

DOI: 10.56871/МТР.2023.52.73.063
УДК 616.72-002.77+616.22-007.271-085-089

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СТЕНОЗА ГОРТАНИ В ОТВЕТ НА ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Павел Владимирович Павлов², Марина Юрьевна Ерина¹,
Марианна Семеновна Петрова⁵, Сергей Леонидович Воробьев⁴,
Султан Магомедович Гасанмагомедов¹, Павел Владимирович Гавриленков¹,
Андрей Николаевич Савин¹, Дарья Юрьевна Семенюк¹,
Леонид Александрович Корниевский^{1, 2}, Анна Павловна Григорьева²,
Полина Ивановна Маслей², Анастасия Николаевна Петрова²,
Евгения Александровна Шульга²

¹ Городская Мариинская больница. 191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Клиническая ревматологическая больница № 25. 190068, Российская Федерация,
Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30

⁴ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики». 192071,
Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Славы, д. 32, литера А

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова.
191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Павел Владимирович Павлов — д.м.н., заведующий кафедрой оториноларингологии
СПбГПМУ. E-mail: dr.essina@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4626-201X

Для цитирования: Павлов П.В., Ерина М.Ю., Петрова М.С., Воробьев С.Л., Гасанмагомедов С.М.,
Гавриленков П.В., Савин А.Н., Семенюк Д.Ю., Корниевский Л.А., Григорьева А.П., Маслей П.И., Петрова А.Н.,
Шульга Е.А. Клинический случай стеноза гортани в ответ на таргетную терапию у пациентки с ревматоидным
артритом // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 4. С. 342–351. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.52.73.063>

Поступила: 11.09.2023

Одобрена: 12.10.2023

Принята к печати: 09.11.2023

РЕЗЮМЕ: Ревматоидный артрит — генерализованное аутоиммунное заболевание с поражением суставов и частым вовлечением в процесс различных систем органов, и ЛОР-органы — не исключение. Гортанные симптомы часто игнорируются клиницистами ввиду отсутствия осведомленности о возможной связи этих жалоб с основным заболеванием. Клинический случай, наблюдавшийся в нашей клинике, демонстрирует возможность развития стеноза гортани на фоне активно текущего аутоиммунного воспалительного процесса при ревматоидном артрите вследствие воспалительных изменений в перстнечерпаловидных суставах. Ввиду остроты состояния экстренно была наложена трахеостома. При проведении прямой опорной микроларингоскопии произведена биопсия измененных тканей. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию, и спустя 16 дней после поступления в стационар на контрольной бронхоскопии воспалительные изменения в гортани стихли признаков стеноза гортани не было выявлено, что позволило удалить трахеостому у пациентки. Возникновение деструктивных процессов структур гортани произошло на фоне основного заболевания, но, тем не менее, учитывая временную связь между стенозом голосового отдела гортани и введением олокизумаба, нельзя исключить возможный вклад данного препарата в развитие процесса. Данное предположение требует дальнейшего изучения механизма действия генно-инженерной биологической терапии, специфической для данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, стеноз гортани, трахеостомия, биологическая терапия, некроз хрящей гортани, олокизумаб.

CLINICAL CASE OF LARYNGAL STENOSIS IN RESPONSE TO TARGETED THERAPY IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© Pavel V. Pavlov², Marina Yu. Erina¹, Marianna S. Petrova⁵, Sergey L. Vorobyov⁴, Sultan M. Gasanmagomedov¹, Pavel V. Gavrilencov¹, Andrey N. Savin¹, Daria Yu. Semenyuk¹, Leonid A. Kornievsky^{1, 2}, Anna P. Grigorieva², Polina I. Masley², Anastasia N. Petrova², Evgenia A. Shulga²

¹ City Mariinsky Hospital. 191014, Russian Federation, Saint Petersburg, Liteiny pr., 56

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Lithuania, 2

³ Clinical Rheumatology Hospital No. 25. 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, st. Bolshaya Podyacheskaya, 30

⁴ LLC "National Center for Clinical Morphological Diagnostics". 192071, Russian Federation, St. Petersburg, Slavy Ave., 32, letter A

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Russian Federation, St. Petersburg, st. Kirochnaya, 41

Contact information: Pavel V. Pavlov — MD, PhD, Head of the Department of Otorhinolaryngology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.essina@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4626-201X

For citation: Pavlov PV, Erina MYu, Petrova MS, Vorobyov SL, Gasanmagomedov SM, Gavrilencov PV, Savin AN, Semenyuk DYU, Kornievsky LA, Grigorieva AP, Masley PI, Petrova AN, Shulga EA. Clinical case of laryngeal stenosis in response to targeted therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(4): 342-351. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.52.73.063>

