

Ревматоїдний артрит та асоційовані патології органів дихальної системи (Огляд літератури)

А. П. Стахова¹, О. М. Кармазіна¹, Я. О. Кармазін²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Мета дослідження: аналіз частоти патологій органів дихання, які асоційовані з ревматоїдним артритом (РА), їх структури та діагностичних підходів.

Матеріали та методи. З метою досягнення поставленого завдання проведено поглиблений аналіз наукових статей за тематикою патологій органів дихальної системи у хворих із РА в журналах, що індексуються в базах даних SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate.

Пошук у науково-метричних базах був проведений за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis”, “Shared epitope”, “Interstitial lung disease”, “Bronchiectasis”, “Bronchiolitis”, “Cricoarytenoid arthritis”, “Common interstitial pneumonia”, “Nonspecific interstitial pneumonia”, “Pleurisy”, “Pleural effusion”, “Follicular bronchiolitis”, “Constrictive bronchiolitis”, “Rheumatoid lung nodules”, “Pulmonary vasculitis”.

Результати. РА – це аутоімунна патологія, яка передусім уражає опорно-руховий апарат, проте наявність позасуглобових проявів часто вказує на тяжкий перебіг та потребує зваженого підходу щодо лікування цієї категорії пацієнтів. Частота РА в Європі становить 0,5–1%, причому залучення органів дихальної системи в патологічний процес, що трапляється у 30–40% випадків, сприяє суттєвому зростанню смертності. Клінічні прояви ураження органів дихання при РА можуть бути слабко вираженими або навіть відсутніми, тому питання менеджменту таких патологій у контексті пацієнтів із РА на сьогодні залишається відкритим. У цьому огляді літератури висвітлено актуальну інформацію щодо залучення органів дихальної системи у пацієнтів із РА. Найчастішими патологіями дихальної системи є інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), асоційоване з РА (РА-ІЗЛ) – 19–66%, крикоаритеноїдит – 54–72% та плевральний випіт / плеврит – до 70%. Менш частими патологіями є бронхіоліт і бронхоектатична хвороба – до 30% обидва, а частота легеневих ревматоїдних вузликів, легеневого васкуліту та токсичної дії ліків варіюють у межах 1%. Передусім описано патерни ІЗЛ та їх частоту: звичайна інтерстиціальна пневмонія (6–66%), неспецифічна інтерстиціальна пневмонія (14–57%), організаційна пневмонія (0–11%), а дифузне альвеолярне ураження, гостра інтерстиціальна пневмонія та облітеративний бронхіоліт є значно рідкісними випадками. РА-ІЗЛ активно вивчалось впродовж останніх років та пов’язане з ураженням дихальних шляхів, васкулярної системи легень та плеври у хворих на РА. Комп’ютерна томографія високої роздільної здатності (КТвр) та функціональні дихальні тести (ФДТ) є методиками, яким варто віддавати перевагу під час діагностики РА-ІЗЛ, а торакоцентез під ультразвуковим контролем із подальшим аналізом плевральної рідини є методикою першої лінії при визначенні ураження плеври. Важливо зазначити, що куріння, похилий вік, чоловіча стать, високі титри антитіл і висока активність РА, а також токсична дія препаратів на легені в поєднанні з генетичними факторами є провідними у ризику розвитку ІЗЛ, що дає можливість шляхом неімунотерапевтичної та медикаментозної терапії вплинути на зазначені модифіковані фактори. Крім РА-асоційованих патологій, у половини пацієнтів може визначатися хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), перебіг якого ускладнений РА, що робить процес диференціальної діагностики досить важким.

Висновки. РА може характеризуватися не лише як патологія опорно-рухового апарату, але і як хвороба, що одночасно уражає також інші системи організму. Хоча ураження органів дихальної системи при РА може становити 30–40%, проте його вплив на якість життя пацієнтів та прогноз досить значний. Аналіз сучасних наукових публікацій дає уявлення не тільки про частоту ураження дихальної системи при РА, а й визначає структуру цих патологій: найчастіше діагностуються 2 патерни РА-ІЗЛ (звичайна та неспецифічна інтерстиціальні пневмонії), крикоаритеноїдит та плевральний випіт / плеврит, що асоційовані з РА, а також ХОЗЛ; менш частими є ураження дихальних шляхів великого та дрібного калібру, а найбільш рідкісними станами – ревматоїдні легеневі вузлики, ревматоїдний легеневий васкуліт та ятрогенна дія ліків. КТвр та ФДТ дають змогу діагностувати більшість патологій дихальної системи при РА, проте у випадку плеврального випоту / плевриту першість належить торакоцентезу з аналізом плевральної рідини. Розуміння особливостей ураження органів дихальної системи у пацієнтів із РА дозволить окреслити підхід до діагностики зазначених станів із метою створення індивідуального плану лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова: інтерстиціальне захворювання легень, патології органів дихальної системи, ревматоїдний артрит, плевральний випіт, спільний епітоп.

