR4 histocompatibility antigen test [85]. This allele, according to current data, is associated with an increased risk of developing both AIH and systemic autoimmune diseases, including RA, suggesting a possible shared pathogenetic mechanism.

Special attention should be paid to the increased prevalence of rheumatic diseases among elderly patients diagnosed with AIH. Data from multicenter cohort studies demonstrate that older individuals with AIH more frequently have concomitant systemic connective tissue diseases compared to younger patients [86]. This may be related both to the cumulative effect of immune disturbances with age and to a higher likelihood of developing drug-induced immune-mediated syndromes in the context of chronic pharmacotherapy. Geographically generalized data from various continents indicate that the frequency of other autoimmune diseases in patients with AIH ranges between 20% and 49% [87], confirming the necessity of systematic investigation of patients for multisystem involvement.

In the study by [88], concomitant autoimmune conditions were found in 39.4% of AIH patients. Similar results were reported in the work by [87], where concomitant autoimmune pathologies were detected in 40% of AIH cases.

ВИСНОВКИ

Хронічне системне запалення при ревматоїдному артриті (РА) є ключовим патогенетичним механізмом розвитку позасуглобових уражень. Прозапальні цитокіни (TNF-α, IL-6, IL-1β) беруть участь у формуванні інтерстиціальних захворювань легень, серцево-судинної патології (атеросклероз, серцева недостатність), остеопорозу, нейрозапалення, когнітивних розладів та аутоімунних гепатопатій. Ризик розвитку цих ускладнень зростає пропорційно рівню запальної активності, тривалості хвороби та неадекватному контролю РА.

Позасуглобові ускладнення істотно погіршують перебіг та прогноз РА, підвищуючи рівень смертності та інвалідизації. Інтерстиціальні захворювання легень є причиною до 20% летальних випадків, серцево-судинна смертність зростає на 50–60%, а ризик остеопоротичних переломів перевищує популяційні показники в 2–3 рази. Крім того, психоемоційні й когнітивні порушення поглиблюють функціональні обмеження та знижують прихильність до лікування.

Ефективне ведення пацієнтів з РА потребує персоналізованого мультидисциплінарного підходу з раннім виявленням системних уражень. До стандартного моніторингу мають бути включені виявлення субклінічних форм позасуглобових ускладнень за допомогою біомаркерів (СРБ, IL-6, АСРА, РФ), візуалізаційних та функціональних методів. Біологічна терапія (інгібітори TNF-α, IL-6) не лише пригнічує артрит, а й знижує ризики кардіоваскулярних, легеневих та неврологічних уражень. Поєднання імуносупресивної, кардіо-, остео- та нейропротективної терапії в межах концепції «раннього терапевтичного вікна» дозволяє запобігти незворотним системним ускладненням та покращити довгостроковий прогноз.

CONCLUSIONS

Chronic systemic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is a key pathogenic mechanism underlying the development of extra-articular manifestations. Proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-6, IL-1β) are involved in the pathogenesis of interstitial lung diseases, cardiovascular pathology (atherosclerosis, heart failure), osteoporosis, neuroinflammation, cognitive disorders, and autoimmune hepatopathies. The risk of developing these complications increases proportionally with the level of inflammatory activity, disease duration, and inadequate control of RA.

Extra-articular complications significantly worsen the course and prognosis of RA, increasing mortality and disability rates. Interstitial lung diseases account for up to 20% of fatal cases, cardiovascular mortality increases by 50–60%, and the risk of osteoporotic fractures is 2–3 times higher than in the general population. Additionally, psychoemotional and cognitive impairments exacerbate functional limitations and reduce treatment adherence.

