

Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии

Морова Н.А.¹, Кропотина Т.В.², Арбузова Ю.В.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия
¹644043 Омск, ул. Ленина, 12; ²644111 Омск, ул. Березовая, 3

¹Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia; ²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
¹12, Lenin St., Omsk 644043; ²3, Berzovaya St., Omsk 644111

Контакты: Наталия Александровна Морова; nataliya-morova@yandex.ru

Contact: Nataliya Morova; nataliya-morova@yandex.ru

Поступила 18.04.16

Синдром Когана – редкое заболевание из группы системных васкулитов с вариабельным поражением сосудов. Представляет собой сочетание офтальмологических симптомов и аудиовестибулярных расстройств (синдром Меньера и сенсоневральная тугоухость). Часто наблюдаются лихорадка, артралгии или артрит, встречаются неврологические нарушения, аортит с развитием аневризмы аорты. Потеря слуха часто бывает необратимой. Изменения со стороны органа зрения обычно протекают благоприятно. В статье представлено описание случая синдрома Когана у пациента 33 лет. Заболевание проявилось отеком соска зрительного нерва, конъюнктивитом, острой сенсоневральной тугоухостью с быстрой потерей слуха и микроочаговыми изменениями головного мозга, обнаруженными при компьютерной томографии. Пульс-терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом привела к быстрому и отчетливому регрессу всех симптомов. Случай представляет интерес из-за редкой встречаемости заболевания, а также в связи с успехом проведенной терапии. Описание подчеркивает важность консультации ревматолога и необходимость коллегиального ведения больных молодого возраста с клинической картиной острой сенсоневральной тугоухости.

Ключевые слова: системные васкулиты; синдром Когана; острая сенсоневральная тугоухость; глюкокортикоиды; циклофосфан.

Для ссылки: Морова НА, Кропотина ТВ, Арбузова ЮВ. Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):598-600.

COGAN'S SYNDROME: SUCCESS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Morova N.A.¹, Kropotina T.V.², Arbuzova Yu.V.²

Cogan's syndrome is a rare disease from a group of systemic vasculitides with variable vascular involvement. It is a concurrence of ophthalmic symptoms and audiovestibular disorders (Meniere's disease and sensorineural hearing loss). There is often fever, arthralgia or arthritis; neurological disorders and aortitis with the development of aortic aneurysms are encountered. Hearing loss is frequently irreversible. Changes in the organ of vision usually occur favorably. The paper describes a case of Cogan's syndrome in a 33-year-old patient. The disease is manifested by papilledema, conjunctivitis, acute sensorineural deafness with rapid loss of hearing, and microfocal changes in the brain, as detected by computed tomography. Pulse therapy with glucocorticoids and cyclophosphamide led to a rapid and obvious regression of all symptoms. The case is of interest due to the rare occurrence of the disease and to the success of performed therapy. The description stresses the importance of a rheumatologist's consultation and the need for the collective management of young patients with clinical presentations of acute sensorineural hearing loss.

Key word: systemic vasculitides; Cogan's syndrome; acute sensorineural hearing loss; glucocorticoids; cyclophosphamide.
For reference: Morova NA, Kropotina TV, Arbuzova YuV. Cogan's syndrome: Success of immunosuppressive therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):598-600 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-598-600>

В 1934 г. Р. Морган и С. Баумгартнер сообщили о связи несифилитического интерстициального кератита и аудиовестибулярного расстройства [1]. В 1945 г. американский офтальмолог Д. Коган описал четыре случая сочетания двустороннего кератита с аудиовестибулярными расстройствами [2]. Синдром вошел в литературу под его именем. Под этим же названием заболевание фигурирует в классификации системных васкулитов в разделе «Васкулиты с вариантным поражением сосудов».

Для «типичного» синдрома Когана (СК) характерно сочетание интерстициального кератита и аудиовестибулярных расстройств, проявляющихся симптомами, сходными с болезнью Меньера, и прогрессирующим снижением слуха с глухотой, развивающейся в течение 1–3 мес.

