

УДК 616.72-018.3:616-018.2]-002.77-039-085.276

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-167-174

Для цитирования: Халева Е.Г., Новик Г.А., Рохлина Ф.В. Патогенетические основы таргетной терапии рецидивирующего полихондрита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 167–174.

Патогенетические основы таргетной терапии рецидивирующего полихондрита

Халева Е.Г.¹, Новик Г.А.¹, Рохлина Ф.В.^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ) Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Научно-исследовательский детский ортопедический институт (НИДОИ) имени Г.И. Турнера Россия, 196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

РЕЗЮМЕ

Рецидивирующий полихондрит (РП) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующим воспалением хрящевой и других, богатых протеогликаном тканей организма. Сопутствующие заболевания, в частности миелодисплазия или системные аутоиммунные заболевания, могут быть обнаружены у одной трети пациентов с РП. В отличие от взрослых у детей РП реже ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями. Диагноз РП устанавливается с использованием критериев Mc Adam (1976) или Damiani (1979).

Основой патогенеза РП является аутоиммунная реакция, которая первоначально направлена против хряща и далее распространяется на нехрящевые ткани. Одним из звеньев патогенеза РП является механическая травма хряща, приводящая к высвобождению провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , IL-8 и макрофагальный воспалительный белок 1) и локальному воспалению с последующим образованием аутоантител у пациента с генетической предрасположенностью. В лечении РП используют стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин и, если они неэффективны, то назначают иммунодепрессанты. Наиболее эффективными антицитокиновыми препаратами, используемыми в лечении РП, являются ингибиторы фактора некроза опухоли- α , антагонисты рецептора IL-1, ингибитор ко-стимулирующего пути активации T-лимфоцитов, моноклональные антитела против рецептора IL-6. Учитывая сложность ведения таких пациентов, целью данного обзора было осветить последние данные о патогенетических основах антицитокиновой терапии РП.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, клиника, этиопатогенез, биологическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий полихондрит (РП) – это редкое аутоиммунное заболевание, в основном поражающее гиалиновые, эластичные и фиброзные хрящевые ткани [1–5]. Также может присутствовать воспаление других органов, в чьих тканях содержится много протеогликана, таких как глаза, сердце, кровеносные сосуды, внутреннее ухо и почки.

Одна треть пациентов с РП имеют сопутствующее заболевание, включая системный васкулит, дерматологические или гематологические заболевания и другие системные ревматические болезни (рис.). Эти заболевания могут предшествовать или одновременно присутствовать при РП.

Рецидивирующий полихондрит не имеет патномоничных клинических, рентгенологических, и гистопатологических признаков, и диагноз устанавливается на основании комплекса клинических проявлений, лабораторных и радиологи-

✉ Новик Геннадий Айзикович, e-mail: ga_novik@mail.ru.

ческих данных, а также биопсии хрящевой ткани. Известными диагностическими критериями являются оригинальные так называемые Макэдэм-(Mc Adam) критерии. Для постановки диагноза РП

необходимо три и более клинических признака, а J.M. Damiani и соавт. (1979) дополнили эти критерии, включив гистологическое подтверждение и ответ на терапию (таблица).



Рисунок. Ассоциация рецидивирующего полихондрита с системными заболеваниями

Figure. Systemic diseases associated with relapsing polychondritis

Для диагностики РП у детей также используют критерии Damiani. Несмотря на то что у детей РП встречается редко, описано более 44 случаев в англоязычной литературе. В детстве наибольшую тяжесть представляет поражение дыхательных путей (трахея, гортань). Эндотрахеальная интубация,

бронхоскопия и биопсия могут послужить триггерами заболевания. Также в литературе отмечено, что дебют заболевания в детстве чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. В отличие от взрослых у детей РП реже ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями [6–8].

