

А. А. Королева<sup>2</sup>, В. С. Одинец<sup>2</sup>, Ю. Л. Журавков<sup>1</sup>, Я. И. Евко<sup>3</sup>

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>,  
УЗ «Минская областная клиническая больница»<sup>3</sup>

*Рецидивирующий полихондрит — системное воспалительное заболевание с многообразной клинической картиной, которая включает структурные и функциональные повреждения хряща, органов чувств, сердечно-сосудистой и нервной систем и почек. Проведен анализ имеющихся данных о патогенезе, клинических проявлениях и методах лечения заболевания. Описано собственное наблюдение рецидивирующего полихондрита.*

**Ключевые слова:** рецидивирующий полихондрит, системное воспалительное заболевание, повреждения хряща.

A. A. Koroleva, V. S. Odinets, Y. L. Zhuravkov, Ya. I. Evko

## THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF RELAPSING POLYCHONDRITIS: A CASE FROM PRACTICE

*Relapsing polychondritis (RPC) is a systemic inflammatory disease with varying clinical manifestations that can include compromise of the structural and functional integrity of cartilage; organs of special sense; and the cardiovascular, renal, and nervous systems. The analysis of the present data on pathogenesis, clinical manifestations and methods of treatment is performed. The clinical observation of relapsing polychondritis is described.*

**Key words:** relapsing polychondritis, systemic inflammatory disease, integrity of cartilage.

Рецидивирующий полихондрит (РП) — редкое ревматическое заболевание, предположительно аутоиммунной природы, характеризующееся распространенным воспалительным поражением хрящевых структур и других тканей организма, преимущественно ушей, носа, глаз, суставов и дыхательных путей. Около одной трети случаев РП ассоциировано с другими заболеваниями, как правило, с системными васкулитами, системными заболеваниями соединительной ткани или миелодиспластическим синдромом. Впервые РП описан в 1923 г. Jaksh-Wartenhorst наблюдал за 32-летним пациентом, страдающим в течение 18 месяцев лихорадкой, асимметричным полиартритом, болью и распуханием ушных раковин и носа, стенозом наружного слухового прохода и снижением слуха. В 1960 г. группа исследователей (Pearson С. М., Kline Н. М., Newcomer V. D.) описали 12 случаев подобного заболевания. Термин «РП» предложен Pearson, который подчерки-

вал течение заболевания в виде чередования обострений и ремиссий [1].

Заболевание может встречаться в разных регионах мира, хотя чаще выявляется у европейцев. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Распространенность около 3,5 случаев на 1 млн. населения в год. Дебют заболевания может быть в любом возрасте: описаны случаи болезни ребенка 2,5 лет и пациентов старше 90 лет, но пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 60 лет. Описаны семейные случаи болезни. По статистике диагноз устанавливается более чем через год от начала болезни у 68% пациентов, каждый третий из них, прежде чем устанавливается диагноз, проходит обследование у 5 и более специалистов [2].

Происхождение, провоцирующие факторы и патогенетические механизмы этого заболевания изучены недостаточно. Хотя некоторыми исследователями обращается

внимание на генетическую предрасположенность, заболевание в первую очередь ассоциируется с аутоиммунными нарушениями. У больных в период высокой активности заболевания обнаружено в крови большое количество антител к коллагену II типа, в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и С3. В патогенезе важное значение придают антинейтрофильным антителам. Не исключается роль инфекционных агентов как пускового механизма для развития аутоиммунных нарушений [3]. Сочетание РП и миелодиспластического синдрома, вероятно, указывает на то, что функциональные дефекты Т-клеток индуцируют как аутоиммунные процессы, так и неконтролируемую опухолевую поликлональную пролиферацию.

Клинические проявления разнообразны. В патологический процесс могут вовлекаться все типы хряща: эластический хрящ уха и носа, гиалиновый хрящ суставов, хрящевая ткань трахеобронхиального дерева, а также другие структуры, богатые протеогликанами: глаза, внутреннее ухо, сосуды, включая кожу, почки и нервную систему.