В последующем появились описания случаев, при которых наблюдались другие зрительные и аудиовестибулярные расстройства, отличающиеся от описанных Д. Коганом. В связи с этим в 1980 г. Б. Хайнс и соавт. [3] предложили подобные сочетания называть

атипичным СК. Диагноз атипичной формы СК может быть выставлен, когда выявляются другие варианты глазных нарушений, а также в тех случаях, когда типичные глазные изменения наблюдаются в сочетании с аудиовестибулярными симптомами, не характерными для болезни Меньера, либо возникают более чем за два года до появления глазных симптомов или через два года после этого.

Распространенность СК не известна. Неполнота статистического учета может быть связана с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании. СК чаще поражает молодых людей (20–30 лет). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. В исследовании А. Grasland и соавт. [4] из 32 пациентов женщин было 13, среди 18 больных Т. McDonald и соавт. [5] также было 13 женщин.

Описаны случаи СК с развитием слепоты и стойкой тугоухости в детском возрасте [6].

Этиология СК не известна, но приблизительно в 20% случаев дебюту болезни предшествует инфекция верхних дыхательных путей. Генез нарушений при СК – аутоиммунный вас-

кулит наиболее васкуляризованных слоев глазного яблока, внутреннего уха и других органов с обильной васкуляризацией [7]. В последние годы появились сообщения об обнаружении в некоторых случаях СК антител к антигенам внутреннего уха и роговицы, антиэндотелиальных антител [8, 9].

У большинства пациентов в дебюте заболевания наблюдаются либо глазные, либо аудиовестибулярные симптомы [4]. Интервал, разделяющий глазные и аудиовестибулярные симптомы, в наблюдениях Д. Когана составлял от 1 до 6 мес. По мнению Б. Хайнса, он может достигать двух лет. Реже симптомы появляются в одно и то же время. Клинические проявления интерстициального кератита имеют различную степень тяжести, иногда проходят бессимптомно и обнаруживаются при офтальмологическом исследовании у пациента с аудиовестибулярными нарушениями. Процесс чаще имеет двусторонний характер. При атипичном СК описаны склерит, эписклерит, окклюзия артерии сетчатки, хориоидит, ретинальные геморрагии, экзофтальм, отек соска зрительного нерва [10].

Вестибулярные проявления при СК дебютируют остро и обычно регрессируют, когда наступает слуховой дефицит. Сенсоневральная тугоухость имеет прогрессирующий характер, потеря слуха обычно необратима. Полное исчезновение слуховых нарушений наблюдается крайне редко.

Кроме глазных и аудиовестибулярных симптомов, при СК наблюдаются и другие изменения, причем в большей степени они выражены в случаях атипичного течения. У многих больных присутствуют лихорадка, прогрессирующая потеря массы тела. В 15% случаев развивается аортит с формированием аортальной недостаточности. Возможно поражение стенок крупных артерий с развитием ишемических нарушений. Со стороны суставов чаще наблюдаются артралгии, реже встречается моноартрит, олигоартрит или истинный полиартрит. Часто отмечаются миалгии. При биопсии пораженных мышц выявляют васкулит, некрозы и атрофию мышц, признаки миозита. Очень редко наблюдается поражение легких по типу пневмонита, кровохарканье, лимфаденопатия. Неврологические проявления встречаются у четверти пациентов. Описаны гемипарез или гемиплегия, афазия, мозжечковые и пирамидные нарушения, эпилепсия, менингеальный синдром, энцефалит, снижение внимания. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживали повреждения белого вещества, характерные для церебрального васкулита. Поражение периферической нервной системы возникает редко. В исследовании M. Gluth и соавт. [11], в котором были проанализированы клинические особенности и результаты лечения 60 пациентов с СК, наблюдавшихся в клинике Мейо с 1940 по 2002 г., показано, что наиболее часто из системных проявлений встречались головная боль (40%), лихорадка (27%) и артралгии (35%). Признаки аортита обнаружены у 12% пациентов.

Течение СК вариабельно. Первый острый эпизод может смениться длительной малосимптомной фазой. В других случаях глазные и/или вестибулярные приступы повторяются с различными интервалами, между которыми наблюдается очевидная полная ремиссия. Когда развивается глухота, она чаще бывает необратимой; описаны случаи выздоровления в результате лечения, редко — спонтанно. Напротив, глазные симптомы периодически рецидивируют, но купируются на фоне лечения. Системные поражения встречаются часто, иногда развиваются несколькими годами позже. Типичны отклонения лабораторных по-

казателей — лейкоцитоз, повышение СОЭ, гиперфибриногенемия, увеличение содержания фракций γ -глобулинов и α 2-глобулинов, снижение уровня альбумина.

