

Идиопатические воспалительные миопатии



Д.м.н., проф., Е.А.Беляева

Идиопатические воспалительные миопатии

- **Группа хронических заболеваний, неизвестной этиологии, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей**, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры.
- К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ); миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие, более редкие заболевания.

Факты о ДМ/ПМ

- **Заболеваемость ПМ/ДМ имеет бимодальное возрастное распределение с пиками в возрасте до 15 (ювенильный ДМ) и от 45 до 54 лет;**
- **В общей когорте больных ПМ/ДМ преобладают женщины (Ж:М -1,5:1,0).**
- **Миозит с включениями является наиболее распространенным подтипом у мужчин старше 50 лет.**
- **ДМ (реже ПМ), ассоциирующиеся с опухолями, составляют приблизительно 20% всех случаев воспалительных миопатий.**

Классификация идиопатических воспалительных миопатий (модиф. Miller 1994)

- 1. Первичный идиопатический полимиозит (ПМ)
- 2. Первичный идиопатический дерматомиозит (ДМ)
- 3. Миозит, ассоциированный с другими системными СЗСТ
- 4. Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ)
- 5. Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями
- 6. Миозит с включениями (inclusion-body myositis)
- 7. Гранулематозный миозит
- 8. Эозинофильный миозит
- 9. Миозит при васкулитах
- 10. Орбитальный миозит (глазных мышц)
- 11. Фокальный (узелковый) миозит
- 12. Оссифицирующий миозит

Диагностика

- Диагностика ПМ/ДМ основывается, главным образом, на данных
- клинического,
- анамнестического обследования,
- **мышечной биопсии,**
- а также, результатах лабораторного и
- электромиографического (и-ЭМГ) исследования.

Диагностические критерии ПМ/ДМ, АСС и миозита с включениями

- **Классический ПМ/ДМ**
- Bohan, Peter 1975
- 1. Симметричная проксимальная слабость мышц плечевого и тазового пояса, нарастающая в течение от нескольких недель до нескольких месяцев
- 2. Характерные кожные изменения
- 3. Первично-мышечные изменения по И-ЭМГ
- 4. Гистологические изменения (некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон)
- 5. Повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, миоглобина, альдолазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ
- *Достоверный ПМ =4 критерия п.1-4.*
- *Достоверный ДМ=4 критерия, включая п.5.*
- *Вероятный ПМ.= 3 критерия п.1-4*
- *Вероятный ДМ= 3 критерия, включая п.5.*
- *Возможный ПМ=2 критерия п1-4.*
- *Возможный ДМ=2 критерия, включая п.5.*

Эритема зоны «декольте»



Зона «шали»



«Гелиотропные очки»



Эритема Готрона



АСС Миозит с включениями (предварительные критерии)

Solomon, 2011

- **Большие критерии:**
- 1. ИПЛ, не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств
- 2. Полимиозит или дерматомиозит, согласно критериям Bohan и Peter
- **Малые критерии:**
- 1. Артриты
- 2. Феномен Рейно.
- 3. «Рука механика»

«Рука механика»



Миозит с включениями

Askanas R.C., Di Mauro 1995 [7]

- **1. Клинические:**
- **длительность больше 6 месяцев,**
- **возраст начала – старше 30 лет,**
- **слабость сгибателей пальцев,**
- **сила сгибателей запястья и пальцев \geq разгибателей**
- **2. Лабораторные:**
- **незначительное повышение КФК;**
- **3. Морфологические:**
- **инвазия мононуклеарными воспалительными клетками ненекротизированных мышечных волокон, вакуолизированные мышечные волокна или внутриклеточные депозиты амилоида или 15-18 нм тубулофиламенты на электронной микроскопии;**
- **4. Электромиографические:**
- **признаки воспалительной миопатии,**
- **Но возможно наличие увеличенных по неврогенному типу потенциалов**

Лабораторно-инструментальные методы исследования

- Увеличение КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ
- антинуклеарные антитела (АНА) 52 %
- анти-U1 рибонуклеопротеидные (анти-U1-RNP) антитела – 12%
- Anti-PM/ScI антитела определяются у около 8% пациентов
- Миозит-специфические антитела выявляются только при IBM и маркируют клинические фенотипы.
- К ним относятся анти-Mi-2, Anti-SRP и др.
- Позитивность по антисинтетазным антителам (анти-Jo-1, антитела PL-7, анти-PL-12, анти-KS, анти-OJ, анти-EJ, анти-Zo, антитела к тирозил – t-PHK – синтетазе) и сопряжена с симптомокомплексом, называемым АСС.

