

Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Бекетова Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 16.03.16

Представлено клиническое наблюдение типичного варианта синдрома Когана (СК) – новой нозологической формы современной классификации системных васкулитов (СВ), принадлежащей к группе переменных васкулитов. В обзоре литературы подробно освещены проблемы диагностики и лечения этого редкого заболевания.

СК характеризуется воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит, увеит, эписклерит) и патологией органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения) с возможным развитием васкулита другой локализации, аортита, поражения аортального и митрального клапанов. Системное поражение с вовлечением ЛОР-органов и глаз требует исключения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, оториноларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов для совершенствования диагностики и лечения этой формы СВ.

Ключевые слова: системный васкулит; синдром Когана.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):463–468.

COGAN'S SYNDROME IS A NEW NOSOLOGICAL ENTITY IN THE CURRENT CLASSIFICATION OF SYSTEMIC VASCULITIDES: A CLINICAL CASE AND A REVIEW OF LITERATURE

Beketova T.V.

The paper describes a clinical case of the typical variant of Cogan's syndrome (CS), a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitides (SV), which belongs to a group of variable vasculitides. The literature review highlights in detail the problems of the diagnosis and treatment of this rare disease.

CS is characterized by inflammatory eye involvement (interstitial keratitis, uveitis, and episcleritis) and hearing problems (sensorineural hearing loss, vestibular disorders) with the possible development of vasculitis at other sites, aortitis, and aortic or mitral lesions. A systemic lesion involving the ears and eyes necessitates to rule out granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and to make a differential diagnosis with a wide range of diseases. The given data underline the need for the interdisciplinary collaboration of rheumatologists, otorhinolaryngologists, audiologists, oculists, and cardiologists in order to improve the diagnosis and treatment of this form of SV.

Key words: systemic vasculitis; Cogan's syndrome.

For reference: Beketova TV. Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitis: A clinical case and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):463–468 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-463-468>

К наиболее значимым изменениям в последней классификации системных васкулитов (СВ), согласованной в 2012 г. на конференции в Чепел Хилл (США), можно отнести внесение новой категории «вариабельный васкулит», которая включила синдром Когана (СК) [1, 2] – заболевание, ранее не принадлежавшее к номенклатуре СВ. В связи с высокой частотой сосудистого повреждения СК был классифицирован как вариабельный васкулит, а не вторичный васкулит при системных заболеваниях.

Вариабельный васкулит рассматривается как воспалительная патология сосудистой стенки без преобладающего типа сосудистого вовлечения, при котором могут поражаться сосуды любого размера (мелкие, средние и большие), как артерии, капилляры, так и вены. Помимо СК, к этой категории СВ относят болезнь Бехчета.

СК характеризуется воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит – ИК, – увеит, эписклерит) и заболеванием органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения), при котором возможно развитие васкулита любой другой локализации (с поражением мелких, средних или крупных сосудов), аортита, аневризмы аорты, а также поражения аортального и митрального клапанов.

Впервые это заболевание описал в 1945 г. американский офтальмолог David Cogan [3] как сочетание неспецифического (несифилитического) ИК и аудио-вестибулярных симптомов, напоминающих болезнь Меньера. В 1960 г. D. Cody и H. Williams [4] обратили внимание на высокую частоту системных проявлений при СК.

Этиология и патогенез СК не установлены, обсуждается участие аутоиммунных

реакций, механизмы которых не уточнены. В пользу аутоиммунного генеза СК свидетельствуют присутствие лимфоплазмочитарной инфильтрации в улитке и роговице, обнаружение антител против антигенов внутреннего уха и роговицы [5–9], эффективность глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков, возможность развития аортита или васкулита артерий среднего калибра, что сближает СК с артериитом Такаясу или узелковым полиартериитом.

Поражение глаз при СК в первую очередь обусловлено васкулитом мелких сосудов переднего отдела глазного яблока: конъюнктивы (конъюнктивит), склеры (эписклерит, склерит), сосудистого тракта (увеит). Распространение воспаления на мелкие сосуды глубоких слоев роговицы вызывает типичный для СК неспецифический ИК с хронической инфильтрацией глубоких слоев роговицы без изъязвления.