Т а б л и ц а
T a b l e

Критерии диагностики рецидивирующего полихондрита
Criteria for diagnosing relapsing polychondritis

Автор Author	Критерии Criteria
L.P. McAdam et al.	Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин Неэрозивный воспалительный полиартрит Хондрит носовых хрящей Воспаление глазных структур: конъюнктивит, кератит, склерит, увеит Хондрит дыхательных путей: гортанные, трахеальные хрящи Кохлеарные и (или) вестибулярные повреждения: нейросенсорная потеря слуха, шум в ушах, головокружение Relapsing chondritis of both auricles Non erodible inflammatory polyarthritis Chondritis of nasal cartilages Eye inflammation: conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveitis Chondritis of respiratory passages: laryngeal, tracheal cartilage Cochlear or vestibular damages: sensory neural hearing loss, ringing in the ears, dizziness
L.P. McAdam et al. [9]	Три из шести критериев для диагностики Three out of six criteria are necessary for a diagnostic assessment
J. M. Damiani et al. [10]	Три из шести критериев Mc Adam et al. [9] или один из шести критериев McAdam et al. [9] и положительное гистологическое подтверждение или два из шести критериев McAdam et al. [9] и ответ на кортикостероид или дапсон Three out of six McAdam et al. [9] criteria or one out of six McAdam et al. [9] criteria and positive histological confirmation or two out of six McAdam et al. [9] criteria and the response to corticosteroid or dapsone

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патопфизиология РП до сих пор остается дискутабельной. Воспалительный инфильтрат при РП в пораженной ткани является полиморфным и состоит из лимфоцитов (в основном Т-клеток CD4+), макрофагов, нейтрофилов и плазматических клеток. Инфильтрация тканей различными клеточными и гуморальными факторами приводит к высвобождению ферментов, таких как металлопротеиназа межклеточного вещества, и активных форм кислорода (с помощью воспалительных клеток и хондроцитов), что, в конечном счете, приводит к разрушению хряща и других протеогликан-богатых тканей. Основной гипотезой в патопфизиологии РП является аутоиммунная реакция, которая первоначально направлена против хряща и далее распространяется на хрящевые ткани [11].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез РП представляет собой комбинацию нескольких факторов, включающих в себя генетическую предрасположенность, триггерный фактор и наличие аутоиммунитета. Триггерные факторы могут быть химическими, токсичными и инфекционными агентами или физическими (прямая травма). Недавно сообщалось о случаях РП [12] после травмы ушной раковины и [13] внутривенного введения биологически активных веществ (например, хондроитина и глюкозамина), которые могут оказывать прямое токсическое действие на хрящ. Это говорит о том, что существует прямая связь между травмой и началом аутоиммунных процессов. С.А. Canas и соавт. [14] провели исследование пациентов с РП и показали, что у пациентов с травмой хряща в анамнезе было больше признаков аутоиммунных заболеваний, чем у тех, у кого не было травмы. Следовательно, возможные механизмы РП включают в себя высвобождение криптогенного антигена, распознавание патогенной структуры и метаболические изменения, вызванные травмой [15]. У детей описаны дебюты заболевания после проведения бронхоскопии и эндотрахеальной интубации, которые могут послужить триггером [6].

Вовлечение в патологический процесс хрящевых структур, богатых протеогликаном, при РП объясняется активацией гуморального звена иммунной системы. Используя метод непрямой иммунофлуоресценции, у пациентов с РП [16–18] были выявлены циркулирующие и тканевые антитела против коллагена типа II, IX и XI. Ис-

следования показали, что повышенный уровень специфического для хряща протеина матрилин-1 в сыворотке крови может быть обнаружен у пациентов с РП, особенно в активной фазе [19, 20]. Однако ни антитела антиколлагенового типа (в основном типа II, включая другие типы – IX, X и XI), ни антитела против матрилина-1 не обладают значительной чувствительностью для использования в диагностических целях, поскольку они обнаруживаются у ограниченного количества пациентов и не являются специфическими для РП. Например, сывороточные антитела коллагена типа II, которые обнаружены приблизительно у 30% пациентов с РП, также могут быть диагностированы при ревматоидном артрите [21, 22]. Уровни сывороточного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка бета-1 (MIP-1beta) и IL-8 увеличиваются во время активной фазы заболевания, подчеркивая роль моноцитов и макрофагов и их вовлечение в поврежденные ткани [23].