Rheumatoid arthritis and associated pathologies of the respiratory system (Literature review)

A. P. Stakhova, O. M. Karmazina, Y. O. Karmazin

The objective: to analyze the frequency of respiratory pathologies associated with rheumatoid arthritis (RA), their structure and diagnostic approaches.

Materials and methods. In order to achieve the task, a detailed analysis of scientific articles on the topic of respiratory system pathologies in patients with RA was conducted in journals indexed in the SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate databases.

The search in scientometric databases was conducted using the following keywords: “Rheumatoid arthritis”, “Shared epitope”, “Interstitial lung disease”, “Bronchiectasis”, “Bronchiolitis”, “Cricoarytenoid arthritis”, “Common interstitial pneumonia”, “Nonspecific interstitial pneumonia”, “Pleurisy”, “Pleural effusion”, “Follicular bronchiolitis”, “Constrictive bronchiolitis”, “Rheumatoid lung nodules”, “Pulmonary vasculitis”.

Results. RA is an autoimmune pathology that primarily affects the musculoskeletal system, but the presence of extra-articular manifestations often indicates a more severe course and requires a balanced approach to the treatment of this category of patients. The incidence of RA in Europe is 0.5–1%, with the involvement of the respiratory system in the pathological process, which occurs in 30–40% of cases, contributing to a significant increase in mortality. Clinical manifestations of respiratory damage in RA may be mild or even absent, so the issue of managing these pathologies in the context of patients with RA currently remains open. This literature review highlights current information on the involvement of the respiratory system in patients with RA. The most common pathologies of the respiratory system are interstitial lung disease (ILD), which is associated with RA (RA-ILD) – 19–66%, cricoarytenoiditis – 54–72% and pleural effusion / pleurisy – up to 70%. Less common pathologies are bronchiolitis and bronchiectasis – up to 30% both, and the frequency of pulmonary rheumatoid nodules, pulmonary vasculitis and drug toxicity varies within 1%. Firstly, the patterns of ILD and their frequency have been described: usual interstitial pneumonia (6–66%), nonspecific interstitial pneumonia (14–57%), organizing pneumonia (0–11%), and diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia and bronchiolitis obliterata are much rarer cases. RA-ILD has been actively studied in recent years and is associated with damage to the airways, pulmonary vascular system and pleura in the patients with RA. High-resolution computed tomography (HRCT) and functional respiratory tests (FRT) are the preferred methods for RA-ILD diagnosis, and ultrasound-guided thoracocentesis with subsequent pleural fluid analysis is the first-line method for determining pleural involvement. It is important to note that smoking, older age, male gender, high antibody levels and high RA activity, as well as drug toxicity to the lungs in combination with genetic factors are leading risk factors for developing ILD, which makes it possible to influence these modifiable factors through non-drug and drug therapy. In addition to RA-associated pathologies, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be detected in half of patients, the course of which is complicated by RA, which makes the process of differential diagnosis quite difficult.

Conclusions. RA can be characterized not only as pathology of the musculoskeletal system, but also a disease that simultaneously affects other body systems. Although the damage to the respiratory system in RA can be 30–40%, its impact on the quality of life of patients and the prognosis is quite significant. Analysis of modern scientific publications provides an idea not only of the frequency of respiratory system lesions in RA, but also determines the structure of these pathologies: the most frequently diagnosed are 2 patterns of RA-ILD (common and nonspecific interstitial pneumonia), cricoarytenoiditis and pleural effusion/pleurisy associated with RA, as well as COPD; less frequent are lesions of the large and small caliber respiratory tracts, and the rarest conditions are rheumatoid pulmonary nodules, rheumatoid pulmonary vasculitis and iatrogenic effects of drugs. HRCT and FRT allow us to diagnose most pathologies of the respiratory system in RA, however, in the case of pleural effusion/pleurisy, thoracocentesis with pleural fluid analysis is the first choice. Understanding the features of lesions of the respiratory system in patients with RA will allow us to outline an approach to diagnosing these conditions in order to create an individual treatment plan for this category of patients.