Инструментальная диагностика

- **И-ЭМГ** –выявление локализацию поражения, определение степени выраженности нарушенных функций, стадии и характера патологического процесса. Является, также, необходимым методом для контроля за эффективностью терапии.
- **КТВР** - выявление вовлечения легочной ткани (от базального пневмосклероза до ФА).
- **МРТ** - ранняя диагностика заболевания благодаря выявлению отека мышечной ткани, в т.ч., до появления клинических признаков болезни
- **Функциональные легочные тесты**
- **Морфологическое исследование.**
- **ДМ** - **комплемент-зависимая микроангиопатия**, ведущая к разрушению капилляров, повышенной инфильтрации плазмой и воспалительными клетками в перифасцикулярных пространствах. **Воспаление - преимущественно периваскулярное, но может выявляться перифасцикулярно** и сочетается с перифасцикулярной атрофией мышечных волокон.
- **При полимиозите и спорадическом миозите с включениями** в эндомизии наблюдаются **множественные очаги воспаления, где выявляются CD8+T-клетки, которые проникают в неизмененные мышечные волокна**, экспрессирующие антиген МНС-I, который располагается на поверхности большинства волокон.
- **Комплекс МНС-I и CD8+ характерен для полимиозита и спорадического миозита с включениями.** Спорадический миозит с включениями отличается наличием вакуолей с ободком и **нежными депозитами амилоида**, обычно расположенными внутри или рядом с вакуолями.

Дифференциальный диагноз

- **Генерализованная мышечная слабость**
- Кахексия,
- Миастения (усиливается при нагрузке),
- периодический паралич и др.
- **Ассимметричная мышечная слабость**
- цереброваскулярная
- болезнь,
- демиелинизирующие
- полинейропатии,
- компрессионная нейропатия,
- мононейропатия и др.
- **Дистальная мышечная слабость**
- Периферическая нейропатия,
- Болезни моторных нейронов
- **Отсутствие объективных признаков мышечной слабости**
- Кардиопульмональные болезни
- Анемия
- Хроническая инфекция
- Онкопатология
- Депрессия
- Детренированность
- Артрит
- Фибромиалгия и др.

Мануальное тестирование силы проксимальных и аксиальных мышц проводится согласно рекомендациям IMACS и оценивается по 10-и бальной шкале

□ Баллы	Выполняемые движения
□	<i>Нет движения</i>
□ 0	Нет никакого сокращения мышцы
□	<i>Движение в горизонтальной плоскости</i>
□ 1	Частичный объем движения в горизонтальной плоскости
□ 2	Полный объем движения в горизонтальной плоскости
□	<i>Движение против гравитации</i>
□ 3	Частичное движение против гравитации
□ 4	Полное движение с постепенным <i>непроизвольным опусканием конечности</i>
□ 5	Больной удерживает позицию <i>без постороннего давления</i>
□ 6	Больной удерживает позицию против <i>легкого давления</i>
□ 7	Больной удерживает позицию при давлении врача <i>от легко до умеренного</i>
□ 8	Больной удерживает конечность при <i>умеренном давлении врача</i>
□ 9	Больной удерживает позицию при давлении врача от умеренного до сильного
□ 10	Больной удерживает позицию против сильного давления врача

Основные цели фармакотерапии ПМ/ДМ

- достижение **полного клинического ответа** (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне терапии) или **ремиссии** (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне отмены терапии) (**уровень доказательности В**),
- снижение риска коморбидных инфекций (**уровень доказательности С**)
- выявление и своевременное лечение пациентов с наибольшим риском ИПЛ

Основные принципы лечения ГК

- Раннее начало терапии (в течение первых 3-х месяцев от начала симптомов) **ассоциируется с благоприятным прогнозом.**
- Адекватная инициальная доза: в зависимости от тяжести заболевания начальная доза **колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут.**
- Ежедневный прием ГК.
- Суточную дозу ГК в начале лечения следует делить на 3 приема (оценивая ее переносимость), однако в течение первой половины дня; затем перевести пациента на прием полной дозы **ГК в утренние часы.**
- Оценка эффективности терапии проводится через **2-4 недели от начала терапии ГК.**
- Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы.