Received: 11.09.2023

Revised: 12.10.2023

Accepted: 09.11.2023

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that affects multiple organ systems, including the joints and the ear, nose, and throat (ENT) organs. Despite the potential link between laryngeal symptoms and the disease, they are often overlooked by clinicians due to a lack of awareness. A case study from our clinic has illustrated that laryngeal stenosis could occur as a result of an active autoimmune inflammatory process in rheumatoid arthritis originating from inflammatory changes in the pars scapularis joints. To address the seriousness of this condition, a tracheostomy was performed urgently. Alterations in the tissues were examined through biopsy conducted during direct support microlaryngoscopy. During the postoperative phase, the patient underwent antibacterial treatment. After 16 days of hospitalization, a follow-up bronchoscopy revealed a reduction in inflammatory changes in the larynx and no indication of laryngeal stenosis. As a result, the tracheostomy was removed from the patient. The presence of destructive processes in the laryngeal structures happened amidst the underlying disease. However, considering the timing between the stenosis of the laryngeal vocal cord and the administration of olokizumab, it cannot be ruled out that this drug may have played a role in the process. This hypothesis necessitates additional investigation into the mechanism of action of genetically modified biological therapy that targets this disease.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, laryngeal stenosis, tracheostomy, biological therapy, laryngeal cartilage necrosis, olokizumab.

Ревматоидный артрит — генерализованное аутоиммунное заболевание с поражением суставов и частым вовлечением в процесс внутренних органов. В силу анатомических, физиологических и патологоанатомических особенностей может поражать гортань. Клиническая картина ларингеальных проявлений ревматоидного артрита характеризуется многочисленными и разнообразными симптомами. Однако выраженность и длительность прояв-

ления этого заболевания со стороны других систем органов заставляет врачей-клиницистов редко задумываться и забывать о возможной взаимосвязи ревматоидного артрита и жалоб со стороны ЛОР-органов, особенно когда они находятся в начальной фазе или являются дебютом болезни. Более того, при ревматоидном артрите не принято проводить рутинное обследование у врача-оториноларинголога, и по сути вовлеченность гортани в это заболе-

вание обычно диагностируется только тогда, когда дыхание или глотание выражено скомпрометированы [1, 2]. В то же время, согласно литературным данным, при ревматоидном артрите гортань поражается у 13–75% больных, по данным различных источников [2], а при аутопсии изменения выявляются у 45–86% пациентов [3, 4]. При этом гортанные проявления ревматоидного артрита не всегда коррелируют со стадией заболевания [5].

Одной из точек приложения данной болезни в гортани является перстнечерпаловидный сустав, который подвержен заболеваниям, приводящим к гистопатологическим изменениям, аналогичным в других диартродиальных суставах [2]. Первое упоминание о поражении этого сустава при ревматоидном артрите было сделано Маккензи еще в 1880 году [6]. И хотя ревматоидное поражение перстнечерпаловидного сустава не является редкостью, как указывалось выше, большинство врачей не считают это клинически значимым.

Многим пациентам с обструктивными симптомами верхних дыхательных путей ввиду анкилоза перстнечерпаловидных суставов ревматоидного генеза ошибочно диагностируют бронхиальную астму или описывают данное состояние как психоневрологические расстройства [7]. Достоверным клиническим признаком в острой стадии артрита является боль, возникающая при надавливании на угол щитовидного хряща, или же боль при сдавливании верхних рогов щитовидного хряща. При ларингоскопии отмечается яркая гиперемия, отечность слизистой оболочки над черпаловидными хрящами, нормальные или слегка пастозные голосовые связки, которые как бы «изгибаются» во время вдоха [8].

В хронической стадии боль обычно минимальна или отсутствует. Это стадия характеризуется как анкилоз суставов, к которому обычно приводят многократные эпизоды острого артрита. Симптомы зависят от степени фиксации суставов [7]. Односторонняя фиксация в положении отведения может привести только к одышке при умеренной физической нагрузке. Охриплость может быть минимальна. Двусторонний анкилоз в положении отведения обеспечивает адекватную проходимость дыхательных путей, но приводит к выраженной охриплости голоса. Анкилоз дает более выраженную клиническую картину при фиксации голосовых складок в парамедианном положении — одышка возникает даже при малейшем напряжении, дыхание сопровождается стридором [9]. При визуальном осмотре

на первый взгляд гортань может выглядеть здоровой. Однако при фонации и дыхании обращает на себя внимание неподвижность вокальных отростков черпаловидных хрящей, а также патологический изгиб голосовых связок во время вдоха, поскольку отводящие мышцы пытаются напрямую «оттянуть» голосовые связки вбок [10]. Также часто обнаруживаются изменения голосовых складок по типу «бамбуковых узелков». Они встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [11] и присутствуют примерно у 20% больных ревматоидным артритом. Их наличие может быть результатом течения как самого заболевания, так и побочным эффектом использования, например, метотрексата при лечении ревматоидного артрита [12].