Помимо антител и гуморального иммунитета, которые играют роль в патогенезе болезни, клеточный иммунитет может поддерживать воспаление в хряще [24–26]. Было показано, что активация Т-клеток приводит к образованию Т-хелперных 1 (Th1) цитокинов, содержащих фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , IL-8 и макрофагальный воспалительный белок 1 [27, 28]. Можно предположить, что повреждение хряща, содержащего хондроцитарные эпитопы, приводит к высвобождению цитокинов и локальному воспалению с последующим образованием аутоантител у пациента с генетической предрасположенностью [28].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С РП

Из-за отсутствия клинического протокола лечения РП остается эмпирическим, главной целью которого является уменьшение частоты и интенсивности обострения заболевания, а также предотвращение развития необратимых последствий. Трудно оценить эффективность лечения из-за непредсказуемого характера и спонтанного течения заболевания.

В зависимости от клинической картины фармакологические варианты, выбранные для лечения РП, состоят из стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и, если они неэффективны, то назначают иммунодепрессанты, такие как метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, дапсон, циклоспорин, микофенолат мофетил [1, 3]. В педиатрической

практике в большинстве описанных случаев пациенты получали лечение в виде комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов, стероидов и метотрексата [7]. Несмотря на большое количество препаратов, используемых для лечения РП, в данной статье рассмотрена только антицитокиновая терапия для больных с РП.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α. Сообщается, что эта группа биологических препаратов наиболее часто была эффективна при РП. Было опубликовано примерно 50 клинических случаев, в основном с применением инфликсимаба и в меньшей степени этанерцепта и адалимумаба. Инфликсимаб – это химерное моноклональное антитело (АТ). Его применение в дозе 3–10 мг/кг каждые 6–8 нед привело к частичной или полной эффективности в более чем 50% случаев при лечении артрита, аурикулярного хондрита, хондрита носовой перегородки, ларинготрахеального хондрита, эписклерита, склерита, включая некротизирующий склерит, язвенный кератит, кожный васкулит, менингит, энцефалит и аортит с уменьшением уровня С-реактивного белка [26–36]. Начало действия было отмечено в течение 1 мес с хорошей безопасностью, за исключением одной смерти в результате сепсиса [29]. Эффективность инфликсимаба сохраняется в среднем от 9 мес до 3 лет [29]. Аналогичный профиль эффективности и толерантности был обнаружен у этанерцепта (препарат, сочетающий в своей структуре два белка: рецептор фактора некроза опухоли человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1) при применении 50 мг/нед и для адалимумаба – рекомбинантного моноклонального антитела, пептидная последовательность которого идентична иммуноглобулину G1 человека [29–30, 34–38]. Интересно отметить, что в описанных случаях среди детей при применении инфликсимаба возникали осложнения (инфузионные осложнения, ангионевротический отек), вследствие этого проводилась замена на этанерцепт, и у большинства пациентов получен хороший терапевтический эффект [8].

Антагонист рецептора IL-1 анакинра. Антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) представляет собой белок, который связывается с клеточной поверхностью рецептора IL-1 (IL-1R) и предотвращает активацию клетки. Опубликовано приблизительно 10 клинических случаев о применении анакинра в режиме 100 мг/сут для лечения РП [29–30, 37, 39–43]. Этот препарат использовался при отсутствии эффекта на анти-ФНОα-терапию.

Анакинра была частично или полностью эффективна в более чем 50% случаев для лечения

некротизирующего кожного васкулита, артрита, аурикулярного хондрита, хондрита носовой перегородки, ларинготрахеального хондрита и нескольких офтальмологических заболеваний [29–30, 37, 39–41, 43]. Однако в исследовании, опубликованном G. Moulis и соавт., анакинра была неэффективна у двух пациентов [30].

Ингибитор ко-стимулирующего сигнального пути активации T-лимфоцитов абатацепт. Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4-цитотоксических T-лимфоцитов (CTLA-4), соединенного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 человека. Он связывается с молекулами CD80 и CD86 и предотвращает активацию T-клеток. Опубликовано три клинических случая РП с частичной или полной эффективностью абатацепта по данным G. Moulis и соавт. [30, 44]. Совсем недавно S.L. Peng и соавт. сообщили о своем опыте применения абатацепта в открытом проспективном исследовании с участием четырех пациентов с РП [45]. Абатацепт применялся в дозе 125 мг подкожно еженедельно на протяжении 24 нед, однако два пациента прекратили лечение до окончания курса: один пациент прекратил терапию из-за ухудшения легочного и неврологического заболевания, а второй – из-за ухудшения легочного заболевания и орбитальной псевдоопухли [45]. Тем не менее три из четырех пациентов продемонстрировали улучшение клинической картины хондрита по данным оценки с использованием балльной системы. Абатацепт хорошо переносился, однако наиболее распространенным нежелательным явлением была реакция на месте инъекции. Несмотря на ограниченность этих данных, ученые предполагают, что абатацепт может быть эффективным, по меньшей мере, для хондрита и воспалительного артрита при РП. Необходимы дальнейшие исследования этого препарата при РП при исключении пациентов с легочным поражением [45].

