

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА
В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
(клинический случай)**

И.А. МИШКИН, О.С. АВДЕЕВА

*ФГБУ «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия,
e-mail: ilya.mischckin@yandex.ru*

Аннотация. Рецидивирующий полихондрит редко встречающееся заболевание предположительно аутоиммунной природы, поражающее хрящевую ткань. Также это заболевание встречается под такими названиями как хронический атрофический полихондрит, панхондрит, системная хондромалиция, синдром Мейенбурга-Альтхерра-Юлингера. В основе патогенеза лежит разрушение хрящевой ткани с заменой ее на фиброзную, что при длительном течении болезни приводит к выраженным морфологическим изменениям. Нами был рассмотрен случай рецидивирующего полихондрита у женщины 33-х лет с наличием основных симптомов болезни. Как правило, наиболее часто поражаются хрящи носа с частотой от 20 до 60%, в 90% случаев хрящи ушной раковины и до 60% случаев характеризуются поражением соединительной ткани глаза. Этиология и патогенез заболевания на данном этапе изучены не до конца, однако было выявлено, что наличие генов *HLA-drb1*16:02*, *HLA-DQB1*05:02*, *HLA-B*67:01* увеличивает риск развития полихондрита. В связи с невысокой частотой встречаемости и отсутствием специфических методов диагностики врачам порой не всегда удаётся вовремя распознать болезнь. На данный момент основным видом лечения является глюкокортикостероидная терапия, применение которой в значительной мере позволяет снять основные симптомы.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, хондрит ушных раковин, хондрит носа, глазные симптомы, глюкокортикостероидная терапия.

**THE PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS OF RECURRENT POLYCHONDRITIS
IN THERAPEUTIC PRACTICE (clinical case)**

I.A. MISHKIN, A.S. AVDEEVA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Tula State University", Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: ilya.mischckin@yandex.ru*

Abstract. Recurrent polychondritis is a rare disease presumed to be an autoimmune nature, affecting cartilaginous tissue. This disease also occurs under such names as chronic atrophic polychondritis, panhondrit, systemic chondromalacia, Meyenbourg-Alterra-Iulinger syndrome. At the heart of pathogenesis is the destruction of cartilaginous tissue with its replacement by fibrotic, which, with a long course of the disease, leads to pronounced morphological changes. The authors considered the case of recurrent polychondritis in a 33-year-old woman with the presence of the main symptoms of the disease. As a rule, the cartilage of the nose is most often affected with a frequency of 20 to 60%, in 90% of cases the cartilages of the auricle and up to 60% of cases are affected by the connective tissue of the eye. The etiology and pathogenesis of the disease are not fully understood at this stage, but it has been revealed that the presence of the genes *HLA-drb1 * 16: 02*, *HLA-DQB1 * 05: 02*, *HLA-B * 67: 01* increases the risk of developing polychondritis. Due to the low frequency of occurrence and the absence of specific diagnostic methods for doctors, the couple does not always manage to recognize the disease in time. Now, the main type of treatment is gluco-corticosteroid therapy, the use of which largely allows to removing the main symptoms.

Key words: recurrent polychondritis, chondrite of the ears, nose chondrite, eye symptoms, glucocorticosteroid therapy.

Рецидивирующий полихондрит (РП) – системное иммуно-опосредованное заболевание рецидивирующего течения, характеризующиеся поражением хрящевой ткани с ее последующей деструкцией. РП проявляется как местными, так и генерализованными симптомами. Однако в большинстве случаев о начале заболевания свидетельствует поражение хрящей ушной раковины и носа, в более редких случаях поражению подвержены хрящи гортани, трахеи и крупных бронхов [4, 15].

РП является орфанным заболеванием, во всем мире насчитывается всего около тысячи заболевших, а ежегодно регистрируется примерно 30 новых случаев. Существует множество источников о распространённости РП среди населения, например, по данным *J. Clement* и клиники *Mayo* [8], заболевание

зарегистрировано с частотой 3,5 случая на 1 миллион человек. Исследования, проведенные в Соединенном Королевстве, выявили меньшую распространенность, около 0,71 на 1 миллион человек [9]. В США распространенность данного заболевания составляет 4,5 на 1 миллион населения [12]. РП развивается независимо от расовой и половой принадлежности. Несмотря на то, что наиболее часто болезнь дебютирует у пациентов между четвертым и пятым десятилетием жизни, достоверной ассоциации с возрастом выявлено не было [15].

Впервые РП был описан *J. Wartenhorst* [11] в 1923 году. В 1960 году *C. Pearson* и соавт. [13] предложили принятое в настоящее время название. Они описали четыре новых случая болезни и составили подробный обзор 12 предыдущих эпизодов. Данная группа ученых одна из первых наблюдала рецидивирующее течение заболевания с вовлечением в процесс хрящевой ткани с последующей заменой ее на волокнистую соединительную.

