

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.С. Сайковский, В.В. Бабак, М.А. Григорьева

ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА, Москва

Рецидивирующий полихондрит – редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его исчезновения. Проведен анализ имеющихся данных о патогенезе, разнообразных клинических проявлениях и методах лечения заболевания. Дано описание собственного наблюдения рецидивирующего полихондрита.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит

RELAPSING POLYCHONDritis. A CASE FROM PRACTICE

Saykovsky R.S., Babak V.V., Grigoreva M.A.

Relapsing polychondritis is a rare systemic inflammatory disease of cartilage resulting in structure changes of cartilage until its disappearance. The analysis of the present data on pathogenesis, different clinical manifestations and methods of treatment is performed. The own clinical observation of relapsing polychondritis is described.

Keywords: relapsing polychondritis

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) – системное прогрессирующее воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его полного исчезновения. К особенностям этого заболевания можно отнести волнообразное течение, поражение хряща многих органов, однако в первую очередь ушей, носа, верхних дыхательных путей (гортани, трахеи).

РПХ относится к редким заболеваниям. К настоящему времени в мире описано около 800 случаев, ежегодно появляется около 30 новых больных. По данным клиники Mayo, частота заболевания составляет 3,5 случая на 1 млн населения [1]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, заболеть могут люди любой расы, однако чаще белые (европеоиды). Данное заболевание может встречаться под названиями системная хондромалиция, панхондрит, хронический атрофический полихондрит.

Впервые РПХ описан в 1923 г. Jaksh-Wartenhorst. Он сообщил о 32-летнем пациенте, в течение 18 месяцев страдающем от боли, распухания, покраснения ушных раковин, носовой перегородки, наружных слуховых проходов, надгортанника и впервые назвал это состояние полихондритом. Следующая публикация

относится только к 1960 г., когда группа исследователей (Pearson, Kline, Newcomer) описали 12 случаев подобного заболевания [2]. Был выявлен рецидивирующий характер болезни и впервые дано сохранившееся по настоящее время название болезни – рецидивирующий полихондрит (relapsing polychondritis) с подробным описанием клинической картины.

К настоящему времени этиологического фактора заболевания не выявлено. Имеются указания на аутоиммунный механизм развития, что подтверждается обнаружением у больных в период высокой активности процесса большого количества антител к коллагену II типа в крови, а в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3. То, что особенностью аутоиммунного процесса является поражение хряща, привело исследователей к гипотезе, что центральное место в патогенезе РПХ занимают хрящ-специфические антитела. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) к хрящ-специфическому коллагену II, IX и XI типов выявлены у 30-70% больных РПХ. Наиболее характерны антитела к коллагену II типа, которые присутствуют в острой фазе заболевания и их уровень четко коррелирует с актив-

ностью болезни [3, 4]. Однако считать данные антитела специфичными для РПХ нельзя, так как они выявляются и при ревматоидном артрите (РА). Роль аутоиммунных механизмов подтверждается наличием, наряду с гуморальными, и клеточными иммунными реакциями: лимфоциты периферической крови больных рецидивирующим полихондритом, в отличие от лимфоцитов здорового человека, активно реагируют на экстракт здорового хряща.

Патоморфологические изменения заключаются в потере хрящевым матриксом гликозаминогликанов, инфильтрации хряща лимфоцитами и плазматическими клетками, в образовании грануляционной ткани; в заключительной стадии формируется фиброз. Гистологическая картина пораженной хрящевой ткани одинакова вне зависимости от локализации и высокоспецифична для данного заболевания. Хрящевой матрикс, в норме имеющий базофильную реакцию (синюю), становится ацидофильным (розовым) при окрашивании препарата гематоксилином и эозином. Инфильтрат состоит из клеток воспаления (вначале появляются полиморфно-ядерные лейкоциты, спустя некоторое время преобладают лимфоциты и плазматические клетки) и проникает вглубь хрящевой ткани с периферии. Рост грануляционной ткани и фиброз развиваются рядом с воспалительными клеточными инфильтратами, что нередко ведет к секвестрации фрагментов хряща. С помощью электронной микроскопии в хондроцитах обнаружено увеличение количества липидов и лизосом. Высказывается мнение, что эти лизосомы, по-видимому, высвобождаются из поврежденных хондроцитов. Наличие значительного количества лизосом и их ферментов в хряще, вероятно, может обусловить деградацию протеинополисахаридного комплекса основного вещества хряща и клеточных элементов с последующим их разрушением и фиброзом [4, 5].