Общие принципы терапии

- *Отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует повторного проведения дифференциального диагноза с фенотипически схожими нозологиями, включающими в клинической картине миопатический синдромам, в т.ч., пересмотра морфологического материала.*
- **Длительность инициальной дозы ГК составляет, в среднем, 2,5-3 месяца.**
- **Снижение дозы ГК начинается при нормализации уровня КФК в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при и-ЭМГ, нарастании мышечной силы, объема движений и проводится под строгим клинико-лабораторным контролем.**
- Доза ГК постепенно снижается в среднем, по . 1-2 . таблетки в 5-7-10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности болезни. Чем ниже доза ГК, тем медленнее ее снижение.
- **📌 Поддерживающая доза ГК индивидуальна: 5-10, реже 15 мг/сутки и зависит от клинико-иммунологического подтипа болезни, возраста больного.**
- При ЮДМ известны случаи клинико-лабораторной ремиссии на фоне длительной отмены терапии. Полная отмена ГК у взрослых пациентов, как правило, ведет к обострению болезни, даже если они несколько лет находились в состоянии полного клинического ответа.
- **Пульс-терапия ГК у взрослых пациентов не является основополагающей при ПМ/ДМ и не служит поводом для применения меньших (не адекватных) доз ГК назначаемых внутрь, как в острый период болезни, так и при ее обострении.**

Потенциальные показания к подключению иммуносупрессивной терапии

- Принадлежность больных к клинико-иммунологическим подтипам ПМ/ДМ, особенностью которых является заведомо «плохой ответ» на терапию ГК: АСС с ФА, у пациентов антител к SRP
- Язвенно-некротический васкулит
- Обострение заболевания при снижении дозы ГК
- Стероидрезистентность у больных, ранее получавших неадекватно малые дозы ГК
- Неэффективность ГК в течение 3-х месяцев
- Тяжелые побочные эффекты ГК, лимитирующие назначение адекватной дозы ГК (неконтролируемые сахарный диабет или артериальная гипертензия, острая язва желудка, множественные остеопоротические переломы)

Рекомендации по лечению ПМ/ДМ соответственно наиболее тяжелым синдромам ИПЛ с синдромом ФА при АСС

- **Наиболее тяжелым и плохо контролируемым монотерапией ГК при ПМ/ДМ синдромом является АСС.**
- **Плохой прогноз определяется вовлечением в патологический процесс легочной ткани - ИПЛ с развитием ФА.**
- Объем терапии и выбор препарата (в сочетании с ГК) определяется тяжестью ИПЛ (по данным КТ и ФЛТ: форсированной ЖЕЛ, DLCO и с учетом анамнеза (ранее применяемые иммуносупрессивные препараты)).
- **Основное место в лечении ИПЛ занимает ЦФ**, назначаемый внутривенно в дозе 500мг/м² -750 мг/м² мг в месяц в сочетании с ГК (*уровень доказательности А*)
- **Длительность ЦФ должна быть не менее 6 месяцев** (*уровень доказательности С*)
- Контроль эффективности ЦФ осуществляется по динамической оценке (1 раз в 6 месяцев) форсированной ЖЕЛ, показателей DLCO (*уровень доказательности А*), а также данных КТВР легких.
- **При агрессивном течении СФА** при выраженном снижении ЖЕЛ и DLCO, а также, в случае неэффективности ранее применяемой терапии ЦФ, **целесообразно применение РТМ.**
- **Применение ММФ рассматривается в качестве терапии второго» ряда** при ИПЛ в случае невозможности применения ЦФ или РТМ