Выделяют типичный и атипичный варианты СК. Критерии типичного СК, предложенные D. Cogan [3], включают: поражение глаз в виде неспецифического ИК; аудиовестибулярные симптомы, сходные с синдромом Меньера (внезапное появление шума в ушах и головокружения, постепенное снижение слуха); интервал между манифестацией поражения глаз и органа слуха <2 лет. При типичном СК полная картина заболевания разворачивается, как правило, в течение 3 мес [10], но может варьировать от нескольких дней до 2 лет [3, 10–13].

Клинические критерии для диагностики «атипичного» варианта СК были разработаны в 1980 г. В. Наунес и соавт. [14], они включают: интервал >2 лет между манифестацией классических признаков поражения глаз и аудиовестибулярных расстройств, или присутствие в течение этого двухлетнего периода воспалительного поражения глаз (эписклерит, склерит, ирит, увеит, хориоретинит) в сочетании с ИК или в отсутствие ИК, или сочетание ИК с нетипичным поражением органа слуха. Предполагают, что атипичный вариант СК чаще сопровождается системными проявлениями и ассоциируется с плохим прогнозом [11, 13–17].

Вариабельность клинического течения заболевания в сочетании с отсутствием специфических диагностических тестов обуславливают существенные трудности диагностики СК и, возможно, недооценку распространенности этой патологии.

СК является редким заболеванием: за 70 лет, прошедших с момента первого сообщения, опубликовано описание около 200 клинических случаев, как правило, единичных наблюдений или небольших групп. Наиболее крупная когорта, включившая 60 пациентов с СК, была описана сотрудниками американской клиники Mayo в 2006 г. [11]. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании продолжительностью 22 года оториноларингологи из Лиссабона S. Agostinho и соавт. [18] диагностировали СК у 6 пациентов: в двух случаях — с классическим, в четырех — с атипичным течением.

Представляем собственное клиническое наблюдение типичного варианта СК.

Пациентка 22 лет, страдающая ожирением 1-й степени, заболела в феврале 2015 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции остро появились головокружение, быстро прогрессирующее двустороннее снижение слуха до полной глухоты, покраснение глаз, приступообраз-

ные боли в глазах, светобоязнь, снижение остроты зрения, что сопровождалось лихорадкой до 39 °С. Отоларингологом диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость, по данным тональной аудиометрии — двусторонняя глухота (см. рисунок, а). При осмотре окулистом выявлены двусторонний панuveит, двусторонний отек диска зрительного нерва, через 2 мес присоединились явления поверхностного кератита. По данным лабораторного обследования отмечалась высокая воспалительная активность: уровень С-реактивного белка (СРБ) — 109 мг/л, СОЭ — 74 мм/ч, тромбоцитоз $442 \cdot 10^9/\text{л}$, в биохимических анализах крови, анализах мочи изменения отсутствовали, ревматоидный фактор (РФ) не выявлен. Рентгенограммы грудной клетки без патологических изменений. Исключены туберкулез, сифилис, инфекции вируса гепатита В и С, вируса иммунодефицита человека, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса. Выявлено носительство антигена HLA-B27. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечены очаговые изменения головного мозга, возможно, сосудистого генеза. Состояние классифицировано как СВ, высказано предположение о локальной форме гранулематоза с полиангиитом (ГПА).

С конца июня назначено лечение метипредом (МП) внутрь по 40 мг/сут и повторными внутривенными пульсовыми введениями циклофосфана (ЦФ) 0,8–1 г в сочетании с МП 0,5 г внутривенно. На фоне лечения наблюдались исчезновение вестибулярных симптомов, обратное развитие проявлений поражения глаз, восстановление остроты зрения, но сохранялась глубокая глухота, отсутствовала положительная динамика при исследовании коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). После 2 мес лечения по данным лабораторного исследования воспалительная активность отсутствовала (СРБ — не выявлен, СОЭ — 7 мм/ч, тромбоциты $255 \cdot 10^9/\text{л}$). Быстро прогрессировали явления медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга (выраженное кушингоидное ожирение, акне, артериальная гипертензия).

