

Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение

Семизарова И.В.¹, Елисеева Л.Н.¹, Давыдова А.Ф.², Басте З.А.¹, Кисьян Ж.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;
²ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health Russia, Krasnodar, Russia;
²S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Research Institute, Krasnodar, Russia
14, Mitrofan Sedin St., Krasnodar 350063; 24, First May St, Krasnodar 350086

Контакты:

Ирина Вячеславовна Семизарова;
Semizarovaiv@mail.ru

Contact:

Irina Semizarova;
Semizarovaiv@mail.ru

Поступила 04.04.19

Особые трудности в клинической практике представляет диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадочным синдромом. Традиционный диагностический алгоритм в таком случае предусматривает исключение инфекций, онкологической патологии и ревматических заболеваний. Причинами лихорадки могут быть тяжелые варианты ревматоидного артрита, системные васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани, а также редкие заболевания, трудность диагностики которых обусловлена малой осведомленностью о болезни и отсутствием специфических клинико-лабораторных и инструментальных признаков. В их число входит, в частности, и рецидивирующий полихондрит (РПХ).

РПХ — редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к ее структурным изменениям вплоть до полной деструкции. Преимущественно страдают хрящи слухового аппарата, носа, трахеи, суставов. В последние годы подчеркивается тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы при РПХ. Данное заболевание наблюдается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, главным образом в возрасте 40–60 лет, преимущественно у лиц белой расы, но встречается и в других популяциях. Этиология РПХ неизвестна. Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РПХ не существует. Унифицированный подход к лечению РПХ не разработан. Проведен анализ имеющихся данных о патогенезе, разнообразных клинических проявлениях и методах лечения заболевания. Дано описание собственных наблюдений РПХ.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит.

Для ссылки: Семизарова ИВ, Елисеева ЛН, Давыдова АФ и др. Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):478–481.

RARE RHEUMATIC DISEASES. RELAPSING POLYCHONDritis: A CLINICAL CASE

Semizarova I.V.¹, Eliseeva L.N.¹, Davydova A.F.², Baste Z.A.¹, Kisian Zh.A.²

The diagnosis of a disease accompanied by febrile syndrome presents special problems in clinical practice. The traditional diagnostic algorithm in this case involves the exclusion of infections, cancer, and rheumatic diseases. The causes of fever can be severe types of rheumatoid arthritis, systemic vasculitis, and diffuse connective tissue diseases, as well as rare diseases, the difficulty of diagnosis of which is due to low awareness of the disease and the absence of specific clinical, laboratory, and instrumental signs. These also include relapsing polychondritis (RPC) in particular.

RPC is a rare systemic inflammatory disease of cartilage tissue, which leads to its structural changes resulting in complete destruction. Cartilages of the acoustic apparatus, nose, trachea, and joints are mainly affected. The severity of cardiovascular injury in RPC has recently been emphasized. This disease is observed with equal frequency in men and women, primarily at the age of 40–60 years, predominantly in white people, but it also occurs in other populations. The etiology of RPC is unknown. There are no pathognomonic laboratory and instrumental tests for the diagnosis of RPC. A unified approach to treating this condition has not been elaborated. The available data on the pathogenesis, various clinical manifestations and treatment options of the disease are analyzed. The authors' own observations of RPC are depicted.

Keywords: relapsing polychondritis.

For reference: Semizarova IV, Eliseeva LN, Davydova AF, et al. Rare rheumatic diseases. Relapsing polychondritis: a clinical case. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):478–481 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-478-481

Особые трудности в клинической практике представляет диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадочным синдромом. Традиционный диагностический алгоритм в таком случае предусматривает исключение инфекционной, онкологической патологии и ревматических заболеваний. Причинами лихорадки могут быть тяжелые варианты ревматоидного артрита, системные васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани, а также редкие заболевания, трудность диагностики которых обусловлена малой осведомленностью о болезни и отсутствием специфических клинико-лабораторных и инструментальных признаков. В их число входит, в частности, и рецидивирующий полихондрит (РПХ), или системная хондромалиция.

РПХ — редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к ее структурным изменениям вплоть до полной деструкции [1, 2]. Первое описание РПХ датируется 1923 г., когда клиническая картина болезни была описана под названием «полихондропатия». Jaksh-Wartenhorst наблюдал 32-летнего пациента с лихорадкой, асимметричным полиартритом, болью и набуханием ушных раковин и носа, стенозом наружного слухового прохода и снижением слуха [2]. Термин «рецидивирующий полихондрит», предложенный Pearsons в 1960 г. и подчеркивающий течение заболевания в виде чередования обострений и ремиссий, применяется до настоящего времени [2, 3].

