УДК: 572.7: 611.01+611.06

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Жакешов Еркин Ибрагимович – к.м.н., врач
клиника Neo Vita (Самарканд, Узбекистан)
Харибова Елена Александровна – доцент
Мелиев Фаррух Ботирович – свободный соискатель
Тен Владимир Игоревич – свободный соискатель
Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)

Резюме. *Ревматоидный артрит отличается от других аутоиммунных ревматических заболеваний полисистемностью осложнений и их степенью клинической выраженности. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев, при обследовании сначала выявляются его осложнения, а не само заболевание. Среди осложнений ревматоидного артрита очень часто первично выявляется поражение органов дыхания. Ревматоидным артритом больше страдают женщины детородного возраста.*

Ключевые слова: *аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, нервная система, органы пищеварения и мочевыделения.*

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL TRANSFORMATIONS OF INTERNAL ORGANS UNDER THE INFLUENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Jakeshov Erkin Ibragimovich – Ph.D., doctor
Neo vita clinic (Samarkand, Uzbekistan)
Kharibova Elena Aleksandrovna – associate professor
Meyliyev Farrukh Botirovich – freelance researcher
Ten Vladimir Igorevich – freelance researcher
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *Rheumatoid arthritis differs from other autoimmune rheumatic diseases by the systemic nature of its complications and the degree of their clinical manifestations. It has been established that in the overwhelming majority of cases, complications are detected during examinations before the disease itself is diagnosed. Among the complications of rheumatoid arthritis, primary lesions of the respiratory organs are very common. Rheumatoid arthritis predominantly affects women of childbearing age.*

Keywords: *Autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, respiratory organs, cardiovascular system, nervous system, digestive organs, urinary system.*

REVMATOYID ARTRIT TA’SIRIDA ICHKI ORGANLARNING TUZILISH VA FUNKSIONAL O‘ZGARISHLARI

Jakeshov Erkin Ibragimovich – Ph.D., shifokor
Neo vita klinikasi (Samarqand, Uzbekistan)
Yelena Aleksandrovna Xaribova –dotsent
Meliev Farrux Botirovich –mustaqil izlanuvchi
Ten Vladimir Igorevich - mustaqil izlanuvchi
Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti (Buxoro, O‘zbekiston)

Rezyume. *Revmatoid artrit boshqa autoimmun revmatik kasalliklardan asoratlarning ko‘p tizimlarga ta’sir qilishi va ularning klinik ifodalanish darajasi bilan farq qiladi. Aniqlanganidek, tekshiruvlarning aksariyatida avval revmatoyid artritning o‘zi emas, balki uning asoratlari aniqlanadi. Revmatoyid artritning asoratlari orasida, ko‘p hollarda birinchi navbatda nafas olish tizimi organlarining zararlanishi qayd etiladi. Revmatoyid artritdan ko‘proq tug‘ish yoshidagi ayollar aziyat chekadi.*

Kalit so‘zlar: *Autoimmun kasalliklar, revmatoyid artrit, nafas olish organlari, yurak-qon tomir tizimi, nerv tizimi, hazm qilish va peshob chiqarish organlari.*

Ревматические болезни составляют разнородную группу заболеваний, объединенных общим патогенезом. Обычно к ним относят такие известные нозологические формы, как ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД),

дерматомиозит (ДМ), острую ревматическую лихорадку (ОРЛ). Клинически их бывает крайне трудно отличить от ревматических болезней, Ревматоидный артрит (РА) - весьма распространенное (страдает около 1 % населения Земли) хроническое аутоиммунное, системное заболевание с неблагоприятным исходом. Для него характерно поражение синовиальной оболочки суставов, ее гиперплазия и быстрое увеличение объема синовиальной ткани с прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [11, 32].Это заболевание (РА) является одной из многочисленных деструктивных системных заболеваний организма, который имеет прогрессивный характер, характеризуется периодами ремиссий и обострений. Ревматоидный артрит преимущественно поражает мелкие суставы по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом. Во взрослой популяции заболевание поражает 3% населения, среди детей регистрируют до 35 случаев на 100 тыс. детского населения. Для ревматоидного артрита характерно появление воспалительных инфильтратов в синовиальной оболочке суставов, состоящих из мононуклеарных клеток, в основном Т-лимфоцитов, а также активированных макрофагов и плазматических клеток, часть из которых вырабатывают ревматоидный фактор. Синовиальные клетки усиленно пролиферируют, синовиальная оболочка набухает, утолщается, образует выросты в подлежащие ткани. В России в последние годы, наблюдается увеличение распространенности ревматологической патологии. Так, за период с 2000 по 2006 г. показатели заболеваемости ревматоидным артритом возросли с 237,9 до 249,6 случаев на 100 000 взрослого населения России. Распространенность таких системных заболеваний 138соединительной ткани, как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД) и системные васкулиты (СВ), возросла с 37,0 до 39,5 на 100 000 взрослого населения. По наблюдениям в РФ за 2005 г., число больных РА составило 610,0 на 100 000 населения; число пациентов, страдающих СКВ, СВ, ССД, составило 120,0 на 100 000 взрослого населения [12]. Около 8% населения земного шара страдает АЗ, включающими более 100 нозологических форм [13]. АЗ условно подразделяют на органоспецифические и органонеспецифические (системные). Примером органонеспецифических АЗ являются аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ). АРЗ - гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней человека, включающая РА, СКВ, ССД, СШ, идиопатические воспалительные миопатии, антифосфолипидный синдром и СВ [13]. По мнению российских и зарубежных авторов, аутоиммунными ревматическими заболеваниями чаще болеют женщины, с преобладанием в детородном возрасте [2, 3, 17, 18]. Ахмедов Х.С. и др. [20]. Установили при исследовании распространенности РА в различных областях Узбекистана, что подавляющее количество больных составляют женщины среднего возраста. Отмечено, что АРЗ чаще болеют женщины. По данным ряда авторов, СКВ женщины болеют в 8-10 раз чаще с преобладанием женщин детородного возраста [12, 14]. Синдром Шегрена развивается у 5-25% больных АРЗ. У женщин этот синдром выявляется в 10-25 раз чаще, чем у мужчин. Заболевание дебютирует в возрасте 20-50 лет [21, 22]. По данным зарубежных авторов, США болеют преимущественно женщины в возрасте 20-30 лет. В США синдром Шегрена является вторым наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием. Так, вторичный СШ встречается почти у 30% больных РА, у 10% больных СКВ [22]. РА женщины заболевают чаще мужчин в 2-5 раз, наиболее часто заболевание выявляют в 40-50 лет [12]. Отмечено, что частота заболевания с возрастом увеличивается, а половое различие в заболеваемости среди людей старшей возрастной группы уменьшается [33]. Около 3% взрослого населения земного шара страдает ревматоидным артритом с преимущественным поражением мелких периферических суставов. Однако как показывают многочисленные исследования 20% пациентов с ревматоидным артритом наблюдаются внесуставные ревматоидные поражения в различных органах организма. Для всех этих болезней характерны полиорганное поражение и многообразие клинических проявлений [14, 15, 16], значительная распространенность в популяции, сложность ранней диагностики [13, 17].