С августа 2015 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании на фоне лечения ЦФ (суммарная доза 1,8 г) и МП 36 мг/сут отсутствовали лабораторные признаки воспалительной активности. СОЭ — 5 мм/ч, содержание СРБ, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антинуклеарных антител (АНА), антител к фосфолипидам, антител к сахаромицетам, РФ, криоглобулинов — в пределах нормальных значений. При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологических изменений не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, придаточных пазух носа и сосцевидного отростка патологических изменений не отмечено.

Таким образом, отсутствовали признаки, характерные для ГПА (поражение придаточных пазух носа, легких, почек, гиперпродукция АНЦА), других нозологических форм СВ, системных болезней соединительной ткани, других хронических воспалительных заболеваний, что в сочетании с присутствием характерного симптомокомплекса, включающего поражение глаз в виде панuveита, двустороннего отека диска зрительного нерва и патологии органа слуха с явлениями нейросенсорной тугоухости, вестибулярными нарушениями, давало основания предполагать диагноз СК. Дальнейшее ведение пациентки включало регулярный осмотр окулистом, в том числе для целенаправленного поиска ИК.

На фоне лечения МП и ЦФ наблюдались респираторные инфекции, сдвиг лейкоцитарной формулы до 15% палочко-ядерных нейтрофилов (лейкоциты $14,8 \cdot 10^9/\text{л}$), сохранялся выраженный медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Лечение ЦФ продолжалось до октября 2015 г. (суммарная доза ЦФ – 4,8 г), затем был присоединен метотрексат (МТ) подкожно 15 мг/нед с удовлетворительной переносимостью. Доза МП постепенно была снижена до 20 мг/сут в декабре 2015 г. Наблюдалось улучшение самочувствия пациентки, обратное развитие проявлений медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга.

В январе 2016 г. на фоне самостоятельного быстрого снижения дозы МП до 11 мг/сут при плановом осмотре окулистом отмечено появление помутнения по периферии роговицы и диагностирован левосторонний ИК, присоединение которого дополнительно свидетельствовало в пользу диагноза СК, который приобрел типичное течение. Лабораторные признаки воспалительной активности отсутствовали (СОЭ – 5 мм/ч, уровень СРБ – в пределах нормальных значений). При исследовании КСВП зарегистрирована небольшая положительная динамика, больше слева (см. рисунок, б). Продолжено лечение МТ с увеличением его дозы до 20 мг/нед, МП 12 мг/сут, локально ГК (глазные капли Комбинил-Дуо). В дальнейшем планируется кохлеарная имплантация.