РПХ следует отличать от перихондрита (асептического и гнойного), который может

развиваться во всех структурах, имеющих хрящ, в ответ на травму и инфекционное повреждение. В частности, наиболее часто после травм развивается перихондрит реберных хрящей, ушной раковины (травмы и гнойные поражения наружного уха), хрящей гортани (как осложнение интубации или лучевой терапии при раке гортани). Перихондрит может развиваться вследствие общего инфекционного заболевания (малярия, грипп, сепсис) и специфических поражений (туберкулез, сифилис).

В отличие от перихондрита с установленной этиологией, патогенез РПХ связывают с аутоиммунными процессами неизвестной этиологии. К настоящему времени в мире описано около 800 случаев. По данным клиники Мэйо, частота заболевания составляет 3,5 случая на 1 млн населения [4] и ежегодно РПХ фиксируется у 30 новых пациентов. Считают, что для РПХ не характерны гендерные и возрастные различия (мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, описаны больные в возрасте от 2 до 80 лет), но у лиц белой расы (европеоиды) заболевание выявляется более часто [2, 3, 5].

Отличительной особенностью РПХ является волнообразное течение, поражение хряща с локализацией в разных органах (в первую очередь, ушные раковины), далее, в порядке убывания, выявляют артрит, хондрит носовой перегородки, разнообразные поражения глаз, носа, дыхательной (трахея, гортань, бронхи) и сердечно-сосудистой систем [2].

Клинические проявления РПХ зависят от локализации поражения, продолжительности и выраженности воспаления. В первые годы заболевание, как правило, протекает в виде рецидивирующего, волнообразного процесса, но в последующем оно может приобретать непрерывно прогрессирующее течение. Чаще всего рецидивы наблюдаются в одной и той же области, но возможно и вовлечение новых участков.

Начало заболевания чаще ассоциировано с лихорадкой, потерей массы тела, кожной сыпью [2, 3, 6], причину которых при рутинном обследовании установить не представляется возможным. Сопутствующие изменения в виде слабости и боли в мышцах отвлекают внимание от локальных симптомов, которые обычно становятся клинически значимыми в более поздние сроки.

Среди клинических проявлений ведущее место по частоте занимает поражение ушных раковин (от 85 до 95% случаев), которые уплотняются, увеличиваются в размере, отекают и приобретают фиолетово-багровый цвет, без вовлечения в процесс мочки уха. Обычно воспаление носит двусторонний характер, но первая атака бывает односторонней. Она может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель с периодами ремиссии различной длительности. Повторные эпизоды воспаления сопровождаются деформацией ушных раковин, которые становятся бесформенными, отвисшими и дряблыми. Если в воспалительный процесс вовлекаются структуры среднего и внутреннего уха, возможны слуховые и вестибулярные расстройства, шум в ушах, снижение слуха, ощущение заложенности уха.

К ревматологам пациенты с РПХ обращаются при наличии артропатий, встречающихся в 52–85% случаев и проявляющихся артралгиями, моно- или полиартритами крупных и мелких суставов, а также поражением грудно-реберных сочленений, которые могут сопровождаться формированием «разболтанной грудной клетки» [2–5]. Су-

ставные проявления могут исчезать самостоятельно или на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7, 8]. Поражение хрящей носа и придаточных пазух регистрируют в 48–72% случаев. Хондрит носовой перегородки сопровождается ринореей, заложенностью, неприятным чувством распирания и носовыми кровотечениями, в поздних стадиях формируется седловидная деформация спинки носа [8]. Поражение органов зрения встречается в 50% случаев. Отмечают офтальмоплегия, периорбитальный отек, проптоз с хемозом (выпячивание глазного яблока, сопровождающееся отеком конъюнктивы), реже выявляют склерит, эписклерит, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, увеит, ретинопатию, ишемическую нейропатию глазного нерва, артериальные и венозные тромбозы сетчатки [6, 7]. Примерно в четверти случаев при РПХ возникает поражение дыхательных путей. В некоторых случаях оно бывает ограниченным и может протекать бессимптомно, не оказывая существенного влияния на состояние пациента. Однако именно воспаление хрящей дыхательной системы — наиболее тяжелое проявление РПХ, занимающее первое место в числе причин смерти этих больных.