Keywords: *interstitial lung disease, respiratory system pathologies, rheumatoid arthritis, pleural effusion, shared epitope.*

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне захворювання, що насамперед характеризується прогресуючим аутоімунним та запальним ураженням хрящів, кісток, синовіальних оболонок і за відсутності базисної терапії призводить до тяжких ерозувальних уражень суглобів та інвалідизації пацієнта [1]. Частота РА у світі є варіабельною з більшою поширеністю серед індустріально розвинених країн [2], зокрема в Європі та Північній Америці рівень становить близько 0,5–1%. За останні три десятиліття відзначається зниження важкості перебігу РА, а серологічна картина РА починає змінюватися: в період 2005–2014 рр. спостерігалось зниження захворюваності на серопозитивний варіант РА порівняно з часовим проміжком між 1995 та 2004 роками ($p = 0,004$) із відповідним збільшенням частоти серонегативного варіанта РА ($p < 0,001$) [2, 3]. До факторів ризику розвитку РА належать: жіноча стать, обтяжений сімейний анамнез, ожиріння, куріння та генетичний фактор – так званий спільний епітоп [2–4].

РА може розвинути у будь-якому віці, проте дебют захворювання частіше спостерігається у людей віком 30–55 років [4]. Найсильнішим із генетичних факторів ризику є певний набір алелей у складі основного комплексу гістосумісності. Ці алелі кодують певні

амінокислотні послідовності, які передбачають структурну подібність у борозні, що зв'язує презентований пептид лейкоцитарного антигену людини (HLA). У сукупності це називається спільним епітопом [5]. Вважається, що алелі спільного епітопу становлять до близько 40% генетичного ризику РА, хоча на основі аналізу інших досліджень внесок цієї групи алелей може бути меншим [5–7]. На сьогодні існує понад 150 локусів-кандидатів із поліморфізмами, які асоціюються з РА, передусім серопозитивним варіантом [8]. Безсумнівно є те, що генетична схильність відіграє ключову роль і збільшує ризик розвитку РА у 3–9 разів [9]. Так, ділянка *HLA-DRB1 (HLA DR Beta 1)* тісно пов'язана із серопозитивним РА з антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP), причому найбільший ризик пов'язаний із наявністю валіну в 11-й позиції білкової послідовності (алелі *HLA-DRB1*04* та **10*), а з алелями *HLA-DRB1*13* відзначається сильний протективний ефект щодо ризику серопозитивного РА [8, 9].

У патогенезі РА важлива роль належить інфільтрації Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і моноцитів у синовіальну оболонку уражених суглобів [10, 11]. Синовіальну тканину у пацієнтів із РА можна розглядати як ектопічну лімфоїдну тканину, адже її структура

нагадує вторинну лімфоїдну тканину, де відбувається диференціація Т-клітин і В-клітин [12]. Прозапальні цитокіни, переважно інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6), що вивільняються макрофагами, опосередковують пошкодження кісток і хрящів ураженого суглоба [13]. Фібробластоподібні синовіоцити у синовіальній оболонці відіграють ключову роль у синтезі прозапальних цитокінів і протеаз, які сприяють руйнуванню хряща [11, 14]. На синовіальній тканині експресуються не тільки IL-6, але також значна кількість матричних металопротеїназ і низькомолекулярних медіаторів запалення (простагландинів і лейкотрієнів) [11]. Активація ендотеліальних клітин і проліферація фібробластоподібних клітин у синовіальній оболонці призводять до неоваскулярізації та утворення панусу, відповідно [11, 14, 15].