Важно дифференцировать этиологию возникающего пареза голосовых складок при ревматоидном артрите. Так, причинами могут быть, например, ишемическая нейропатия возвратных гортанных и блуждающих нервов вследствие васкулита или цервикомедуллярная компрессия вследствие ревматоидного поражения шейного отдела позвоночника.

Ранняя идентификация проблемы и пульс-терапия глюкокортикостероидами или инъекции топических стероидов в перстнечерпаловидный сустав могут способствовать деэскалации воспалительного процесса [13, 14].

Ревматоидные узелки голосовых связок, фиксацию перстнечерпаловидных суставов можно подвергнуть плановой классической или лазерной микроларингохирургии. Трахеостомы — это резервный способ решения проблемы для ситуаций, угрожающих жизни пациента. Важно понимать, что подобные состояния могут провоцироваться интубацией или даже использованием ларингеальной маски [15]. Известны случаи внезапного нарушения дыхания и стеноза гортани после мануальной терапии [16] или абсолютно спонтанные, впоследствии потребовавшие экстренного наложения трахеостомы [14, 17].

В патогенезе ревматоидного артрита важную роль играют провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-17, и особенно ИЛ-6, который отвечает за деструкцию костной и хрящевой ткани. Создание генно-инженерных биологических препаратов основано на ингибировании данных звеньев патогенеза. Такие препараты как тоцилизумаб и сарилумаб, оказывают ингибирующее действие на рецептор ИЛ-6, в отличие от недавно появившегося олокизумаба, нацеленный непосредственно на ИЛ-6. Эффективность и безопасность данного

препарата подтверждена на всех этапах клинических испытаний в России и в мире [18, 19]. При изучении источников не было найдено примеров связи между применением олокизумаба и развитием хондроперихондрита гортани, асептического некроза хрящей гортани, что позволяет в дальнейшем изучить этот вопрос подробнее.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 64 лет, поступила в Мариинскую больницу в мае 2023 года переводом из СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» с жалобами на осиплость, затруднение дыхания через естественные дыхательные пути в течение длительного времени, кашель, боль при глотании.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с апреля 2023 года, когда возникли эпизоды затруднения дыхания, одышка в покое и при физической нагрузке.

В анамнезе ревматоидный артрит, ревматоидный фактор (РФ) (+), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (+), суставная форма. Осложнение — асептический некроз латерального мыщелка правой бедренной кости. Получала базисную антиревматическую терапию (арава, затем абатацепт) со стабильной динамикой. В апреле 2023 года к терапии добавлен олокизумаб, на фоне которого появился кожный зуд, токсикодермическая реакция на коже, кашель, затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха. Ранее ал-

лергические реакции на лекарственные средства не отмечала.

В мае произошло усиление жалоб на инспираторную одышку, ощущение удушья. Осмотрена ЛОР-врачом в стационаре. Дыхание через естественные дыхательные пути, в покое немного шумное, со втяжением надключичных ямок, ЧДД 21 в минуту. Периферическая кислородная сатурация при дыхании атмосферным воздухом 96%. Непрямая ларингоскопия — слизистая оболочка гортаноглотки ярко розовая, сухая, чистая. Надгортанник не изменен. Визуализируется отечная слизистая оболочка вестибулярного отдела гортани с двух сторон, межчерпаловидного пространства. Голосовая щель необозрима.

Установлен диагноз: Стеноз гортани, острый ларингит, перихондрит левого черпаловидного хряща. Бригадой СМП введен раствор преднизолона 120 мг, кислородная поддержка. Осмотрена дежурным ЛОР-врачом Мариинской больницы, выполнены клинико-лабораторный минимум, МСКТ шеи и органов грудной полости. Госпитализирована в ЛОР-отделение. Назначена противоотечная, противовоспалительная терапия.

При поступлении выполнено МСКТ шеи и органов грудной полости: КТ-картина инфильтрата в области надголосового и подголосового отделов гортани со стенозированием ее просвета (рис. 1).

На вторые сутки стационарного лечения был вызов в палату в связи с резким ухудшением состояния, нарастанием дыхательной недо-