Эти исследования показывают, что у большинства страдающих ревматоидным артритом имеются многочисленные изменения в различных системах. При этом внесуставные, или системные проявления РА в определенной степени игнорируются или по крайне мере недооцениваются [1]. Системные проявления этого заболевания не обсуждаются и в рекомендациях EULAR 2016г. по лечению РА, которые предлогают выбор стратегии терапии только на основании динамики «суставных» индексов [3]. С.В. Моисеев. Ранее в сравнении с системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермией, системными васкулитами и многими другими аутоиммунными ревматическими болезнями, ревматоидный артрит (РА) считали заболевание, преимущественно поражающим суставы. Как отмечал в своё время академик Е.М. Тореев: «участие внесуставных систем при ревматоидном артрите может быть даже более значительным, чем при ревматизме, поэтому нельзя представить ревматоид как заболевание будто бы только суставов», а «изучение этого заболевания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом

на болезнь как на местное заболевания суставов» [5, 6] С.В. Моисеев, П.И. Новиков. В литературе нет четкого определения внесуставных проявлений РА. Обычно к ним относят только поражения различных органов и тканей в рамках основного аутоиммунного процесса. Например, в российских клинических рекомендациях по ревматологии под редакцией академика Е.Л. Носонова 2017 г. выделены следующие внесуставные проявления РА [7].

-ревматоидные узелки

-кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит.

-васкулит других органов

-невропатия (мононевропатия, полиневропатия)

-плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)

-синдром Шенгера

-поражении глаз (склерит, эписклерит)

-интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)

Ревматоидный артрит (РА) - это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся эрозивным полиартритом. Помимо патологии суставов, РА связан с нейропсихиатрическими сопутствующими заболеваниями, включая депрессию, тревожность и повышенный риск развития нейродегенеративных заболеваний в более позднем возрасте. Центральная нервная система (ЦНС) долгое время считалась защищенной от воспалительных сигналов в кровеносной системе гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Однако о тесной взаимосвязи между хроническим периферическим воспалением и ЦНС свидетельствует множество неврологических и психических последствий, связанных с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА). Ревматоидный артрит - это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся синовиальным воспалением и деформацией суставов и прилегающих костей. Патогенез ревматоидного артрита обусловлен сложным взаимодействием между адаптивной иммунной системой, включающей Т-клетки и аутоантитела, а также компонентами врождённого иммунитета, такими как миелоидные клетки и провоспалительные цитокины [1–3]. Пациенты с ревматоидным артритом имеют высокую предрасположенность к развитию нейропсихиатрических сопутствующих заболеваний. Распространённость большого депрессивного расстройства у пациентов с ревматоидным артритом оценивается в 16,8%, что значительно превышает показатели среди населения в целом [4, 5]. Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается более высокий уровень тревожности (6) и снижение когнитивных функций (7, 8) по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, почти 40% пациентов с ревматоидным артритом испытывают хроническую боль, которая, в свою очередь, связана с депрессией и тревожностью [9]. Интересно, что ревматоидный артрит в среднем возрасте в 2,5 раза повышает риск развития деменции в течение 21 года [10]. Проведенные эпидемиологические исследования для установления наличия связи между ревматоидным артритом и отдельными нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), показали противоречивые результаты [11–16]. Тем не менее, препараты для лечения ревматоидного артрита, подавляющие патогенетические провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), облегчают такие симптомы, как депрессия и тревожность [17, 18], и снижают риск нейродегенерации в будущем (19) у пациентов с ревматоидным артритом. В то время как точные патологические механизмы, вызывающие поражение ЦНС при ревматоидном артрите, в настоящее время изучаются, большая часть имеющихся сведений о распространении периферического воспаления на ЦНС и последующем нарушении нейронных функций получена на животных путем моделирования острой инфекции путём введения липополисахарида (ЛПС) или полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (Poly(I:C)). В этом аспекте периферические медиаторы воспаления могут проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер или сосудистое сплетение путём инфильтрации иммунных клеток, полученных из крови, или воспалительной активации эндотелиальных клеток [20–23]. Кроме того, астроциты и связанные с ЦНС миелоидные клетки, такие как паренхиматозная микроглия, менингеальные, периваскулярные и хориоидальные макрофаги, приобретают воспалительную активность. Этот процесс называется «нейровоспалением» и его проявления в конечном итоге могут быть связаны с нейропсихиатрическими симптомами, вызывая повреждение нейронов, нарушение нейрогенеза в гиппокампе у взрослых и изменение передачи нейромедиаторов [20, 24–26]. Нейропсихиатрическая коморбидность при ревматоидном артрите существенно увеличивает бремя болезни и ухудшает терапевтический ответ и исходы [27, 28]. Проводимым исследованиям в этой области препятствует неоднородность существующих экспериментальных моделей [29] и иммунофенотипов, наблюдаемых у пациентов с ревматоидным артритом [30–32]. Клиническое поражение ЦНС у некоторых пациентов с РА подняло вопрос об общей генетической предрасположенности к РА и неврологическим или психиатрическим заболеваниям. Особое внимание было уделено нейродегенеративным заболеваниям, поскольку иммунная система все чаще признается в качестве