Effective management of patients with RA requires a personalized multidisciplinary approach with early detection of systemic involvement. Standard monitoring should include the identification of subclinical forms of extra-articular complications using biomarkers (CRP, IL-6, ACPA, RF), as well as imaging and functional methods. Biological therapy (TNF-α and IL-6 inhibitors) not only suppresses arthritis but also reduces the risks of cardiovascular, pulmonary, and neurological damage. The combination of immunosuppressive, cardio-, osteo-, and neuroprotective therapies within the framework of the «early therapeutic window» concept allows prevention of irreversible systemic complications and improves long-term prognosis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Basile M.S., Ciurleo R., Bramanti A., Petralia M.C., Fagone P., Nicoletti F., Cavalli E. Cognitive decline in rheumatoid arthritis: insight into the molecular pathogenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22. № 3. 1185 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22031185
2. Гладких Ф.В. Сучасне уявлення про імунологічне підґрунтя ревматоїдного артриту: від посттрансляційної модифікації білків до застосування протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу. *Східноукраїнський медичний журнал.* 2023. Т. 11. № 4. С. 326–336. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336
3. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice.* 2018. Vol. 27. № 6. P. 501–507. DOI: https://doi.org/10.1159/000493390
4. Woude D., van der Helm-van Mil A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2018. Vol. 32. № 2. P. 174–187. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005
5. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965
6. Wang F., Palmer N., Fox K., Liao K.P., Yu K.H., Kou S.C. Large-scale real-world data analyses of cancer risks among patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Cancer.* 2023. Vol. 153. № 6. P. 1139–1150. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.34606
7. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016. Vol. 388. № 10053. P. 1545–1602. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6

REFERENCES

1. Basile MS, Ciurleo R, Bramanti A, Petralia MC, Fagone P, Nicoletti F, Cavalli E. Cognitive decline in rheumatoid arthritis: insight into the molecular pathogenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(3):1185. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22031185
2. Hladkykh FV. Modern concept of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational protein modification to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):326–36. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336
3. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice.* 2018;27(6):501–7. DOI: https://doi.org/10.1159/000493390
4. Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2018;32(2):174–87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2011;365(23):2205–19. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965
6. Wang F, Palmer N, Fox K, Liao KP, Yu KH, Kou SC. Large-scale real-world data analyses of cancer risks among patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Cancer*. 2023;153(6):1139–50. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.34606
7. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1545–602. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6

8. Uhlig T., Moe R.H., Kvien T.K. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics*. 2014. Vol. 32. № 9. P. 841–851. DOI: https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6
9. Mercer L.K., Regierer A.C., Mariette X., Dixon W.G., Baecklund E., Hellgren K., Dreyer L., Hetland M.L. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017. Vol. 76. № 12. P. 2025–2030. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211623
10. Deane K.D., Demoruelle M.K., Kelmenson L.B., Kuhn K.A., Norris J.M., Holers V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2017. Vol. 31. № 1. P. 3–18. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003
11. Mercer L.K., Galloway J.B., Lunt M., Davies R., Low A.L., Dixon W.G., Watson K.D., Symmons D.P., Hyrich K.L.; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76. № 3. P. 497–503. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209389
12. Klein A., Polliack A., Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematological Oncology.* 2018. Vol. 36. № 5. P. 733–739. DOI: https://doi.org/10.1002/hon.2525
13. Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K., Hochberg M.C., Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy.* 2015. Vol. 17. Article 212. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9
14. Mellemkjaer L., Linet M.S., Gridley G., Frisch M., Møller H., Olsen J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of Cancer.* 1996. Vol. 32A. № 10. P. 1753–1757. DOI: https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00210-9
15. Wadström H., Pettersson A., Smedby K.E., Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020. Vol. 79. № 5. P. 581–586. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216756
16. Rus M., Ardelean A.I., Judea Pusta C., Crisan S., Marian P., Pobirci L.O., Huplea V., Osiceanu A.S., Osiceanu G.A., Andronie-Cioara F.L., Guler M.I. Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina*. 2023. Vol. 60. № 1. Article 38. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina60010038
17. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009. Vol. 48. № 10. P. 1309–1313. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252
18. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018. Vol. 77. № 1. P. 48–54. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735
19. Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., Davignon J.L., Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 179–183. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016
20. Gianfrancesco M.A., Trupin L., Shiboski S., van der Laan M., Graf J., Imboden J., Yazdany J., Schmajuk G. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates. *Journal of Rheumatology.* 2019. Vol. 46. № 4. P. 370–375. DOI: https://doi.org/10.3899/jrheum.180262
21. Abbot S.E., Whish W.J., Jennison C., Blake D.R., Stevens C.R. Tumour necrosis factor alpha stimulated rheumatoid synovial microvascular endothelial cells exhibit increased shear rate dependent leucocyte adhesion in vitro. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1999. Vol. 58. № 9. P. 573–581. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.58.9.573
22. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., Pirro M., Shoenfeld Y., Schillaci G., Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004. Vol. 63. № 1. P. 31–35. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740
23. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K., Combe B., Burmester G.R. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy.* 2008. Vol. 10. № 2. Article R30. DOI: https://doi.org/10.1186/ar2383
24. Blum A., Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity Reviews*. 2019. Vol. 18. № 7. P. 679–690. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005
25. Wu D., Luo Y., Li T., Zhao X., Lv T., Fang G., Ou P., Li H., Luo X., Huang A., Pang Y. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology.* 2022. Vol. 13. Article 1051082. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082

8. Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics.* 2014;32(9):841–51. DOI: https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6
9. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, Dreyer L, Hetland ML. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(12):2025–30. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211623
10. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2017;31(1):3–18. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003
11. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(3):497–503. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209389
12. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematological Oncology*. 2018;36(5):733–9. DOI: https://doi.org/10.1002/hon.2525
13. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy.* 2015;17:212. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9
14. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of Cancer.* 1996;32A(10):1753–7. DOI: https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00210-9
15. Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(5):581–6. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216756
16. Rus M, Ardelean AI, Judea Pusta C, Crisan S, Marian P, Pobirci LO, Huplea V, Osiceanu AS, Osiceanu GA, Andronie-Cioara FL, Guler MI. Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina*. 2023;60(1):38. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina60010038
17. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309–13. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252
18. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, Matteson EL, Kvien TK. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(1):48–54. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735
19. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):179–83. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016
20. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, Yazdany J, Schmajuk G. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(4):370–5. DOI: https://doi.org/10.3899/jrheum.180262
21. Abbot SE, Whish WJ, Jennison C, Blake DR, Stevens CR. Tumour necrosis factor alpha stimulated rheumatoid synovial microvascular endothelial cells exhibit increased shear rate dependent leucocyte adhesion in vitro. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1999;58(9):573–81. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.58.9.573
22. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, Pirro M, Shoenfeld Y, Schillaci G, Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(1):31–5. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740
23. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy.* 2008;10(2):R30. DOI: https://doi.org/10.1186/ar2383
24. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity Reviews.* 2019;18(7):679–90. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005
25. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, Ou P, Li H, Luo X, Huang A, Pang Y. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:1051082. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082

26. Jong H.J.I., Cohen Tervaert J.W., Lalmohamed A., de Vries F., Vandebriel R.J., van Loveren H., Klungel O.H., van Staa T.P. Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 2. Article e0193297. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193297
27. Friedman B., Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019. Vol. 86. № 3. P. 301–307. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004
28. Nirk E.L., Reggiori F., Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. EMBO Molecular Medicine. 2020. Vol. 12. № 8. Article e12476. DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202012476
29. Meng T., Xiao D., Muhammed A., Deng J., Chen L., He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*. 2021. Vol. 26. № 1. Article 229. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26010229
30. Lu Q., Li X., Liu J., Sun X., Rousselle T., Ren D., Tong N., Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39. № 2. Article BSR20181995. DOI: https://doi.org/10.1042/BSR20181995
31. Cook A.D., Hamilton J.A. Investigational therapies targeting the granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor-α in rheumatoid arthritis: focus on mavrilimumab. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018. Vol. 10. № 2. P. 29–38. DOI: https://doi.org/10.1177/1759720X17752036
32. Wang N., Zhang Q., Jing X., Guo J., Huang H., Xu Z. The association between MUC5B mutations and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective exploratory study in China. *Medical Science Monitor*. 2020. Vol. 26. Article e920137. DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.920137
33. Huang S., Kronzer V.L., Dellaripa P.F., Deane K.D., Bolster M.B., Nagaraja V., Khanna D., Doyle T.J., Sparks J.A. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020. Vol. 6. № 4. P. 337–353. DOI: https://doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z
34. Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M., Arthanari S., Woodhead F.A., Price-Forbes A.N., Dawson J., Sathi N., Ahmad Y., Koduri G., Young A.; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53. № 9. P. 1676–1682. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu165
35. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H., Nishino M., Wu G., Osorio J.C., Golzarri M.F., Traslosheros A., Chu S.G., Frits M.L. et al. Detection rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 191. № 12. P. 1403–1412. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1950OC
36. Restrepo J.F., del Rincón I., Battafarano D.F., Haas R.W., Doria M., Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015. Vol. 34. № 9. P. 1529–1536. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8
37. Kiely P., Busby A.D., Nikiphorou E., Sullivan K., Walsh D.A., Creamer P., Dixey J., Young A. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 5. Article e028466. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466
38. Yin Y., Liang D., Zhao L., Li Y., Liu W., Ren Y., Li Y., Zeng X., Zhang F., Tang F. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 4. Article e92449. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092449
39. Sparks J.A., He X., Huang J., Fletcher E.A., Zaccardelli A., Friedlander H.M., Gill R.R., Hatabu H., Nishino M., Murphy D.J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019. Vol. 71. № 9. P. 1472–1482. DOI: https://doi.org/10.1002/art.40904
40. Wang J.X., Du C.G. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical Science Monitor*. 2015. Vol. 21. P. 708–715. DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.890880
41. Florescu A., Gherghina F. L., Mușetescu A. E., Pădureanu V., Roșu A., Florescu M. M., Criveanu C., Florescu L. M., Bobircă A. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease: a narrative review. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 6. Article number: 1367. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10061367
42. Kronzer V. L., Huang W., Dellaripa P. F., Huang S., Feathers V., Lu B., Iannaccone C. K., Gill R. R. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2021. Vol. 48, № 5. P. 656–663. DOI: https://doi.org/10.3899/jrheum.200863