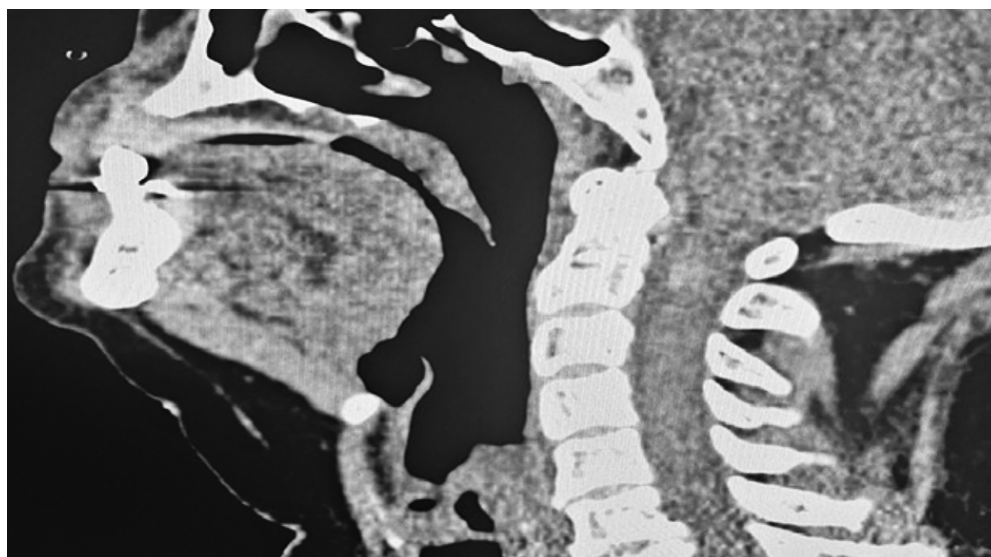


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография

Fig. 1. Multislice computed tomography

статочности. На момент осмотра общее состояние тяжелое. В сознании, не контактна. Кожные покровы бледные, чистые. В покое участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. ЧДД 32 в минуту. ЧСС 91 в минуту, АД 120/70

мм рт.ст. Периферическая кислородная сатурация 72%. Непрямая ларингоскопия затруднена, подвижность голосовых складок ограничена. Голосовая щель сужена до 2 мм. Дыхание через естественные дыхательные пути недо-

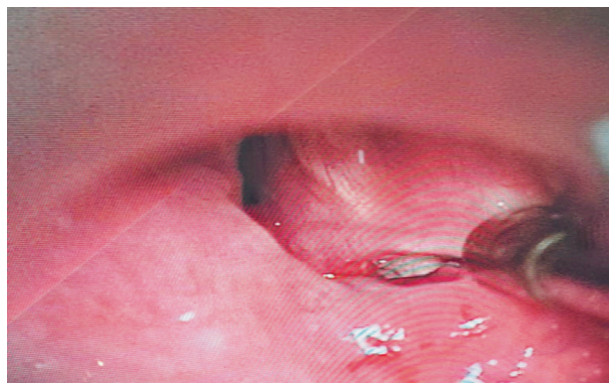


Рис. 2. Картина гортани при прямой опорной микроларингоскопии

Fig. 2. Picture of the larynx on the microlaryngoscopy

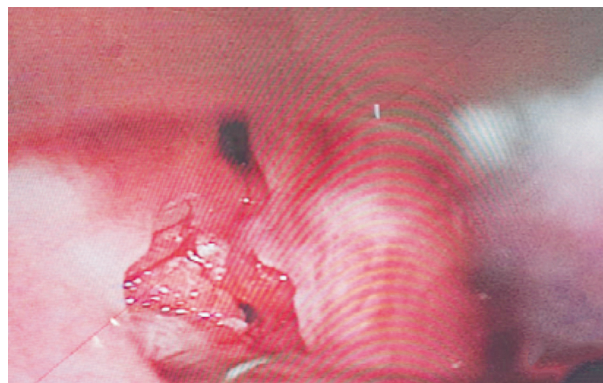


Рис. 3. Левые истинная голосовая связка и черпаловидный хрящ малоподвижны, правые подвижны в полном объеме. В области заднего угла слева углубление диаметром до 0,3 см, дно убедительно не визуализируется, с разрастанием грануляционной ткани вокруг. Оголенный хрящ? на правой истинной голосовой связке

Fig. 3. The left true vocal cord and arytenoid cartilage are inactive, the right ones are fully mobile. In the area of the posterior corner on the left there is a depression with a diameter of up to 0.3 cm, the bottom is not convincingly visualized, with granulation tissue growing around. Exposed cartilage? on the right true vocal cord

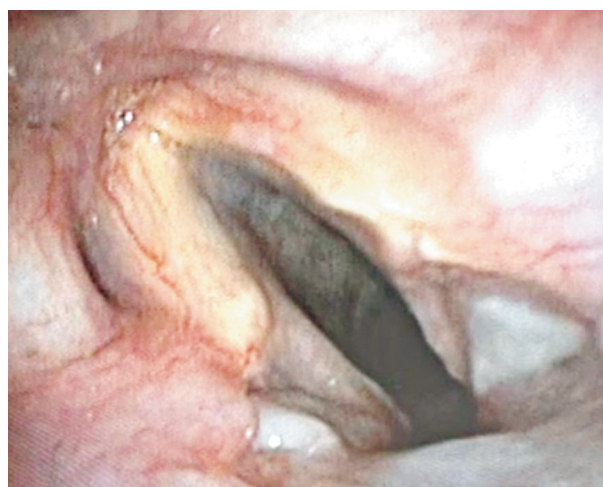


Рис. 4. Оголенный черпаловидный хрящ на уровне правой голосовой складки. Участки разрастания грануляционной ткани с фибрином на уровне левой голосовой складки. Левая половина гортани малоподвижна при фонации. Правая половина гортани подвижна в полном объеме. В динамике уменьшение отека слизистой оболочки, увеличение амплитуды движений ИГС, закрытие углубления в области левой голосовой складки грануляциями