важной движущей силы патогенеза. Произведенное сравнение общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) нейродегенеративных и хронических иммуноопосредованных заболеваний выявило 15 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), совместно ассоциированных с РА и лобно-височной деменцией (FTD). Установлено, что большинство этих SNP были расположены в области человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) на хромосоме 6 [33]. Эта область кодирует набор генных продуктов, необходимых для презентации собственных и не-собственных антигенов и иммунной функции как на периферии, так и в ЦНС. Плотная и перекрывающаяся организация HLA-генов на хромосоме 6 не позволила идентифицировать отдельные гены, ответственные за общий риск между FTD и RA. Общие ОНЧ, связанные с иммунной функцией, связанные с заболеванием, были также идентифицированы при РА и БП [34], боковом амиотрофическом склерозе (БАС) и прогрессирующем надъядерном параличе (PSP) [33]. Йокояма и др. выявили несколько однонуклеотидных полиморфизмов, совместно связанных с БА и различными иммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит [35]. Напротив, исследования методом менделевской рандомизации не выявили положительной корреляции между известными генетическими факторами риска ревматоидного артрита и частотой возникновения БА [15, 36] или наоборот [37]. Установлено, что полигенный риск ревматоидного артрита, объединяющий множество известных предрасполагающих к заболеванию однонуклеотидных полиморфизмов, был связан с более низкими когнитивными способностями у здоровых подростков [38]. Фельски и др. продемонстрировали корреляцию между полигенным риском развития ревматоидного артрита и плотностью микроглии в мозге пожилых людей [39]. Опять же, эта корреляция в значительной степени обусловлена генетическими изменениями, расположенными в области HLA на 6-й хромосоме [39]. Считается что, полиморфизмы, связанные с HLA, и генетические факторы риска развития ревматоидного артрита, связанные с иммунитетом, могут способствовать сопутствующим когнитивным нарушениям и нейродегенеративным заболеваниям. провоспалительные цитокины, циркулирующие в крови, могут попасть в мозг путём диффузии в перивентрикулярных органах (ПВО) - нейроанатомических участках с повышенной проницаемостью ГЭБ, расположенных вокруг третьего и четвёртого желудочков [20]. Распространение хронического периферического воспаления в центральную нервную систему (ЦНС). Ревматоидный артрит (РА) включает в себя спектр различных периферических иммунофенотипов, в том числе лимфоидный подтип, вызванный активацией адаптивного иммунитета, и миелоидный подтип, характеризующийся активацией миелоидных клеток. В то время как лимфоидный подтип представлен мышиной моделью индуцированного коллагеном артрита (CIA), трансгенная мышиная модель человеческого TNF-α (hTNFtg) имитирует ключевые аспекты миелоидной формы РА. Установлено что, периферическое воспаление может проникать в ЦНС через различные пути, в том числе через блуждающий нерв, соматосенсорную нервную систему, мозговые оболочки, сосудистое сплетение и кровоток. Как в лимфоидной, так и в миелоидной моделях РА была описана активация микроглии, астроцитов и периваскулярных макрофагов, а также повышенные уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов. Интересно, что недавно было описано, что Vcam-1 эндотелия участвует в нейровоспалении и когнитивных нарушениях при старении. Этот процесс сопровождался внутрисосудистой адгезией, но не паренхиматозной инфильтрацией циркулирующих лейкоцитов [49]. Выявлено что, при полном артрите, вызванном адъювантами по Фрейду, эндотелий способствует развитию сосудисто-ассоциированного микро- и астроглиоза и последующей гипералгезии за счет сосудисто-эндотелиального фактора роста 2 (Vegf2), зависимого от усиления регуляции I cam 1 в спинном мозге [50].

Следовательно, эндотелиальные клетки ГЭБ могут действовать как активный медиатор нейровоспаления, а не как пассивный барьер в контексте РА.

Обнаружено что, хроническое периферическое воспаление распространяется в ЦНС по прямым нейронным путям. Было показано, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1β, IL-6 и IL-17, активируют периферические ноцицептивные афферентные волокна [51]. Эти афферентные волокна участвуют в патогенезе артрита, но также передают сигналы о воспалении в ЦНС. Таким образом, Хесс и др. с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) продемонстрировали значительно усиленную болевую реакцию в мозге мышей с hTNFtg и пациентов с ревматоидным артритом, которая была обратимой при ингибировании периферического TNF [52]. Эта модуляция активности ЦНС предшествовала гистопатологическому улучшению состояния при артрите [52]. Помимо сомато-афферентной нервной системы, блуждающий нерв может служить вторым нейронным афферентным путём, связывающим хроническое периферическое воспаление и ЦНС. Блуждающий нерв участвует в формировании поведенческих реакций на введение липополисахарида [53] и активируется фактором некроза опухоли и интерлейкином-1β в соответствии с цитокиновыми электрофизиологическими пат-

тернами [54]. Анализ тканей головного мозга после смерти человека показал активацию микроглии, о которой свидетельствует снижение уровня гомеостатического маркера P2RY12 в коре головного мозга, но не в мозжечке у пациентов с ревматоидным артритом. Это открытие согласуется с региональным иммунным ответом в ЦНС, который ранее наблюдался у мышей с человеческим TNF-гамма-цепью [45]. В спинномозговой жидкости пациентов с ревматоидным артритом был выявлен повышенный уровень IL-1β по сравнению с пациентами с рассеянным склерозом (РС) и здоровыми людьми [63]. Нейровоспаление, которое в конечном итоге приводит к нейропсихиатрическим симптомам, связано с нарушением функций нейронов. В связи с этим было предложено несколько механизмов: изменения в передаче сигналов нейромедиаторов, динамическая модуляция дендритных шипиков и нейронных сетей, а также нарушение нейрогенеза в гиппокампе у взрослых.

Имеются сообщение, что хроническое периферическое воспаление влияет на глутаматергическую и серотонинергическую передачу сигналов. В модели колита, вызванного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), у крыс воспаление гиппокампа приводило к нарушению глутаматергической передачи сигналов, которое обратимо при противовоспалительном лечении [65]. В патогенезе депрессии ключевую роль играет серотонин, производное незаменимой аминокислоты триптофана.

Установлен факт, что изменения в структуре нейронов, вызванные хроническим периферическим воспалением, могут приводить к нейропсихиатрическим симптомам. При остром воспалении, вызванном Poly(I:C), Гарре и др. наблюдали повышенную потерю дендритных шипиков в коре головного мозга, что функционально приводило к нарушениям в обучении. Помимо изменения дендритных шипиков, хроническое периферическое воспаление может вызывать сложные структурные перестройки в мозге. Шрепф и др. продемонстрировали перестройку коннектомной сети мозга с помощью мультимодальной МРТ у пациентов с РА. В частности, нижняя теменная доля и медиальная префронтальная кора были более активно вовлечены в несколько сетей мозга по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [67].

Нейрогенез в гиппокампе у взрослых, то есть образование новых нейронов в зубчатой извилине на протяжении всей жизни, является физиологическим процессом, способствующим обучению, запоминанию, распознаванию образов и эмоциям. Нейрогенез в гиппокампе у взрослых нарушен в моделях нейродегенеративных заболеваний [68] и депрессии (69), но на него также влияет локальное и системное воспаление [24, 70]. Интересно, что малый объём гиппокампа у женщин с ревматоидным артритом коррелировал с более сильной болью и снижением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) в сыворотке [11].

