



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390
УДК 616-006.441-039.5:616.71-018.3-002-031.14-039.35
EDN: SAPRFQ



А.В. Ягода¹, П.В. Корой¹, Д.П. Харченко²,
Н.Н. Гладких¹, И.П. Попова²

¹ — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь, Россия

² — ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ VEXAS-НЕГАТИВНОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИМФОИДНОЙ ОПУХОЛЬЮ

A.V. Yagoda¹, P.V. Koroy¹, D.P. Kharchenko²,
N.N. Gladkikh¹, I.P. Popova²

¹ — Stavropol State Medical University, Department of Hospital Therapy, Stavropol, Russia

² — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Clinical Case of VEXAS-Negative Recurrent Polychondritis Associated with Lymphoid Tumor

Резюме

Представлено наблюдение лимфоидной опухоли, скрывающейся под «маской» рецидивирующего полихондрита с высокой активностью воспалительного процесса и ограниченным ответом на лечение. Помимо поражения ушной раковины, заболевание сопровождалось неэрозивным недеформирующим артритом, теносиновитом ахиллова сухожилия с его разрывом, эписклеритом, хондритом носа, поражением кожи в виде нейтрофильного дерматоза Свита, дилатацией восходящего отдела аорты, субклиническими признаками поражения лёгких и перикарда, а также развитием макроцитарной анемии при нормальном содержании в крови витамина B12 и фолиевой кислоты, отсутствием лабораторных проявлений аутоиммунизации. Несмотря на то, что рецидивирующий полихондрит с подобными клинико-лабораторными признаками может быть частью фенотипа недавно описанного аутовоспалительного синдрома взрослых (VEXAS), определение его генетического маркера дало отрицательный результат.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, синдром VEXAS, Свит-синдром, лимфома

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики

Получено письменное информированное согласие родственника пациента на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения пациента в медицинском журнале «Архивъ внутренней медицины»

Статья получена 24.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 29.04.2025 г.

Принята к публикации 11.05.2025 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Харченко Д.П. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ VEXAS-НЕГАТИВНОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИМФОИДНОЙ ОПУХОЛЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 383-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390. EDN: SAPRFQ

Abstract

A clinical case of lymphoid tumor hiding under the «mask» of recurrent polychondritis with high activity of inflammatory process and limited response to treatment is presented. In addition to auricle damage, the disease was accompanied by non-erosive non-deforming arthritis, tenosynovitis of the Achilles tendon with its rupture, episcleritis, nasal chondritis, skin lesions in the form of Sweet neutrophilic dermatosis, ascending aorta dilation,

subclinical signs of lung and pericardial damage, and development of macrocytic anemia with normal blood levels of vitamin B12 and folic acid, absence of laboratory manifestations of autoimmunity. Despite the fact that recurrent polycondritis with similar clinical and laboratory signs may be part of the phenotype of recently described adult autoinflammatory syndrome (VEXAS), the determination of its genetic marker gave a negative result.

Key words: recurrent polycondritis, VEXAS syndrome, Sweet syndrome, lymphoma

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The written informed consent of the patient's relative was obtained to publish the description of this clinical case, the results of the examination and treatment of the patient in the medical journal «Archive of Internal Medicine»

Article received on 24.03.2025

Reviewer approved 29.04.2025

Accepted for publication on 11.05.2025

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Kharchenko D.P. et al. Clinical Case of VEXAS-Negative Recurrent Polycondritis Associated with Lymphoid Tumor. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 383-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-383-390. EDN: SAPRFQ

АВЗ — аутовоспалительное заболевание, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АСДНКаза — ДНКазная активность сыворотки при анкилозирующем спондилите, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, МДС — миелодиспластический синдром, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РП — рецидивирующий полихондрит, РФ — ревматоидный фактор, СКВ — системная красная волчанка, СРБ — С-реактивный белок, ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЭНМГ — электронейромиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ННВ — герпесвирус человека, HLA — человеческий лейкоцитарный антиген, MCV — средний объём одного эритроцита, SM IgG — антитела класса IgG к экстрагируемому ядерному антигену, UBA1 — убиквитин-активирующий белок, VEXAS — новое моногенное заболевание — аутовоспалительный синдром взрослых (V-вакуоли, E-убиквитин-активирующий белок E1, X-связь с X-хромосомой, A-аутовоспаление, S-соматическая мутация)

Рецидивирующий полихондрит (РП) представляет собой редко встречающееся многосистемное воспалительное заболевание хрящевой ткани неуточнённой этиологии с прогрессирующим течением. Поражаются все этнические группы. В отдельных странах частота РП составляет 4,5 случая на 1 млн жителей, а распространённость достигает 0,71 случая на 1 млн населения в течение года [1, 2]. Заболевание не связано с полом и не имеет достоверной связи с возрастом [3], характеризуется рецидивирующим воспалением и разрушением хряща, затрагивающим, в частности, ушные раковины, нос и дыхательные пути [4,5]. Могут поражаться суставы, глаз, внутреннее ухо [6], сердечные клапаны и кровеносные сосуды, включая аорту [7, 8].