Fig. 4. Exposed arytenoid cartilage at the level of the right vocal fold. Areas of proliferation of granulation tissue with fibrin at the level of the left vocal fold. The left half of the larynx is inactive during phonation. The right half of the larynx is fully mobile. In dynamics, there is a decrease in swelling of the mucous membrane, an increase in the amplitude of movements of the IGS, and the closure of the depression in the area of the left vocal fold with granulations

статочное, затруднено. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности по жизненным показаниям выполнена экстренная нижняя трахеостомия, установлена трахеотомическая трубка № 8,0.

На следующий день выполнена смена трахеостомической трубки на 8,5. Периферическая кислородная сатурация 96–97%. Получает кислородную поддержку при потоке 3 л/мин. Участвия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания нет.

На 5-й день пребывания в стационаре с целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения произведена *прямая опорная микроларингоскопия и биопсия измененных тканей*.

В ходе операции выявлено (рис. 2):

- признаки асептического некроза слизистой оболочки;
- выраженные воспалительные изменения черпаловидных хрящей с частичным расплавлением левого хряща;
- реактивные явления голосового отдела гортани.

К лечению добавлена антибактериальная терапия: раствор ципрофлоксацина 400 мг 2 раза в день внутривенно капельно.

На 12-й день стационарного лечения выполнена контрольная бронхоскопия — положительная динамика (рис. 3).

На момент осмотра у пациентки отсутствовали клинические и лабораторные признаки активности ревматоидного артрита. Выполнено снижение дозы стероидных противовоспалительных препаратов (раствор дексаметазона) с 12 до 8 мг внутривенно капельно 1 раз в день, антибактериальная терапия продлена до 10 дней. Показаний к подключению иммуносупрессивной терапии нет.

Консультирована руководителем городского центра гено-инженерной биологической терапии Санкт-Петербурга, ревматологом Клинической ревматологической больницы № 25 А.Л. Чудиновым.

К терапии добавлен преднизолон 5 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Получены данные бронхоскопии для решения вопроса о деканюляции (рис. 4).

На 18-е сутки выполнена деканюляция. Дыхание через естественные дыхательные пути свободное.

Результат гистологического и иммуногистохимического исследования:

На гистологическое исследование были доставлены 4 биоптата слизистой оболочки гортани объемом по 0,2–0,3 мм. Два фрагмента были представлены поверхностными участками слизистой оболочки гортани, высланными утолщенным метаплазированным неороговевающим плоским эпителием без атипии

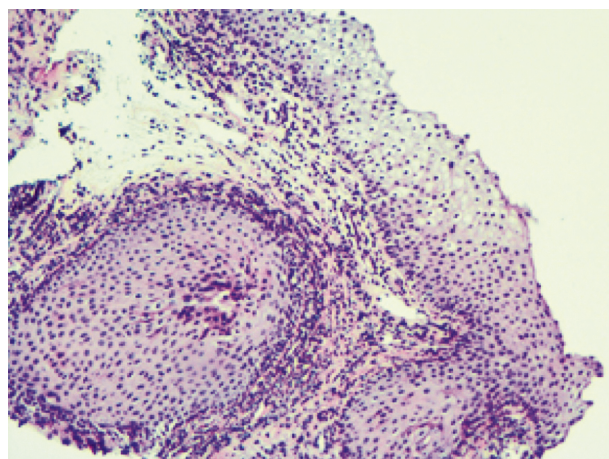


Рис. 5. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Слизистая оболочка гортани, выстланная утолщенным метаплазированным неороговевающим плоским эпителием без атипии

Fig. 5. Electron micrograph, hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 100$. Laryngeal mucosa lined with thickened metaplastic non-keratinizing squamous epithelium without atypia

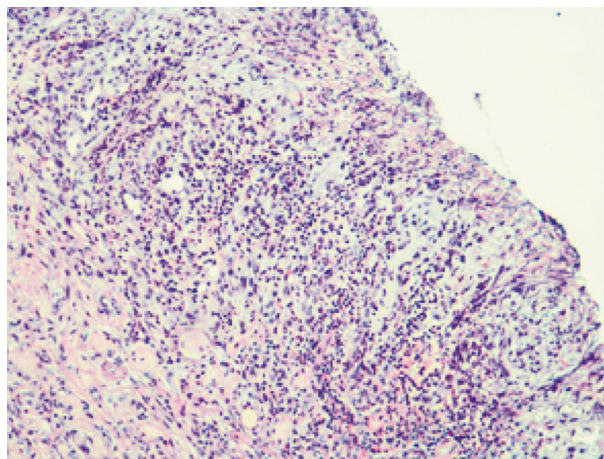


Рис. 6. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Грануляционная ткань в области изъязвления гортани