Клинические проявления рецидивирующего полихондрита представлены общими, или конституциональными симптомами и локальными признаками заболевания. Конституциональные симптомы могут наблюдаться при большинстве ревматических заболеваний – это лихорадка, потеря массы тела, кожная сыпь. Нередко начало заболевания проявляется только подобной симптоматикой, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Локальные признаки болезни столь яркие и спе-

цифичные, что диагностировать ее может каждый врач, знакомый с данным заболеванием. В течение первых лет болезнь может протекать волнообразно в виде обострений и ремиссий, сменяясь затем прогрессивным течением.

Аудиовестibuлярные симптомы. Наиболее характерная локализация воспалительного процесса при РП – ушные раковины, частота поражения которых достигает 84% случаев. Внезапно появляется боль и болезненность в них, быстро присоединяются отечность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска наружного уха, не затрагивающие мочку. Чаще в начале заболевания поражается одна ушная раковина, однако при последующих обострениях в процесс вовлекается и вторая. Постепенно в них уменьшается количество хрящевой ткани и ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным – «ухо в виде цветной капусты». Воспаление может захватывать ретроаурикулярные мягкие ткани, слуховой проход, структуры среднего и внутреннего уха, являясь причиной слуховых и вестибулярных расстройств. Больной не может спать на пораженной стороне. Также быстро может развиваться снижение слуха, звон в ушах (как периодический, так и постоянный). Нередко появляется головокружение, приобретающее иногда тяжелый характер, сопровождающееся неустойчивостью, тошнотой и даже рвотой [6, 7].

Хондрит носа. Частота поражения хрящей носа достигает 64% и проявляется заложенностью, ринореей, носовым кровотечением, болезненным чувством распирания в области переносицы, хотя некоторое время поражение носа может протекать клинически скрыто. В результате длительно текущего воспаления хрящевой ткани носа происходит коллапс хряща, спадение спинки носа с развитием седловидной деформации [7].

Мышечно-скелетные симптомы. Артралгии или ассиметричный, неэрозивный, недеформирующий поли/моноартрит с вовлечением как крупных, так и мелких суставов, частота встречаемости которых достигает 71%. Характерна боль в ребрах, груди, парастеральных сочленениях, что ограничивает дыхательную экскурсию. Миалгии бывают как постоянными, так и преходящими. Нередко больные указывают на боль в икроножных мышцах, что может вызвать хромоту.

Глазные симптомы встречаются примерно у половины больных. Вследствие воспаления

соединительнотканной оболочки глаза развивается проптоз (смещение глазного яблока вперед и вниз), отек конъюнктивы, периорбитальный отек, офтальмоплегия, снижение остроты зрения, диплопия. У больных РПХ описано развитие склерита или эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, ретинопатии (микроаневризмы, геморрагии, экссудаты), венозных и артериальных тромбозов сетчатки, ишемической нейропатии глазного нерва.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается в 25% случаев РПХ. Наиболее часто развивается аортальная недостаточность вследствие расширения корня аорты, что отличает ее от аортальной недостаточности при других ревматических заболеваниях. Реже встречаются митральная недостаточность, перикардиты, аритмии и нарушения проводящей системы сердца. Описаны инфаркты миокарда.

Поражение дыхательных путей является наиболее тяжелым и прогностически значимым проявлением РПХ. Ограниченное поражение дыхательных путей может быть бессимптомным. При локализации воспаления в области гортани и трахеи появляются 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 напоминает бронхиальную астму. На ранних стадиях заболевания преобладают отек и прорастание воспалительной ткани в просвет трахеи, глотки, подглоточного пространства, гортани. В дальнейшем развиваются контрактуры вследствие фиброзных изменений, уменьшается хрящевая поддержка, что приводит к динамическому коллапсу дыхательных путей при форсированном вдохе и выдохе. Развиваются одышка при незначительной физической нагрузке, мучительный кашель, присоединяются повторные интеркуррентные инфекции. В тяжелых случаях отек гортани и надгортанника могут привести к тяжелой нарастающей одышке, стридорозному дыханию, приступам удушья или дыхательной недостаточности, требующей проведения неотложной трахеостомии. Воспалительные процессы в дыхательных путях, периодически обостряющиеся или персистирующие, ведут или к стенозу трахеи, или к динамическому спадению дыхательных путей вследствие распла-

вления хрящевых колец трахеи и бронхов [8].

Поражение почек проявляется в форме очагового пролиферативного гломерулонефрита, сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, которые могут привести к уремии.

Гастроэнтерологические симптомы: дисфагия вследствие поражения хрящей глотки.

Поражение центральной нервной системы. Упорная головная боль, нейропатия черепно-мозговых нервов (II, VI, VII, VIII пары), судорожные припадки, энцефалопатия, гемиплегия и атаксия.

Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РПХ не существует. Лабораторные данные при РПХ неспецифичны и отражают течение воспалительного процесса. В фазе обострения заболевания характерно ускорение СОЭ, которое может быть очень высоким (до 50-60 мм/час). Часто имеется умеренный лейкоцитоз, что затрудняет выявление столь частых при этом заболевании инфекционных осложнений. Наблюдается умеренная нормохромная анемия. Могут появляться низкие титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

Нарушения функции различных органов выявляются с помощью рентгенографии. На рентгенограммах мягких тканей шеи можно видеть сужение воздушного столба в трахее, что свидетельствует о ее стенозе. Кальцификация хряща подтверждает диагноз РПХ. Рецидивирующее воспаление ушных раковин приводит к отложению кальция в хрящевом матриксе. Однако этот признак иногда встречается и при других состояниях, особенно после отморожения. Компьютерная томография позволяет оценить степень поражения от верхней части трахеи до долевых бронхов, утолщение и стеноз трахеи и бронхов, наличие кальцификации, а также выявить степень отека подвязочного пространства глотки. Этот метод более информативен и менее опасен, чем бронхоскопия.

Магнитно-резонансная томография позволяет дифференцировать утолщение грудной аорты от ее дилатации. Этот метод также позволяет оценить эффективность лечения.

Другие методы инструментального обследования для диагностики поражений при РПХ: ЭХО-КГ, исследование легочной функции, ЭКГ.

Что касается биопсии тканей, то рекомендуется избегать биопсии хряща, т.к. нередко раз-

вивается инфекционное осложнение и косметологический дефект. Может быть полезной биопсия кожи.

Для диагностики РПХ предложено несколько вариантов критериев; наибольшее признание в настоящее время получили критерии Мак Адама (1976 г.), в которых приоритет отдается клиническим признакам:

- Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин.
- Неэрозивный воспалительный полиартрит.
- Хондрит хрящей носа.
- Воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит/эписклерит и/или увеит.
- Хондрит с локализацией в хрящах гортани и/или трахеи.
- Повреждение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейро-сенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружениями.

Для установления диагноза РПХ необходимо наличие трех или более диагностических критериев. В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение, либо эффект от терапии кортикостероидами.

Своевременное распознавание и дифференциальную диагностику РПХ также затрудняет нередкое выявление симптоматики, характерной для других аутоиммунных заболеваний, чаще всего того или иного системного васкулита, гранулематоза Вегенера, болезни Бехчета, ревматоидного артрита и болезни Шегрена. Это послужило основанием для ряда авторов заявить, что в 25-35% случаев РПХ сочетается с этими заболеваниями, т.е. имеют место две болезни. Мы считаем, что более обосновано мнение о развитии характерных для аутоиммунных заболеваний перекрестных (overlap) синдромов.

По последним данным [9], 5-летняя выживаемость составляет 66-74%, 10-летняя выживаемость – 55%. Наиболее частой причиной смерти при РПХ является вторичная инфекция на фоне глюкокортикоидной терапии; смерть вследствие поражения органов дыхания, по данным разных авторов, развивается в 10-50% всех случаев. Третьей причиной смерти является поражение почек и развитие уремии. Нередкой причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения (расслоение аневризмы аорты).

Лечение

Цель лечения: уменьшение выраженности симптоматики заболевания и предотвращение разрушения хряща. Вследствие того, что РПХ является очень редким заболеванием, контролируемых исследований методов лечения не проводилось. Основным методом лечения по настоящее время является глюкокортикоидная терапия. В острой фазе заболевания назначается преднизолон до 60 мг в сутки. При недостаточной эффективности доза препарата может достигать 100 мг в сутки. Также применяются цитостатические препараты: азатиоприн, метатрексат, циклофосфамид, циклоспорин А. Имеются сообщения об эффективности противомикробного препарата дапсон, подавляющего лизосомальную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. В последние годы в литературе широко обсуждается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (инфликсимаб, этанерсепт), антител к СД-20 (ритуксимаб). Приводятся описания единичных случаев эффективности применения данных препаратов, однако специально организованных исследований не проводилось из-за редкой встречаемости заболевания.