Воспалительные изменения ушных раковин (болезненность, отёчность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска/дряблкое, бесформенное ухо «в виде цветной капусты») наблюдаются почти у всех больных, хондрит носа (поражение хрящевой перегородки с седловидной деформацией носа), а также заложенность, ринорея, носовые кровотечения — у 82% [9]. Разнообразные глазные симптомы, обусловленные воспалением соединительнотканной оболочки глаза, встречаются у каждого второго пациента: это случаи склерита, эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита; проптоз с хемозом, периорбитальный отёк, офтальмоплегия [9, 10]. Классическое проявление артропатии у больных РП — симметричный неэрозивный, недеформирующий артрит, хотя встречаются вариации от артралгий до моноартрита или полиартрита с вовлечением больших и малых суставов,

парастеральных сочленений. Каждый четвёртый больной имеет поражение сердечно-сосудистой системы в виде аортита — расширения/аневризмы корня аорты, недостаточности аортальных клапанов, инфаркта миокарда, артериальных тромбозов — одной из наиболее частых причин смерти при РП. Поражение кожи наблюдается у 30% больных РП: язвы на коже (и в ротовой полости), папулы, пурпура, узелки [6]. Гистологически преобладали случаи васкулита, встречались нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), панникулит без васкулита, асептический абсцесс и неспецифические изменения [7]. Следует отметить, что нейтрофильный дерматоз наблюдался при РП почти исключительно в сочетании с миелодиспластическим синдромом [7]. К наиболее тяжёлым и прогностически значимым относится вовлечение в процесс дыхательных путей с дисфонией, афонией, охриплостью голоса, симптоматикой дыхательной недостаточности, напоминающей бронхолегочную инфекцию или бронхиальную астму; локализация процесса в гортани и трахее нередко сопровождается болезненностью в области щитовидного хряща, передней стенки трахеи [6, 11].

РП нередко ассоциируется с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями: СКВ, ревматоидным артритом, серонегативными спондилитами, смешанным соединительнотканным заболеванием, болезнью Шегрена, описаны случаи сочетания с васкулитами: гранулематозом с полиангиитом, узелковым полиартериитом, аортоартериитом Такаюсу, а также с болезнью Бехчета, синдромом Когана [12, 13].

Сообщалось об ассоциации РП с другими ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, миелодиспластическими синдромами, реже с лимфомой [14-16]. Так, J. Dion и соавт. [7] при обследовании 142 пациентов с РП у 18 (13%) обнаружили сопутствующие злокачественные гематологические заболевания, среди которых преобладал миелодиспластический синдром, встречавшийся только у мужчин старших возрастных групп, имеющих в числе прочих симптомов поражение кожи — часто в виде нейтрофильного дерматоза, ассоциированного в ряде случаев с васкулитом. Более редкими гематологическими заболеваниями были 4 случая лимфомы и 2 случая миелопролиферативных процессов. Существует мнение, что РП, связанный с миелодисплазией, следует рассматривать как паранеопластический синдром [17] и его плохой прогноз отражает прогноз самой миелодисплазии [18]. Крайне редкими были случаи ассоциации РП с группой солидных опухолей: толстой и прямой кишок, поджелудочной железы, мочевого пузыря, бронхов, лёгких, молочной железы [9, 10].

К классификационным (большим) критериям РП [19] относятся: поражение ушной раковины, назальный хондрит, ларинготрахеальный хондрит; к малым критериям — поражение глаз (конъюнктивит, кератит, эписклерит, увеит), потеря слуха, вестибулярная дисфункция и серонегативный артрит. Для подтверждения диагноза достаточно 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. С позиции клинических проявлений, эволюции заболевания и прогноза выделено 3 отдельных фенотипа (кластера): 1) гематологический, 2) респираторный, 3) лёгкий (с хорошим прогнозом) [7].