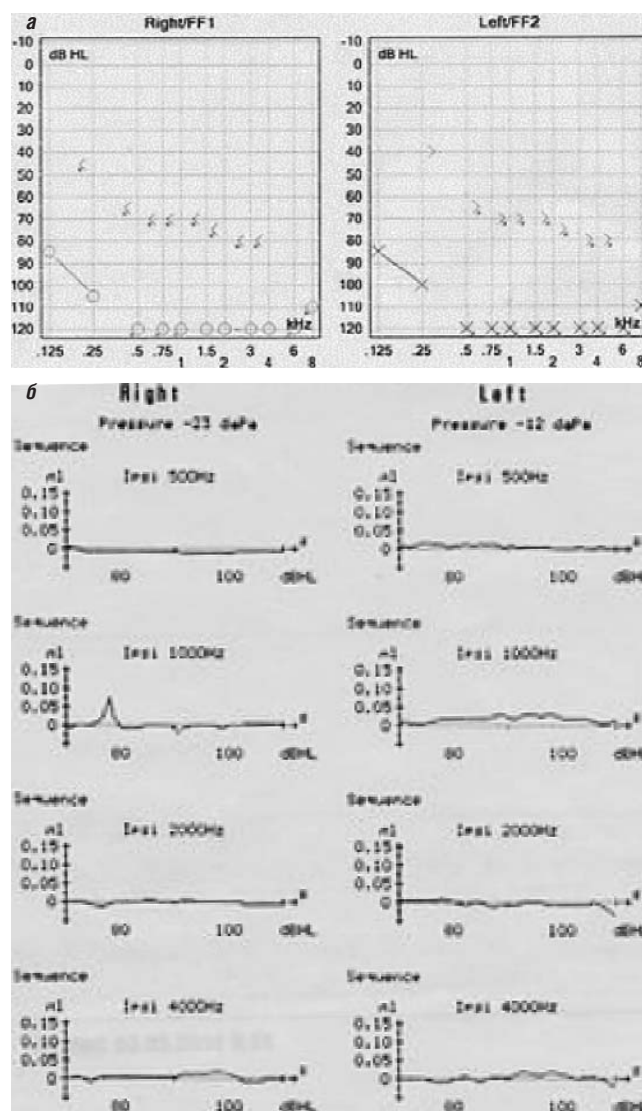
Таким образом, в представленном наблюдении у пациентки 22 лет на фоне воспалительной активности параллельно развивается типичное для СК поражение органа слуха, с вестибулярными расстройствами, глубокой глухотой, и васкулит сосудистого тракта глаза (пануеит с двусторонним отеком диска зрительного нерва). После назначения МП и ЦФ наблюдалось постепенное разрешение офтальмологических проявлений, быстрое исчезновение вестибулярных симптомов, но отсутствовала существенная динамика при исследовании КСВП. Через 11 мес после дебюта заболевания, на фоне нарушения схемы лечения МП, присоединилось патогномичное для СК поражение глаз в виде одностороннего ИК, который был диагностирован благодаря целенаправленному динамическому наблюдению окулистом, клиническое течение заболевания стало соответствовать типичному варианту СК. Поскольку были выражены неблагоприятные реакции лечения ГК, после диагностики рецидива с присоединением ИК лечебная тактика включала небольшую эскалацию ГК (локально и внутрь) в сочетании с увеличением дозы МТ.

СК развивается одинаково часто у мужчин и женщин [10–13], пик заболеваемости приходится на третье десятилетие жизни [10, 12, 15–18]; по данным исследования наиболее крупной когорты, средний возраст начала заболевания составляет 22 года (от 5 до 63 лет) [11].

У 40–50% пациентов началу заболевания непосредственно предшествует инфекция верхних дыхательных путей, что присутствовало и в представленном нами наблюдении; наиболее часто к провоцирующим факторам относят *Chlamydia pneumoniae*, реовирусы [5, 11, 19]. Отмечено, что обострения патологии органа слуха у больных СК могут быть также связаны с инфекциями верхних дыхательных путей [18]. Обсуждается роль курения в развитии СК [11, 17]. Участие вирусной инфекции в качестве пускового фактора может быть опосредовано рядом механизмов, в частности антигенной мимикрией,

продукцией провоспалительных цитокинов, высвобождением скрытых эпитопов.

Неспецифический ИК представляет собой типичную воспалительную патологию глаз с поражением стромы роговицы [20–22]; в сочетании с аудиовестибулярными нарушениями ИК является патогномичным признаком СК [3, 10, 11–17]. ИК сопровождается покраснением глаз, болью, светобоязнью, ухудшением зрения. В острую стадию ИК отмечаются локальный периферический отек роговицы, умеренная васкуляризация, распространяющаяся от края роговицы, при исследовании через щелевую лампу в заднем отделе роговицы, вблизи лимба, наблюдается очаговая гранулярная инфильтрация. В хронической стадии развиваются помутнение, рубцовая трансформация роговицы, в строме роговицы присутствуют опустошенные кровеносные сосуды («тени сосудов»), наблюдается истончение стромы, может выявляться отек центральной части роговицы. ИК может присутствовать в дебюте заболевания или развиваться при рецидиве, в том числе с присоединением двустороннего



Результаты аудиометрических исследований у пациентки в динамике: а – тональная аудиограмма в дебюте заболевания, до начала лечения; б – исследование КСВП после 12 мес лечения

поражения [11, 13, 14, 17]. При отсутствии ИК в манифестную фазу СК возникают диагностические затруднения; его обнаружение на более позднем этапе заболевания может помочь в установлении диагноза, как в представленном нами наблюдении.