Рекомендации по лечению не разработаны. Имеются сообщения о назначении с различной эффективностью глюкокортикоидов, метотрексата, инфликсимаба [12]. При этом авторы, проанализировавшие большое число случаев СК [11], особенности течения заболевания и его исходы, призывают к осторожности при назначении длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов у пациентов без выраженных системных проявлений.

Приводим описание случая.

Больной А., 33 лет. При поступлении в отделение ревматологии предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С, потерю слуха на оба уха, шум и звон в ушах, боль в коленных, голеностопных суставах, в поясничном отделе позвоночника. Сбор анамнеза крайне затруднен из-за потери слуха у пациента. Заболел остро 3 нед назад, первым симптомом заболевания было повышение температуры тела до 38,5 °С. Через несколько дней появились боли в суставах и поясничном отделе позвоночника, отметил снижение слуха на оба уха. Получал амбулаторно противовирусные, антибактериальные препараты. Эффекта не было — сохранялись лихорадка, боли в суставах. Прогрессировало двустороннее снижение слуха. Появилось покраснение обоих глаз. Стал быстро терять массу (за время болезни похудел на 12 кг). В связи с наличием болей в нижней части спины, артралгий, конъюнктивита ревматологом высказано подозрение о наличии анкилозирующего спондилита и дано направление в стационар.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не изменена. Перкуторно над легкими — ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений 100 в 1 мин, артериальное давление 150/95 мм рт. ст. Живот обычных размеров, при пальпации мягкий безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Отеков нет. При обследовании суставов экссудативных изменений не выявлено. Пальпация суставов безболезненна, объем движений не снижен. Болезненности при пальпации позвоночника нет. Расстояние затылок—стена — 0 см, подбородок—грудина — 0 см, проба Шобера — 4 см, проба Томайера — 10 см. Симптомов сакроилита не выявлено.

Проводилась дифференциальная диагностика между энцефалитом, менингитом, острым отитом, невритом слухового нерва, инфекционным эндокардитом, гранулематозом Вегенера и другими васкулитами, системными заболеваниями соединительной ткани, острыми инфекционными заболеваниями, опухолью мозга.

Общий анализ крови: Нb 117 г/л, л. 30,4 • 10⁹/л, эр. 3,9 • 10¹²/л, СОЭ 63 мм/ч, лейкоцитарная формула: э. — 1%, п. — 8%, с. — 83%, лимф. — 5%, мон. — 3%. Анализ мочи — без особенностей. Уровень С-реактивного белка (СРБ) — 59,91 мг/л, ревматоидный фактор — 8 МЕ/мл, антинуклеарный фактор — 0,3 ед/л, антитела к миелопероксидазе — 0,9 ед/л, к протеиназе 3 — 0,7 ед/л. При обследовании на сифилис, клещевой энцефалит, боррелиоз получен отрицательный результат. Посевы крови на стерильность многократно — роста микрофлоры нет. Мультифокальная томография органов грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полост-

ти: диффузные изменения в печени с уплотнением внутрипеченочных трактов, диффузные изменения в поджелудочной железе, спленомегалия (площадь селезенки 53 см²). Эхокардиография: восходящая аорта — 3,4 см, трансортальный градиент — 11 мм рт. ст., левое предсердие — 3,5 см, левый желудочек в диастолу — 5,4 см, в систолу — 3,4 см, фракция выброса — 66%, толщина стенок левого желудочка — 1,0 см, правый желудочек — 2,6 см, правое предсердие — 4,7×3,5 см. Дополнительные образования на клапанах сердца не определяются. УЗИ коленных суставов — без структурных изменений. МРТ поясничного отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — патологических изменений не выявлено.

Осмотр глазного дна: соски зрительных нервов розового цвета, границы завуалированы за счет отека по всей окружности, парапапиллярная сетчатка пастозна, проминенция отсутствует, сосуды сужены. Заключение: признаки отека зрительного нерва обоих глаз.

Обследован оториноларингологом. Шепотная речь — 0/0. Речевая речь — крик ушной раковины. Тональная аудиометрия: признаки острой двусторонней сенсоневральной тугоухости 4-й степени.

МРТ головного мозга: картина многочисленных очагов головного мозга, более вероятно — сосудистого генеза на фоне микроангиопатии.