Этиология и патогенез РП неизвестны. Установлены взаимосвязи между РП и некоторыми антигенами гистосовместимости (HLA-DRB1*16:02, DR4 и др.) [20]. Триггерная роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунных нарушений подтверждена выявлением у больных в период высокой активности большого количества антител к коллагенам II [21], а также IX и XI типов и диффузной инфильтрации поражённых хрящей лимфоцитами (CD4+, плазматическими клетками). В крови больных при этом могут определяться антинуклеарные, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматоидный фактор как свидетельство иммунологической опосредованности РП.

Описанное в 2020 году новое моногенное заболевание — аутовоспалительный синдром взрослых, названный VEXAS (вакуоли, фермент E1, сцепленный с X-хромосомой, аутовоспалительный, соматический), во многом изменило взгляд на аутовоспалительную патологию в целом и возможные механизмы развития РП, в частности. Заболевание, связанное с появлением патогенных вариантов в гене убиквитин-активирующего белка (UBA1), характеризуется широким спектром системных проявлений — иммуновоспалительных и гематологических в связи с присутствием UBA1 в костномозговых клетках-предшественниках и циркулирующих миелоидных [22]. В отличие от большинства аутовоспалительных заболеваний (AB3), возникающих в результате наследственных мутаций и передающихся из поколения в поколение, синдром VEXAS

приобретается в позднем возрасте и является соматическим (не наследуемым). Пенетрантность (реализация гена в признак), связанная с мутациями в гене UBA1, очень высока. При этом возникает синдром VEXAS исключительно у взрослых (чаще мужчин) старше 50 лет с распространённостью 1:4000. Патологический вариант гена способствует замене метионина на валин, треонин или лейцин. Возникающая при этом недостаточность цитоплазматического UBA1b в гемопоэтических клетках приводит к сниженной активации убиквитина и, как следствие, к неконтролируемой активации системы врождённого иммунитета, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, ФНО- α , интерферона- γ .

Интерес к VEXAS в данном случае состоит в том, что рецидивирующий полихондрит может быть частью фенотипа VEXAS и этот фенотип (VEXAS-РП) имеет специфические особенности, такие как лихорадка, хондрит уха и носа, поражение кожи, легочные инфильтраты и венозный тромбоз, характеризуется частыми рецидивами и стероидной зависимостью, не свойственными идиопатическому РП [23, 24].

В недавно опубликованном (первом в России) клиническом наблюдении синдрома VEXAS [25] приведены данные о пациенте (мужчине) с наличием фебрильной лихорадки, болезненной припухлости и покраснения ушных раковин, поражения суставов, глаз, с двухростковой цитопенией (макроцитарной анемией и тромбоцитопенией), высокими уровнями СРБ, СОЭ и ферритина, но при этом с отсутствием ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к двуспиральной ДНК и антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и с выраженным позитивным эффектом от назначения глюкокортикостероидов. При исследовании трепанобиоптата костного мозга были выявлены изменения, характерные для миелодиспластического синдрома с увеличением клеточности костного мозга, расширением гранулоцитарного ростка, сужением эритроидного и увеличением количества мегакариоцитов с признаками дисплазии. По данным полноэкзомного секвенирования выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена UBA1, приводящий к замене аминокислоты метионина на треонин на 83% ридов, что указывает на соматический вариант в большинстве циркулирующих ядродержащих клеток.

Наблюдаемый нами клинический вариант РП включал многие свойственные РП, синдрому Свита и синдрому VEXAS признаки, благодаря чему вызвал определённые сложности при их трактовке на разных этапах заболевания.

Приводим клиническое наблюдение

Больной С., 53 лет, в начале 2021 года обратился к ревматологу поликлиники с жалобами на периодическое повышение температуры тела до 37,3-37,6°C, ломоту в теле, боли в мышцах, особенно икроножных, летучие, мигрирующие боли в суставах, иногда — в грудино-рёберных сочленениях справа, головную боль,

а также общую слабость, повышенную утомляемость, потливость, снижение веса, покраснение глаз, на периодически возникающую боль и припухлость в области ахилловых сухожилий.

Примерно 10 лет назад впервые появились эпизодические боли в мелких суставах кистей и стоп, в голеностопных и лучезапястных суставах. В течение 2020 года проходил лечение по поводу хронического рецидивирующего эписклерита обоих глаз.

