

УДК 616–21.3

Карпцова Екатерина Викторовна, к.м.н.,
доцент кафедры медико-биологических дисциплин
Университета Реавиз,
Университет Реавиз, город Санкт-Петербург
Karptsova Ekaterina Victorovna,
PhD, associate Professor
of the Department of Biomedical Disciplines
Reaviz University, Sankt-Petersburg

Рязанцева Марина Ризоевна,
студентка 5 курса лечебного факультета
Университета Реавиз,
Университет Реавиз, город Санкт-Петербург
Ryazantseva Marina Rizojevna,
5th year student of the Faculty of Medicine
Reaviz University

ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ IMMUNE-DEPENDENT INFLAMMATORY MYOPATHIES

Аннотация: диагностические критерии и вопросы терапии иммунозависимых воспалительных миопатий (ИВМ, дерматомиозит, полимиозит) остаются актуальными для клинических врачей, биологические препараты и патогенетический подход к лечению является наиболее перспективным для ведения пациентов с ИВМ.

Abstract: diagnostic criteria and issues of therapy for immune-dependent inflammatory myopathies (ИМ – dermatomyositis, polymyositis) remain relevant for clinicians, biological treatment and a pathogenetic approach to treatment are the most promising for the management of patients with ИМ.

Ключевые слова: воспалительные миопатии, дерматомиозит, полимиозит, ритуксимаб, аутоантитела, диагностические критерии.

Keywords: inflammatory myopathies, dermatomyositis, polymyositis, rituximab, autoantibodies, diagnostic criteria.

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – это группа аутоиммунных воспалительных поражений соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и реже гладкой мускулатуры. Вопросы диагностики и комплексной патогенетической терапии пациентов данной патологии остаются предметом исследований и дискуссии [2].

Некоторое время ранее данная группа заболеваний носила название иммунозависимые воспалительные миопатии. В настоящее время чаще принято называть идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – это группа гетерогенных аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, однако присутствует связь с нарушениями в иммунной системе, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры, поражение кожи. А также развитием специфической органной патологии. В настоящее время различают 5 типов ИВМ: дерматомиозит (ДМ), полимиозит (ПМ), некротизирующий аутоиммунный миозит, миозит с включениями и перекрестный миозит (дерматомиозит и системная



склеродермия, ДМ и смешанное заболевание соединительной ткани, ПМ и ревматоидный артрит, ПМ и системная красная волчанка и др.). Раньше в перечень видов ИВМ включалась форма миозита в ассоциации с опухолями, но на сегодняшний день исключена из списка иммунозависимых воспалительных миопатий [3].

Данной группой заболеваний занимаются ревматологи, неврологи, терапевты, иммунологи и др. Если ДМ довольно легко диагностируется врачами, то ПМ является скорее диагнозом исключения (нужно исключить наследственно-семейный анамнез, отсутствует в анамнезе применение миотоксических препаратов (статины, пеницилламин, зидовудин) и др. Код по МКБ-10: М 33.1 – первичный идиопатический дерматомиозит; М 33.2 – первичный идиопатический полимиозит; М 33.6 – миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями; М 33.9 – полимиозит/дерматомиозит неуточненный.

История изучения ИВМ насчитывает около 150 лет. Вначале в группу входили только ДМ и ПМ. Дерматомиозит изучали Wagner E. 1863, Unferriht H. 1891. Полимиозит изучали Walton J.N., Adams R.D., 1958. В России с 1900 г. по 1960-е выявлено 269 случаев ИВМ. В клинике СПб МАПО с 1974 по 2014 г. наблюдалось 270 пациентов.

Эпидемиология ИВМ – заболеваемость от 2,18 до 7,7 случаев в год на млн. населения. Заболеваемость ПМ/ДМ имеет возрастное распределение с пиками в возрасте до 15 (ювенильный ДМ) и от 45 до 54 лет; к тому же до 50 лет более распространенным является ДМ, чем ПМ. В общей когорте больных ПМ/ДМ преобладают женщины (Ж:М -1,5:1,0). По данным ряда авторов соотношение М:Ж достигает 3:1. Миозит с включениями является наиболее распространенным подтипом у мужчин старше 50 лет. Открытие в конце 20 века миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител позволило расширить представления о патогенезе диагностике ИВМ [4].