РА класично проявляється симетричним поліартритом, що уражає спочатку переважно проксимальні міжфалангові та п'ястково-фалангові суглоби з тенденцією до подальшого залучення великих суглобів. Пацієнти з РА здебільшого скаржаться на біль і припухлість багатьох суглобів, що супроводжується ранковою скутістю, яка триває понад 30 хв, але зменшується при руховій активності, так званий запальний біль [16]. За відсутності лікування РА може призвести до вираженої деформації суглобів та атлантаксіального підвивиху, що може спричинити значну втрату працездатності пацієнта [17]. Позасуглобові прояви РА є поширеними на пізніх стадіях захворювання та найчастіше включають ревматоїдні вузлики, вторинний синдром Шегрена, лихоманку, втрату ваги та міалгії [16, 18]. Серцево-судинні захворювання є найпоширенішою причиною смерті пацієнтів із РА: вони мають у 2 рази вищий ризик інфаркту міокарда та до 50% вищий ризик серцево-судинної смертності порівняно із загальною популяцією [17]. Серцево-судинні прояви представлені міокардитом, перикардитом, коронарним васкулітом і підвищеним ризиком розвитку застійної серцевої недостатності [19]. Другою основною причиною смерті хворих на РА є респіраторні патології, які трапляються у 30–40% пацієнтів [17]. До найбільш частих легеневих проявів належать інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), плевральний випіт та плеврит [20]. Неврологічні прояви характеризуються ураженням периферичної нервової системи у вигляді компресії серединного нерва, множинного мононевриту й вторинної невропатії защемлення внаслідок синовіїту та ураженням центральної нервової системи, що пов'язано з васкулітом дрібних судин – розвитком хвороби Альцгеймера та судинної деменції [17, 21]. Інші поширені позасуглобові прояви включають синдром Фелті, вторинний остеопороз, мезангіальний або мембранозний гломерулонефрит, нефропатію з мінімальними змінами, дисфункцію печінки, внутрішньопечінкову кровотечу, гепатоспленомегалію, цироз печінки, некротичний панкреатит, склерит, а також підвищений ризик малігнізації (лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома та рак легень) [17, 22].

Мета дослідження: аналіз частоти патологій органів дихання, які асоційовані з РА, їх структури та діагностичних підходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою досягнення поставленого завдання здійснено поглиблений аналіз наукових статей за тематикою патологій органів дихальної системи у хворих із РА в журналах, що індексуються в базах даних SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate. Пошук був проведений за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis”, “Shared epitope”, “Interstitial lung disease”, “Bronchiectasis”, “Bronchiolitis”, “Cricoarytenoid arthritis”, “Common interstitial pneumonia”, “Nonspecific interstitial pneumonia”, “Pleurisy”, “Pleural effusion”, “Follicular bronchiolitis”, “Constrictive bronchiolitis”, “Rheumatoid lung nodules”, “Pulmonary vasculitis”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ІЗЛ є одними з найбільш поширених і добре вивчених легеневих проявів РА і можуть становити від 18,7 до 66% [23, 24]. Найчастіше РА-асоційоване ІЗЛ (РА-ІЗЛ) включає звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП), яку краще назвати пневмонітом, і неспецифічну інтерстиціальну пневмонію (НІП) [25]. У структурі РА-ІЗЛ визначення патерну ЗІП варіює від 6 до 66%, а НІП – від 19 до 57%, також із нижчою частотою визначається організаційна пневмонія – до 11% [23]. Однак у пацієнтів із РА можуть виявлятися дифузне альвеолярне ураження, гостра інтерстиціальна пневмонія та облітерацийний бронхіоліт [25].

Патогенез ІЗЛ залишається недостатньо вивченим, проте куріння, похилий вік, чоловіча стать, високі титри антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) та ревматоїдного фактора (РФ), висока активність РА й токсична дія препаратів на легені в поєднанні з генетичними факторами є провідними у ризику розвитку ІЗЛ [20, 24]. Серед варіантів *HLA* наявність *HLA-DRB1*, *HLA-DR4* і *HLA-B40* відіграє суттєву роль у розвитку та прогресуванні ІЗЛ у пацієнтів із РА [26]. Куріння в анамнезі, особливо високий індекс курця, є важливими в ініціації імунної реакції на білки, що модифіковані цитрулюванням. Ці білки взаємодіють із *HLA-DR* спільного епітопу, підвищуючи ризик розвитку ІЗЛ у 21 раз порівняно з хворими на РА, які не курять та не мають алелей спільного епітопу [27].

Під впливом навколишнього середовища відбувається пошкодження легеневої паренхіми та дихальних шляхів через посилення цитрулінізації білків [28]. Це запускає прозапальний каскад шляхом активації цитокінів, хемокінів, IL, TNF- α та васкулярного ендотеліального фактора росту (*VEGF*) у генетично схильних осіб [29]. Проліферація та диференціація фібробластів викликає збільшену активність матричних металопротеїназ і посилене відкладення позаклітинного матриксу, що призводить до розвитку ІЗЛ та легеневого фіброзу [23]. Однак у нещодавньому дослідженні J. Zhang та співавт. було виявлено, що саме IL-17 може відігравати важливу роль у патогенезі РА-ІЗЛ, оскільки при біопсії легень цієї когорти пацієнтів виявлено вищу експресію саме IL-17 у зонах фіброзу [30].