С начала марта 2021 г. стали беспокоить почти постоянные боли в стопах (подошвенная область, ахилловы сухожилия), в лучезапястных суставах, крестцово-подвздошных сочленениях, гиперемия глаз, головные боли, субфебрилитет; появились боль, припухлость и покраснение правой ушной раковины. Похудел на 4 кг. Из перенесенных заболеваний отмечает краснуху, паротит в детстве. Страдает мочекаменной болезнью (множественные конкременты в чашечно-лоханочной системе обеих почек), остеохондрозом, открытоугольной глаукомой обоих глаз. COVID-19 не переносил, но вакцинирован в декабре 2020 и январе 2021 года (за 1,5–2 месяца до расширения спектра симптоматики и увеличения тяжести симптомов).

При осмотре больной достаточного питания (ИМТ=25), определяется инъекция сосудов склер, утолщение носовой перегородки. Кожа правой ушной раковины застойно гиперемирована, горячая на ощупь, болезненная при пальпации. Левый голеностопный сустав увеличен в объёме, движения в нём ограничены, пальпация слегка болезненная. Определяются энтезопатия, ахиллодния, талалгия. ФН 0-1. На обеих нижних конечностях в области голени имеются варикозно расширенные подкожные вены без признаков воспаления и трофических нарушений. Места крепления хрящей рёбер к грудице справа болезненны (синдром Титце).

В анализах крови: повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) — 147 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ (80 мм/ч), ЦИК (289 у.е., норма 0–120 у.е.). Уровень АЦЦП, ANCA IgG, антител к SM IgG, антител к нативной и двуспиральной ДНК, антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, АСДНКазы в пределах нормы; HLA B51 и B27 отрицательны. Выявлен (методом МРТ) артроз обоих тазобедренных суставов 1 ст., умеренный илеосакральный артроз. При ПЭТ/КТ определён очаг гиперфиксации в Th3 позвонке. Обследован гематологом, фтизиатром. Диагностирован рецидивирующий полихондрит и в мае 2021 г. начато лечение: метипред + сульфасалазин, капли в глаз (тобрадекс). Самочувствие улучшилось незначительно, сохранялись боли в икроножных мышцах, ломота в теле, потливость, гипертермия, соответствующая высокому субфебрилитету, оставались повышенными уровни СРБ и СОЭ.

Летом 2021 и в начале 2022 года — дважды обследован в Главном клиническом госпитале МВД России.

Во время первой госпитализации в анализах крови определялась анемия и макроцитоз (Hb 106 г/л, MCV 102 фл) при нормальном содержании фолиевой кислоты и витамина B₁₂, гипертромбоцитоз (498×10⁹/л), повышенный уровень сывороточного калия и ферритина,

высокий СРБ — 85,1 мг/л (норма до 3 мг/л), нормальное содержание ревматоидного фактора (РФ). При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено небольшое расширение восходящего отдела аорты (до 3,8 см). Методом остеосцинтиграфии установлено симметричное поражение ключично-акромиальных и межберцовых суставов, поражение правого локтевого, левого лучезапястного и пястно-фаланговых суставов левой кисти, поражение мелких суставов кистей со склонностью к симметрии. При УЗИ в подмышечных областях с обеих сторон обнаружены лимфоузлы размером от 2,4×0,8 до 3,0×0,86 см, в паховых областях — до 2,4×0,6 см. По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки умеренно выраженного нарушения проведения возбуждения по сенсорным волокнам малоберцового нерва на левой нижней конечности (аксональная сенсорная невропатия). Помимо открытоугольной глаукомы диагностирован хронический эписклерит обоих глаз. Проводилось лечение метипредом (пульс-терапия с последующим назначением перорально 20 мг/сут) и базисная терапия метотрексатом 20 мг 1 раз в неделю, которое осложнилось рецидивирующим герпесом; одновременно в области правого плеча появился небольшой округлой формы участок гиперемии кожи без зуда. Учитывая верифицированный диагноз РП, неэффективность амбулаторной терапии и высокую клиничко-лабораторную активность, инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) тоцилизумабом в дозе 560 мг в/в 1 раз в месяц, проведен плазмаферез № 3. На фоне лечения исчезли боли в мышцах и суставах, гиперемия и отёчность ушной раковины, уменьшилась глазная симптоматика. Показатель СРБ снизился с 85,1 до 16,8 мг/л, нормализовалась СОЭ, стал выше уровень гемоглобина. Было рекомендовано продолжить лечение метипредом внутрь (20 мг/сут) и метотрексатом внутримышечно 20 мг 1 раз в неделю.

В декабре 2021 г. (перед второй госпитализацией в госпиталь МВД) в анализе крови определялись: анемия (эр. 3,75×10¹²/л, Hb 106 г/л, Ht 34,6%), умеренная лейкопения (3,8×10⁹/л), относительные гранулоцитопения (45,8%) и лимфоцитоз (43%). MCV=99,8 фл.