Люмбальная пункция — прозрачный ликвор без примесей, частыми каплями (80 в 1 мин). Состав ликвора: глюкоза — 2,77 ммоль/л, хлор — 109 ммоль/л, белок — 0,4, реакция Панди +, цитоз — 22.

Терапия сосудистыми и антибактериальными препаратами эффекта не дала. На основании исключения других заболеваний и наличия сочетания симптомов — патологии органа зрения (конъюнктивит, отек сосков зрительных нервов), слуха (острая быстропрогрессирующая двусторонняя сенсоневральная тугоухость), системных проявлений (лихорадка, потеря массы тела, артралгии, миалгии, спленомегалия, энцефалопатия на фоне микроангиопатии, воспалительные сдвиги в лабораторных анализах) — был выставлен диагноз СК. В данном случае правомерен, как нам кажется, диагноз атипичного СК, поскольку на момент госпитализации у пациента не было симптомов болезни Менъера и интерстициального кератита. Не исключено, что при отсутствии лечения они могли бы появиться позднее. Возможно также, что другие изменения со стороны органа зрения прошли спонтанно до госпитализации пациента в наш стационар. Выражен-

ные системные воспалительные проявления также более характерны для атипичного СК.

Проведена программная пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно трижды + циклофосфамид 500 мг внутривенно капельно 1 раз в месяц. Между инфузиями принимал метилпреднизолон по 16 мг/сут. Эту терапию получал в течение 6 мес. На фоне лечения температура тела быстро нормализовалась, исчезли артралгии и миалгии, уже после первого курса пульс-терапии отмечено улучшение слуха, СОЭ снизилась до 4 мм/ч, СРБ — до 7,6 мг/л. Осмотр оториноларингологом через 5 мес. АД: шепотная речь — у раковины, речевая речь — 4–5 м. АС: шепотная речь — 2,5 м, речевая речь — 6 м. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость, справа — 2-й степени, слева — 1-й степени. На глазном дне через 5 мес — практически полный регресс симптомов отека зрительных нервов. В настоящее время получает азатиоприн, метилпреднизолон с постепенным снижением доз.

Эффект от лечения иммуносупрессивными препаратами подтверждает правильность установленного диагноза. Согласно данным литературы, назначение высоких доз глюкокортикоидов приводит к улучшению слуха в течение первой недели у половины пациентов, когда глухоты еще нет, и почти никогда, если глухота наступила до начала терапии. В нашем случае пациент уже утратил слух, но лечение оказалось эффективным.

Это доказывает возможность обратного развития симптомов при своевременно начатом лечении. В случаях острой сенсоневральной тугоухости при наличии системных проявлений и/или воспалительных изменений в лабораторных анализах пациента необходимо направить на консультацию к ревматологу. Целесообразно это сделать также во всех случаях сочетания острой патологии органа зрения и слуха.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Morgan RF, Baumgartner CJ. Meniers disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg.* 1934;42:628-31.
- Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1945;33:144-9. doi: 10.1001/archoph.1945.00890140064007
- Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, longterm follow up, and a review of the literature. *Medicine.* 1980;59:426-41. doi: 10.1097/00005792-198011000-00003
- Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of literature. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(8):1007-15. doi: 10.1093/rheumatology/keh228
- McDonald TJ, Vollertsen RS, Younge BR. Cogan's syndrome: audiovestibular involvement and prognosis in 18 patients. *Laryngoscope.* 1985;95(6):650-4.
- Massinger C, Keilmann A. Cogan-I-Syndrome. A rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *Neurohospitalist.* 2003;1:66-70.
- Vollertsen RS. Vasculitis and cogans syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:433-9.
- Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome-pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):351-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.002
- Espinoza GM, Prost A. Cogan's syndrome and other ocular vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):24. doi: 10.1007/s11926-015-0499-y
- Cundiff S, Kansal S, Kumar A, et al. Cogan' syndrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaringol.* 2006;27(1):68-70. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.07.006
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. A retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):483-8. doi: 10.4065/81.4.483
- Tayer-Shifman OE, Ilan O, Tovi H, Tal Y. Cogan's syndrome — clinical guidelines and novel therapeutic approaches. *IMMU.* 2014;47(1):65-72. doi: 10.1007/s12016-013-8406-7