Другие проявления воспалительной патологии глаз при СК включают конъюнктивит, увеит, склерит, эписклерит, ирит, васкулит сетчатки глаза и редко встречающиеся закрытоугольную глаукому, папиллярный отек, центральную венозную окклюзию, невропатию зрительного нерва и отек диска зрительного нерва, которые в отсутствие ИК относят к атипичному варианту СК [13, 17].

В 90% случаев СК манифестирует с острого развития аудиовестибулярных расстройств, включая головокружение, тошноту и рвоту, с последующим присоединением шума в ушах и прогрессирующей нейросенсорной тугоухости, могут развиваться атаксия и осциллопия [3, 10–15].

Морфологические изменения в височной кости могут быть различны и включают эндолимфатическую водянку, атрофию кортиева органа, лимфоплазмочитарную инфильтрацию спиральной связки, изменения в области мембраны круглого окна, дегенерацию клеток спирального ганглия и сосудистой полоски, демиелинизацию черепных нервов, васкулит внутренней слуховой артерии [10, 11].

В дебюте заболевания патология органа слуха может быть односторонней, но, как правило, в дальнейшем развивается двустороннее поражение. При аудиометрии выявляют нейросенсорную тугоухость. Отмечено, что после присоединения тугоухости острые вестибулярные симптомы, как правило, стихают [10, 18], что наблюдалось и в нашем случае. Расстройство слуха постепенно неуклонно прогрессирует [10, 11, 13, 15, 23], у 37–60% больных с СК развивается полная глухота [10–14, 18, 23], чаще при типичном СК (54%), чем при атипичном варианте (37%) [23]. Через 5 лет наблюдения у 95% пациентов имеются нарушения слуха различной степени выраженности. В некоторых случаях отмечается рецидивирующее течение с колебанием остроты слуха и обострениями вестибулярных расстройств [23].

Различные системные проявления наблюдаются в 60–70% случаев классического СК и у 90% больных с атипичным вариантом заболевания [13, 17], однако в манифестную фазу заболевания системные проявления представлены менее чем у 5% больных [11]. Наиболее часто наблюдаются общие симптомы (лихорадка — 27%, снижение массы тела), головная боль (40%), миалгии, артралгии (35%) или артрит, признаки поражения сердечно-сосудистой системы (аортит — 12%, недостаточность клапана аорты) [11], нервной системы (менингеальный синдром, периферическая нейропатия), могут присутствовать абдоминалгии, спленомегалия, лимфаденопатия [10–13, 15, 17, 24]. Редко наблюдается нефропатия, которая может быть обусловлена гломерулонефритом, тубуло-интерстициальным нефритом, васкулитом почечных сосудов [25, 26].

Поражение периферических сосудов различного калибра и локализации встречается примерно у каждого десятого пациента [27–29] и может развиваться как в дебюте СК, так и через несколько лет после начала заболевания. Сердечно-сосудистые осложнения, обуслов-

ленные аортитом, вовлечением коронарных артерий, недостаточностью аортального клапана с последующим прогрессированием левожелудочковой недостаточности, являются основной причиной смерти 10% больных СК [13].

Возможна ассоциация СК с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, саркоидозом, гипотиреозом [17].

В активную фазу болезни часто выражены лабораторные проявления воспалительной активности, отмечается повышение СОЭ [15, 17]. У 15% больных СК в сыворотке крови могут присутствовать в низких титрах РФ, АНА, криоглобулины.

Имеются противоречивые данные относительно ценности определения антител к 68 кДа (hsp-70) антигену внутреннего уха, уровень которых в сыворотке пациентов с нейросенсорной тугоухостью может коррелировать с активностью аутоиммунного воспаления внутреннего уха и рассматриваться как прогностический маркер СК [6, 7]. Антитела к hsp-70 выявляют в 50% случаев СК [8], отмечена более частая их гиперпродукция при типичном СК (93%), в сравнении с атипичным вариантом (17%) [9]; таким образом, антитела к hsp-70 могут быть отнесены к маркерам типичного варианта СК.