При повторной госпитализации констатировано значительное снижение активности основного заболевания: отсутствие анемии, нормализация уровня СРБ (0,334–0,185 мг/л), уменьшение (вплоть до исчезновения) неврологической и офтальмологической симптоматики. Больному введено 480 мг тоцилизумаба, сохранён приём 4 мг метипреда внутрь, назначен микофенолата мофетил 50 мг 2 раза в день для длительного приёма.

Итоговый диагноз: рецидивирующий полихондрит, активность 3 (перихондрит правой ушной раковины; хронический эписклерит обоих глаз; миалгии икроножных мышц; периферический неэрозивный артрит левого голеностопного сустава, суставов стопы; аксональная сенсорная невропатия малоберцового нерва на левой нижней конечности; периферическая лимфаденопатия; субфебрилитет; анемия лёгкой степени; тромбоцитоз).



Рисунок. Больной С. Нейтрофильный дерматоз Свита
Drawing. Patient S. Sweet neutrophilic dermatosis

В начале 2022 г. (на фоне лечения тоцилизумабом, метипредом и микофенолата мофетилом): MCV=100,6, нормальный уровень СРБ (3,3 мг/л), антинуклеарный фактор повышен: 1:320 (норма <1:160). Впервые диагностирован (проф. Карпов В.П.) хондроперихондрит четырехугольного хряща носовой перегородки.

В середине апреля 2022 г. появились высыпания на коже верхней половины туловища, шеи, волосистой части головы в виде отёчных и эритематозных папул, бляшек (рис.). Выполнена биопсия; микроскопически: участки кожи с очаговой атрофией эпидермиса и очаговым умеренным гиперкератозом. В дерме выражены отёк и разволокнение: вокруг сосудов, придатков кожи, а также между коллагеновыми волокнами выявляется значительная воспалительная инфильтрация из сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Гистологическая картина соответствует нейтрофильному дерматозу Свита (проф. Чуков С.З.).

В апреле 2022 г. методом МСКТ выявлена парааортальная лимфаденопатия. При ЭхоКГ обнаружены гипертрофия миокарда базального отдела межжелудочковой перегородки, начальная степень легочной гипертензии, краевое уплотнение правого полулуния аортального клапана, дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела, утолщение висцерального листка перикарда за счёт наслоения фибрина. Была проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами (без эффекта). Иницировано лечение аликсабаном 5 мг, затем (в июне 2022 г.) терапия

абатацептом 750 мг 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев: также без особого эффекта.

Появились боль, отек, подкожная гематома в области правого ахиллова сухожилия с УЗ-картиной полного внутрисвязочного разрыва центральной порции волокон сухожилия с ретракцией дистального конца, выпотом в полости влагалища сухожилия (теносиновит ахиллова сухожилия).

Пересмотр гистопрепарата кожи (09.06.2022). Выявленные изменения не противоречат диагнозу нейтрофильного дерматоза Свита. Однако нельзя исключить многоформную экссудативную эритему. В связи с появлением новых высыпаний на коже верхних и нижних конечностей консультирован дерматологом: с учетом сопровождения высыпаний артралгиями, общим недомоганием не исключён паранеопластический генез.

В июне 2022 г. в НИИ ревматологии проведено генетическое обследование на наличие синдрома VEXAS. Выполнено экзомное секвенирование, при котором патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределённого клинического значения в геноме UBA1 не выявлены.

ПЭТ-КТ в августе 2022 г. (НМИЦ им. В.А. Алмазова). Картина активного лимфопролиферативного заболевания с поражением шейных, внутригрудных, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных, тазовых, паховых лимфоузлов; очаги уплотнения легочной ткани в S2 и в S10 правого лёгкого могут соответствовать проявлению основного заболевания.

При гистологическом исследовании пахового лимфоузла: обычное строение узла утрачено, имеет место опухоль, представленная лимфоидными клетками несколько крупнее малого лимфоцита. Структура и иммунофенотип опухоли в наибольшей степени соответствуют хроническому лимфоцитарному лейкозу/лимфоме из малых лимфоцитов.

Основной диагноз: Лимфома из малых лимфоцитов/ХЛЛ, IVB ст. с поражением шейных, подмышечных, интраабдоминальных, внутритазовых, паховых лимфоузлов, правого лёгкого.

Осложнение: Анемия 1 ст.