Анти-интерлейкин-6 рецептор моноклонального АТ тоцилизумаб. Тоцилизумаб (8 мг/кг/мес) представляет собой гуманизированное моноклональное АТ против рецептора IL-6 (IL-6R). Он нейтрализует активность IL-6. Примерно 10 клинических случаев опубликовано о применении тоцилизумаба для лечения РП [30, 46–51]. Этот препарат был эффективен при рефрактерном РП-ассоциированном артрите, носовом хондрите, аурикулярном хондрите, ларинготрахеальном хондрите, воспалительных заболеваниях глаз и аортите [30, 46–51]. В публикации Z.S. Wallace и соавт. выдвинута гипотеза, что ключ к возмож-

ной терапевтической эффективности тоцилизумаба – это обнаружение чрезвычайно высокой концентрации IL-6 в сыворотке крови, и он как ингибитор будет более эффективен, чем другие биологические препараты [48]. Дальнейшие исследования блокады IL-6R при РП помогут идентифицировать подгруппы болезней, которые смогут реагировать на лечение тоцилизумабом.

В-клеточная терапия: ритуксимаб. Ритуксимаб – это химерное моноклональное АТ против белка CD20, которое способствует лизису В-клеток. После публикации двух клинических случаев ученые предположили, что ритуксимаб может быть эффективным при хондрите и аортите, связанном с РП у пациентов, рефрактерным к терапии анти-ФНО- α [52, 53]. Однако ритуксимаб не был эффективным в ретроспективном исследовании, состоящем из девяти пациентов. Им проводилось длительное лечение высокими дозами стероидов, и пациенты не ответили, по крайней мере, на два иммунодепрессанта. Клиническая картина пациентов незначительно улучшилась при использовании ритуксимаба [54]. В литературе описан случай применения ритуксимаба у ребенка с РП. В ходе данного наблюдения был получен положительный эффект в результате лечения, что доказывает необходимость проведения исследований [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что применение антицитотоксических препаратов при РП по-прежнему ограничено и отличается различным эффектом. Клинические профили пациентов с РП, включенных в эти публикации, различаются между исследованиями. Например, в серии клинических случаев, опубликованных G. Legoux и соавт., пациенты, получавшие ритуксимаб, были невосприимчивыми к высоким дозам стероидов и не реагировали, по меньшей мере, на два иммунодепрессанта, в то время как в публикации G. Moulis и соавт. биологические препараты часто назначались в качестве иммунодепрессанта первой линии [30, 54]. Конечные точки лечения также отличаются от одной публикации к другой. Следовательно, невозможно сделать определенный вывод об эффективности использования биологических препаратов при РП.

Диагностика РП у детей затруднена, с одной стороны, в связи с особенностями эволюции клинической картины, а с другой стороны, наличием различных фенотипов и эндотипов заболевания, отличающихся от взрослой популяции. Современные генноинженерные биологические препараты эффективно подавляют аутоиммунное