Fig. 6. Electron micrograph, stained with hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$. Granulation tissue in the area of ulceration of the larynx

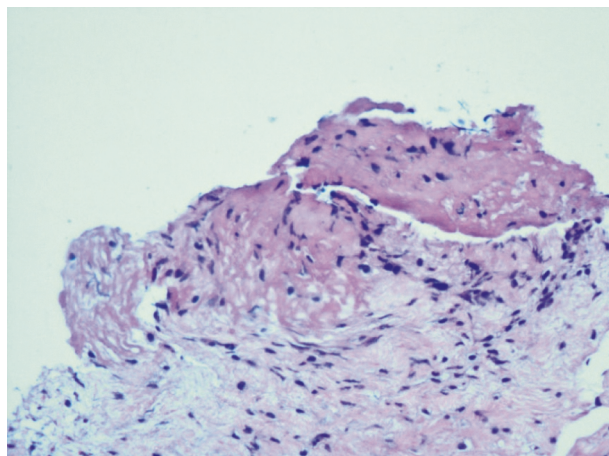


Рис. 7. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Очаговое фибринозное воспаление на поверхности изъязвления гортани в области черпаловидного хряща

Fig. 7. Electron micrograph, stained with hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$. Focal fibrinous inflammation on the surface of the ulceration of the larynx in the area of the arytenoid cartilage

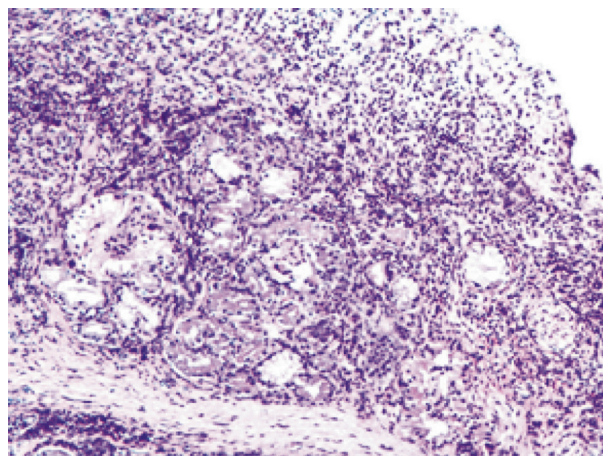


Рис. 8. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Хроническая лимфогистиоцитарная инфильтрация подслизистого слоя гортани с распространением инфильтрации в малые слизистые железы

Fig. 8. Electron micrograph, stained with hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$: Chronic lymphohistiocytic infiltration of the submucosal layer of the larynx with spread of infiltration into the small mucous glands

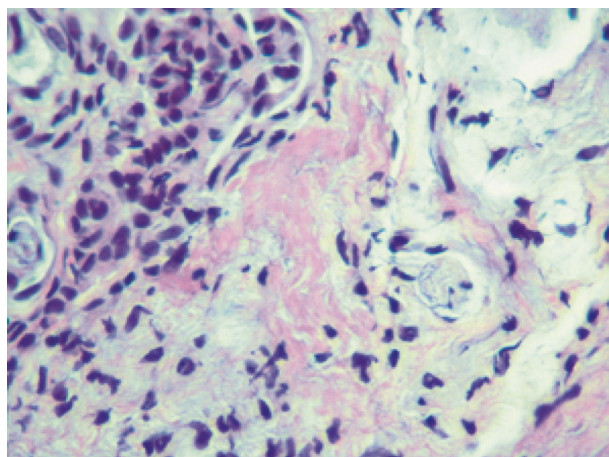


Рис. 9. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Микроочаги фибриноидного некроза в подслизистом слое гортани

Fig. 9. Electron micrograph, stained with hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$: Microfoci of fibrinoid necrosis in the submucosal layer of the larynx

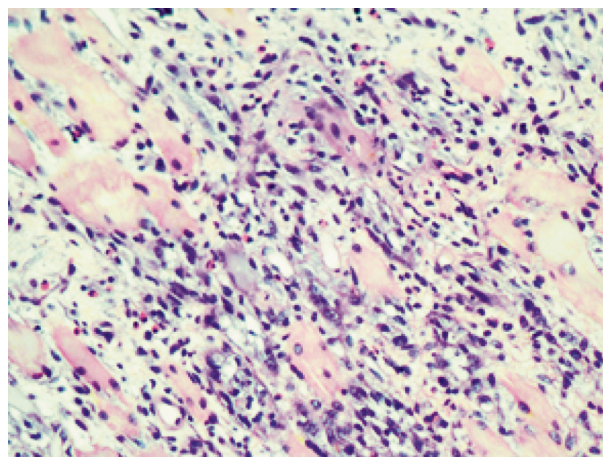


Рис. 10. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Признаки очагового миоцитоллиза в области мышц гортани; фибробластическая реакция с лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофильных лейкоцитов в области миоцитоллиза