Клінічні ознаки РА-ІЗЛ включають кашель із поступовим початком, експіраторну задишку, швидко

втомлюваність і загальну слабкість. Симптоми, як правило, прогресують повільно, але швидкість прогресування може бути неоднаковою у різних хворих [23] та при різних гістологічних підтипах [24]. Так, у пацієнтів із ЗІП відзначають більшу швидкість прогресування, гірший прогноз та нижчу виживаність [24].

У встановленні діагнозу ІЗЛ вирішальна роль належить візуалізаційним методам. Рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП) та комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТвр) є діагностичними дослідженнями для визначення типу та ступеня порушення архітекτονіки легеневої паренхіми. КТвр має значно вищу діагностичну чутливість порівняно з рентгенограмою ОГП, адже навіть за наявності типових клінічних ознак у пацієнта при проведенні рентгенографії ОГП ознаки ІЗЛ можуть не визначатися. J. K. Dawson та співавт. проаналізували дані візуалізації 150 пацієнтів із РА та встановили, що у 28 пацієнтів (19%) були наявні ознаки ІЗЛ під час проведення КТвр, причому на рентгенограмах ОГП лише у 4 пацієнтів (< 3%) були наявні зміни, характерні для ІЗЛ. Таким чином, рентгенографія ОГП не є незалежним прогностичним дослідженням у пацієнтів із високою ймовірністю розвитку ІЗЛ, проте зміни на рентгенограмах ОГП є показаннями щодо проведення КТвр для вилучення ІЗЛ у таких пацієнтів [31].

Найпоширенішою рентгенологічною ознакою ЗІП є субплевральні та базиларні ретикулярні аномалії, а також стільникові та тракційні бронхоектази, але помутніння за типом матового скла зазвичай не визначається [32]. З іншого боку, НІП характеризується помутнінням за типом матового скла з мінімальними стільниковими або структурними спотвореннями [33]. Проведення функціональних дихальних тестів (ФДТ) може бути корисним додатковим методом діагностики, особливо за відсутності симптомів. У пацієнтів із РА-ІЗЛ можуть визначатися ознаки рестриктивного порушення вентиляції зі зниженою дифузійною здатністю монооксиду вуглецю [34]. Бронхоальвеолярний лаваж у пацієнтів з ІЗЛ демонструє неспецифічні зміни: лімфоцитоз є найпоширенішою ознакою у більшості зразків, за винятком ЗІП, для якої більш характерним є нейтрофіліоз [35]. Проведення бронхоальвеолярного лаважу та хірургічної біопсії легень доцільне у випадках, коли діагноз не встановлено або результати КТвр є нетиповими [23].

Найчастіші патології дихальних шляхів у пацієнтів із РА включають бронхоектатичну хворобу, бронхіоліт і крикоаритеноїдний артрит [36]. Частота крикоаритеноїдиту становить 32–75% за даними ларингоскопії, а за результатами КТвр – 54–72%, бронхоектатична хвороба визначається у близько 30% пацієнтів, а бронхіоліт – у 8–30% [23]. У хворих із РА частою супутньою патологією є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), проте диференціальна діагностика з можливими РА-асоційованими патологіями дихальних шляхів не проводилася. Загалом у близько половини хворих із РА протягом життя розвиваються різні патології дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ [37], тому важливим є вчасно виявити ці прояви та диференціювати виявлені зміни з ускладненням РА та супутньою патологією.

КТвр та ФДТ можуть виявитися дуже інформативними для діагностики ураження дихальних шляхів великого калібру, хоча КТвр має більшу діагностичну чутливість для оцінювання наявності ураження дихальних шляхів малого калібру у пацієнтів із РА [36].

До більш поширених уражень дихальних шляхів великого калібру належать крикоаритеноїдний артрит та бронхоектатична хвороба, менш поширеними є ревматоїдні вузлики голосових складок [38, 39]. Клінічними проявами артриту крикоаритеноїдного суглоба є поява болю у горлі, хрипоти, задишки та стридору, що пов'язано із серединною аддукцією голосових зв'язок [38]. Ознаками ревматоїдних вузликів голосових складок часто є лише дистонія, причому її частота при крикоаритеноїдному артриті та ревматоїдних вузликів голосових складок коливається між 12 та 27% залежно від методики діагностики [39]. Такі зміни при крикоаритеноїдному артриті виникають унаслідок синовіального потовщення крикоаритеноїдного суглоба, що призводить до ерозування хряща та значної деструкції прилеглих структур. Крикоаритеноїдний артрит та наявність ревматоїдних вузликів голосових складок можуть бути діагностовані до появи клінічних симптомів шляхом проведення КТвр. Ускладнення крикоаритеноїдного артриту включають гострий стридор або обструктивну дихальну недостатність [38, 39].