При СК обнаруживают антитела и к другим антигенам внутреннего уха, коннексину 26 и пептиду Когана [5, 30]. Пептид Когана DEP-1/CD148 экспрессируется на эпителии внутреннего уха, эндотелиальных клетках и лимфоцитах. Коннексин 26 экспрессируется в некоторых структурах улитки и формирует межклеточные ионные каналы, которые обеспечивают передачу сигналов между клетками, участвующими в восприятии звука. Мутация гена коннексина 26 ассоциируется с большинством случаев врожденной глухоты. Интересно, что протеины, аналогичные коннексину, обнаруживают в фибробластах и эпителии роговицы [31].

Присутствует описание носительства антигена HLA-B27 при СК [32], как и у представленной нами пациентки.

При МРТ головного мозга могут быть обнаружены неспецифические изменения в виде повышения поглощения гадолиния в области полукружных каналов, вестибулярного нерва или улитки; в хронической стадии отмечается сужение полукружных каналов и улитки без поглощения контраста [33]. КТ или МРТ головного мозга и височной кости рекомендуют использовать для исключения других причин аудиовестибулярных нарушений.

Позитронно-эмиссионная томография может играть решающую роль в диагностике васкулита крупных артерий при СК и оценке эффективности лечения [11, 18, 34].

Таким образом, до настоящего времени не найдены лабораторные диагностические маркеры этого заболевания [5, 10, 33] и диагноз СК основывается исключительно на анализе клинических проявлений [15], для уточнения характера которых необходимо участие широкого круга специалистов: ревматологов, оториноларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов. СК, являясь диагнозом исключения, требует дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний, включая АНЦА-СВ (прежде всего ГПА), узелковый полиартериит, артериит Такаясу, болезнь Бехчета, саркоидоз, синдром Фогта–Коянаги–Харада (идиопатический двусторонний гранулематозный панувеит с системными про-

явлениями), КИД-синдром (кератит, ихтиоз, глухота), язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз), лимфомы центральной нервной системы, опухоли мостомозжечкового угла, врожденный сифилис, другие инфекции (туберкулез, хламидии, вирусы, включая *Herpes simplex*, *Varicella-herpes zoster*).

Лечение СК недостаточно разработано, препаратами первого ряда являются ГК [10, 12]. Способ введения, дозы и длительность лечения ГК, по данным разных авторов, варьируют [6, 11, 12, 14, 15, 17, 18]; до настоящего времени отсутствуют протоколы терапии с доказанной эффективностью. Как правило, назначают МП или преднизолон внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг/сут в течение 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей [10, 13]. При отсутствии клинического улучшения через 2 нед полагают, что лечение должно быть прекращено [10].

Решающее значение имеют ранняя диагностика заболевания и быстрое назначение ГК, что позволяет предотвратить необратимое поражение глаз. ГК, назначаемые локально или системно, способны хорошо контролировать воспаление роговицы у больных с СК [15, 22]; вместе с тем у пациентов с глухотой прогноз в отношении восстановления слуха неблагоприятен [23]. В некоторых случаях после первоначальной положительной динамики нарушений слуха наблюдается последующее его ухудшение, несмотря на продолжающееся лечение [11, 18]. Для СК характерно рецидивирующее течение, несмотря на проводимое лечение, у 62% пациентов наблюдаются многократные обострения [11]. Поскольку создается впечатление, что системные и офтальмологические проявления, включая ИК, лучше отвечают на лечение ГК, чем аудиовестибулярные симптомы [17, 18], предложено не применять длительные агрессивные схемы лечения ГК в случаях с отсутствием системных проявлений

или тяжелого поражения глаз и при слабой положительной динамике нарушений слуха [35].

Важной проблемой являются осложнения, связанные с длительной системной терапией ГК (30%), вынуждающие ограничивать их применение у больных СК [11]. При высокой активности СК и необходимости длительного назначения высоких доз ГК к терапии присоединяют цитостатики, в первую очередь МТ, который позволяет редуцировать дозу ГК при отсутствии сообщений о неблагоприятных реакциях [13, 18, 36, 37]. Среди других цитостатиков, с переменным успехом используемых при СК, следует отметить ЦФ, широко применяемый при воспалительной патологии глаз, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин [10, 13, 15, 38–40].