26. Jong HJI, Cohen Tervaert JW, Lalmohamed A, de Vries F, Vandebriel RJ, van Loveren H, Klungel OH, van Staa TP. Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193297. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193297
27. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004
28. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Molecular Medicine*. 2020;12(8):e12476. DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202012476
29. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*. 2021;26(1):229. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26010229
30. Lu Q, Li X, Liu J, Sun X, Rousselle T, Ren D, Tong N, Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience Reports*. 2019;39(2):BSR20181995. DOI: https://doi.org/10.1042/BSR20181995
31. Cook AD, Hamilton JA. Investigational therapies targeting the granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor-α in rheumatoid arthritis: focus on mavrilimumab. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018;10(2):29–38. DOI: https://doi.org/10.1177/1759720X17752036
32. Wang N, Zhang Q, Jing X, Guo J, Huang H, Xu Z. The association between MUC5B mutations and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective exploratory study in China. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e920137. DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.920137
33. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, Khanna D, Doyle TJ, Sparks JA. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020;6(4):337–53. DOI: https://doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z
34. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, Dawson J, Sathi N, Ahmad Y, Koduri G, Young A; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676–82. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu165
35. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, Golzarri MF, Traslosheros A, Chu SG, Frits ML, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(12):1403–12. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1950OC
36. Restrepo JF, del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(9):1529–36. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8
37. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, Young A. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466
38. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, Li Y, Zeng X, Zhang F, Tang F, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92449. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092449
39. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, Gill RR, Hatabu H, Nishino M, Murphy DJ, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1472–82. DOI: https://doi.org/10.1002/art.40904
40. Wang JX, Du CG. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical Science Monitor*. 2015;21:708–15. DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.890880
41. Florescu A, Gherghina FL, Mușetescu AE, Pădureanu V, Roșu A, Florescu MM, Criveanu C, Florescu LM, Bobircă A. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease: a narrative review. *Biomedicines*. 2022;10(6):1367. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10061367
42. Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, Huang S, Feathers V, Lu B, Iannaccone CK, Gill RR. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The Journal of Rheumatology*. 2021;48(5):656–63. DOI: https://doi.org/10.3899/jrheum.200863