Сопутствующий диагноз: Рецидивирующий полихондрит с поражением органа слуха (перихондрит ушных раковин), органа зрения (эписклерит), опорно-двигательного аппарата (артриты, артралгии, теносиновиты), кожи (нейтрофильный дерматоз Свита/многоформная экссудативная эритема), восходящей аорты (дилатация), лёгких (очаги уплотнения), ассоциированный с лимфопролиферативным заболеванием, активность высокая.

Нарастание активности перихондрита вынудило увеличить дозу метипреда до 32 мг/сут с умеренным положительным эффектом. Назначена специфическая иммунотерапия ритуксимабом, таргетная терапия венетоклаксом (ramp-up), сопроводительная терапия с целью иммуносупрессии метипредом и превентивная противовирусная ацикловиром.

В дальнейшем заболевание прогрессировало. Произошла трансформация лимфомы из малых лимфоцитов/ХЛЛ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому CD5+, non-GCB вариант, bulky, IVB (Ann Arbor) с рефрактерно-рецидивирующим течением. Развился гипопластический вариант миелодиспластического синдрома. Несмотря на терапию глюкокортикоидными, венетоклаксом, ритуксимабом, глотиамом, 5-азациитидином с целью коррекции МДС, трансфузиями компонентов крови, применение полихимиотерапии, попытку коррекции Т-клеток донорскими (гаплосовместимыми) лимфоцитами, развились осложнения в виде тромбоза, стероид-индуцированной миопатии, белково-энергетической недостаточности и в августе 2024 года больной умер.

Обсуждение

Ревматическая манифестация злокачественных опухолей, как и развитие опухолевого процесса у больных с ревматическими заболеваниями — одна из интереснейших страниц внутренней патологии. В основе взаимосвязи лежит одновременно онкогенный и ревматогенный потенциалы различных групп вирусов (В, С, ВЭВ, цитомегаловируса, HHV-8 и др.), химических (в том числе лекарственных) факторов и аутоантигенов (онкопротеинов, туморсупрессорных, пролиферативных антигенов) как триггеров образования антител с активацией аутоиммунных механизмов у больных с новообразованиями, особенно гематологическими. При этом опухоль либо предшествует ревматическому заболеванию (истинная паранеоплазия), либо

развивается вторично по отношению к нему (P3 как фактор риска онкопатологии) [26].

У больного С. прослежена отчётливая временная связь между манифестацией болезни и вакцинацией против вируса SARS-CoV-2, хотя некоторые суставные и даже глазные симптомы присутствовали у него ранее, в течение нескольких лет.

Диагноз РП больному был поставлен в кратчайшие сроки с учётом присутствия одного большого (поражение правой ушной раковины) и двух малых признаков — эписклерита и неэрозивного, недеформирующего артрита (с поражением суставов кисти, стопы, крестцово-подвздошных и грудинно-рёберных сочленений), к которым в более поздние сроки присоединились хондрит носа, теносиновит ахиллова сухожилия (с внутривольным разрывом волокон), был выявлен аортит (расширение корня аорты). Последние два вида поражения не входят в число диагностических критериев, но их присутствие (в том числе впервые описанный при РП теносиновит) является хорошим подспорьем для диагностики, а аортит — ещё и свидетельством «висцерализации» процесса. Наблюдались у больного С. редкий (3%) вариант поражения сердца в виде перикардита (отложение фибрина на висцеральном листке) и периферическая невропатия, выявляемая ранее не более, чем в 4% случаев РП [7]. Были также выявлены очаги уплотнения легочной ткани.

На начальном этапе болезни особых сомнений в диагнозе не было, хотя наблюдаемая при РП выраженная системность патологии, сочетанная с высокой активностью и ограниченным ответом на терапию метипредом и метотрексатом вызывала некоторые вопросы. Обращало на себя внимание (в том числе в плане дифференциального диагноза) отсутствие у С. лабораторных признаков аутоиммунной патологии, с которыми РП мог бы быть ассоциирован (АНЦА, АЦЦП, ревматоидный фактор, антитела к ДНК, к SM IgG, антинуклеарные антитела и др.), иногда позволяющее отнести рецидивирующий полихондрит к группе аутовоспалительных заболеваний (нередко генетически обусловленных), хотя двукратное увеличение уровня ЦИК (289 у.е. при норме 0–120 у.е.) и однократно выявленное небольшое повышение титра антинуклеарного фактора (1:320) не позволяли высказаться на этот счёт убедительно.