воспаление, однако полностью заменить цитостатическую терапию у больных с РП не могут. Лучшее понимание этиопатогенеза этой болезни и создание международного междисциплинарного сотрудничества будут способствовать проведению большего количества контролируемых исследований, необходимых для подготовки рекомендаций лечения рецидивирующего полихондрита.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Letko E., Zafirakis P., Baltatzis S. et al. Relapsing polychondritis: A clinical review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002; 31 (6): 384–395. DOI:10.1053/sarh.2002.32586.
2. Kent P.D., Michet Jr.C.J., Luthra H.S. Relapsing polychondritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2004; 16 (1): 56–61. DOI:10.1097/00002281-200401000-00011.
3. Lahmer T., Treiber M., von Werder A. et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (8): 540–546. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.02.016.
4. Chopra R., Chaudhary N., Kay J. Relapsing polychondritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2013; 39 (2): 263–276. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.002.
5. Longo L., Greco A., Rea A. et al. Relapsing polychondritis: a clinical update. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15 (6): 539–543. DOI:10.1016/j.autrev.2016.02.013.
6. Rafeq S., Trentham D., Ernst A. Pulmonary manifestations of Relapsing Polychondritis. *Clin. Chest. Med*. 2010; Sep. 31 (3): 513–518. DOI:10.1016/j.ccm.2010.04.004.
7. Belot A., Duquesne A., Job-Deslandre C. et al. Pediatric-Onset Relapsing Polychondritis: case series and systematic review. *J. Pediatr*. 2010; Mar. 156 (3): 484–489. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.045.
8. Fonseca A.R., de Oliveira S.K., Rodrigues M.C. et al. Relapsing polychondritis in childhood: three case reports, comparison with adulthood disease and literature review. *Rheumatol. Int*. 2013; Jul. 33 (7): 1873–1878. DOI: 10.1007/s00296-011-2336-6.
9. McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R. et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55: 193–215.
10. Damiani J.M., Levine H.L. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope*. 1979; 89: 929–946.
11. Arnaud L., Mathian A., Haroche J. et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. *Autoimmu-*

- ity Reviews. 2014; 13 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.07.005.
12. Alissa H., Kadanoff R., Adams E. Does mechanical insult to cartilage trigger relapsing polychondritis? *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2001; 30: 311. DOI: 10.1080/030097401753180426.
 13. Berger R. Polychondritis resulting from intravenous substance abuse. *Am. J. Med.* 1988; 85: 415–417.
 14. Canas C.A., Gomez A.R., Echeverri A.F. et al. Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. *Rheumatology International*. 2012; 32: 541–543. DOI: 10.1007/s00296-010-1686-9.
 15. Canas C.A., Bonilla Abadia F. Local cartilage trauma as a pathogenic factor in autoimmunity (one hypothesis based on patients with relapsing polychondritis triggered by cartilage trauma). *Autoimmune Diseases*. 2012; 2012: 1–3. DOI: 10.1155/2012/453698.
 16. Yang C.L., Brinckmann J., Rui H.F. et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Archives of Dermatological Research*. 1993; 285: 245–249.
 17. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *New England Journal of Medicine*. 1978; 299: 1203–1207. DOI: 10.1056/nejm197811302992202.
 18. Giroux L., Paquin F., Guerard-Desjardins M.J. et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1983; 13: 18–27. DOI: 10.1016/0049-0172(83)90005-7.
 19. Saxne T., Heinegard D. Involvement of nonarticular cartilage, as demonstrated by release of a cartilage-specific protein, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1080–1086. DOI: 10.1002/anr.1780320905.
 20. Saxne T., Heinegard D. Serum concentrations of two cartilage matrix proteins reflecting different aspects of cartilage turnover in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 294–296. DOI: 10.1002/art.1780380224.
 21. Foidart J.M., Abe S., Martin G.R. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *New England Journal of Medicine*. 1978; 299 (22): 1203–1207. DOI: 10.1056/nejm197811302992202.
 22. Terato K., Shimozuru Y., Katayama K. et al. Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (10): 1493–5000. DOI: 10.1002/art.1780331006.
 23. Stabler T., Piette J.C., Chevalier X. et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11): 3663–3667. DOI: 10.1002/art.20613.
 24. Saxne T., Heinegard D. Involvement of nonarticular cartilage, as demonstrated by release of a cartilage-specific protein, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1080–1086. DOI: 10.1002/anr.1780320905.
 25. Buckner J.H., van Landeghen M., Kwok W.W. et al. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 238–244. DOI: 10.1002/art.10030.
 26. Rajapakse D.A., Bywaters E.G. Cell-mediated immunity to cartilage proteoglycan in relapsing polychondritis. *Clin. Exp. Immunol.* 1974; 16: 497–502.
 27. Kraus V.B., Stabler T., Le E.T. et al. Urinary type II collagen neopeptide outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2942–2948. DOI: 10.1002/art.11281.
 28. Stabler T., Piette J.C., Chevalier X. et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 366–370. DOI: 10.1002/art.20613.
 29. Kemta Lekpa F., Kraus V.B., Chevalier X. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2012; 41 (5): 712–719. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.006.
 30. Moulis G., Sailer L., Pugnet G. et al. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31 (6): 937–939.
 31. Garcia-Egido A., Gutierrez C., de la Fuente C. Relapsing polychondritis-associated meningitis and encephalitis: response to infliximab. *Rheumatol. Oxf.* 2011; 50 (9): 1721–1723. DOI: 10.1093/rheumatology/ker184.
 32. Firinu D., Frau A., Pisanu M. et al. An uncommon association of antiphospholipid syndrome, selective IgA deficiency and resistant-to-treatment relapsing polychondritis: efficacy of infliximab. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2012; 26 (4): 785–788.
 33. Kondo T., Fukuta M., Takemoto A. et al. Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation: a case report and review of the literature. *Nagoya J. Med. Sci.* 2014; 76 (3–4): 361–368.
 34. Lee H.C., Tsai T.F. Relapsing polychondritis-like ear disease responding to etanercept in two patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64 (5): 1006–1007. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.12.020.
 35. Nakamura H., Suzuki T., Nagaoka K. et al. Efficacy of adalimumab for a refractory case of relapsing polychondritis with reduction of pro-inflammatory cytokines. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21 (6): 665–668. DOI: 10.1007/s10165-011-0453-4.
 36. Navarrete V.M., Lebron C.V., de Miera F.J. et al. Sustained remission of pediatric relapsing polychondritis with adalimumab. *J. Clin. Rheumatol.* 2014; 20 (1): 45–46. DOI: 10.1097/rhu.000000000000063.
 37. Vitale A., Sota J., Rigante D. et al. Relapsing polychondritis: an update on pathogenesis, clinical features, diagnostic tools, and therapeutic perspectives. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2016; 18 (1): 3. DOI: 10.1007/s11926-015-0549-5.
 38. Adamson R., Yazici Y., Katz E.S. et al. Fatal acute necrotizing eosinophilic myocarditis temporally related to use