43. Jönsson E., Ljung L., Norrman E., Freyhult E., Ärlestig L., Dahlqvist J., Rantapää-Dahlqvist S. Pulmonary fibrosis in relation to genetic loci in an inception cohort of patients with early rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Rheumatology*. 2022. Vol. 61, № 3. P. 943–952. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab441
44. Lai N. L., Jia W., Wang X., Luo J., Liu G. Y., Gao C., Li X. F., Xie J. F. Risk factors and changes of peripheral NK and T cells in pulmonary interstitial fibrosis of patients with rheumatoid arthritis. *Canadian Respiratory Journal*. 2019. Article ID: 7262065. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/7262065
45. England B. R., Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology.* 2020. Vol. 32, № 3. P. 255–263. DOI: https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703
46. Moshayedi S., Tasorian B., Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. Article number: 15844. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-20016-x
47. Herrera A., Mateo J., Gil-Albarova J., Lobo-Escolar A., Artigas J. M., López-Prats F., Mesa M., Ibarz E., Gracia L. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas*. 2015. Vol. 80, № 3. P. 288–295. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.004
48. Phuan-Udom R., Lektrakul N., Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2018. Vol. 37, №10. P. 2603–2610. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8
49. Mazzucchelli R., Pérez Fernandez E., Crespí-Villarías N., Quirós-Donate J., García Vadillo A., Espinosa M., Peña M., Macía-Villa C. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015). *RMD Open*. 2018. Vol. 4, № 1. Article number: e000671. DOI: https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000671
50. Hu Z., Zhang L., Lin Z., Zhao C., Xu S., Lin H., Zhang J., Li W., Chu Y. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: modeled by three methods. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2021. Vol. 22. Article number: 534. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5
51. Pierini F.S., Brom M., Scolnik M., Scaglioni V., Rosa J.E., Soriano E.R. Osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients in Argentina: a matched retrospective cohort study. *Advances in Rheumatology.* 2021. Vol. 61, № 1. Article number: 21. DOI: https://doi.org/10.1186/s42358-021-00179-3
52. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports.* 2019. Vol. 21, № 7. Article number: 34. DOI: https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7
53. Lin Y.C., Li Y.H., Chang C.H., Hu C.C., Chen D.W., Hsieh P.H., Lee M.S., Ueng S.W., Chang Y. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporosis International.* 2015. Vol. 26, № 2. P. 811–817. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-014-2968-y
54. Lee S.G., Park Y.E., Park S.H., Kim T.K., Choi H.J., Lee S.J., Kim S.I., Lee S.H., Kim G.T., Lee J.W., Lee J.H., Baek S.H. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2012. Vol. 15, № 3. P. 289–296. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x
55. Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, № 10. Article number: 3361. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9103361
56. Jin S., Li M., Wang Q., Zeng X., Xia W., Yu W., Guan W., Hsieh E. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study with HRpQCT. *Arthritis Research & Therapy.* 2021. Vol. 23, № 1. Article number: 127. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0
57. Nyhäll-Wåhlin B.M., Ajeganova S., Petersson I.F., Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2019. Vol. 48, № 6. P. 431–438. DOI: https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1611918
58. Chen B., Cheng G., Wang H., Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 45. Article number: e5262. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005262
59. Luo Z., Ding X., Yuan Y., Hou L. Rare complication of rheumatoid arthritis: Charcot neuro-osteoarthropathy. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2024. Vol. 25, № 1. Article number: 340. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-024-07424-y
60. Hot A., Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011. Vol. 70, № 5. P. 727–732. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2010.143768
61. Vomero M., Barbati C., Colasanti T., Perricone C., Novelli L., Ceccarelli F., Spinelli F.R., Di Franco M., Conti F., Valesini G., Alessandri C. Autophagy and rheumatoid arthritis: current knowledges and future perspectives. *Frontiers in Immunology.* 2018. Vol. 9. Article: 1577. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01577