Переломным моментом в диагностическом поиске было появление к концу первого года болезни кожных проявлений в виде нейтрофильного дерматоза Свита, представляющего собой воспалительную неинфекционную кожную реакцию с преобладанием в дерме нейтрофильного инфильтрата, обычно возникающего в ответ на опухоль, лекарство, иммунные болезни, саркоидоз, болезнь Бехчета и др. Как известно, Свит-синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями (чаще гематологическими, преимущественно миелоидными), составляет значительную часть (до 85%) случаев патологии [27, 28]. Наличие же кожных проявлений (синдрома Свита и других) рассматривается как один из наиболее распространённых признаков, встречающихся в 90% случаев синдрома VEXAS [29].

В эти же сроки у больного при МСКТ была выявлена параортальная лимфаденопатия, хотя ещё 8 месяцев назад (примерно через 5 месяцев после манифестации РП) подмышечные и паховые узлы размером до 3,0×0,86 при ультразвуковом исследовании были выявлены у С. в одном из стационаров.

Требовало обсуждения наличие у пациента макроцитарной анемии при нормальных значениях фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в крови. Следует отметить, что этот гематологический феномен обнаруживался у большинства больных с синдромом VEXAS [30], приводя в трети случаев к необходимости повторных гемотрансфузий [31]. Макроцитарная анемия периодически сопровождалась у С. лейкопенией (нейтропенией) — фактически двухростковой цитопенией, возможно, как предвестник миелодиспластического синдрома, который наблюдается в среднем у половины больных с синдромом VEXAS [30, 32] и который развился на финальном отрезке болезни на фоне проводимой цитостатической терапии. Учитывая эти данные, в июне 2022 года было проведено генетическое исследование на наличие синдрома VEXAS, показавшее отрицательный результат.

Заключение

При сопоставлении клинических и лабораторных данных больного С. с VEXAS-негативным паранеопластическим РП и результатов, полученных М.-У. Khitri et al. [33] на популяции 55 больных с VEXAS-РП, мы констатировали присутствие в обоих случаях таких клинических признаков, как гипертермия, поражение кожи, глаз, сердца (аорты), легких, ассоциация с МДС, низкая эффективность лечения и плохой прогноз, из чего следует, что, во-первых, сочетание высокоактивного РП с широким спектром клинических проявлений, включая синдром Свита, может характеризоваться тяжёлым, прогрессирующим течением полихондрита независимо от присутствия VEXAS, и, во-вторых, случаи РП с VEXAS-негативностью, демонстрирующие высокую активность, широкий спектр клинических проявлений (в том числе висцеральных) при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунизации должны рассматриваться как прогностически неблагоприятный (возможно, гематологический) его вариант.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ягода А.В.: разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования

Корой П.В.: анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

Харченко Д.П.: ведение пациента, сбор анамнеза, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме статьи

Гладких Н.Н.: анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

Попова И.П.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Yagoda A.V.: publication design, article writing, review of research publications, case management

Koroy P.V.: data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Kharchenko D.P.: case management, history taking, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

Gladkikh N.N.: data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Popova I.P.: case management, review of publications on the topic of the article

Список литературы/References:

1. Mathew S.D., Battafarano D.F., Morris M.J. Relapsing polycondritis in the Department of Defense population and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2012;42(1):70-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.007
2. Hazra N., Dregan A., Charlton J. et al. Incidence and mortality of relapsing polycondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kev240
3. Mathian A., Miyara M., Cohen-Aubart F. Relapsing polycondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016;30(2):316-333. doi: 10.1016/j.berh.2016.08/001
4. Денисов Л.Н., Виноградова И.Б., Бахтина Л.А. Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2023;17(1):83-88. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88
Denisov L.N., Vinogradova I.B., Bakhtina L.A. Recurrent polycondritis: a review of the literature and a clinical case description. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):83-88 [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88
5. Shimizu J., Yamano Y., Yudoh K., Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polycondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):148-149. doi: 10.1002/art.40330.
6. Puechal X., Terrier B., Mouthon L. et al. Relapsing polycondritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):118-124. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.001
7. Dion J., Costedoat-Chalumeau N., Sène D. et al. Relapsing polycondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2992-3001. doi: 10.1002/art.39790
8. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Эндокард и клапаны сердца при системных ревматических болезнях. *Ставрополь*. 2021; 384 с. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Endocardium and heart valves in systemic rheumatic diseases. *Stavropol*. 2021; 384 p. [In Russian].
9. Buckner J.H., Wu J.J., Reife R.A. et al. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polycondritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):939-943. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<939::AID-ANR28>3.0.CO;2-Z
10. Cynthia M. Magro, Molly Dyrsen. Angiocentric lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2008;2(2):116-130. doi: 10.1007/s12105-008-0049-2
11. Suyama Y., Ishimoto S.-I., Hagiwara K. Clinical images: arytenoid chondritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1193. doi: 10.1002/art.40088

12. McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R., Pearson C.M. Relapsing polycondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(3):193-215. PMID:775252
13. Черняк В.И., Савельев А.И., Погромов А.П. и др. Рецидивирующий полихондрит. *Клиническая медицина*. 2014;86(11):22-28. Chernyak V.I., Savel'ev A.I., Pogromov A.P. et al. Relapsing polycondritis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;86(11):22-28 [In Russian].
14. Hebbar M., Brouillard M., Wattel E. et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polycondritis: further evidence. *Leukemia*. 1995;9(4):731-733. PMID: 7723411
15. Yanagi T., Matsumura T., Kamekura R. et al. Relapsing polycondritis and malignant lymphoma: is polycondritis paraneoplastic? *Arch. Dermatol.* 2007;143(1):89-90. doi: 10.1001/archderm.143.1.89
16. Horváth A., Páll N., Molnár K. et al. A nationwide study of the epidemiology of relapsing polycondritis. *Clin. Epidemiol.* 2016;8:211-230. doi: 10.2147/CLEP.S91439
17. Cohen P.R. Paraneoplastic relapsing polycondritis. *Arch. Dermatol.* 2007;143(7):949-950. doi: 10.1001/archderm.143.7.949
18. Mekinian A., Grignano E., Braun T. et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):291-300. doi: 10.1093/rheumatology/kev294
19. Michet C.J., McKenna C.H., Luthra H.S., O'Fallon W.M. Relapsing polycondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann. Intern. Med.* 1986;104(1):74-78. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74
20. Terao C., Yoshifuji H., Yamano Y. et al. Genotyping of relapsing polycondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1686-1692. doi: 10.1093/rheumatology/kew233
21. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polycondritis. *N. Engl. J. Med.* 1978;229(22):1203-1207. doi: 10.1056/NEJM197811302992202
22. Beck D.B., Ferrada M.A., Sikora K.A. et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
23. Ferrada M.A., Sikora K.A., Luo Y. et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polycondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743
24. Tsuchida N., Kunishita Y., Uchiyama Y. et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polycondritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(8):1057-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089
25. Чальцев Б.Д., Торгашина А.В., Лила А.М. и др. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2023;17(6):92-101. doi: 10.14412/1996-702-2023-6-92-101
Chaltsev B.D., Torgashina A.V., Lila A.M. et al. VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):92-101 [In Russian]. doi: 10.14412/1996-702-2023-6-92-101
26. Гусева Н.Г. Проблема ассоциации ревматологических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты). *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):60-67.
Guseva N.G. Problem of rheumatic and oncological diseases association (pathogenetic and clinical aspects). *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):60-67 [In Russian].
27. Marcoval J., Martin-Callizo C., Valenti-Medina F. et al. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016;41(7):741-746. doi: 10.1111/ced.12899
28. Gurnari C., Mannion P., Pandit I. et al. UBA1 screening in Sweet syndrome with hematological neoplasms reveals a novel association between VEXAS and chronic myelomonocytic leukemia. *Hemasphere*. 2022;6(10):e775. doi: 10.1097/HS9.0000000000000775
29. Sterling D., Duncan M.E., Philippidou M. et al. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023;89(6):1209-1214. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.042
30. Obiorah I.E., Patel B.A., Groarke E.M., et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv.* 2021;5(16):3203-3215. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976
31. Ferrada M.A., Savic S., Cardona D.O. et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 2022;140(13):1496-1506. doi: 10.1182/blood.2022016985
32. Temple M., Kosmider O. VEXAS syndrome: a novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590
33. Khitri M.-Y., Guedon A.F., Georgin-Lavialle S. et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polycondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. 2022; 8:e002255. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002255

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович  — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Корой Павел Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Харченко Дина Петровна — заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ СК СККБ, Ставрополь

Гладких Наталья Николаевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Попова Инна Петровна — врач терапевтического отделения ГБУЗ СК СККБ, Ставрополь

Information about the authors

Alexander V. Yagoda  — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Pavel V. Koroy — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Dina P. Kharchenko — Head of the Rheumatology Department of Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

Natalia N. Gladkikh — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Inna P. Popova — Doctor of the Therapeutic Department of Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author