На сегодняшний день этиология РП остается до конца невыясненной. Болезнь рассматривается как аутоиммунное заболевание из-за наличия аутоантител (например, антитела к коллагену II типа) и содержанием в поврежденной хрящевой ткани *IgG*, *IgA*, *IgM* и, активированный ими, компонент системы комплемента *C3*. На данный момент существует гипотеза, что центральное место в патогенезе РП занимают хрящ-специфические антитела [1, 5]. Генетическая связь между наличием *HLA-dr4* антигена и РП отмечается у европеоидной расы. В исследовании *B. Lang* и соавт. [19] встречаемость данного антигена у заболевших составила 56% по сравнению с 26% у группы здоровых людей. В японском исследовании *S. Terao* и соавт. [7] наличие генов *HLA-drb1*16:02*, *HLA-DQB1*05:02*, и *HLA-B*67:01* ассоциировалось со склонностью к развитию РП. Из этого следует, что, вероятнее всего, к развитию болезни приводит генетическая предрасположенность индивида, а пусковым механизмом являются химические, токсические, инфекционные или травматические агенты, запускающие аутоиммунную реакцию [6, 15].

Основные патоморфологические изменения начинаются с потерей хрящевым матриксом гликозамингликанов и инфильтрацией хряща лимфоцитами и плазматическими клетками с образованием грануляционной ткани. Гистологическая картина всегда одинакова вне зависимости от локализации деструктивного процесса. Хрящевой матрикс меняет базофильную реакцию на ацидофильную при окрашивании гематоксилином-эозином. Инфильтрат проникает вглубь хряща с периферии, что приводит к росту грануляционной ткани и фиброзу, с последующим развитием секвестров [1].

Клиническая картина РП характеризуется большим полиморфизмом, что требует командного подхода врачей терапевтического и ревматологического профиля к диагностике. Наиболее часто начало заболевание проявляется болью в ушной раковине, эритемой и отеком, хондритом носа. Повторное воспаление может привести к полному разрушению хряща и деформации соответствующих структур [15].

Аудивестибулярные симптомы присутствуют в 90% случаев РП. Как правило, воспаление ограничено хрящевой частью ушной раковины. Пациенты обращаются с жалобами на боль в ухе, появление припухлости и изменение цвета кожи. Переход воспалительного процесса на внутреннее ухо вызывает нарушение слуха, появление шума в ушах, головокружение [10].

Хондрит носа присутствует у 20% впервые обратившихся пациентов и у 60% пациентов возникает в течение болезни. В связи с нарушением целостности хрящевой основы, у больных возникает заложенность носа, ринорея, носовые кровотечения. Отличительный признак поражения хрящей носа – развитие седловидной деформации [16].

Глазные симптомы присутствуют в 20-60% случаев. Наиболее распространенными среди них являются эписклерит, периферический язвенный кератит, склерит и увеит. При этом, как правило, поражения глаз развиваются на поздних стадиях болезни [10, 18].

Высокоспецифичных лабораторных и инструментальных исследований для диагностики РП не существует. Основная цель анализа крови поиск сопутствующих заболеваний, некоторые из которых могут являться частью дифференциальной диагностики. Такие лучевые методы исследования, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), сцинтиграфия с технецием-99 или галлием-67, и доплер-эхокардиография позволяют обнаружить аномалии бронхиального дерева и аорты [14, 15].

В 1976 году *L.P. Mc Adam* и соавт. [17] разработали ряд критериев, которые позволяют существенно упростить диагностику РП:

- двухсторонний хондрит ушных раковин;
- неэрозивный воспалительный полиартрит;
- хондрит хрящей носа;
- воспаление глаз, в том числе кератит, склерит, увеит, конъюнктивит;
- хондрит гортани, трахеи;
- повреждение улитки или вестибулярного аппарата, проявляющиеся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах, головокружением.

Для верификации диагноза необходимо наличие трех и более критериев. При недостатке критериев требуется гистологическое подтверждение или эффект от кортикостероидной терапии.

Основным методом лечения сейчас является *глюкокортикостероидная* (ГКС) терапия. В острой фазе заболевания назначают преднизолон. Также назначают цитостатические препараты: азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин А. Обсуждается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов [3].

Немногочисленные клинические проявления и эпизодический характер заболевания затрудняют постановку диагноза. Наиболее часто дифференциальную диагностику проводят с системным васкулитом, гранулематозом Вегенера, болезнью Бехчета, ревматоидным артритом и болезнью Шегрена. От 1,9 до 10 лет в среднем проходит до установления диагноза [2, 9]. Примером сложности диагностики подобного заболевания является следующий клинический случай.