43. Jönsson E, Ljung L, Norrman E, Freyhult E, Ärlestig L, Dahlqvist J, Rantapää-Dahlqvist S. Pulmonary fibrosis in relation to genetic loci in an inception cohort of patients with early rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Rheumatology*. 2022;61(3):943–52. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab441
44. Lai NL, Jia W, Wang X, Luo J, Liu GY, Gao C, Li XF, Xie JF. Risk factors and changes of peripheral NK and T cells in pulmonary interstitial fibrosis of patients with rheumatoid arthritis. *Canadian Respiratory Journal.* 2019;2019:7262065. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/7262065
45. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology.* 2020;32(3):255–63. DOI: https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703
46. Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2022;12:15844. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-20016-x
47. Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Artigas JM, López-Prats F, Mesa M, Ibarz E, Gracia L. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas.* 2015;80(3):288–95. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.004
48. Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(10):2603–10. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8
49. Mazzucchelli R, Pérez Fernandez E, Crespí-Villarías N, Quirós-Donate J, García Vadillo A, Espinosa M, Peña M, Macía-Villa C. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015). *RMD Open*. 2018;4(1):e000671. DOI: https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000671
50. Hu Z, Zhang L, Lin Z, Zhao C, Xu S, Lin H, Zhang J, Li W, Chu Y. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: modeled by three methods. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2021;22:534. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5
51. Pierini FS, Brom M, Scolnik M, Scaglioni V, Rosa JE, Soriano ER. Osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients in Argentina: a matched retrospective cohort study. *Advances in Rheumatology*. 2021;61(1):21. DOI: https://doi.org/10.1186/s42358-021-00179-3
52. Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(7):34. DOI: https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7
53. Lin YC, Li YH, Chang CH, Hu CC, Chen DW, Hsieh PH, Lee MS, Ueng SW, Chang Y. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporosis International*. 2015;26(2):811–7. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-014-2968-y
54. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ, Kim SI, Lee SH, Kim GT, Lee JW, Lee JH, Baek SH. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2012;15(3):289–96. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x
55. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(10):3361. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9103361
56. Jin S, Li M, Wang Q, Zeng X, Xia W, Yu W, Guan W, Hsieh E. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study with HRpQCT. *Arthritis Research & Therapy.* 2021;23(1):127. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0
57. Nyhäll-Wåhlin BM, Ajeganova S, Petersson IF, Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2019;48(6):431–8. DOI: https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1611918
58. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(45):e5262. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005262
59. Luo Z, Ding X, Yuan Y, Hou L. Rare complication of rheumatoid arthritis: Charcot neuro-osteoarthropathy. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2024;25(1):340. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-024-07424-y
60. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(5):727–32. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2010.143768
61. Vomero M, Barbati C, Colasanti T, Perricone C, Novelli L, Ceccarelli F, et al. Autophagy and rheumatoid arthritis: current knowledges and future perspectives. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:1577. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01577

62. Khot S., Tackley G., Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Current Rheumatology Reports.* 2024. Vol. 26, № 12. P. 403–413. DOI: https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4
63. Zhang A., Lee Y.C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Current Osteoporosis Reports*. 2018. Vol. 16, № 5. P. 603–610. DOI: https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5
64. Nieto F.R., Clark A.K., Grist J., Hathway G.J., Chapman V., Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *Journal of Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13, № 1. Article: 96. DOI: https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0
65. Oláh C., Schwartz N., Denton C., Kardos Z., Putterman C., Szekanecz Z. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2020. Vol. 22, № 1. Article: 78. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5
66. Sood A., Raji M.A. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Rheumatology.* 2021. Vol. 40, № 4. P. 1221–1231. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-020-05372-1
67. Meade T., Manolios N., Cumming S.R., Conaghan P.G., Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research*. 2018. Vol. 70, № 1. P. 39–52. DOI: https://doi.org/10.1002/acr.23243
68. Lwin M.N., Serhal L., Holroyd C., Edwards C.J. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020. Vol. 7, № 3. P. 457–471. DOI: https://doi.org/10.1007/s40744-020-00217-4
69. Baptista T.S.A., Petersen L.E., Molina J.K., de Nardi T., Wieck A., do Prado A., Piovesan D.M., Keisermann M., Grassi-Oliveira R., Bauer M.E. Autoantibodies against myelin sheath and S100β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017. Vol. 36, № 9. P. 1959–1968. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-017-3724-4
70. Yang L., Zou Q.H., Zhang Y., Shi Y., Hu C.R., Hui C.X., Liu X.F., Fang Y.F. Proteomic analysis of plasma from rheumatoid arthritis patients with mild cognitive impairment. *Clinical Rheumatology.* 2018. Vol. 37, № 7. P. 1773–1782. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-017-3974-1
71. Fiest K.M., Hitchon C.A., Bernstein C.N., Peschken C.A., Walker J.R., Graff L.A., Zarychanski R., Abou-Setta A., Patten S.B., Sareen J., Bolton J., Marrie R.A. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2017. Vol. 23, № 8. P. 425–434. DOI: https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000489
72. Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tijhuis G.J., Nurmohamed M.T., Dekker J., van den Bos G.A. Association of somatic comorbidities and comorbid depression with mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 14-year prospective cohort study. *Arthritis Care & Research.* 2016. Vol. 68, № 8. P. 1055–1060. DOI: https://doi.org/10.1002/acr.22812
73. Lee J.H., Kim G.T., Kim Y.K., Lee S.G. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2018. Vol. 36, № 5. P. 856–861.
74. Katchamart W., Narongroeknawin P., Phutthinart N., Srinonprasert V., Muangpaisan W., Chaiamnauy S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2019. Vol. 38, № 7. P. 1851–1856. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3
75. Vitturi B.K., Nascimento B.A.C., Alves B.R., de Campos F.S.C., Torigoe D.Y. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 69. P. 81–87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027
76. Min C., Bang W.J., Kim M., Oh D.J., Choi H.G. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clinical Rheumatology.* 2020. Vol. 39, № 1. P. 159–166. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x
77. Simos P., Ktistaki G., Dimitraki G., Papastefanakis E., Kougkas N., Fanouriakis A., Gergianaki I., Bertsias G., Sidiropoulos P., Karademas E.C. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2016. Vol. 38, № 7. P. 820–829. DOI: https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173
78. Said F.A., Betoni T.B., Magalhaes V., Nisihara R., Skare T.L. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2019. Vol. 41, № 6. P. 565–567. DOI: https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1679170
79. Vitturi B.K., Nascimento B.A.C., Alves B.R., de Campos F.S.C., Torigoe D.Y. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 69. P. 81–87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027
80. Mihai I.R., Rezus C., Burlui M.A., Cardoneanu A., Macovei L.A., Richter P., Bratoiu I., Rezus E. Autoimmune liver diseases and rheumatoid arthritis – is there an etiopathogenic link? *International Journal of Molecular Sciences.* 2024. Vol. 25, № 7. Article number: 3848. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25073848