Односторонне или двустороннее поражение ушных раковин — наиболее частое и типичное проявление РП, встречается у 43% пациентов при первой атаке и у 83% — при последующих. Начало острое или подострое, часто без провоцирующих факторов. Появляются болезненность, отечность, уплотнение, фиолетово-красная окраска наружного уха, **не затрагивающая мочку**. Первые признаки заболевания часто ошибочно расцениваются как инфекционный процесс. Длительность атаки может быть от нескольких дней до нескольких недель. Нарушение структуры хряща приводит к деформации ушной раковины. Ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным — «ухо в виде цветной капусты» (рис. 1). Воспаление может захватывать ретроаурикулярные мягкие ткани, слуховой проход, структуры среднего и внутреннего уха, являясь причиной слуховых и вестибулярных расстройств у трети пациентов.

Снижение слуха и головокружение связаны с полихондрит-индуцированным разрушением евстахиевой трубы и лабиринта или с васкулитом артерий внутреннего уха.

Приблизительно у 20% пациентов в дебюте и около 60% пациентов при длительном течении заболевания выявляется поражение глаз. Примерно у 35% пациентов

описан склерит/эписклерит, у 17% — негранулематозный увеит, у 25% — конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, ретинопатия (микроаневризмы, геморрагии, экссудаты), венозные и артериальные тромбозы сетчатки, ишемическая нейропатия глазного нерва.

Поражение хрящевых структур и сосудов носа приводит к появлению чувства заложенности, ринорее, носовым кровотечениям, образованию корок, хотя иногда воспаленные протекает клинически скрыто. Иногда пациенты жалуются на потерю обоняния. При длительно текущем воспалении хрящевой ткани развивается седловидная деформация носа (рис. 2).

Тяжелым и частым проявлением болезни является вовлечение в патологический процесс дыхательных путей. Развивается поражение хряща гортани, трахеи и бронхов, при длительном течении воспалительного процесса может развиваться тяжелое осложнение — трахеобронхомаляция.

На ранних стадиях поражение дыхательных путей может быть асимптомным. При локализации воспаления в области гортани и трахеи появляется непродуктивный кашель, дисфония, стридорозное дыхание, инспираторная одышка, осиплость голоса, болезненность в области щитовидного хряща или передней стенки трахеи. При поражении бронхов 1-го и 2-го порядка клиническая картина может напоминать бронхиальную астму.

У некоторых пациентов поражение дыхательных путей может быть изолированным первым симптомом заболевания. Циклическое течение РП со спонтанными ремиссиями, наличие вторичной инфекции из-за нарушения вентиляции является причиной ошибочной диагностики бронхолегочной инфекции и отдалает правильный диагноз. Помимо инфекции, РП может протекать под маской аллергии, травматического повреждения, опухоли, системного васкулита или другого ревматического заболевания.

Поражение суставов характерно для большинства (около 70%) больных РП, варьирует от артралгий до полиартрита с вовлечением в патологический процесс крупных и мелких суставов, парастеральных сочленений. Отличительные черты периферического артрита при РП:

- ✓ в патологический процесс могут вовлекать как крупные, так и мелкие суставы;
- ✓ обычно асимметричный;



Рис. 1. Ухо в виде «цветной капусты»



Рис. 2. Седловидная деформация носа (собственное клиническое наблюдение)

- ✓ недеформирующий;
- ✓ неэрозивный (за исключением случаев сочетания с ревматоидным артритом);
- ✓ могут быть артралгии при отсутствии фокальных признаков воспаления;
- ✓ самокупирующийся спонтанно в течение нескольких дней или на фоне приема НПВС.

При вовлечении в патологический процесс грудинно-реберных сочленений пациенты могут жаловаться на боли в грудной клетке и ограничение дыхательной экскурсии.

Клинически значимое поражение аортального и митрального клапана выявляется приблизительно у 10% пациентов. Реже встречается перикардит, нарушения ритма (блокады) и инфаркт миокарда вследствие коронарита. Поражение клапанов может развиваться за несколько месяцев до появления других симптомов заболевания. Чаще встречается аортит, аортальная недостаточность с расширением корня аорты. Прогрессирование недостаточности часто клинически незаметно, поэтому должна выполняться периодическая эхокардиография для оценки степени регургитации.