Бронхоектатична хвороба (за різними даними) виявляється у 12–30% пацієнтів із РА [23, 38]. До клінічних проявів цієї патології належать хронічний нападopodobний кашель із виділенням мокротиння та часті респіраторні інфекції [40, 41]. Існують різні теорії щодо патогенезу появи бронхоектазів у хворих на РА, проте найімовірнішою причиною їх появи можуть бути хронічні гнійні інфекції та застосування протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг хвороби, серед пацієнтів із РА. G. Geri та співавт. провели когортне дослідження в період між 2000 і 2009 роками, яке включало 47 пацієнтів із РА та підтвердженою бронхоектатичною хворобою, середній період спостереження становив $4,3 \pm 3,1$ року. Було визначено, що використання біологічних препаратів для лікування хворих із РА та колонізація мокротиння бактеріями є незалежними факторами ризику інфекції нижніх дихальних шляхів у цієї когорти пацієнтів [42].

До патологій дихальних шляхів дрібного калібру, асоційованих із РА, належать фолікулярний і констриктивний бронхіоліт [43]. Клінічні ознаки фолікулярного бронхіоліту включають задишку під час фізичного навантаження, непродуктивний кашель та сухі свистячі хрипи. Основним методом діагностики є КТвр, яка дає змогу визначити це порушення ще до появи клінічних ознак. Для фолікулярного бронхіоліту визначальним є гіперплазія бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, а на КВвр виявляються центрилобулярні перибронхіальні вузлики розміром до 3 мм [43, 44]. Облітераційний бронхіоліт, своєю чергою, характеризується гострим початком та вираженою клінічною картиною. До цих ознак відносять швидкопрогресуючу задишку без системних симптомів, кашель та бронхорею. У патогенезі констриктивного бронхіоліту визначальна роль належить руйнуванню епітелію дихальних шляхів, що при-

зводить до обструкції. На КТвр реєструються мозаїчна щільність легеневої тканини, потовщення бронхіальної стінки та наявність центрилобулярних вузлів [45, 46].

Найпоширенішими ураженнями плеври у пацієнтів із РА є плеврит та плевральний випіт, причому залучення плеври в патологічний процес при РА може відбутися як до появи суглобових проявів, так і паралельно з першими клінічними ознаками ураження суглобів. Патології плеври характеризуються переважно відсутністю будь-якої клінічної симптоматики, а поява клінічних ознак відзначається лише у 3–5% хворих, проте при автопсії РА-асоційований випіт визначається у 70% осіб [23, 47]. До ознак значних плевральних випотів належить поява сухого кашлю, інспіраторної задишки, болю у грудній клітці та лихоманки [48, 49].

На сьогодні патогенез плевральних уражень при РА ще недостатньо вивчений, проте є гіпотеза, що мононуклеарні клітини синтезують антитіла IgG, IgE та IgM РФ, які сприяють утворенню імунних комплексів. Ці імунні комплекси пошкоджують ендотелій капілярів і підвищують проникність капілярів плевральної порожнини. Ще одним механізмом залучення плеври може бути блокування лімфодренажу в запалений парієтальний плеврі внаслідок наявності високого вмісту білка у плевральному випоті, що також сприяє утворенню ревматоїдного плеврального випоту [50].

Обстеженням першої лінії у пацієнтів із виявленою рідиною у плевральній порожнині та високою підозрою на РА-асоційоване ураження плеври зазвичай є торакоцентез під ультразвуковим контролем. Плевральна рідина при РА типово має низькі рН (< 7,3) і рівень глюкози (< 50 мг/дл) [50]. РФ зазвичай є характерною знахідкою в аналізі плевральної рідини пацієнтів із РА, але його відсутність не виключає можливості патології. Під час проведення цитологічного дослідження плеврального випоту визначаються багатоядерні гігантські клітини, переважання макрофагів і гранульоматозний детрит. Плевральний випіт при РА може містити не тільки високий титр РФ, а й підвищений рівень аденозиндезамінази та знижені рівні комплементу (СН50) [48]. Діагностична торакоскопія та біопсія плеври необхідні в тому випадку, коли діагноз залишається невизначеним після проведення торакоцентезу. Небезпека плеврального випоту полягає в тому, що тяжкий або нелікований плевральний випіт може зрештою призвести до фібротораксу та розвитку рестриктивної вентиляційної недостатності [50].