62. Khot S, Tackley G, Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Current Rheumatology Reports*. 2024;26(12):403–13. DOI: https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4
63. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Current Osteoporosis Reports.* 2018;16(5):603–10. DOI: https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5
64. Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *Journal of Neuroinflammation.* 2016;13(1):96. DOI: https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0
65. Oláh C, Schwartz N, Denton C, Kardos Z, Putterman C, Szekanecz Z. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):78. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5
66. Sood A, Raji MA. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Rheumatology.* 2021;40(4):1221–31. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-020-05372-1
67. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research.* 2018;70(1):39–52. DOI: https://doi.org/10.1002/acr.23243
68. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and Therapy.* 2020;7(3):457–71. DOI: https://doi.org/10.1007/s40744-020-00217-4
69. Baptista TSA, Petersen LE, Molina JK, de Nardi T, Wieck A, do Prado A, et al. Autoantibodies against myelin sheath and S100β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2017;36(9):1959–68. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-017-3724-4
70. Yang L, Zou QH, Zhang Y, Shi Y, Hu CR, Hui CX, et al. Proteomic analysis of plasma from rheumatoid arthritis patients with mild cognitive impairment. *Clinical Rheumatology.* 2018;37(7):1773–82. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-017-3974-1
71. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, Peschken CA, Walker JR, Graff LA, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2017;23(8):425–34. DOI: https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000489
72. Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, Dekker J, et al. Association of somatic comorbidities and comorbid depression with mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 14-year prospective cohort study. *Arthritis Care & Research.* 2016;68(8):1055–60. DOI: https://doi.org/10.1002/acr.22812
73. Lee JH, Kim GT, Kim YK, Lee SG. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(5):856–61.
74. Katchamart W, Narongroeknawin P, Phutthinart N, Srinonprasert V, Muangpaisan W, Chaiamnauy S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2019;38(7):1851–6. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3
75. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2019;69:81–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027
76. Min C, Bang WJ, Kim M, Oh DJ, Choi HG. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clinical Rheumatology.* 2020;39(1):159–66. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x
77. Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E, Kougkas N, Fanouriakis A, et al. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2016;38(7):820–9. DOI: https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173
78. Said FA, Betoni TB, Magalhaes V, Nisihara R, Skare TL. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2019;41(6):565–7. DOI: https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1679170
79. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;69:81–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027
80. Mihai IR, Rezus C, Burlui MA, Cardoneanu A, Macovei LA, Richter P, et al. Autoimmune liver diseases and rheumatoid arthritis – is there an etiopathogenic link? *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(7):3848. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25073848