Причины развития полимиозита до сих пор не выявлены, но существуют предполагаемые и провоцирующие данную болезнь факторы (триггеры):

- наследственная предрасположенность (полимиозит часто ассоциирован с маркерами HLA B8, DR3, DRw52, DR3, DR4, B14, B40);
- инфекционные агенты (вирусные – особенно группы ЕСНО и Коксаки, бактериальные (перенесенная стрептококковая инфекция), паразитарные и др.);
- использование вакцин, сывороток, лекарственных средств (статины, Д-пеницилламин, сульфаниламиды, препараты ртути, аминазина, инсулина и др.);
- избыточное солнечное воздействие, переохлаждения;
- стрессы; травмы, инсоляции.

Перечисленные триггеры или без таковых факторов запускают аутоиммунный механизм развития ПМ и ДМ, запускается иммуноглобулин-опосредованная реакция (В-клетки и CD4+ клетки при ДМ) типа гиперчувствительности немедленного типа и Т-клеточно-опосредованная реакция иммунитета (CD8+ клетки при ПМ) типа гиперчувствительности замедленного типа. Лимфоидные клетки составляют основную часть воспалительных инфильтратов в мышцах [4].

Патогенез дерматомиозита состоит в комплемент-опосредованной микроангиопатии мышечной ткани. Активация С3-компонента комплемента, вызываемая антителами против эндотелиальных клеток, ведет к образованию С3b, С3bNEO, МАС (мембрано-атакующих комплексов С5-С9), которые оседают на стенке капилляров и повреждают сосуды. Высвобождение цитокинов после активации комплемента приводит к активации CD4+ клеток, макрофагов, В-клеток, повышается экспрессия сосудисто-клеточных молекул адгезии и молекул межклеточной адгезии, что ведет к миграции ЛФ в эндомизий. Запускается продукция аутоантител (анти Mi-1, анти MDA-5 и др.). В итоге происходит деструкция капилляров, перифасцикулярная атрофия, дегенерация, некроз и атрофия миоцитов.



Патогенез полимиозита состоит в Т-клеточно-опосредованном механизме развития воспаления. Признаки васкулопатии и иммунокомплексного поражения отсутствуют, воспалительный инфильтрат представлен CD8⁺ Т-ЛФ и макрофагами в эндомизии внешне здоровых мышечных волокон, экспрессирующих на сарколемме человеческий лейкоцитарный антиген HLA I класса. ПМ – это цитотоксический ответ Т-клеток против антигена HLA I класса. Аутоагрессивные Т-ЛФ высвобождают гранулы перфорина, которые опосредуют некроз мышечных волокон. Цитокины (ИНФ- γ , IL-1, ФНО) высвобождаются за счет активации Т-клеток и могут усиливать активацию ГКГ I класса и Т-клеток цитотоксичности. Активированные В-клетки или плазмацитоидные дендритные клетки широко представлены в эндомизиуме и могут участвовать в патологическом процессе [3].

Клиническая картина дерматомиозита (болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа или лиловая болезнь). Кожные проявления включают гелиотропную периорбитальную сыпь с отеком, эритематозную сыпь на лице, коленях, лодыжках, локтях, шее, на передней поверхности груди «V» образную, на спине и плечах виде шали, красно-розовые шелушащиеся узелки и бляшки на разгибательной поверхности пястно-фаланговых суставов (сыпь Готтрона), расширение капилляров у основания ногтей. Кожные очаги фоточувствительны («руки механика»). Проксимальная мышечная слабость, немышечные проявления могут включать дисфагию, кардиальную патологию, интерстициальную болезнь легких (анти-Jo-1 антитела) [1].

Основным симптомом полимиозита является слабость и боли в проксимальных мышечных группах конечностей в виде трудности при вставании из положения сидя и лежа, поднятии по лестнице, поднимании предметов и др. позже вовлекаются дистальные мышцы. Лицевая мускулатура чаще не поражена в отличие от миозита с включениями. Общие симптомы включают лихорадку, артралгии, кардиальные проявления.