При поражении трахеи и гортани появляются одышка, непродуктивный кашель, затруднение дыхания, боль, осиплость голоса и дисфония. При воспалении хряща бронхов развивается клиническая картина, напоминающая бронхиальную астму. На ранних стадиях воспаления затруднение дыхания обусловлено отеком соединительной ткани. В последующем, вследствие разрушения хрящей, возможно спадение пораженных участков дыхательных путей при глубоком, резком вдохе и выдохе, что может быть непосредственной причиной летального исхода [2, 3, 6].

В каждом четвертом случае РПХ выявляются признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Как и вовлечение дыхательных путей, оно нередко становится причиной смерти больных [4]. Чаще всего при РПХ наблюдается аортальная недостаточность, реже развиваются аритмии, перикардит и разные варианты нарушения проводимости [6].

Для диагностики РПХ используются критерии McAdam (1976). Диагноз считается достоверным при выявлении трех из шести критериев [2, 3, 5]:

- 1) двусторонний воспалительный процесс в области ушных раковин;
- 2) наличие неэрозивного серонегативного полиартрита;
- 3) воспаление в области носовой перегородки;
- 4) воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит/эписклерит и/или увеит;
- 5) воспаление хрящевых структур трахеи, гортани и бронхов;
- 6) повреждение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружениями.

В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение либо эффект от терапии глюкокортикоидами (ГК) [3, 4, 8].

Лабораторные исследования не являются диагностически значимыми и в основном используются для исключения других заболеваний. РПХ сопровождается неспецифическими лабораторными сдвигами: в синовиальной жидкости могут обнаруживаться признаки умеренного воспаления, в анализах крови могут быть обнаружены нор-

моцитарная и нормохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ или концентрации γ -глобулинов, иногда определяются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (АНА), у 25% пациентов — антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Нарушение функции почек может свидетельствовать о присоединении васкулита. Выявление АНЦА, преимущественно связывающихся с протеиназой-3, предполагает наличие у больного гранулематоза Вегенера, который имеет сходную клиническую картину. Аутоиммунный механизм заболевания подтверждается обнаружением в крови больных в период высокой активности заболевания большого количества антител к коллагену II типа. В поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресцентном исследовании определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3.

При патологоанатомическом исследовании [3, 7, 8] обнаруживают деструктивные изменения в соединительнотканно-хрящевой зоне, обусловленные действием мононуклеарных клеток, и в частности CD4 лимфоцитов. Также отмечают локальную активацию комплемента, повышение содержания антиколлагеновых антител и клеточную иммунную реакцию на компоненты хряща. Недавно подобные изменения были обнаружены у трансгенных мышей, иммунизированных коллагеном II типа. Данные наблюдения также подтверждают роль аутоиммунного механизма в развитии полихондрита [2, 3].

Лечение рецидивирующего полихондрита

Унифицированного подхода к лечению РПХ не существует. В связи с редкостью заболевания не проводилось клинических исследований, имеющих целью сравнительную оценку разных лекарственных препаратов. При легких поражениях и воспалительных процессах средней тяжести применяются невысокие дозы ГК (15–20 мг) [2, 5, 6]. В тяжелых случаях (поражение аорты, сердца, сосудов, дыхательных путей, почек, глаз и внутреннего уха) дозу ГК увеличивают до 40–60 мг. Возможна пульс-терапия, а также комбинация с иммунодепрессантами. [3–5]. Иммуносупрессоры применяют в качестве препаратов, позволяющих снизить дозу ГК (циклофосфамид 2–3 мг/кг в день или 1 г внутривенно в виде пульс-терапии, циклоспорин 4–15 мг/кг, пеницилламин) [4, 8, 9], хотя эффективность данных препаратов никогда не сравнивалась.

Данные об использовании других препаратов (метотрексат, азатиоприн, колхицин) представлены в форме сообщений об успешном лечении отдельных пациентов [8, 9].

Оптимистичными представляются сообщения об успешном применении генно-инженерных биологических препаратов для лечения рефрактерных случаев РПХ. Недавно при РПХ с переменным успехом стали применять антитела к CD4 и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) [3, 8, 10]. Ввиду того что заболевание редкое, контролируемые исследования не проводились. Прогноз при РПХ зависит от локализации, тяжести поражения и частоты рецидивов. Продолжительность жизни пациентов после появления первых симптомов РПХ колеблется от 10 мес до 20 лет [7, 8, 10].