Fig. 10. Shows an electron micrograph with haematoxylin-eosin staining, magnified $\times 100$. The micrograph displays signs of focal myocytolysis in the area of laryngeal muscles. Additionally, there is a fibroblastic reaction with lymphohistiocytic infiltration, admixed with eosinophilic leukocytes in the area of myocytolysis

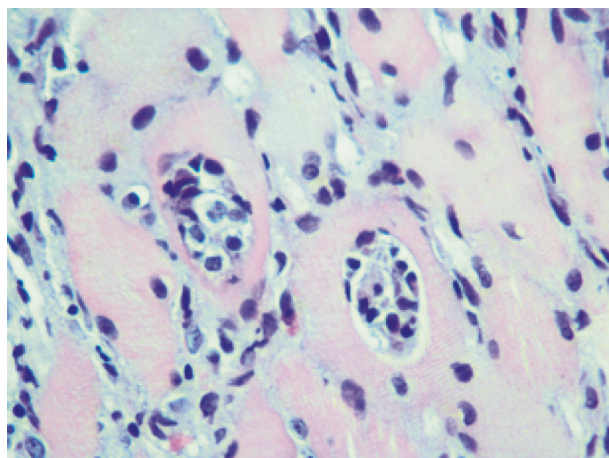


Рис. 11. Электронная микрофотография, окраска гематоксилином–эозином, увеличение $\times 100$. Множественные микроочаги внутримышечно расположенных макрофагов

Fig. 11. Electron micrograph, stained with haematoxylin-eosin, magnified $\times 100$, showing numerous microfoci of macrophages located within the muscle tissue

(рис. 5) с изъязвлением, дно которого было представлено грануляционной тканью с обилием нейтрофильных лейкоцитов (рис. 6), а на поверхности располагался обильный фибринозный экссудат с немногочисленными лейкоцитами (рис. 7). В подслизистом слое определялась неравномерная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, распространяющаяся в толщу малых слизистых желез (рис. 8), с формированием фолликулоподобных скоплений. Подлежащая волокнистая ткань содержала микроочаги фибриноидного некроза (рис. 9). В одном биоптате определялись мышечные волокна, отличавшиеся признаками миоцитолита, очаговой распространенной фибробластической реакцией с примесью лимфоцитов, плазмочитов, эозинофильных лейкоцитов (рис. 10), внутримышечными скоплениями макрофагов (рис. 11). Для дифференциальной диагностики с инфекционным (бактериальным, микотическим) процессом проведены дополнительные окраски материала биопсий: PAS-реакция, окраска по Цилю–Нильсену.

Тканевые изменения при ревматоидном артрите не имеют высокоспецифических морфологических признаков, вместе с тем, зачастую, с учетом клинических и лабораторных данных позволяют проводить довольно убедительно дифференциальную диагностику с рядом других патологических процессов (по-

лимиозит, системный васкулит, инфекционные поражения, неопластические изменения и т.д.). Ревматические гранулемы (ревматические узелки) с типичной гистологической картиной очагового центрального асептического некроза волокнистого компонента с перифокальной макрофагально-гистиоцитарной и лимфоидной клеточной реакцией попадаются довольно редко и могут встречаться в случаях, когда биопсия из очагов поражения мягких тканей или органов взята до начала патогенетического лечения или в случаях выраженного распространения поражения при высокой активности системного заболевания. В представленном случае благодаря адекватному по объему биопсийному материалу выявленные морфологические признаки асептического некроза тканей гортани (перихондрит), формирование хронического изъязвления слизистой оболочки с преимущественно фибриноидным экссудатом и перифокальная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов с поражением скелетных мышечных волокон и распространяющаяся на слизистые железы позволили с высокой степенью достоверности даже на морфологическом уровне предположить этиологию процесса, соответствующую поражению гортани при ревматоидном артрите.

Диагноз:

Основной: Ревматоидный артрит позитивный по РФ (+), АЦЦП (+), развернутая клиническая стадия, суставная форма, эрозивный, активность средняя.

Осложнение: Вторичное поражение структур гортани. Хондроперихондрит гортани, асептический некроз (возможно на фоне введения олокизумаба?). Декомпенсированный стеноз гортани. Трахеостомия 16.05.2023 г. Декаюляция 01.06.2023 г. Асептический некроз латерального мышечка правой бедренной кости.