Частота вовлеченности почек в патологический процесс неизвестна. По данным клиники Мэйо поражение почек встречается у 23% пациентов и проявляется в виде гематурии или протеинурии. При биопсии почек обнаруживалась картина некротизирующего гломерулонефрита, тубулоинтерстициального нефрита и IgA-нефропатии.

Поражение нервной системы происходит в результате васкулита. Чаще в патологический процесс вовлекаются вторая, шестая, седьмая и восьмая пара черепно-мозговых нервов. Есть сообщения и о более редких проявлениях поражения нервной системы в виде гемиплегии, органического мозгового синдрома, деменции, миелита, периферической невропатии, асептического менингита и лимбического энцефалита, чаще при сочетании с полиангиитом или гранулематозом Вегенера.

Поражение кожи может встречаться у 36% пациентов с РП, однако нет проявлений патогномичных для заболевания. Клинические находки часто ассоциируются с васкулитом: пурпура, папулы, афтозные язвы, узелки, подкожный тромбоз, livedo reticularis и дистальный некроз. Частота и выраженность дерматологических проявлений не коррелируют с полом, возрастом, выраженностью поражения хрящевых структур или внутренних органов. Изменения кожи чаще выявлялись у пациентов с сопутствующим миелодиспластическим синдромом.

Редко в патологический процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, чаще при системном васкулите.

В качестве одного из вариантов клинической картины приводим собственное наблюдение.

Больной Ш., 65 лет, поступил в ревматологическое отделение МОКБ 19.09.2016 г. с жалобами на боли в лучезапястных, мелких суставах кистей, парестезии в пальцах рук, шершение в горле, осиплость голоса, снижение слуха, повышение температуры тела к вечеру до 37,4 °С. Считает себя больным с конца апреля 2016 г., когда появились припухлость и боли в области правой ушной раковины. Через две недели присоединились аналогичные симптомы слева. Это состояние сопровождалось повышением температуры тела до 38 °С и ускорением СОЭ до 32 мм/ч. С диагнозом «Отек Квинке. Рожистое воспаление ушных раковин» длительно лечился по месту жительства. В связи с рецидивирующим характером течения заболевания консультирован отоларингологом, дважды дерматологом



Рис. 3. Поражение ушной раковины у пациента Ш.

(в том числе, в областном КВД), диагноз установлен не был. В анамнезе около 10 лет бронхиальная астма, получал беклотек и беклометазон.

При осмотре: ушные раковины деформированы больше слева, мягкие, багровые с цианотичным оттенком, обвисшие (рис. 3). Мочки интактны. В легких хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту, тоны сердца ритмичны. Частота сердечных сокращений — 80 уд/мин, артериальное давление 220/120 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Осмотр опорно-двигательного аппарата: незначительная припухлость и болезненность обоих лучезапястных суставов, сила кистей снижена.

В общем анализе крови от 14.09.2016 г. лейкоциты  $13,2 \times 10^9/\text{л}$ , другие показатели не изменены (СОЭ 3 мм/ч). Биохимические анализы крови без патологии. Иммунограмма от 20.09.2016 г. — без патологии.

Рентгенограмма ОГК от 22.09.2016 г.: плевральные наложения в нижнем легочном поле слева, эмфизема, пневмосклероз, расширение тени сердца влево, кальциноз дуги аорты.

Рентгенограмма придаточных пазух носа от 22.09.2016 г.: пневматизация придаточных пазух не нарушена.

Исследование функции внешнего дыхания от 22.09.2016 г.: обструктивных и рестриктивных изменений нет. Проба с бронхолитиком отрицательная.

ФГЭДС от 24.09.2016 г.: хронический гастродуоденит.

ФБС от 26.09.2016 г.: хронический двусторонний эндобронхит 1–2 ст.

ЭКГ от 12.09.2016 г.: ритм синусовый, умеренные диффузные изменения верхушки и боковой стенки левого желудочка.

УЗИ ОБП 20.09.2016 г.: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Учитывая наличие активного воспаления ушных раковин, а также признаки воспаления хрящей носа, среднего уха выставлен диагноз: полихондрит, хроническое течение, 1 ст. активности, затухающее обострение с поражением хрящей ушных раковин, хрящей глотки, суставов кистей ФК 2. Сопут.: Артериальная гипертензия III, риск 3.