Некротизирующий аутоиммунный миозит составляет 19% всех воспалительных миопатий у взрослых, возникает остро, выраженная мышечная слабость высокие креатинфосфокиназы в 50 раз выше нормы, симптомы уходят в течении 4-6 недель. Самостоятельно возникает после перенесенной вирусной инфекции, в ассоциации с опухолью или на фоне приема статинов. У большинства пациентов с этой формой обнаруживаются анти-SRP антитела и анти-HMGCR антитела (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы).

Миозит с включениями – это поздняя форма ИВМ, чаще у мужчин после 50 лет и старше, начинается незаметно, развивается несколько лет, слабость четырехглавой мышцы бедра и стоп, затем дистальные отделы рук, мышцы шеи, лицевые и эзофагеальные мышцы.

Течение заболевания – острое, подострое и в основном хроническое. Степень тяжести – легкая, у большинства средняя и реже встречается тяжелая. Клинические формы ИВМ по данным нашего исследования (134 пациента) включали миалгическую форму (41,8%) большинство пациентов, псевдомиопатическую форму (32,1%), форму Вагнера-Унферрихта (10,5%), псевдомиастеническую форму (9,7%), псевдоамиотрофическую форму (3,7%) [1].

Критерии диагностики за всю историю изучения ИВМ постоянно изменялись и дополнялись, что является самым обсуждаемым вопросом в последнее десятилетие [7]. Диагностика ИВМ основывается на следующих признаках: анамнез заболевания, тип прогрессирования, паттерн мышечного поражения, уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, электронейромиография и электромиография, магнитно-резонансная томография мышц, гистоморфологические признаки, наличие аутоантител. Примеры диагностических критериев:

- Классический ПМ/ДМ (Bohan, Peter 1975)
- Критерии Dalakas M.C. 2001
- Рекомендации IMACS (оценка мышечной силы 0-10 б.)



- Оценка активности ИВМ MYOACT; MDAAT; MITAX
- Антисинтетазный синдром – полимиозит или дерматомиозит + интерстициальное поражение легких (Solomon, 2011)
- Критерии ACR EULAR 2016
- Клинико-иммунологические фенотипы по миозит-специфическим антителам и миозит-ассоциированным антителам
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению («Ассоциация ревматологов России») максимально собраны все критерии ИВМ. К 2015 году на основе появившейся диагностики аутоантител, МРТ мышц появились следующие критерии для основных 4 форм: ДМ, ПМ миозит с включениями и некротизирующий аутоиммунный миозит.

Биопсия мышц ДМ показывает признаки периваскулярного воспаления, перифасциальной атрофии, периваскулярные инфильтраты приводят к атрофии мышечных волокон. Биопсия мышц при ПМ показывает инфильтрацию клетками воспаления в эндомиоциты (между и вокруг миофибрилл), Т-ЛФ проникают в мышечные волокна, сосудистое русло не повреждено.

Игольчатая ЭМГ – ИВМ характеризуется снижением потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и их амплитуды, полифазией, спонтанной активностью мышечных волокон в состоянии расслабления.

МРТ является основным методом визуализации мышц, позволяет предположить миозит с включениями, дифференциальный диагноз. В остром периоде наблюдается отек мягких тканей и усиление сигнала (гиперинтенсивный сигнал T2 ВИ, STIR). В хронической стадии признаки атрофического перерождения мышц, жировая дегенерация (гиперинтенсивный сигнал T1, T2 ВИ, гипоинтенсивный STIR). На T2 ВИ наблюдается отек мягких тканей и отек мышечной ткани. МРТ мышц проводится преимущественно с использованием программ с подавлением сигнала от жировой ткани (STIR, T2 ВИ FatSat), позволяющих провести дифференциальный диагноз между дистрофическим и активным воспалительным процессом при ИВМ.