Клинический случай. Больной Ч., 66 лет, поступил в ревматологическое отделение Клинической больницы № 83 ФМБА России 27 июля 2011 г. с жалобами на сильные боли в ушных раковинах, их покраснение, боли в правой половине носа, болезненные узелки на предплечьях, боли в правом голеностопном суставе, шейном отделе позвоночника, длительное повышение температуры до 38°C. Заболел 2,5 месяца назад, когда появились боли при глотании, в нижней части грудины, в глазных яблоках при движении. В анализе крови СОЭ – 35 мм/час. Через 3-4 недели появились резкие боли и покраснение ушных раковин, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, болезненные подкожные образования в области внутренних поверхностей предплечий, голеней, припухание левого голеностопного сустава, повышение температуры тела до 38°C. Из-за боли в ушных раковинах не мог спать на боку. Отмечалась небольшая болезненность при пальпации спинки носа, припухание левого голеностопного сустава. В анализе крови от 25.06.2011 ускорение СОЭ до 66 мм/час. Принимал нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП) – с маловыраженным эффектом. За время болезни потерял 15 кг веса. При осмотре: состояние удовлетворительное. Температура тела 37,5-37,7°C по вечерам. Пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы чистые. Обе ушные раковины резко гиперемированы, припухшие (рис.1). Пальпация их невозможна из-за резкой болезненности. Изменений носа нет, небольшая болезненность спинки носа при пальпации. Болезненность при пальпации и небольшое припухание правого голеностопного сустава. В анализе крови: Hb – 13,3 г/дл, лейкоциты – $19,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 75%, СОЭ – 33 мм/час. Антитела к миелопероксидазе (pANCA), протеиназе (cANCA), нДНК не обнаружены. ANA профиль IgG (аутоантитела к экстрагируемым антигенам): Ro-52 положительный++, остальные тесты отрицательные.

Дополнительные исследования. Функция внешнего дыхания (спирометрия) с бронхолитиками. Нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени тяжести. Положительной реакции на вентолин не получено.

Рентгенография кистей и дистальных отде-

лов стоп: без существенных изменений.

Консультация оториноларинголога. Изменений хряща носа и гортани не выявлено.

Исходя из того, что у пациента имеются конституциональные симптомы (лихорадка, потеря веса), хондрит ушных раковин и носа, неэрозивный артрит, диагностирован рецидивирующий полихондрит. Однократно внутривенно капельно введен дексаметазон 20 мг на 250 мл физиологического раствора. Температура тела нормализовалась, боль и припухание ушных раковин уменьшились. Больной после однократного введения дексаметазона смог спать на боку. Назначен метилпреднизолон по 20 мг в день. Сохранялась нормальная температура тела, исчезли изменения, боль и болезненность при пальпации ушных раковин, болезненность при пальпации носа. Однако СОЭ снизилась только до 33 мм/час, СРБ – 54,6 мг/л. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить прием метилпреднизолона в дозе 16 мг/сут. Повторная консультация проведена через 1,5 месяца, 28.09.2011 г. Больной продолжал принимать метилпреднизолон в рекомендованной дозе – 16 мг в сутки. Изменения в ушных раковинах не рецидивировали (рис.2), боли и болезнен-



Рис. 1. Ушная раковина при РПХ до лечения



Рис. 2. Ушная раковина при РПХ через 1,5 мес. после лечения глюкокортикостероидами.

ности при пальпации в ушах и носу не было. Однако вновь появился болезненный узелок в области левого предплечья. В анализе крови СОЭ – 25 мм/час, СРБ – 7,2 мг/л. Рекомендовано начать медленное снижение дозы метилпреднизолона до 12 мг в сутки.

Таким образом, быстрый и выраженный клинико-лабораторный эффект от лечения глюкокортикостероидами подтверждает диагноз ре-

цидивизирующего полихондрита. Отсутствие деформации ушных раковин, хрящей носа, верхних дыхательных путей объясняется малой продолжительностью заболевания и своевременно начатой глюкокортикоидной терапией.

Думаем, что данное заболевание мало знакомо врачам других специальностей и приведенный литературный обзор и описание клинического случая будут полезны.

Литература

1. Clement J. Michet. Last literature review version. Mayo Clin Proc. 2011 May; 19.2.

2. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. N Engl J Med 1960; 263:51-58.

3. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Engl J Med. 1978; 299(22):1203-7.

4. Годзенко А.А., Губарь Е.Е. Рецидивизирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем?// Consilium medicum. 2008. Том 10, №2. С. 37-39.

5. Herman JH. Polychondritis. Curr Opin Rheumatol. 1991; 3(1):28-31.

6. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R,

Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1976; 55(3):193-215.

7. Trentham DE. Relapsing polychondritis. In: McCarty DJ, Koopman WJ (eds) Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993:1369-75.

8. Eng J, Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis. Ann Thorac Surg. 1991; 51(4):686-92.

9. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med. 1986;104(1):74-8.

Информация об авторах:

Сайковский Роман Станиславович – заведующий ревматологическим отделением ФГУЗ КБ №83 ФМБА России. к.м.н.
Тел.: (495) 395-61-94; e-mail: rheumacenter@yandex.ru

Бабак Валерия Валерьевна – врач-терапевт ФГУЗ КБ №83 ФМБА России
e-mail: lerababak@gmail.com

Григорьева Марина Александровна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней ИПК ФМБА России
e-mail: gmarina1987@rambler.ru