Назначено лечение: метипред 20 мг/сут., лазортан 100 мг/сут., амлодипин 10 мг вечером, индапамид 2,5 мг, в результате которого состояние пациента улучшилось, боль исчезла, воспалительные явления в ушных раковинах уменьшились, температура нормализовалась.

Как видно из клинического примера, диагноз РП нашему пациенту, несмотря на неоднократные обращения к разным специалистам, был установлен только в областном лечебном учреждении, причем решающим фактором в постановке диагноза явилась осведомленность врача об этом заболевании.

Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РП не существует, но клиническая картина настолько уникальна, что для врача, видевшего такого пациента или хотя бы знающего о существовании такого заболевания, верификация диагноза не вызовет затруднения.

Лабораторные данные при РП неспецифичны и отражают течение воспалительного процесса: повышение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитов, анемия и увеличение содержания  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови. Могут выявляться низкие титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. У большинства больных точным показателем активности заболевания является скорость оседания эритроцитов.

Для диагностики рецидивирующего полихондрита предложено несколько вариантов критериев, наиболее удачными из которых можно считать *критерии McAdam*, в которых приоритет отдается клиническим признакам. Диагноз достоверен при наличии не менее 3-х из 6-ти следующих критериев: двустороннее воспаление ушных раковин, неэрозивный серонегативный артрит, хондрит носовой перегородки, воспаление глаз, поражение хрящевых структур органов дыхания (гортань, трахея, бронхи), вестибулярные нарушения. В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение, либо эффект от терапии кортикостероидами [4, 5]

В связи с редкостью заболевания не проводилось клинических исследований для сравнительной оценки разных лекарственных препаратов. Основа лечения - системное применение глюкокортикоидов, однако нет данных об их влиянии на прогрессирование процесса и предотвращение рецидивов. В острой фазе назначается преднизолон

в дозе 20–60 мг/сут., для поддерживающей терапии — в дозе 5–25 мг/сут. При тяжелых обострениях РП увеличение дозы преднизолона до 80-100мг/сут. В комбинации с преднизолоном для контроля активности заболевания могут использоваться дапсон (25–200 мг/сут), азатиоприн, метотрексат (7,5–22,5 мг/нед), циклофосфамид, циклоспорин А. Применение НПВС неэффективно [1, 4, 5].

Есть сообщения об успешном применении биологических препаратов для лечения рефрактерных случаев РП (infliximab, etanercept, adalimumab, Anakinra, Leflunomide, Rituximab, Tocilizumab) [3, 4, 5].

Тяжелые поражения дыхательных путей, осложненные стенозом трахеи и гортани, трахеомалацией, требуют хирургических вмешательств, включающих трахеостомию, сегментарную резекцию трахеобронхиального дерева, трахеобронхиальное стентирование. При развитии аортальной недостаточности производится протезирование клапана или участка аорты. Пластические операции по поводу седловидной деформации носа проводить не рекомендуется, так как обычно разрушение хрящей носа с его деформированием продолжается и после операции [3, 5].

В заключение, необычная клиническая картина вынуждает пациента подвергаться многообразным исследованиям, консультироваться у разных специалистов, что сопровождается попытками привести малопонятные симптомы в соответствие с каким-либо известным заболеванием. Правильный диагноз при этом ставится поздно, хотя в большинстве случаев достаточно просто знать о существовании данного заболевания и верно интерпретировать клинические признаки.

### Литература

1. Pearson, C. M, Kline H. M., Newcomer V. D. Relapsing poly-chondritis. N Engl J Med 1960; 263: 51-58.
2. Michet, C.J. Jr., McKenna C. H., Luthra H. S., O'Cyynthia, M. Magro, Molly Dyrsen. Angiocentric Lesions of the Head and Neck // Head Neck Pathol. — 2008. — Vol.2, № 2. — P. 116–130.
3. Yoo, JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management, and prognosis. SeminOphthalmol 2011; 26:261.
4. Rafeq, S, Trentham D, Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing polychondritis. Clin Chest Med 2010; 31:513.