Пациентка И., 33-х лет, поступила с жалобами на слабость, головную боль, и на болезненные ощущения в правом глазу при наклоне туловища.

В 2008 году во время беременности отметила небольшое покраснение и отечность хряща спинки носа. После родов в 2009 году появился унилатеральный эписклерит. Было произведено местное лечение с улучшением. В последующие семь лет в больницу не обращалась. В 2016 году начала отмечать болезненность в правом ухе. После обращения в больницу был диагностирован перихондрит хряща правой ушной раковины (верхненаружной части) с назначением внутривенной ГКС терапии и таблеток метипреда 24 мг в сутки с быстрой отменой (не более 2-х недель). В январе 2017 года пациентка обратилась повторно с воспалением хряща спинки носа. Симптомы были купированы местным применением мазей с ГКС. С июня этого же года у пациентки прогрессировал эписклерит на левом глазу с отеком бульбарной конъюнктивы в височном квадранте. Спустя короткое время поражению подвергся и второй глаз с появлением выраженной боли при движении глазных яблок. Пациентка обследовалась и лечилась в МНТК Микрохирургии глаза им. акад. Федорова, в НИИ глазных болезней в конце августа 2017 года, где был поставлен диагноз – эписклерит рецидивирующего течения. В анализах *HB* 112 г/л, СОЭ 17 мм/ч, лейкоциты $9,5 \times 10^9$ /л. Проводилась терапия ГКС местно: парабульбарнодексаметазон, дипроспан – без эффекта. На фоне приема преднизолона в дозе 30 мг/сутки наблюдались улучшения.

Осенью 2017 года была консультация в НИИ ревматологии, где проводилась дифференциальная диагностика между *антинейтрофильные цитоплазматические антитела* (АНЦА)-ассоциированным васкулитом и рецидивирующим полихондритом. На многоспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и придаточных пазух изменений не выявлено. Обнаружено повышение антител к протеиназе 3 (PR3) класса IgG – 163/45 отн.ед./мл. АНФ на *Hep-2* менее 1/160. Была госпитализирована 26.01.18 г. в НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой где впервые был поставлен диагноз – рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, спинки носа, эписклеритом. На момент выписки исчезли болевые ощущения в области ушных раковин. Начато снижение доз ГКС с 20 мг/сутки до 18 мг/сутки в связи с развитием медикаментозного синдрома Кушинга, назначена пульс-терапия с циклофосфамидом 1000 мг, метилпреднизалоном 250 мг, однако после процедуры пациентка жаловалась на тошноту. Был рекомендован прием метипреда 4-5 таб/сутки. Назначен второй курс пульс-терапия с циклофосфамидом 1000 мг и преднизолоном 240 мг (терапию перенесла хорошо). Рекомендована постепенная отмена препарата.

В данном примере мы наблюдаем типичное проявление РП. Поскольку данное заболевание встречается крайне редко, до постановки точного диагноза порой проходит много времени. В приведенном клиническом случае от момента первых симптомов заболевания, до формирования заключительного диагноза прошло 9 лет. Однако своевременно начатая ГКС позволила предотвратить дальнейшее развитие симптомов. К сожалению, в представленном клиническом наблюдении, применение высоких доз ГКС было сопряжено с таким осложнением, как развитие медикаментозного синдрома Кушинга, что осложнило лечение и потребовало снижение доз препарата.

Литература

1. Годзенко А.А., Губарь Е.Е. Рецидивирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем? // *Consilium medicum*. 2008. Т. 10, № 2. С. 37–39.
2. Корнилова Е.В., Майрова Ю.Н., Беляева Е.А. Рецидивирующий полихондрит – трудности диагностики // *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т. 20, № 2. С. 365–368.
3. Сайковская Р.С., Бабак В.В., Григорьева М.А. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики // *Клиническая практика*. 2011. № 4. С. 44–49.
4. Хадарцев А.А., Лосев А.В., Хоружая В.А., Башкатова В.Н. Системный подихондрит (синдром Мейенбурга-Альтхерра-Юлингера) // *Терапевтический архив*. 1989. № 4. С. 130–132.
5. Antibodies to type II collagen in relapsing polyhondritis / Foldart J.M., Abe S., Martin G.I.R. [et al.] // *N Engl J Med*. 1978. № 299. P. 1203–1207.