Исследования показывают, что центральная нервная система влияет на тяжесть и прогрессирование артрита, в основном через вегетативную нервную систему. Эти результаты иллюстрируют взаимное влияние патологии центральной нервной системы и ревматоидного артрита и согласуются с клиническими наблюдениями, согласно которым депрессия не только часто встречается при ревматоидном артрите, но также способствует его развитию [15]. Исследования показали, что центральная стимуляция голубого пятна и теменной коры головного мозга ослабляет вызванный зимозаном артрит у крыс через симпатическую адренергическую передачу сигналов к поражённым суставам [19]. Интересно, что обе области мозга активируются при афферентной стимуляции блуждающего нерва [22].

Данные популяционных и клинических эпидемиологических исследований пациентов с ревматоидным артритом свидетельствуют о том, что у людей с ревматоидным артритом существует риск развития клинически выраженной застойной сердечной недостаточности. Многие известные факторы риска застойной сердечной недостаточности чаще встречаются у людей с ревматоидным артритом и, вероятно, отчасти объясняют наблюдаемый повышенный риск. В частности, данные, полученные на животных моделях застойной сердечной недостаточности, вызванной цитокинами, указывают на то, что те же воспалительные цитокины, которые в изобилии вырабатываются ревматоидной синовиальной оболочкой, являются движущей силой дезадаптивных процессов в миокарде, приводящих к застойной сердечной недостаточности. Однако в настоящее время прямое воздействие воспалительных цитокинов (и методов лечения ревматоидного артрита) на миокард пациентов с ревматоидным артритом изучено не до конца. Уникальные сердечные осложнения ревматоидного артрита (РА), такие как ревматоидные узелки в сердце, известны уже более ста лет. Однако только в последние десятилетия стало понятно, что некоторые хронические аутоиммунные воспалительные заболевания, такие как РА и системная красная волчанка, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности атеросклероза и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [1–5]. Обнаруженное, поразительное сходство клеточного и цитокинового профилей ревматоидного синовиального поражения и атеросклеротической бляшки «6-8» побудило к предположению, что воспалительные процессы при ревматоидном артрите могут

инициировать и/или ускорять образование бляшек и что этот эффект может быть ослаблен противовоспалительной терапией [9]. Связь между ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью изучена хуже. ХСН может развиться в результате множества патогенных состояний, многие из которых могут быть вызваны ревматоидным артритом. Однако на сегодняшний день лишь в нескольких исследованиях предпринимались попытки разобраться в этом сложном вопросе. Очевидным стало противоречие между доклиническими исследованиями, связывающими воспаление с ХСН, и неэффективностью антицитокиновой терапии в клинических испытаниях при прогрессирующей ХСН. Поскольку антицитокиновая терапия стала краеугольным камнем в лечении ревматоидного артрита, особенно важно понимать, как воспаление, вызванное цитокинами, влияет на структуру и функции миокарда при ревматоидном артрите.

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется не менее, чем у 13-62% больных ревматоидным артритом (РА). Природа патологических изменений органов пищеварения обусловлена не только проявлением системности воспаления, но и повреждающим воздействием лекарственных средств, которые пациенты вынуждены принимать постоянно: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов, цитостатических препаратов и их комбинаций [3, 8].

Клинически поражения ЖКТ проявляются субъективными неприятными ощущениями: болями, дискомфортом и чувством тяжести в эпигастральной области, изжогой, отрыжкой, тошнотой; эндоскопически - поверхностными изменениями слизистой оболочки в виде гиперемии с подслизистыми кровоизлияниями, а также различной глубины эрозивно-язвенными дефектами [5].

Даже при отсутствии эндоскопических изменений ЖКТ диспепсия оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни и приводит к существенным материальным затратам, поскольку является частой причиной для обращения за медицинской помощью, проведения дорогостоящих диагностических процедур и длительного приема различных препаратов для ее купирования [2]. Одним из факторов, влияющих на развитие патологии верхних отделов ЖКТ, может также являться уровень интрагастральной соляной кислоты, что подтверждается использованием антисекреторных препаратов для ее профилактики и лечения [2]. представлены работы, посвященные изучению кислотообразования в желудке у больных РА. Данные, полученные в ходе исследований, противоречивы [1, 6, 7]. В результате проведенного исследования была выявлена высокая частота диспептического синдрома у больных РА по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Жалобы на боли в эпигастральной области предъявляли 17 (81%) больных, изжогу - 16 (76,2%), отрыжку - 17 (81%), тяжесть в эпигастрии - 5 (23,8%), тошноту - 3 (14,3%). Причем наиболее частыми жалобами являлись боли в эпигастральной области, изжога и отрыжка. При эндоскопическом обследовании верхних отделов ЖКТ у 18 (85,7%) больных РА были выявлены изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Среди выявленных эндоскопических изменений наиболее часто поверхностные изменения в виде выраженной гиперемии слизистой оболочки с подслизистыми кровоизлияниями у 17 (81%) больных. Рубцы в области луковицы двенадцатиперстной кишки были определены у 2 (9,5%) пациентов. Изменения слизистой оболочки пищевода не наблюдались.

Еще в 1973 г. M.I. Salomon и соавторы описали 18 случаев РА с поражением почек. По результатам морфологического исследования почти у половины отмечена мезангиальная пролиферация [44]. При проведенных исследования, включавшем 110 биопсий почек у больных РА, наиболее частыми морфологическими вариантами нефропатии оказались мезангиальный гломерулонефрит (36%), амилоидоз (30%) и мембранозная нефропатия (17%) [33]. Значительно реже у больных РА встречался фокальный пролиферативный гломерулонефит (4%), болезнь минимальных изменений (3%) и острый интерстициальный нефрит (1%) [45]. Похожие результаты при изучении морфологических вариантов нефропатии получено M. Nokano и соавт. при исследовании 158I пациентов с РА и поражением почек [46]. Клиническое течение мезангиального гломерулонефрита характеризуется более мягким течением без нефротического синдрома и развития терминальной почечной недостаточности. В подавляющем большинстве случаев при этом варианте гломерулонефрита выявляют гематурию в сочетании с протеинурией или без таковой. Амилоидоз чаще протекает с нефротическим синдромом. У пациентов с изолированной протеинурией частота амилоидоза, мембранозной нефропатии и мезангиального нефрита приблизительно одинакова [33, 46].

При ретроспективном исследовании почечных биоптатов пациентов с РА с протеинурией, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью преобладающей [16, 31] оказалась группа с мембранозной нефропатией. Такая частота мембранозной нефропатии, повидимому, связана с распространенностью терапии препаратами золота и D-пеницилламина [47, 48]. Развитие этого варианта поражения почек в отличие от мезангиального гломерулонефрита наблюдается у больных РА с более коротким (3,8±2,9 года) анамнезом патологии суставов

[33]. Наиболее встречающимися редкими морфологическими вариантами почечной патологии при РА считаются болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз и ревматоидный васкулит сосудов почек. Последний тип поражения, как указывают исследования несмотря на свою относительную редкость, прогностически неблагоприятен, поскольку часто сопровождается быстропрогрессирующей почечной недостаточностью, а также сопутствующим поражением других органов, в частности легких [33, 49].