Дисфагия

- Дисфагия является фактором риска аспирационной пневмонии, течение и терапия которой осложняется иммуносупрессированностью пациентов, связанной с терапией высокими дозами ГК и цитостатиков.
- Рекомендовано проведение пульс-терапии ГК (метипред 1000мг) N 3 в сочетании с пероральным приемом ГК в адекватной дозе.
- Тяжелая дисфагия является потенциальным показанием ВВИГ.
- *Наличие дисфагии у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска (уровень доказательности Д).*

Кожные проявления

- **Язвенно-некротический васкулит**
- **Наличие язвенно-некротического васкулита является показанием для проведения пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 600-800-1000 мг в месяц в сочетании метилпреднизолоном 500-1000мг.**
- **Кожный синдром при ДМ в сочетании с проксимальной мышечной слабостью отражает активность болезни и, как правило, контролируется ГК в адекватных дозах в острый период болезни.**
- **При резистентном кожном синдроме, сохраняющемся на фоне восстановления мышечной силы, рекомендуется применение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин по 200–400 мг/сут), ММФ, топических стероидов.**
- *Наличие резистентного кожного синдрома и/или язвенно-некротического васкулита у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска (уровень доказательности С).*

Поражение суставов

- Наличие артрита при ПМ/ДМ может присутствовать в начале болезни.
- Артриты входят в состав симптомокомплекса АСС, хорошо контролируются ГК и не требуют дополнительного лечения.
- Сгибательные контрактуры, как правило, локтевых, реже коленных суставов, развиваются в острый период ПМ/ДМ и обусловлены воспалительным поражением мышечной ткани, а не непосредственным поражением суставов. Дополнительного медикаментозного лечения не требуется (уровень доказательности С).
- **Кальциноз мягких тканей**
- Кальциноз мягких тканей наиболее часто присутствует (и более агрессивен) при ЮДМ
- Появление множественных кальцинатов, как правило, сопутствует острому течению ПМ/ДМ. Кальцинаты сохраняются на фоне снижения активности болезни, даже при достижении клинико-лабораторной ремиссии и наиболее выражены при ЮДМ.
- При ЮДМ, с целью снижения риска развития кальциноза и его распространенности применяется пульс-терапия ГК в дозе 1-2 мг/кг/сут.
- Хирургическое лечение малоэффективно, поскольку повышает риск присоединения вторичной инфекции и может спровоцировать появление новых кальцинатов.

Традиционные иммуносупрессивные препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ

- **Метотрексат** по 7,5–25 мг/нед внутрь или внутривенно (при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема препарата, особенно в высоких дозах).
- **Азатиоприн** по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут)
- **Циклоспорин А** по 2,5–5,0 мг/кг/сутки назначают пациентам с резистентными к ГК формами заболевания, в т.ч. при хроническом течении болезни, связанной с неадекватно малой инициальной дозой ГК (уровень доказательности С).
- **ММФ**. Имеются данные об эффективности ММФ при ИПЛ и резистентном кожном синдроме. Прием начинают с дозы 1000 мг/сут (в 2 приема), постепенно титруя дозу до 2000 мг/сут под контролем показателей общего и биохимического анализов крови (уровень доказательности С).

Общие принципы лечения иммуносупрессивными препаратами

- - *титрование дозы: назначение с небольшой дозы и постепенное ее повышение под контролем переносимости.*
- - *контроль переносимости: оценка уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, активности АСТ, АЛТ.*
- ***При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности.***
- - *при присоединении интеркуррентной инфекции, в т.ч. герпетической – временная отмена иммуносупрессивных препаратов до исчезновения ее признаков.*
- *Применение ВВИГ 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев является эффективным методом лечения ПМ/ДМ (особенно ЮДМ), резистентного к стандартной терапии.*
- *Потенциальным показанием для ВВИГ является тяжелая дисфагия. (уровень доказательности В)*

Новые направления терапии ПМ/ДМ. Биологические препараты.