При тяжелых поражениях бронхов, трахеомалиции, стенозах гортани и трахеи необходимы хирургические вмешательства: трахеобронхиальное стентирование, сегментарная резекция бронхов или трахеостомия. Развитие аортальной недостаточности является показанием для протезирования клапана либо участка аорты [4, 9].

За 35 лет существования ревматологического отделения ГБУЗ НИИ-ККБ №1 г. Краснодара было диагностировано два случая РПХ. Приводим истории болезни этих пациентов как пример успешной прижизненной диагностики и лечения данного заболевания.

Больной К., 42 лет, поступил с жалобами на болезненность, припухание, покраснение ушных раковин, болезненность при пальпации носа, повышение температуры тела до 40 °С, боль в суставах.

Из анамнеза: заболел в августе 2010 г., когда появились вышеперечисленные жалобы. Обследовался у оториноларинголога, дерматолога по поводу подозрения на рожистое воспаление. Направлен в ревматологическое отделение для уточнения диагноза в связи с сохраняющейся лихорадкой.

При осмотре: ушные раковины гиперемированы, отечны (рис. 1). Болезненность при пальпации спинки носа. Температура тела 37,5 °С. В легких хрипов нет, дыхание везикулярное. Число дыханий 18 в 1 мин. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено: ритм правильный, тоны ясные, шумов нет. Число сердечных сокращений (ЧСС) — 78 в 1 мин, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. В крови умеренный лейкоцитоз ($11,42 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ до 28 мм/ч и концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 16,15 мг/л. Остальные данные обследования, включая биохимический анализ, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерную томографию головного мозга, грудной клетки, брюшной полости, — в пределах нормы. Заключение оториноларинголога: хондрит ушных раковин и носа. Рентгенография кистей и стоп без патологии. Учитывая наличие у пациента лихорадки, хондрита ушных раковин и носа, полиартралгий, диагностирован РПХ.

Проведена пульс-терапия преднизолоном 240 мг внутривенно капельно с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, боль и припухание ушных раковин уменьшились. Пациент переведен на пероральный прием преднизолона в дозе 30 мг/сут. Сохранялась нормальная температура, исчезла болезненность при пальпации ушных раковин. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжать прием преднизолона по 30 мг/сут. Повторная консультация проведена через 2 мес. Пациент продолжал принимать преднизолон. Изменения в ушных раковинах не рецидивировали, болезненности при пальпации ушей и носа не было. СОЭ — 18 мм/ч, уровень СРБ — 6,4 мг/л. Рекомендовано медленное снижение дозы преднизолона до минимальной поддерживающей. В последующие годы и по настоящее время пациент находится на поддерживающей терапии метипредом по 6 мг/сут. Рецидивов заболевания не наблюдалось, лабораторные показатели в пределах нормы (СОЭ — 12 мм/ч, уровень СРБ — 4,5 мг/л).

Пациентка Н., 55 лет, поступила в ревматологическое отделение в августе 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, боль в суставах верхних и нижних конечностей, боль, отечность и покраснение ушных раковин, потерю массы тела до 8 кг за последние 2 мес.

Заболела остро, в июне 2013 г., без видимой причины, когда появились болезненная припухлость, гиперемия сначала левой, затем правой ушной раковины. Через 3–5 дней повысилась температура до 38 °С, присоединились боли в мелких суставах кистей. Осмотрена отоларингологом, инфекционистом, аллергологом по месту жительства. Состояние было расценено как аллергическая реакция. Принимала антигистаминные препараты без эффекта. Так как сохранялась



Рис. 1. Внешний вид ушных раковин пациента К., 42 лет

температурная реакция, больная была направлена в ревматологическое отделение ККБ для уточнения диагноза.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное, пониженного питания, температура тела 37,9 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Обе ушные раковины резко гиперемированы, припухшие (рис. 2). Болезненность спинки носа при пальпации. В легких дыхание везикулярное. Частота дыханий — 19 в 1 мин. Со стороны сердечно-сосудистой системы нарушений не выявлено: ритм правильный, тоны ясные, ЧСС — 82 в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. В клиническом анализе крови увеличение СОЭ до 32 мм/ч, лейкоцитоз $11,43 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ — 20 мг/л. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп — без существенных изменений. Консультация оториноларинголога: хондрит ушных раковин и носа.