Хотя этот список представляет достаточно исчерпывающим, он не включает в себя поражение почек, которое может наблюдаться не только в рамках ревматоидного васкулита. Серьезным осложнением РА остается АА-амилоидоз, хотя сегодня он не встречается значительно реже в результате современной базистой противовоспалительной терапии, которую рекомендуют назначить всем больным с РА. Отдельную проблему представляют различные заболевания, ассоцированные с РА, такие как ишемическая болезнь сердца, связанная с ускоренным развитием атеросклероза, тромбоэмболические осложнения, анемия, депрессия и другие психоневрологические нарушения.

В зарубежной литературе эти состояния относятся к системным проявлениям РА, хотя они не являются специфическими для РА и связаны с хроническим персистирующим воспалением, наблюдающимся при любом аутоиммунном заболевании [8]. Это не снижает их важность изучения, так как сегодня больные РА чаще умирают не от прямых последствий заболевания, а от сердечно-сосудистых и других осложнений (9). Внесуставные проявления наблюдаются у 20-40% больных РА, в том числе тяжелые у 1-20% [11, 12]. По данным обширного исследования ERAS, в рамках которого 1429 больных наблюдали в течения среднем 9лет, наиболее частыми внесуставными проявлениями были ревматоидные узелки (32%) синдром Шегера (10%), феномен Рейно (10%) и поражение легких (5%), реже встречались васкулиты(3%), нейропатии (1%) и синдром Фелти (1%) [13]. Во многих исследованиях была отмечена связь между внесуставными проявлениями РА и неблагоприятными исходами, в частности смертностью [16]. например, исследовании наличии любого внесуставного проявления сопровождалось более чем двукратным увеличением риска смертности [12], хотя вероятно это связь характерна только для тяжелых внесуставных проявлений [17].

Поражение бронхолегочной системы при РА проявляется интерстициальными изменениями легочной ткани, бронхиолитом, бронхоэктазами, васкулитом легочных сосудов, интрапаренхиматозными ревматоидными узлами [19]. Ревматоидный артрит обычно ассоциируется с заболеваниями легких которое может поражать любой анатомический отдел грудной клетки. Наиболее распространенные внутригрудные проявления РА включают интерстициальное заболевания легких, дыхательных путей, плевры, ревматоидные узлы и лекарственную токсичность. У пациентов с РА с поражением грудной клетки часто наблюдаются неспецифические респираторные симптомы, хотя многие из них протекают безсимптомно. Следовательно, клиницисты должны регулярно учитывать дыхательные заболевания при обследования любого пациента с РА, особенно с факторами риска. Несмотря на то, что среди представленных выше данных о внесуставных поражениях при ревматоидном артрите заболевания органов дыхания занимают значительное процентное соотношение. Необходимо учитывать, что они представляют большую опасность для здоровья и жизни больных с РА. При РЗ первично могут быть поражены практически все компоненты дыхательной системы от полости носа до структур легких. При этом поражение легких отмечается у 10–80% больных в зависимости от нозологической единицы. Различают первичные и вторичные поражения ОД при РЗ у детей. Патогенез первичного поражения ОД при РЗ формируется из совокупности или преобладания одного из двух основных механизмов: сосудистое поражение (васкулит) и, собственно, иммуноопосредованное поражение легких (чаще всего интерстициальный пневмонит [1]. Очень часто дисфония является первым и длительное время единственным симптомом системного заболевания соединительной ткани [34, 35]. По данным исследования, проведенного в 2011 г. L. Sanz, J. Sistiaga и соавт. [36], распространенность дисфонии среди субъектов, страдающих РА, СКВ и СШ, достигает 32-38% по сравнению с контрольной группой (5-8%). Чаще всего голосовые расстройства отмечали у пациентов с СКВ, а на втором месте оказались больные с РА. В 2015 г. в результате проведенного статистического опроса по телефону 100 лиц, страдающих РА, выявили длительно существующую дисфонию у 35% опрошенных. При этом было определено значительное влияние дисфонии на качество жизни участников опроса, но только 37% из них когда-либо обращались за профессиональной помощью к оториноларингологам.

По данным E. Murano и его соавторов, изменение качества голоса может быть первым проявлением заболевания до выявления диагноза ревматоидный артрит [23]. Изменение голоса появляется при наличии ревматических узелков в голосовых складках или при поражении перстнечерпаловидного сустава. Наличие ревматических узелков в голосовых складках

нарушают их колебания, таким образом, меняется тембр и амплитуда голоса. Иногда изменение голоса наблюдается при одновременном поражении голосовых складок ревматическими узлами и артрите перстнечерпаловидного сустава [37]. N. Roy, K. Tanner и соавт. [38]. Частота патологии гортани при АРЗ колеблется в существенном диапазоне от 2 до 70% случаев [14, 18, 36, 38, 39]. Патология гортани, возникающая при АРЗ, разнообразна и включает как органические, так и функциональные расстройства. Так, поражение гортани при ревматоидном артрите может сопровождаться деструктивными изменениями хрящей и имитировать множество заболеваний, как воспалительных, так и опухолевых [24]. Несмотря на разнообразие гортанной патологии у данной категории пациентов, чаще патология гортани носит органический характер. При этом возможно сочетание нескольких нозологических форм у одного больного. Некоторые состояния гортани являются патогномоничными для аутоиммунных заболеваний: бамбуковые узелки голосовых складок, субатрофический и атрофический хронические ларингиты, некротический ларингит, инфильтраты подскладкового отдела гортани, стеноз гортани [37, 25, 40, 41, 42].

Патология гортани при данной группе заболеваний многообразна и недостаточно изучена. В литературе описано 49 случаев бамбуковых узелков голосовых складок. Все пациенты - женщины, страдающие аутоиммунными заболеваниями. В этих данных отражены вопросы этиологии бамбуковых узелков голосовых складок и вопросы, касающиеся тактики лечения данного состояния [25]. Гортанные проявления ревматоидного артрита могут быть в виде: миозита, невропатии возвратного гортанного нерва, гранулем, артрита перстнечерпаловидных суставов и ревматических подслизистых узелков [39, 43, 44, 45]. Артриты хрящей гортани и ревматоидные узелки в голосовых складках могут вызывать обструкцию верхних отделов дыхательных путей [46, 47, 48]. В течение последних десятилетий прошлого века частота поражения гортани при ревматоидном артрите увеличилась с 31 до 75%, что объясняют улучшением диагностики. При аутопсии этот показатель достигает 90% [49, 50, 52]. В ранних стадиях заболевания больные отмечают чувство распирания или напряжения, ощущение инородного тела в горле, в поздних стадиях появляются охриплость, дисфагия, боль, и одышка [39, 41, 42, 43]. От нейромускулярной дисфункции при одностороннем поражении возвратного нерва анкилоз перстнечерпаловидного сустава дифференцируют на основании того, что в первом случае голосовой отросток хряща расположен косо книзу в направлении просвета гортани и движется при движениях противоположной голосовой складки, в то время как при анкилозе сустава движения черпаловидного хряща невозможны. Отсутствие движений в перстнечерпаловидном суставе может быть установлено попыткой приведения в движение черпаловидного хряща при прямой ларингоскопии [49,52,26].