- of adalimumab in a patient with relapsing polychondritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2013; 19 (7): 386–389. DOI: 10.1097/rhu.0b013e3182a701cb.
39. Vounotrypidis P., Sakellariou G.T., Zisopoulos D. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatol. Oxf.* 2006; 45 (4): 491–492. DOI: 10.1093/rheumatology/ker041.
 40. Wendling D., Govindaraju S. Prati C. et al. Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* 2008; 75 (5): 622–624. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.02.011.
 41. Buonuono P.S., Bracaglia C., Campana A. et al. Relapsing polychondritis: new therapeutic strategies with biological agents. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (5): 691–693. DOI: 10.1007/s00296-009-0981-9.
 42. Chaffier K., London J., Beaudouin C. et al. Indications of anakinra. *Presse Med.* 2009; 38 (5): 799–807. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.01.012.
 43. Moore G.H., Rootman D.B., Roybal N. et al. Orbital relapsing polychondritis: a unique presentation, complication, and treatment. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 32 (2): 34–36. DOI: 10.1097/iop.0000000000000222
 44. Moulis G., Sailler L., Astudillo L. et al. Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatol. Oxf.* 2010; 49 (5): 1019. DOI:10.1093/rheumatology/kep436.
 45. Peng S.L., Rodriguez D. Abatacept in relapsing polychondritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (8): 1427–1429. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203319
 46. Kawai M., Hagihara K., Hirano T. et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatol. Oxf.* 2009; 48 (3): 318–319. DOI: 10.1093/rheumatology/ken468.
 47. Narshi C.B., Allard S.A. Sustained response to tocilizumab, anti-IL-6 antibody, following anti-TNF-alpha failure in a patient with relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatol. Oxf.* 2012; 51 (5): 952–953. DOI: 10.1093/rheumatology/ker451.
 48. Wallace Z.S., Stone J.H. Refractory relapsing polychondritis treated with serial success with interleukin 6 receptor blockade. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (1): 100–101. DOI: 10.3899/jrheum.120381.
 49. Plunkett M., Lamont D., Brooker J. et al. Relapsing polychondritis: response to tocilizumab and association with colitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2013; 19 (7): 415–417. DOI:10.1097/rhu.0b013e3182a6fec9.
 50. Weber E., Gaultier J.B., Paul S. et al. Sustained response with tocilizumab in a case of refractory relapsing polychondritis. *Rev. Med. Interne.* 2014; 35 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.02.019.
 51. Stael R., Smith V., Wittoek R. et al. Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement: a case based review. *Clin Rheumatol.* 2015; 34 (1): 189–193. DOI: 10.1007/s10067-014-2670-7.
 52. Ratzinger G., Kuen-Spiegl M., Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polychondritis with monoclonal antibodies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (4): 474–475. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02923.x.
 53. McCarthy E.M., Cunnane G. Treatment of relapsing polychondritis in the era of biological agents. *Rheumatol. Int.* 2010; 30 (6): 827–828. DOI:10.1007/s00296-009-1308-6.
 54. Leroux G., Costedoat-Chalumeau N., Brihaye B. et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (5): 577–582. DOI:10.1002/art.24366.
 55. Abdwani R., Kolethekkat A.A., Al Abri R. Refractory relapsing polychondritis in a child treated with antiCD20 monoclonal antibody (rituximab): first case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; Jul. 6 (7): 1061–1064. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.03.026.