Рідкісні легеневі прояви, асоційовані з РА, включають ревматоїдні легеневі вузлики, ревматоїдний легеневий васкуліт та легеневі ускладнення, спричинені ліками [51]. Ревматоїдні легеневі вузлики можуть виникати у пацієнтів із РА під час впливу неорганіч-

ного пилу, включно з азбестом, кремнеземом і вугіллям. Проспективне дослідження, проведене S. Zou та співавт. (популяційна вибірка 75 пацієнтів із РА, усім проводили КТвр), виявило ревматоїдні легеневі вузлики у 4% пацієнтів, проте клінічно в усіх цих випадках ця патологія не визначалася [52]. КТвр є методом вибору для виявлення ревматоїдних вузликів, оскільки вони можуть бути пропущені на звичайній рентгенограмі ОГП [52]. Хоча при проведенні КТвр визначення ревматоїдних легеневих вузликів виявляється лише в 1% випадків, під час автопсії їх частота значно вища – 30% [23]. Ревматоїдний легеневий васкуліт найчастіше може проявлятися як легеневий ангіт в 1% пацієнтів із РА та часто виявляється паралельно зі шкірним васкулітом і васкулітною нейропатією [53].

ВИСНОВКИ

У цій оглядовій статті було розглянуто залучення у патологічний процес органів дихання у хворих із РА, починаючи від найчастіших патологій, як-от ЗПІ та НПП (патерни РА-ІЗЛ), крикоаритеноїдит, плеврит / плевральний випіт, і закінчуючи такими досить рідкісними залученнями, як легеневий васкуліт та вузлики, токсична дія ліків на легені. Також зазначено високу частоту ХОЗЛ у цієї категорії пацієнтів. Клінічна значущість статті полягає у систематизації поточних знань щодо частоти й структури залучення у патологічний процес органів дихання у пацієнтів із РА та поліпшенні розуміння цієї проблеми лікарями-практиками зі створенням оптимальних протоколів менеджменту цієї категорії пацієнтів з урахуванням індивідуального підходу. До основних інструментальних методів належать рентгенографія ОГП, КТвр та ФДТ, проте на рентгенограмі ОГП не завжди можна візуалізувати ранні зміни, а у випадку визначення ураження плеври перевагу варто віддати торакоцентезу під ультразвуковим контролем із подальшим аналізом плевральної рідини. Враховуючи, що куріння, високі титри антитіл та активність РА, разом із генетичними факторами, є одними з провідних у розвитку РА-ІЗЛ, їх модифікація є важливим кроком у менеджменті зазначеної патології, а врахування потенційної ятрогенної дії ліків є необхідним при лікуванні хворих. Таким чином, обізнаність у можливості розвитку певних уражень органів дихальної системи дозволить оптимізувати підхід до діагностики та лікування пацієнтів із РА.

Конфлікт інтересів. Автори не мають жодних потенційних конфліктів інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було проведено без зовнішніх джерел фінансування.

Відомості про авторів

Стахова Аліна Петрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1514-7377

Кармазіна Олена Мирославівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2913-4726

Кармазін Ярослав Омелянович – Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9458-2328

Information about the authors

Stakhova Alina P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1514-7377

Karmazina Olena M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2913-4726

Karmazin Yaroslav O. – Educational and Scientific Center “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9458-2328