- В настоящее время активно изучается роль и место биологической терапии в терапии ПМ/ДМ.
- Применение в терапии ПМ/ДМ **ингибиторов фактора некроза опухоли α TNF(инфликсимаба) не принесло желаемых результатов: поскольку он не способен контролировать активность болезни, в том числе ИПЛ, а также, увеличивают риск оппортунистических инфекций [10, 44].**
- Имеются данные об успешном применении **этанерцепта в качестве** стероидсберегающей терапии. (Уровень доказательности Д)
- Применение блокаторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов (**абатацепта**) в сочетании с тиосульфатом натрия при ЮДМ с язвенно-некротическим васкулитом и прогрессирующим кальцинозом оказало положительный эффект в виде нарастания мышечной силы, восстановления целостности кожных покровов, снижения прогрессирования кальциноза, что позволило снизить поддерживающую дозу ГК. (Уровень доказательности Д)
- ☒ Особое место среди биологических препаратов, на сегодняшний день, применяемых при ПМ/ДМ, занимает использование анти В-клеточной терапии. Накоплен положительный опыт по применению РТМ у пациентов с тяжелым мышечным поражением и при АСС с СФА, резистентных к ГК и применяемой ранее традиционной цитостатической терапии (уровень доказательности Д)
- В случае применения РТМ при АСС с СФА, позитивный эффект наблюдался более, чем у
- 70% больных в виде увеличения показателей функции внешнего дыхания: увеличения показателей ЖЕЛ и DLCO, а также уменьшения инфильтратов по КТ грудной клетки.
- Максимальный эффект развивался через 12 недель после первой инфузии и коррелировал со снижением CD 20 + В клеток.

Ведение пациентов ПМ/ДМ с хроническим течением болезни, связанным с неадекватно малой инициальной дозой ГК

- Сложность ведения таких пациентов обусловлена развитием **поствоспалительной фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани** (при назначении не адекватной инициальной дозы ГК). В этом случае **отсутствует (или минимален) воспалительный компонент** (миозит), являющийся субстратом для проведения противовоспалительной терапии ГК.
- **Клинически - сохраняется проксимальная мышечная слабость**, однако показатели активности болезни (уровень КФК, данные и-ЭМГ, биоптата мышечной ткани) не свидетельствуют в пользу текущего воспалительного процесса.
- Присутствие фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани подтверждается при МРТ исследовании проксимальных отделов конечностей.
- Повышение дозы ГК целесообразно при наличии, хотя бы минимальных, признаков воспаления мышечной ткани.
- **Хроническое течение болезни**, связанное с неадекватно малой инициальной дозой ГК **является потенциальным показанием для подключения иммуносупрессивной терапии (Циклоспорин А, ММФ, метотрексат, азатиоприн)** .

Ошибки терапии

- ❑ Одновременное начало терапии ГКС и ЦС при старте терапии
- ❑ Неадекватно низкая доза ГКС на старте
- ❑ Быстрая отмена ГКС или снижение дозы
- ❑ Передозировка и недостаточный контроль терапии Мт и АЗА
- ❑ Монотерапия ВВИГ (без ГКС)
- ❑ Использование ВВИГ как препарата первой линии

Источники информации

- 1. Ревматические болезни под ред. В.А. Насоновой. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
- 2. Ревматические заболевания в 3 т. Под ред. Дж. Х. Клиппела и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 336 с.
- 3. Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.л. Насонова, В.А. Насоновой – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
- 4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук.для практикующих врачей/ В.А. Насонова и др. – М.: Литтерра, 2003. – 507 с.
- 5. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/Кевин Пайл, Ли Кеннеди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 306 с.
- 6. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 – 464 с.
- 7. Ревматология: фармакотерапия без ошибок/под ред. В.А. Мазурова, О.М. Лесняк. – Е-НОТО, 2017 – 528 с.
- 8. Биологическая терапия в ревматологии/Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – 3-е изд. – Мю:Практическая медицина, 2015 – 336 с.
- 9. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 780 с.
- 10. М.Затурофф. Симптомы внутренних болезней. – Практика, 1997. – 439 с.