Сопутствующий: Хронический гипертрофический ларингит, обострение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай, наблюдаемый в нашей клинике показал, что на фоне протекающего аутоиммунного воспалительного процесса при ревматоидном артрите возможно возникновение стеноза голосового отдела гортани за счет воспалительного изменения черпаловидного хряща. Тактика лечения такого пациента характеризуется как можно скорейшим восстановлением дыхания при помощи трахеостомии. Проведение прямой опорной микроларингоскопии

позволило оценить выраженность и распространенность процесса в гортани и выполнить биопсию измененных тканей. В послеоперационном периоде тактика медикаментозной терапии была обусловлена использованием антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин) без дополнительного использования иммуносупрессивных препаратов. На контрольной бронхоскопии через 16 дней после поступления в стационар воспалительные изменения в гортани регрессировали, стеноз голосового и подголосового отдела не визуализировался, что позволило деканюлировать пациентку. Развитие деструктивных процессов в структуре гортани происходило на фоне основного заболевания. Однако, учитывая хронологическую связь стеноза голосового отдела гортани с введением олокизумаба (спровоцировавшего также появление сыпи у пациентки), нельзя исключить роль данного препарата как «парадоксального триггера» в развитии иммунопатологического процесса. Данное предположение требует дальнейшего изучения таргетных биологических препаратов

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stojanovic S., Belic B. Laryngeal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. 2013. Chapter 10, p.215-216. DOI: 10.5772/51730.
2. Iacovou, Emily et al. Laryngeal Involvement in Connective Tissue Disorders. Is it Important for Patient Management? Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India vol. 66, Suppl 1 (2014): 22-9. DOI: 10.1007/s12070-012-0491-z.
3. Dockery, K. M., Sismanis, A., Abedi, E. (1991). Rheumatoid arthritis of the larynx:
4. the importance of early diagnosis and corticosteroid therapy. South Med J, 84(1), 95-6.
5. Leicht, M. J., Harrington, T. M., & Davis, D. E. (1987). Cricoarytenoid arthritis: A cause of laryngeal obstruction. Annals of Emergency Medicine, 16(8), 885-888. DOI: 10.1016/s0196-0644(87)80527-9.
6. Harris ER, Grossmann A, Martin JR (1973) Cricoarytenoid joint involvement in rheumatoid arthritis: its detection and manifestation (Abst). Arthritis Rheum 16:553.
7. Mackenzie M: Manual of Diseases of Throat and Nose, Including Pharynx, Larynx, Trachea, Esophagus, Nose, and Nasopharynx. New York, William Wbod and Co, 1880, p 347.
8. Speyer R, Speyer I, Heijnen MA (2008) Prevalence and relative risk of dysphonia in rheumatoid arthritis. J Voice 22(2):232-237.
9. Jurik, A G et al. Rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints: a case of laryngeal obstruction due to acute and chronic joint changes. The Laryngoscope. Vol. 95, Pt 1 (1985): 846-8.
10. Baker OA, Bywaters EG (1957) Laryngeal stridor in rheumatoid arthritis due to crico-arytenoid joint involvement. Br Med J 2:1400.
11. Jurik, A G, and U Pedersen. Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid and crico-thyroid joints: a radiological and clinical study. Clinical radiology vol. 35,3 (1984): 233-6. DOI: 10.1016/s0009-9260(84)80146-4.
12. Murano E, Hosako-Naito Y, Tayama N et al (2001) Bamboo Node: primary vocal fold lesions as evidence of autoimmune disease. J Voice 15(3):441-450.
13. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. J Rheumatol. 1992. 19:867-871.
14. Habib MA. Intra-articular steroid injection in acute rheumatoid arthritis of the larynx. J Laryngol Otol. 1977. 91:909-910.

15. Peters, James E et al. Three cases of rheumatoid arthritis with laryngeal stridor. *Clinical rheumatology* vol. 30,5 (2011): 723-7. DOI: 10.1007/s10067-010-1657-2.
16. Daver, L et al. Atteinte laryngée sévère au cours d'une polyarthrite rhumatoïde nécessitant une trachéotomie définitive [Severe laryngeal involvement in rheumatoid arthritis requiring permanent tracheostomy]. *Revue du rhumatisme* (Ed. française : 1993) vol. 61,7-8 (1994): 550-3.
17. Bamshad M et al. Acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis of the cricoarytenoid joints. *Southern medical journal* vol. 82,4 (1989): 507-11. DOI: 10.1097/00007611-198904000-00023.
18. Abe, Koki et al. Sudden glottic stenosis caused by cricoarytenoid joint involvement due to rheumatoid arthritis. *Internal medicine* (Tokyo, Japan) vol. 52,21 (2013): 2469-72. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0882.
19. Smolen, Josef & Feist, Eugen & Fatenejad, Saeed & Grishin, Sergey & Korneva, Elena & Nasonov, Evgeniy & Samsonov, Mikhail & Fleischmann, Roy. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2022. 387. 715-726. DOI: 10.1056/NEJMoa2201302.
20. Mahmoud, Abdelrahman Mohamed. Olokizumab's Effectiveness and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* vol. 26,1 (2023): 61-82. DOI: 10.1016/j.jocd.2022.12.003.
21. Iacovou, Emily et al. Laryngeal Involvement in Connective Tissue Disorders. Is it Important for Patient Management? *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India* vol. 66,Suppl 1 (2014): 22-9. DOI: 10.1007/s12070-012-0491-z.