В последние годы накапливаются сообщения об эффективности при СК ингибиторов фактора некроза опухоли α (этанерцепт, инфликсимаб), анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), тоцилизумаба [13, 37, 41–44].

Перспективной стратегией реабилитации пациентов с СК является кохлеарная имплантация, демонстрирующая хорошие результаты [11, 18, 45–47]. При вестибулярных жалобах применяют симптоматическое лечение.

Таким образом, СК является редким и трудным для диагностики заболеванием, лечение которого в первую очередь должны осуществлять ревматологи. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, отоларингологов, аудиологов, офтальмологов, кардиологов для совершенствования диагностики и лечения этой редкой формы СВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив.* 2014;(5):94–8 [Beketova TV, Nasonov EL. Modern classification of systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;(5):94–8 (In Russ.)].
- Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1945;33:144–9. doi: 10.1001/archophth.1945.00890140064007
- Cody DT, Williams HL. Cogan's syndrome. *Laryngoscope.* 1960;70:447–78. doi: 10.1288/00005537-196004000-00010
- Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al. Autoantibodies to the inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet.* 2002;360:915–21. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11028-2
- Lobo DR, Garcia-Berrolcal JR, Ramirez-Camacho R. New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol.* 2014;4:91–8. doi: 10.5662/wjm.v4.i2.91
- Matsuoka AJ, Harris JP. Autoimmune inner ear disease: a retrospective review of forty-seven patients. *Audiol Neurotol.* 2013;18:228–39. doi: 10.1159/000351289
- Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss. Are these autoantibodies really a diagnostic tool? *Autoimmunity.* 2007;40:73–8. doi: 10.1080/08916930601119377
- Bonaguri C, Orsoni JG, Russo A, et al. Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form. *Israel Med Assoc J.* 2014;16:285–8.
- Vinceneux P Cogan's syndrome. *Orphanet Encyclopedia.* 2005;(2):1–7. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cogan.pdf>
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:483–8. doi: 10.4065/81.4.483
- McDonald TJ, Vollertsen RS, Younge BR. Cogan's syndrome: audiovestibular involvement and prognosis in 18 patients. *Laryngoscope.* 1985;95:650–4.
- Murphy G, Sullivan MO, Shanahan F, et al. Cogan's syndrome: present and future directions. *Rheumatol Int.* 2009;29:1117–21. doi: 10.1007/s00296-009-0945-0
- Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen, long-term follow-up and a review of literature. *Medicine.* 1980;59:426–41. doi: 10.1097/00005792-198011000-00003
- Baumann A, Helbling A, Oertle S, et al. Cogan's syndrome: clinical evolution of deafness and vertigo in three patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:45–9. doi: 10.1007/s00405-004-0738-8
- Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Cogan's syndrome: An autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev.* 2013;12:396–400. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.012

17. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of literature. *Rheumatology*. 2004;43:1007-15. doi: 10.1093/rheumatology/keh228
18. Agostinho S, Marques MC, Simao MA, Dias O. Cogan's syndrome: a retrospective study of 22 years. *J Otol Rhinol*. 2015;4:4. doi: 10.4172/2324-8785.1000233
19. Lepur D, Vranjican Z, Himbele J, et al. Chlamydia pneumoniae infection as a trigger for a Cogan's syndrome. *J Infect*. 2006;52(3):223-6. doi: 10.1016/j.jinf.2005.04.008
20. Azami A, Maleki N, Hormozi MK, Tavosi Z. Interstitial keratitis, vertigo, and vasculitis: typical Cogan's syndrome. *Case Rep Med*. 2014;2014:Article ID 830831, 4 p. doi: 10.1155/2014/830831
21. Gauthier AS, Delbosc B. Focus on interstitial keratitis. *J Fr Ophthalmol*. 2012;35:726-34. doi: 10.1016/j.jfo.2012.03.003
22. Knox CM, Holsclaw DS. Interstitial keratitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1998;38(4):183-95. doi: 10.1097/00004397-199803840-00017
23. Son HJ, Ulualp SO. Course of auditory impairment in Cogan's syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:65-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.02.003
24. Kondo Y, Ito S, Ohi Y, et al. Atypical Cogan's syndrome with aortitis. *Intern Med*. 2009;48(12):1093-7. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1917
25. Udayaraj UP, Hand MF, Shilliday IR, Smith WG. Renal involvement in Cogan's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2420-1. doi: 10.1093/ndt/gfh380
26. Brogan K, Eleftheriou D, Rajput K, et al. Tubulointerstitial nephritis, uveitis, hearing loss and vestibular failure: TINU-atypical Cogan's overlap syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):950-2. doi: 10.1093/rheumatology/ker443
27. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, et al. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:344-61. doi: 10.1016/S0025-6196(12)61951-X
28. Pagnini I, Zannin ME, Vittadello F, et al. Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J Pediatr*. 2012;160:303-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.051
29. Mazlumzadeh M, Matteson EL. Cogan's syndrome: an audiovestibular, ocular, and systemic autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):855-74. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.015
30. Lefebvre PP, van de Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Res Rev*. 2000;32(1):159-162. doi: 10.1016/S0165-0173(99)00075-2
31. Dong Y, Roos M, Gruijters T, et al. Differential expression of two gap junction proteins in corneal epithelium. *Eur J Cell Biol*. 1994;64(1):95-100.
32. Montes S, Rodriguez-Muguruza S, Soria V, Olive A. Atypical Cogan' syndrome associated with sudden deafness and glucocorticoid response. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):267-8. doi: 10.1016/j.reuma.2013.11.005
33. Helmchen C, Arbusow V, Jäger L, et al. Cogan's syndrome: clinical significance of antibodies against the inner ear and Cornea. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:528-37. doi: 10.1080/00016489950180748
34. Ersal E, Ugur M, Seven B, et al. The importance of FDG-PET/CT in Cogan's syndrome. *Mol Imag Radionucl Ther*. 2014;23(2):74-5. doi: 10.4274/mirt.349
35. Allen NB, Cox CC, Kisslo J, et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med*. 1990;88(3):296-301. doi: 10.1016/0002-9343(90)90157-9
36. Pouchot J, Vinceneux P, Bouccara D, et al. Methotrexate as a steroid-sparing agent in Cogan's syndrome: comment on the concise communication by Richardson. *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1348-9. doi: 10.1002/art.1780380936
37. Riente L, Taglione E, Berrettini S. Efficacy of methotrexate in Cogan's syndrome. *J Rheumatol*. 1996;23(10):1830-1.
38. Pherwani A, Bansal S, Agrawal S, Gillow T. Cystoid macular oedema in Cogan's syndrome — a case report. *Cases J*. 2008;1(1):339. doi: 10.1186/1757-1626-1-339
39. Jancatova D, Zelenik K, Kominek P, Matousek P. Atypical Cogan's syndrome: a case report and summary of current treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(3):428-31. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.028
40. Hautefort C, Loundon N, Montchilova M, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment of steroid dependent Cogan's syndrome in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(10):1477-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.06.025
41. Orsoni JG, Lagana B, Rubino P, et al. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:18. doi: 10.1186/1750-1172-5-18
42. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;53:337-42. doi: 10.1002/art.21179
43. Fricker M, Baumann F, Wermelinger F, et al. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-a blockers. *Rheumatol Int*. 2007;27:493-5. doi: 10.1007/s00296-006-0252-y
44. Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2456-8. doi: 10.3899/jrheum.080203
45. Minet M, Deggouji N, Gersdorff M. Cochlear implantation in patients with Cogan's syndrome: a review of four cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254:459-62. doi: 10.1007/BF02439981
46. Bacciu A, Pasanisi E, Di Lella F, et al. Cochlear implantation in patients with Cogan syndrome: long-term results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(11):3201-7. doi: 10.1007/s00405-014-3376-9
47. Ellis T, Nichani J, Mawman D, et al. Cochlear implantation in Cogan's syndrome. *Int Adv Otol*. 2012;8(2):311-6.