Исходя из того что у пациентки имеются конституциональные симптомы (лихорадка, потеря массы тела), хондрит ушных раковин и носа, полиартралгии, диагностирован РПХ.

Назначен преднизолон 240 мг внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора трижды с последующим переводом на пероральный прием метипреда 20 мг/сут. На фоне проводимой терапии температура тела нормализовалась, боль и припухание в ушных раковинах исчезли, СОЭ снизилась до 15 мм/ч, СРБ — до 5,1 мг/л. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить прием метипреда 20 мг/сут.

В течение 2 лет состояние больной оставалось удовлетворительным, находилась на поддерживающей терапии метипредом 8 мг/сут. В дальнейшем пациентка сменила место жительства и связь с ней прервалась.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997 [Nasonova VA, Bunchuk NV, eds. *Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Revmaticheskie bolezni* [Guide to internal medicine. Rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1997 (In Russ.)].
- Бадюкин ВВ. Ревматология. Клинические лекции. Москва: Литтерра; 2014. С. 515-21 [Badukin VV. *Revmatologiya. Klinicheskie leksii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Litterra; 2014. P. 515-21 (In Russ.)].
- Годзенко АА, Губарь ЕЕ. Рецидивирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем? *Consilium medicum* 2008;10(2):37-9 [Godzenko AA, Gubar' EE. Recurrent polychondritis: diagnose what we know? *Consilium medicum* 2008;10(2):37-9 (In Russ.)].
- Michet CL, McKenna CH. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986;104:74-8. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74

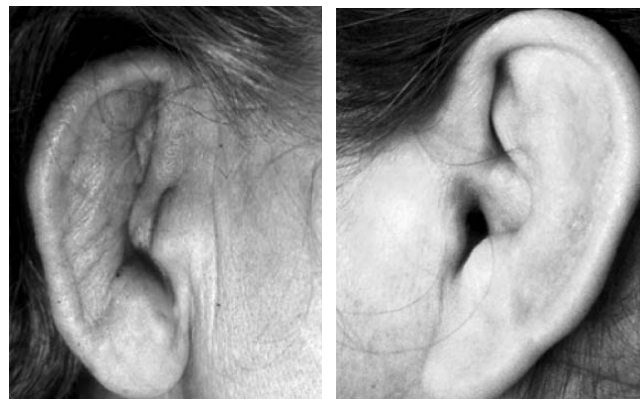


Рис. 2. Внешний вид ушных раковин больной Н., 55 лет

Таким образом, своевременно диагностированное заболевание и адекватная терапия позволяют быстро «оборвать» воспалительный процесс и избежать развития необратимых изменений хрящевой ткани.

Прогноз при РПХ зависит от локализации, тяжести поражения и частоты рецидивов. Плохими прогностическими признаками являются дебют в молодом возрасте, системный васкулит, ранняя седловидная деформация носа, анемия [4]. Исследование, проведенное в клинике Мэйо, показало, что в группе из 112 пациентов 5-летняя выживаемость составила 74%, 10-летняя — 55% [4, 5]. Основными причинами смерти были инфекционные заболевания и системный васкулит; 15% больных умерли от поражения дыхательных путей и сердца [4, 8].

Поскольку данное заболевание мало знакомо и ревматологам, и врачам других специальностей, приведенный в настоящей работе обзор литературы и описание клинических случаев могут быть им полезны.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

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.

- McAdam LP. Relapsing polychondritis: prospective studio 23 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976 May;55(3):193-215. doi: 10.1097/00005792-197605000-00001
- Сайковский РС, Бабак ВВ, Григорьева МА. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики. *Клиническая практика*. 2011;(4):44-9 [Saykovskiy RS, Babak VV, Grigor'eva MA. Recurrent polychondritis. Case study. *Klinicheskaya Praktika*. 2011;(4):44-9 (In Russ.)].
- Herman JH. Polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1991 Feb;3(1):28-31. doi: 10.1097/00002281-199102000-00006
- Clement J. Last literature review version. *Clinica Mayo*. 2011;19:2.
- Sabanthan S. Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:686-92. doi: 10.1016/0003-4975(91)90348-T
- Cohen PR, Rapini RP. Relapsing polychondritis. *Int J Dermatol*. 1986;25(5):280-5.