81. Schlenker C., Halterman T., Kowdley K.V. Rheumatologic disease and the liver. *Clinical Liver Disease*. 2011. Vol. 15, № 1. P. 153–164. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.006
82. Radovanović-Dinić B., Tešić-Rajković S., Zivkovic V., Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology International*. 2018. Vol. 38, № 5. P. 715–724. DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5
83. Ohira H., Abe K., Takahashi A. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical Journal of Gastroenterology.* 2012. Vol. 5, № 1. P. 9–14. DOI: https://doi.org/10.1007/s12328-011-0271-4
84. Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2009. Vol. 3, № 3. P. 269–291. DOI: https://doi.org/10.1586/egh.09.15
85. Muratori P., Lenzi M., Cassani F., Lalanne C., Muratori L. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017. Vol. 13, № 8. P. 769–779. DOI: https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327355
86. Czaja A.J. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007. Vol. 19, № 1. P. 74–80. DOI: https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328010c56b
87. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Wörns M., Lohse A.W., Galle P.R., Kanzler S. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2010. Vol. 44, № 3. P. 208–213. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d
88. Choudhuri G., Somani S.K., Baba C.S., Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology.* 2005. Vol. 5, № 27. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-230X-5-27

81. Schlenker C, Halterman T, Kowdley KV. Rheumatologic disease and the liver. *Clinical Liver Disease*. 2011;15(1):153–64. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.006
82. Radovanović-Dinić B, Tešić-Rajković S, Zivkovic V, Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology International*. 2018;38(5):715–24. DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5
83. Ohira H, Abe K, Takahashi A. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical Journal of Gastroenterology.* 2012;5(1):9–14. DOI: https://doi.org/10.1007/s12328-011-0271-4
84. Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2009;3(3):269–91. DOI: https://doi.org/10.1586/egh.09.15
85. Muratori P, Lenzi M, Cassani F, Lalanne C, Muratori L. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(8):769–79. DOI: https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327355
86. Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology.* 2007;19(1):74–80. DOI: https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328010c56b
87. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2010;44(3):208–13. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d
88. Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology.* 2005;5:27. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-230X-5-27

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження мають бути зосереджені на глибшому розумінні молекулярних механізмів, що лежать в основі позасуглобових ускладнень, зокрема взаємодії між системним запаленням, епігенетичними змінами та імунною дисфункцією. Важливим напрямом є розробка біомаркерів ранньої діагностики уражень внутрішніх органів, таких як інтерстиціальне захворювання легень чи когнітивний дефіцит, що дозволить впровадити скринінгові стратегії ще до появи клінічної симптоматики. Крім того, перспективним є вивчення плейотропної дії сучасних таргетних препаратів, зокрема інгібіторів IL-6 та JAK-інгібіторів, щодо профілактики системних ускладнень. Необхідно також приділити увагу дослідженням психоневрологічного спектра РА, зокрема ноципластичному болю і депресивним розладам, з метою розробки мультидисциплінарних підходів до лікування. Нарешті, інтеграція персоналізованої медицини, штучного інтелекту та великих даних у ревматологічну практику відкриває нові горизонти для прогнозування ризиків та оптимізації терапії.

Prospects for further research

Further research should focus on a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying extra-articular complications, particularly the interactions between systemic inflammation, epigenetic changes, and immune dysfunction. An important direction is the development of biomarkers for early diagnosis of internal organ involvement, such as interstitial lung disease or cognitive impairment, which would allow the implementation of screening strategies before clinical symptoms appear. Additionally, studying the pleiotropic effects of modern targeted therapies, including IL-6 inhibitors and JAK inhibitors, in preventing systemic complications is promising. Attention should also be given to research on the psychoneurological spectrum of RA, including nociplastic pain and depressive disorders, with the aim of developing multidisciplinary treatment approaches. Finally, the integration of personalized medicine, artificial intelligence, and big data into rheumatology practice opens new horizons for risk prediction and therapy optimization.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, head – head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuieva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: *ідея роботи, формулювання мети, підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: *idea of the study, formulation of the objective, selection of literature sources, writing of the article text, formulation of conclusions.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 15.03.2025	Отримано після рецензування *Received after review* 06.05.2025	Прийнято до друку *Accepted for printing* 07.06.2025	Опубліковано *Published* 30.06.2025