В исследовании профессора Алексеевой Т.М. подробно изучался иммунный статус при ИВМ (иммунокомпетентные клетки, миозитспецифические антитела, цитокины). При изучении иммунного статуса у 85 пациентов выявлены общие закономерности при ИВМ – лимфопения и снижение уровня Т-ЛФ в зависимости от тяжести течения. Повышение содержания В-ЛФ. Повышение ЦИК при всех формах ИВМ. Нарушение дихотомии Т-хелперов 1/Т-хелперов 2 типа при невысоком уровне АТ в период ремиссии. Наблюдались отличия Т-ЛФ в зависимости от формы. Например, при ПМ выявлено повышение ИЛ-10 и снижение В-ЛФ. Антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (анти Jo-1 антитела) обнаружены у 50% пациентов с ИВМ [1].

На настоящий момент антитела, используемые при диагностике миозита, можно разделить на следующие группы:

- 1) миозит-специфические АТ
 - а) антисинтетазные АТ, характерные для антисинтетазного синдрома
 - АТ к Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, ZO, HA
 - б) не-анти-синтетазные АТ
 - АТ характерные для дерматомиозита (АТ к Mi-2 α/β , MDA5, TIF1 γ , NXP2, TIF1 β)
 - АТ характерные для некротической миопатии (АТ к SRP1, HMGCR)
 - АТ характерные для миозита с включениями (АТ к cN-1A)
- 2) миозит-ассоциированные АТ (АТ к PM-Scl, Ku, KJ, U1RNP, Ro60, Ro52, 56kDa, Fer, Mas, hPMS1)



Присутствие миозит-ассоциированных антител наблюдается и при других ревматических заболеваниях. К ним относятся: антинуклеарные антитела (АНА), анти-U1 рибонуклеопротеидные (анти-U1-RNP) антитела, которые при ПМ/ДМ обнаруживаются в 52%, 12% и 11%, соответственно. Anti-PM/Scl антитела определяются у около 8% пациентов с заболеванием, представленном фенотипическими чертами полимиозита и системной склеродермии [3].

Миозит-специфические антитела выявляются только при ИВМ 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 – т-РНК – синтетазе) и сопряжена с симптомокомплексом, называемым антисинтетазный синдром.

Сформулированы клиничко-иммунологические фенотипы ИВМ по наличию типа миозит-специфических антител. У одного и того же пациента имеется только один из вариантов АСА: анти Jo-1АТ, анти-Mi-2 АТ, анти PL-12 и другие.

Также выявлены клиничко-иммунологические фенотипы ИВМ с миозит-ассоциированными антителами. Сочетание ПМ с паранеопластическим синдромом, СЗСТ и др.

Дифференциальный диагноз полимиозита необходимо проводить с такими заболеваниями, как:

1. лекарственная миопатия (вследствие приема глюкокортикостероидов, цитостатиков, алкоголя и т.п);
2. метаболическая миопатия (при голодании, физической нагрузке, изменении рациона питания), митохондриопатии;
3. нейромышечные миопатии (миопатия Дюшена, мышечная дистрофия Беккера);
4. эндокринные заболевания (гипотиреозом, тиреотоксикозом, болезнью Иценко-Кушинга);
5. саркоидоз;
6. злокачественные новообразования (в рамках паранеопластического синдрома);
7. другие ревматические заболевания (ревматическая полимиалгия, васкулит, воспалительные артропатии);
8. миопатии, связанными с нарушением обмена веществ (болезнями накопления гликогена, нарушениями липидного обмена, дефицитом витаминов Е и Д, амилоидозом, электролитными нарушениями);
9. токсическая миопатия (острый и хронический алкоголизм);
10. миопатия при нарушении питания (нарушение всасывания, дефицит витамина Е).

Методы терапии ИВМ:

1. Глюкокортикоиды (метилпреднизолон) – начальная доза 1-2 мг/кг/сутки, оценка эффективности через 24 недели по клиничко-лабораторным показателям. Прием 2-3- месяца с постепенным снижением дозы ГК.

2. Пульс терапия ГК показана при остром характере заболевания и тяжелом течении, при АСС. Метипред 1000 мг N 3 в сочетании с пероральным приемом ГК в адекватной дозе.