Ю.Е. Степанова и соавт. [37] обнаружили, что такие клинические проявления, как инфильтраты подскладкового отдела, некротический ларингит, бамбуковые узелки, патогномоничны для данной патологии, а функциональная дисфония, узелки голосовых складок относятся к непатогномоничным проявлениям АЗ. Для СШ характерно развитие субатрофического или атрофического ларингита [14, 18, 19]. Пациенты отмечают сухой кашель, охриплость, усугубляющиеся в холодную погоду, першение в горле, затруднение глотания, ощущение сухости в носоглотке [18, 19]. При СКВ и СВ могут возникать изъязвления и воспаление слизистой оболочки и хрящей гортани, двигательные расстройства, подскладковый стеноз [14, 53]. У пациентов с РА выявляют воспаление слизистой оболочки гортани, миозит, нарушение подвижности голосовых складок вследствие поражения хрящей и суставов гортани вплоть до развития анкилоза, ревматоидные узелки различной локализации [33, 54]. При ревматоидном артрите заболевание лёгких может быть проявлением самого ревматоидного артрита или результатом лечения ревматоидного артрита (метотрексатом, D-пеницилламином, золотом и другими препаратами) [51]. В то время как у пациентов с ревматоидным артритом симптоматические хронические заболевания лёгких встречаются чаще, чем у пациентов без ревматоидного артрита [24, 52]. Субклинические заболевания лёгких, в том числе заболевания дыхательных путей [53] (бронхоэктатическая болезнь, бронхиолит) и паренхимы (интерстициальный пневмонит), были отмечены почти у 50% пациентов с ревматоидным артритом [54]. В исследовании Доусона *и соавт.* [56], поражение легочной паренхимы может составлять только 6% случаев РА с повышенным давлением в легочной артерии, что позволяет предположить, что бессимптомное первичное заболевание легочных сосудов может недооцениваться при РА.

Легочная патология при РА обусловливает до 20% смертей, являясь 2-й по частоте причиной смерти у пациентов с РА после сердечно-сосудистых заболеваний. Плевропульмональные проявления РА крайне разнообразны и включают поражения паренхимы легких, плевры, верхних и нижних дыхательных путей, сосудов легких, ревматоидные узелки и др. Клиническая характеристика и прогноз больных РА с вовлечением дыхательной системы определяются типом и тяжестью поражения, которые могут варьировать от бессимптомного течения до тяжелой

прогрессирующей дыхательной недостаточности. Поражение ОД у 10–20% больных РА может предшествовать развитию других проявлений заболевания, таких как поражение суставов, что затрудняют постановку диагноза. За последнее время респираторная система стала основным направлением изучения с точки зрения патофизиологии и общего прогноза РА [55]. В большинстве случаев поражение ОД у больных РА является маркером тяжести болезни и связано с повышенной общей заболеваемостью и преждевременной смертностью [56,57].

Пятилетняя смертность у пациентов с интерстициальным поражением легких при РА более чем в 2 раза выше, чем у больных РА без поражения легких, – 39,0 и 18,2% соответственно [58]. Поражение ОД обусловливает 10–20% смертей при РА и считается 2-й по частоте причиной смерти у пациентов с РА после сердечно-сосудистых заболеваний [59,27]. Тяжесть легочных поражений, по мнению большинства исследователей, в значительной степени определяется иммунологической активностью и связана с высоким титром серологических маркеров – ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [60, 61]. Данные свидетельствуют о том, что легкие и слизистая оболочка полости рта могут выступать в качестве зоны инициации аутоиммунитета, связанного с РА [62, 28]. Такие симптомы, как одышка, снижение переносимости физической нагрузки, кашель, боль в груди, лихорадка, охриплость голоса, дисфагия и одинофагия, должны настораживать в отношении возможного поражения дыхательной системы при РА. Целенаправленный физикальный осмотр может позволить выявить патологические аускультативные шумы даже у изначально бессимптомных пациентов. На основании клинического подозрения на плевропульмональное заболевание, связанное с РА, используются дополнительные исследования, прежде всего КТВР и оценка легочной функции. В то же время информативность рутинной рентгенограммы составляет не более 6% [63,29]. Специфические клинические симптомы поражения легких выявляются лишь у 5–10% пациентов [29,30]. Согласно литературным данным, наиболее часто диагностируются поражения плевры, большая часть которых бессимптомны (40–75% аутопсий и 20% – рентгенологические изменения) или сопровождаются умеренным болевым синдромом (около 25%) [31]. Вторым по частоте заболеванием паренхимы легких является ассоциированная с ревматоидным артритом интерстициальная болезнь легких (RA-ILD) [31]. Наиболее часто встречается обыкновенная интерстициальная пневмония – UIP, один из самых неблагоприятных вариантов RA-ILD [29, 31, 64]. Реже диагностируется неспецифическая интерстициальная пневмония, в большей степени типичная для системных заболеваний соединительной ткани [31,64]. Встречаются также смешанные варианты с элементами лимфоцитарной интерстициальной пневмонии [29, 31]. Указанным состояниям сопутствуют рестриктивные изменения. Ранняя клиническая симптоматика RA-ILD в этих случаях может включать сухой кашель и одышку инспираторного типа. При некоторых вариантах RA-ILD (криптогенная организующая пневмония – COP [65] и крайне редко ассоциирующаяся с ревматоидным артритом респираторная бронхиолит-интерстициальная болезнь легких – RB-ILD) одышка может быть смешанной или экспираторной, а при физикальном обследовании могут определяться признаки обструкции (жесткое дыхание, коробочный перкуторный тон). Обструктивный и бронхитический синдромы при RA-ILD могут быть следствием развития тракционных бронхоэктазов на фоне значительного фиброза легочной ткани [29]. Реже RA-ILD развивается как осложнение базисной терапии (метотрексат, препараты золота, D-пеницилламин) [29, 31]. Достаточно редко встречается эозинофильная пневмония (острая или хроническая), в том числе в дебюте заболевания [66]. Другой наиболее частый вариант поражения паренхимы – ревматоидные узелки, в подавляющем большинстве случаев является бессимптомным. При рутинной рентгенографии они выявляются всего у 1% пациентов, в то время как при КТ высокого разрешения частота выявления достигает 22% случаев. По данным аутопсии, узелки в легких обнаруживаются у 32,5% умерших больных с РА [63,29]. Несколько реже встречаются поражения дыхательных путей, проявляющиеся обструктивным и бронхитическим синдромом. К ним относятся бронхоэктазы (в большинстве случаев тракционного характера на фоне RAILD), облитерирующий бронхиолит, фолликулярный бронхиолит и бронхоцентрический гранулематоз [29].