ПОСИЛАННЯ

- Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:686155. doi: 10.3389/fimmu.2021.686155.
- Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
- Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):440-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694.
- Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault MC, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med.* 2020;9(10):3109. doi: 10.3390/jcm9103109.
- Baek IC, Choi EJ, Shin DH, Kim HJ, Choi H, Kim TG. Allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, and -DPB1 by next generation sequencing-based typing in Koreans in South Korea. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253619. doi: 10.1371/journal.pone.0253619.
- Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102797. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102797.
- Chen H, Xu J, Wei S, Jia Z, Sun C, Kang J, et al. RABC: Rheumatoid Arthritis Bioinformatics Center. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):1381-87. doi: 10.1093/nar/gkac850.
- Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0.
- Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet.* 2015;47(9):1085-90. doi: 10.1038/ng.3379.
- Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun.* 2020;110:102425. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102425.
- Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916-23. doi: 10.1002/art.24385.
- Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):905. doi: 10.3390/ijms23020905.
- Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922.
- Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):316-33. doi: 10.1038/s41584-020-0413-5.
- Ouboussat L, Burska AN, Melville A, Buch MH. Synovial Tissue Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis and Changes With Biologic and Targeted Synthetic Therapies to Inform Stratified Therapy. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:45. doi: 10.3389/fmed.2019.00045.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.
- Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622-8.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.010.
- Wang D, Zhang J, Lau J, Wang S, Taneja V, Matteson EL, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):581-96. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x.
- Juncker AS, Appenzeller S, de Souza JM. Central Nervous System Involvement in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases-Diagnosis and Treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(8):1044. doi: 10.3390/ph17081044.
- Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(3):81-6. doi: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021.
- Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2332406. doi: 10.1080/07853890.2024.2332406.
- Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med.* 2012;106(8):1164-9. doi: 10.1016/j.rmed.2012.04.004.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMr1004965.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46. doi: 10.1002/art.21575.
- Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):490-7. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.013.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741-9. doi: 10.1002/art.11223.
- Zhang J, Wang D, Wang L, Wang S, Roden AC, Zhao H, et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;316(3):487-97. doi: 10.1152/ajplung.00301.2018.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56(8):622-7. doi: 10.1136/thorax.56.8.622.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Lucà S, Pagliuca F, Perrotta F, Ronchi A, Mariniello DF, Natale G, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonias: Focus on the Pathologist's Key Role. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3618. doi: 10.3390/ijms25073618.
- Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, Vancheri A, Sambataro D, Palmucci S, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:17. doi: 10.1186/s40248-019-0179-2.
- Garcia JG, Parhami N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(3):450-4. doi: 10.1164/arrd.1986.133.3.450.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):1-16. doi: 10.1183/09059180.000.08014.
- Shen S, Zeng H, Wei H, Wu L. Association between rheumatoid arthritis and chronic respiratory diseases in a Japanese population: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(33):e39319. doi: 10.1097/MD.00000000000039319.
- Matson SM, Choi J, Rorah D, Khan S, Trofimoff A, Kim T, et al. Airways Abnormalities in a Prospective Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Chest.* 2025;167(2):495-506. doi: 10.1016/j.chest.2024.09.006.
- Speyer R, Speyer I, Heijnen MA. Prevalence and relative risk of dysphonia in rheumatoid arthritis. *J Voice.* 2008;22(2):232-7. doi: 10.1016/j.jvoice.2006.08.015.
- Li Y, Wang W, Zhou D, Li L. The causal relationship between rheumatoid arthritis and bronchiectasis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1403851. doi: 10.3389/fmed.2024.1403851.

41. Duarte AC, Porter J, Leandro MJ. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis. A clinical appraisal. Joint Bone Spine. 2020;87(5):419-24. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.12.006.
42. Geri G, Dadoun S, Bui T, Del Castillo PN, Paternotte S, Dougados M, et al. Risk of infections in bronchiectasis during disease-modifying treatment and biologics for rheumatic diseases. BMC Infect Dis. 2011;11:304. doi: 10.1186/1471-2334-11-304.
43. Song L, DU HY, Chen RX, Sui X, Song W, Jin ZY. Chest High-resolution Computed Tomography Imaging Features of Lung Involvement in Rheumatoid Arthritis. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2020;42(2):202-08. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.12357.
44. Matson SM, Demoruelle MK, Castro M. Airway Disease in Rheumatoid Arthritis. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(3):343-52. doi: 10.1513/AnnalsATS.202107-876CME.
45. Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series. BMC Pulm Med. 2018;18(1):105. doi: 10.1186/s12890-018-0673-x.
46. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Eur Respir J. 2009;33(5):1053-61. doi: 10.1183/09031936.00091608.
47. Avnon LS, Abu-Shakra M, Flusser D, Heimer D, Sion-Vardy N. Pleural effusion associated with rheumatoid arthritis: what cell predominance to anticipate? Rheumatol Int. 2007;27(10):919-25. doi: 10.1007/s00296-007-0322-9.
48. Corcoran JP, Ahmad M, Mukherjee R, Redmond KC. Pleuro-pulmonary complications of rheumatoid arthritis. Respir Care. 2014;59(4):55-9. doi: 10.4187/respcare.02597.
49. Abbas R, Khan MA, El Khoury A, AlMahdy A, Hishmeh MA. Rheumatoid arthritis associated recurrent pleural effusion. Respir Med Case Rep. 2024;52:102129. doi: 10.1016/j.rmcr.2024.102129.
50. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(6):368-78. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.002.
51. Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(2):194-207. doi: 10.1055/s-0039-1683995.
52. Bass B, Gulen K, Han L, Harris K, Epelbaum O. Radiology and Histology of a Rheumatoid Pulmonary Nodule. Isr Med Assoc J. 2024;26(3):202.
53. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. Rheumatology (Oxford). 2014;53(5):890-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket475.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2024. – Дата першого рішення 31.12.2024. – Стаття подана до друку 06.02.2025