3. Иммуносупрессивная терапия при стероидорезистентности, ИПЛ, ФА, АСС. Циклофосфан – внутривенно в дозе 500 мг/м² -750 мг/м² мг в месяц в сочетании с ГК. Мофетила микофенолат терапия второго ряда. Метотрексат по 7,5–25 мг/нед внутрь или внутривенно. Азатиоприн по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут)

4. Плазмаферез следует использовать главным образом у больных с тяжёлым, резистентным к другим метода лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГК и цитотоксическими препаратами.



5. Биологические препараты: этанерцепт – в качестве стероидсберегающей терапии (уровень доказательности Д); применение блокаторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепта) в сочетании с тиосульфат натрия при ЮДМ. Анти В-клеточная терапия показывает положительный опыт по применению ритуксимаба у пациентов с тяжелым мышечным поражением и при АСС с СФА, резистентных к ГК и применяемой ранее традиционной цитостатической терапии (уровень доказательности Д) [6].

Практически все авторы описывают высокую эффективность ритуксимаба при ПМ/ДМ. Так, на фоне терапии ритуксимабом (в сочетании с ГК) наблюдается положительная клинико-лабораторная динамика (уменьшение выраженности кожного синдрома, нарастание мышечной силы). В случае применения ритуксимаба при АСС с СФА, позитивный эффект наблюдался более, чем у 70% больных в виде увеличения показателей функции внешнего дыхания: увеличения показателей ЖЕЛ, 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 [6].

В последний год по данным международных исследований основными вопросами изучения группы идиопатических воспалительных миопатий являются следующие темы:

- Исследование пациентов ИВМ с применением CD19, CD 20-клеточной терапии показало эффективность [6];

- Изучается сочетание АСС и ИПЛ;

- Исследование сочетания ИВМ и короновирусной инфекции [5].

- Разработка критериев антисинтетазного синдрома;

- Анти-Jo-1 положительный АСС после перенесенной короновирусной инфекции;

- Терапия Белimumабом ИВМ показала улучшение показателей за 40 недель;

- Эффективность низких доз Ритуксимаба в ремиссию при рефрактерных формах ИВМ.

Перспективы терапии и будущее в области изучения ИВМ.

- В результате исследований и терапии ИВМ в последние годы наблюдается тенденция к уменьшению частоты тяжелых форм, ранняя диагностика и лечение позволяют вернуться в стадию ремиссии и сохранить качество жизни пациентов с ИВМ

- Реабилитация пациентов с ИВМ (ЛФК, физиотерапия и др.) разработана и внедряется в специализированных клиниках.

- Сохранение ремиссии возможно при минимизации провоцирующих факторов – инфекции и пр. поэтому комплекс мер по профилактике инфекций, климатических факторов (природа, смена климата. психо-эмоциональные факторы, факторы среды, смена трудовой деятельности на здоровье-сберегающие варианты, контролируемая физиотерапия).

Вопросы психо-нейро-эндокрино-иммунологии активно изучаются иммунологами и клиницистами для поиска методов терапии и сохранения качества жизни и активности пациентов с иммунозависимыми воспалительными миопатиями.

Список литературы:

1. Алексеева Т.М. Идиопатические воспалительные миопатии: автореферат дис.... доктора медицинских наук: 14.00.13 / Алексеева Татьяна Михайловна; [Место защиты: С.-Петербург. гос. мед. акад. последиплом. образования]. – Санкт-Петербург, 2008. – 46 с..

2. Антелава О.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Некоторые современные аспекты изучения полимиозита/дерматомиозита и миозита с включениями. РМЖ. 2013;32:1662.

3. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вестник российской военно-медицинской академии 2015;3 (51):217-226.



4. Райаварапу, С., Коули, У., Киндер, Т.Б. и др. Идиопатические воспалительные миопатии: патогенетические механизмы мышечной слабости. *Скелетные мышцы* 3, 13 (2013).
5. Харуф Ф., Кениг А., Бохбот Е., Рубин Л., Пелег Х., Шамриз О. Увеличение частоты идиопатических воспалительных миопатий во время пандемии COVID-19: опыт одного центра. *Clin Exp Rheumatol.* (2023) 41:316-321.
6. Fabian Müller, Jule Taubmann, Laura Bucci CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease – A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med.* 2024 Feb 22;390 (8):687-700
7. Dalakas M., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 971–982.