В целом частота развития патологии бронхиального дерева (включая тракционные бронхоэктазы) составляет около 30% [61,63]. Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания диагностируются примерно у 38% пациентов с нормальными результатами рентгенограммы [66]. Достаточно редки, но опасны начальные проявления легочного васкулита – кровохарканье, одышка или легочная гипертензия – и его потенциально фатальное осложнение – диффузное альвеолярное кровотечение, клинически и морфологически сходное с аналогичным состоянием при системной красной волчанке и обусловленное некротизирующим капилляритом с отложением иммунных комплексов. Клинические симптомы диффузного альвео-

лярного кровотечения включают острое развитие выраженной инспираторной одышки с резкой гипоксемией, кровохаркание, анемии [29].

Анализ литературы показывает, что на протяжении исследования ревматоидного артрита как системного процесса изменялись взгляды на этиопатогенез и влияние ревматоидного артрита на организм. Выявлено, что в группе ревматических болезней наиболее выраженные изменения в различных органах и системах вызывает ревматоидный артрит. Если ранее считалось первичным в клинике ревматоидного артрита поражение костно-суставной системы, а затем формирование осложнений в органах и систем организма. То теперь, на современном этапе, в исследовании патогенеза ревматоидного артрита пришли к мнению о первичности образования нарушений в органах и системах, чем костно-суставных изменений. Эти изменения носят воспалительный и деструктивный характер. Отмечено что, в случае заболевания ревматоидным артритом они раньше выявляются в верхних дыхательных органах. Причиной этих поражений являются изменения в местной и гуморальной иммунной системах. Ревматоидном артритом чаще болеют женщины детородного возраста. Однако, с возрастом разница в частоте заболевания между женщинами и мужчинами незначительна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ошлянская Е.А., Поражение органов дыхания у детей с ревматическими болезнями. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск № 3. 2015. 25

2. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 738 с.

3.Садоха К. А. Диффузные болезни соединительной ткани: клиника, диагностика, неврологические осложнения. Лечебное дело. 2015;1(41):65–69.

4. Матвеева Т. В., Егорова К. Е., Муллаянова Р. Ф. Дерматомиозит в практике невролога отделения неотложной неврологии. Казанский медицинский журнал. 2017;98(2):267–271. doi: 10.17750/KMJ2017-267

5. Хахн Б. Х. (BevraHannahs Hahn). Системная красная волчанка (глава 262). В кн.: под редакцией Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа, Д. Д. Вилсон, Д. Б. Мартина, А. С. Фаучи. Внутренние болезни. Книга 7. М.: Медицина, 1996:407–409.

6. Маколкин В. И., Овчаренко С. И. Внутренние болезни. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 592 с.

7. Мазуров В. И., Беляева И. Б., Долгих С. В. Инновационные методы диагностики системных аутоиммунных заболеваний. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2009;1(3): 3–13.

8. Пачкунова М., Данилова Т. Г., Феофанова Е. Состояние некоторых провоспалительных цитокинов при ревматоидном артрите. Врач. 2011;10:24–26.

9. Степанова Е. А., Вишнякова М. В., Мустафаев Д. М., Ахтямов Д. В., Гаганов Л. Е. Редкие неопухолевые заболевания глотки и гортани. Альманах клинической медицины. 2015;43:100–108. doi:10.18786/2072- 2015-43-100- 108

10. Дайхес Н. А., Котельникова Н. М., Осипенко Е. В., Михалевская И. А., Кривых Ю. С. Лечение нарушений голоса у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями Российская оториноларингология 2020;19;1(104): 25-36

11. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169–182. doi:10.15690/vramn. v70i2.1310

12. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4-13.

13. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания - проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169-182.

14. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

15. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Медицина; 2005.

16. Хахн Б.Х. (BevraHannahs Hahn). Системная красная волчанка (глава 262). В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Браунвальда Е., ИсселькбахераК.Дж., Петерсдорфа Р.Г., Вилсон Д.Д., Мартина Д.Б., Фаучи А.С. Книга 7. М.: Медицина; 1996.

17. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Долгих С.В. Инновационные методы диагностики системных аутоиммунных заболеваний. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2009;1(3):3-13. Ссылка активна на 09.02.17.

18. Васильев В. И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. Русский медицинский журнал. 2008;10:638.

19. Лейн Г. К., ФаучиА. С. (H. Clifford Lane, Antony S. Fauci). Синдром Шегрена (глава 266). В кн.: под редакцией Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа, Д. Д. Вилсон, Д. Б. Мартина, А. С. Фаучи. Внутренние болезни. Книга 7. М.: Медицина, 1996:442–443.

20. Ахмедов Х.С, АбдурахмановаН.М, Халметова Ф.И. Влияние различных физических факторов климата на течение ревматоидного артрита-медицина и фармакология март 2017г № 3 (37).

21. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. Русский медицинский журнал. 2008; (10): 638

22. Липски П.Е. Ревматоидный артрит (глава 263). В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Браунвальда Е., ИссельбахераК.Дж., Петерсдорфа Р.Г., Вилсон Д.Д., Мартина Д.Б., Фаучи А.С. Книга 7.М.: Медицина; 1996.

23. Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Корень Е.Е. Патология гортани при ревматических заболеваниях. Материалы XIX съезда оториноларингологов России. СПб. 2016;629-630.

24. Осипенко Е. В., Котельникова Н. М. Аутоиммунные ревматические заболевания и патология гортани. Вестник оториноларингологии. 2017; 5:80–84. doi: 10.17116/otorino2017825 80-84

25. Осипенко Е. В., Котельникова Н. М., Исаева М. Л. Бамбуковые узелки голосовых складок. В сборнике: Современные технологии в диагностике и лечении патологии гортани и смежных дисциплинах. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию Омского фониатрического центра. Под редакцией Ю. А. Кротова, К. И. Нестеровой. Омск, 2016:54–56

26. Илькович М.М. (ред.). Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

27. Болезней органов дыхания у детей // Consiliummedicum. Педиатрия. 2002. Т. 5. № 10. 146-147

28. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив 2015;87(5):4-9.

29. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2002. Т. 10. № 4. С.153–157.

30. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Лазолван (амброксол) в клинической практике // РМЖ. 2005. Т. 13. № 26. С. 1736–1739.

31. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 18. С.1312–1316.

32. Guerra LG, Lau KY, Marwah R. Upper airway obstruction as the sole manifestation of rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 1992;19(6):974-976.

33. Osipenko EV, Izdebski K, Cruz RM, Kotelnikova NM. Bamboo vocal folds (B-Nodes) examination with white light and with NBI illumination. A case for a non-traumatic etiology (Chapter 46). In: Izdebski K, Yan Y, Ward RR, Wong BJF, Cruz RM. Normal and Abnormal Vocal Folds Kinematics: High-Speed Digital Phonoscopy (HSDP), Optikal Coherence Tomography (OCT) & Narrow Band Imaging (NBI), Volume II Applications. PVSFe-Q&A-b. SanFrancisco; 2016;389-396.

34. Sanz L, Sistiaga JA, Lara AJ, Cuende E, García-Alcántara F, Rivera T. The prevalence of dysphonia, its association with immunomediateddiseases and correlation with biochemical markers. Journal of Voice. 2011;26(2):148-153.

35. Murano E, Hosako-Naito Y, Tayama N, Oka T, Miyaji M, Kumada M, Niimi S. Bamboo node: primary vocal fold lesion as evidence of autoimmune disease. Journal of Voice. 2001;15(3):441- 450.

36. Roy N, Tanner K, Merrill RM, Wright C, Miller KL, Kendall KA. Descriptive epidemiology of voice disorders in rheumatoid arthritis: prevalence, risk factors, and quality of life burden. Journalof Voice. 2016;30(1):74-87

37. Hamdan AL, Sarieddine D. Laryngeal manifestations of rheumatoid arthritis. Autoimmune diseases. 2013(2013):1-6.

38. Hosako Y, Nakamura M, Tayama N, Mizuno M, Matsunaga A, Niimi S et al. Laryngeal involvements in systemic lupus erythematosus. Larynx Jpn. 1993; 6: 171-175.39. Brooker D. S. Rheumatoid arthritis: otorhinolaryngological manifestations. Clin. Otolaryngol. Allied Sci.; 1988; 13(3): 239–246.

40. Rigual N. R. Otorhinolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. Ear Nose Throat J.; 1987; 66(11): 436–439.

41. Pickhard A., Smith E., Rottscholl R., Brosch S., Reiter R. Disorders of the larynx and chronic inflammatory diseases. Laryngorhinootologie. 2012. N 91(12). P. 758–766.

42. Abdou A. G., Asaad N. Y. Rheumatoid nodule of the vocal cord. Int. J. Surg. Pathol. 2012. N 20(5). P. 481–482.

43. Reiter R., Brosch S., Smith E., Froboese N., Bart T.F., Pickhard A. Manifestation of rheumatic diseases in the larynx. Laryngorhinootologie. 2015. N 94(3). P. 189–195.

44. Abe K., Mitsuka T., Yamaoka A., Yamashita K., Yamashita M., Norimoto M. et al. Sudden glottis stenosis caused by cricoarytenoid joint involvement due to rheumatoid arthritis. Intern. Med. 2013. N 52(21). P. 2469–2472.

45. Peters J. E., Burke C. J., Morris V. H. Three cases of rheumatoid arthritis with laryngeal stridor. Clin. Rheumatol. 2011. N 30(5). P. 723–727.

46. Sato S., Asai T., Hashimoto Y., Arai T., Okuda Y. Airway obstruction during attempts at fiberoptic intubation in an awake patient. Masui. 2014. N 63(5). P. 548–551.

47. Lawry G. V., Finerman M. L., Hanafee W. N., Mancuso A. A., Fan P.T., Bluestone R. Laryngeal in-

volvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. Arthritis Rheum. 1984. N 27(8). P. 873– 882.

48. Voulgari P. V., Papazisi D., Bai M., Zagorianakou P., Assimakopoulos D., Drosos A. A. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2005. N 25(5). P. 321–325.

49. Ylitalo R., Heimburger M., Lindestad P.A. Vocal fold eposits in autoimmune disease – an unusual cause of hoarseness. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003. N 28(5). P. 446–450.

50. Bayar N., Kara S. A., Keles I., Koc C., Altinok D., Orkun S. Cricoarytenoid in rheumatoid arthritis: Radiologic and clinical study. J Otolaryngol. 2003. N 32(6). P. 373–378.

51. Berjawi G., Uthman I., Mahfoud L., Husseini S.T., Nassar J., Kotobi A. et al. Cricothyroid joint abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. Voice. 2010. N 24(6). P. 732–737.

52. Abadir WF, Forster PM. Rheumatoid vocal cord nodules. Journal of Laryngology and Otology. 1974;88(5):473-478. 14853. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritisassociated lung disease. European Respiratory Review 2015 Mar;24(135):1- 16.

54. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, Giacomelli R, Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 2021 Feb;20(2):102735.

55. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population based analysis of trends over 40 years. Arthritis & Rheumatism 2003 Jan;48(1):54-8.

56. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Lokke A, Bendstrup E, Ellingsen T. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. Annals of Rheumatic Diseases 2017 Oct; 76(10): 1700-6.

57. Urisman A, Jones KD. Pulmonary pathology in connective tissue disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2014 Apr; 35(2): 201-12.

58. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology 2015 Dec;42(12):2221-8

59. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chavez A, Salazar-Paramo M, Nava A, Cardona-Muñoz EG, Fajardo-Robledo NS, Zavaleta-Muñiz SA, Garcia-Cobian T, Gamez-Nava JI. Anti-cyclic citrullinated and anti-mutated citrullinated vimentin (antiMCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Journal of Immunology Research 2014; 2014: 536050

60. Mikuls TR, Payne JB, Deane KD, Thiele GM. Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: the spark that lights the fire in rheumatoid arthritis? Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 Jan;137(1):28-34.

61. Chatzidionisyou A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? Current Opinion in Rheumatology 2016 Jan;28(1):76-82.

62. Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et. al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD // Respiration. 1999. Vol. 66 (6). P. 495–500.

63. Mori S., Cho I., Koga Y., Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature // Mod. Rheumatol. 2008. Vol. 18 (1). P. 60–66.

64. Norman D., Piecyk M., Roberts D.H. Eosinophilic Pneumonia as an Initial Manifestation of Rheumatoid Arthritis // Chest. 2004. Vol. 126. P. 993–995.

65. Pai S., Panda M. Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report // Cases J. 2008. Vol. 1 (1). P. 417.