6. Cañas C.A., Bonilla Abadía F. Local cartilage trauma as a pathogenic factor in autoimmunity (one hypothesis based on patients with relapsing polychondritis triggered by cartilage trauma) // Rheumatology Unit, Fundación Valle del Lili, ICESI University, Avenida Simón Bolívar Carrera Cali, Colombia. 2012. № 98. P. 18–49.
7. Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases / Terao C., Yoshifuji H., Yamano Y. [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2016. № 55(9). P. 1686–1692.
8. Clement J. Michet. Last literature review version // Clinica Mayo. 2011. № 19.2.
9. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study / Hazra N., Dregan A., Charlton J. [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2015. № 54(12). P. 2181–2187.
10. Isaak B.L., Liesegang T.J., Michet C.J. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis // Ophthalmology. 1986. № 93(5). P. 681–689.
11. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia // Wien Arch F Inn Med. 1923 № 6. P. 93–100.
12. Mathew S.D., Battafarano D.F., Morris M.J. Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature // Semin Arthritis Rheum. 2012. № 42(1). P. 70–83.
13. Pearson C.M., Kline H.M., Newcomer V.D. Relapsing polychondritis // N Engl J Med. 1960. № 263. P. 51–58.
14. Relapsing polychondritis diagnosed by fusion images of gallium-67 on single photon emission computed tomography/computed tomography / Nakano K., Aritomi T., Ohkubo N., Tanaka Y. [et al.] // Arthritis Rheumatol. 2017. № 22.
15. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use / Mathian A., Miyara M., Cohen-Aubarteta F. [et al.] // Best Pract Res Clin Rheumatol 2016. № 30(2). P. 316–333.
16. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces / Lahmer T., Treiber M., von Werder A. [et al.] // Autoimmun Rev. 2010. № 9. P. 540–546.
17. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature / McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R., Pearson C.M. [et al.] // Medicine (Baltimore) 1976. № 55(3). P. 193–215.
18. Surgical interventions for late ocular complications of relapsing polychondritis / He Y., Liu H., Ji Z. [et al.] // American Journal of Ophthalmology Case Reports. 2017. Vol. 5. P. 63–66.
19. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4 / Lang B., Rothenfusser A., Lanchbury J.S. [et al.] // Arthritis Rheum. 1993. № 36(5). P. 660–664.

References

1. Godzienko AA, Gubar EE. Recidiviruushiy polihondrit: diagnosiruem to, chto znaem? [Recurrent polyhedric: we diagnose what we know?] Consilium medicum. 2008;10(4):37-39. Russian.
2. Kornilova EV, Mayorova UN, Belyaeva EA. Recidiviruushiy polihondrit-trudnosti diagnostiki [Recurrent polyhedric – difficulties of diagnostics]. Vestnik novih medicinskih tehnologiy. 2013;20(2):365-8. Russian.
3. Saykovskaya RS, Babak VV, Grigoreva MA. Recidiviruushiy polihondrit. Sluchay is praktiki [Recurrent polychondritis. Case study]. Klinicheskaya practica. 2011;4:44-9. Russian.
4. Hadarcev AA, Losev AV, Horuzay VA, Bashkatova VN. Sistemniy polihondrit (sindrom Meyenburga-Altherra-Ulingera) [The system polyhedric (syndrome Meyenburg-Altherr-Olinger)]. Terapevticheskiy arhiv. 1989;4:130-2. Russian.
5. Foldart JM, Abe S, Martin GIR et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polyhondritis. N Engl J Med. 1978;299:1203-7.
6. Cañas CA, Bonilla Abadía F. Local cartilage trauma as a pathogenic factor in autoimmunity (one hypothesis based on patients with relapsing polychondritis triggered by cartilage trauma). Rheumatology Unit, Fundación Valle del Lili, ICESI University, Avenida Simón Bolívar Carrera Cali, Colombia. 2012;98:18-49.
7. Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y et al. Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1686-92.
8. Clement JM Michet. Last literature review version. Clinica Mayo. 2011;19.2.
9. Hazra N, Dregan A, Charlton J et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(12):2181-7.
10. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. Ophthalmology. 1986;93(5):681-9.
11. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wien Arch F Inn Med. 1923;6:93-100.
12. Mathew SD, Battafarano DF, Morris MJ. Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2012;42(1):70-83.
13. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. N Engl J Med. 1960;263:51-8.

14. Nakano K, Aritomi T, Ohkubo N, Tanaka Y. Relapsing polychondritis diagnosed by fusion images of gallium-67 on single photon emission computed tomography/computed tomography. *Arthritis Rheumatol.* 2017;22.

15. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart et al. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(2):316-33.

16. Lahmer T, Treiber M, von Werder A et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev.* 2010;9:540-6.

17. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(3):193-215.

18. He Y, Liu H, Ji Z et al. Surgical interventions for late ocular complications of relapsing polychondritis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* 2017;5:63-6.

19. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1993;36(5):660-4.

Библиографическая ссылка:

Мишкин И.А., Авдеева О.С. Особенности диагностики рецидивирующего полихондрита в терапевтической практике (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/1-10.pdf> (дата обращения: 15.06.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16052.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/e2018-3.pdf>