Поступила в редакцию 29.03.2018

Подписана в печать 24.04.2018

Халева Екатерина Геннадьевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. SPIN-код: 8658-3590, ORCID: 0000-0002-2220-7745.

Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. SPIN-код: 6289-0209, ORCID: 0000-0002-7571-5460.

Рохлина Фаина Валерьевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ; врач-ревматолог, консультативно-диагностический центр, НИДОИ имени Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0003-2159-2722.

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, e-mail: ga_novik@mail.ru.

УДК 616.72-018.3:616-018.2]-002.77-039-085.276

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-167-174

For citation: Khaleva E.G., Novik G.A., Rokhlina F.V. Pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 167–174.

Pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis

Khaleva E.G.¹, Novik G.A.¹, Rokhlina F.V.^{1,2}¹ *Saint-Petersburg State Pediatric Medical University*2, *Litovskaya Str., Saint-Petersburg, 194353, Russian Federation*² *Research Children's Orthopedic Institute named after G.I. Turner*64-68, *Parkovaya Str., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russian Federation*

ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RPC) is an autoimmune disease characterized by the inflammation of cartilaginous tissues and other proteoglycan rich tissues. A concomitant disease, particularly myelodysplasia or systemic autoimmune disease can be detected in one-third of the patients with RPC. Unlike adults in children, RPC is less often associated with other autoimmune diseases. The diagnosis of RPC is established using the criteria of Mc Adam (1976) or Damiani (1979). The basis of the pathogenesis of RPC is an autoimmune reaction, which is initially directed against cartilage and then spreads to non-cartilaginous tissues. One of the elements in the pathogenesis of RPC is the mechanical trauma of cartilage, resulting in the release of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interferon- γ , interleukin-8, and macrophage inflammatory protein 1) and local inflammation followed by the formation of autoantibodies in a patient with a genetic predisposition. In the treatment of RPC, steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine are used and, if they are ineffective, immunosuppressants are prescribed. The most effective anti-cytokine drugs used in the treatment of RPC are tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, IL-1 receptor antagonists, an inhibitor of the co-stimulatory pathway of T-lymphocyte activation, monoclonal antibodies against the IL-6 receptor. Given the fact that management of these patients is very complex, the aim of the study is to review available data on pathogenetic mechanisms of biological agents in managing of relapsing polychondritis.

Key words: relapsing polychondritis, clinics, etiopathogenesis, biological agents.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 29.03.2018

Accepted 24.04.2018

Khaleva Ekaterina G., Assistant, Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Novik Gennadiy A., DM, Professor, Head of the Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Rokhlina Faina V., Assistant, Department of Paediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Rheumatologist, Research Children's Orthopedic Institute named after G.I. Turner, Saint-Petersburg, Russian Federation.

(✉) **Novik Gennadiy A.**, e-mail: ga_novik@mail.ru.