

УДК 616.74-002+616.5

Т.М. Алексеева, Н.М. Жулев, Е.В. Карпцова, Л.А. Сайкова

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕРМАТОМИОЗИТА И ПОЛИМИОЗИТА

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ) - аутоиммунные заболевания с преимущественным системным поражением поперечно-полосатой мускулатуры. Согласно классификации Р. Уолтмана, ДМ и ПМ включены в группу так называемых идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), ведущая роль в патогенезе которых принадлежит нарушениям регуляции иммунного ответа [1].

ДМ и ПМ характеризуются наличием синдрома поражения мышечной системы в виде проксимальной слабости мышц, вовлечением в патологический процесс кожи с типичным ее поражением при ДМ, поражением центральной и периферической нервной системы, а также системными проявлениями [2, 3]. Эти заболевания являются наиболее часто встречающимися среди ИВМ и распространенность их составляет 1 случай на 100 тыс. взрослого населения [4].

В настоящее время накоплен большой клинический, патоморфологический материал, однако вопросы этиологии и патогенеза остаются недостаточно изученными. Многие годы ПМ и ДМ рассматривали как два клинических варианта одного заболевания. Сейчас они представлены как две различные по патогенезу болезни, хотя их симптоматика в некоторых аспектах одинакова. Известно, что патогенез аутоиммунных заболеваний тесно связан с состоянием Т-системы иммунитета, поскольку именно эта система участвует в процессе образования аутоантител. В патогенезе полимиозита основное значение имеют аутоагрессивные Т-клетки, в то время как при дерматомиозите - аутоантитела. При этом изначальные причины развития обоих видов аутоагрессии окончательно пока не выяснены, в литературе обсуждаются возможные варианты [5].

ДМ - это гуморально-опосредованное иммунопатологическое заболевание. Основное значение в его патогенезе имеют аутоантитела к клеткам эндотелия, коже и мышцам. Первичной мишенью являются капилляры мышц, на стенках которых откладываются иммунные комплексы; последние приводят к развитию васкулита с последующим уменьшением проходимости капилляров и ишемией мышц. Возникает микроангиопатия мышц и кожи. Вокруг кровеносных сосудов развивается воспалительный процесс с последующей перифасцикулярной атрофией мышечной ткани. Таким образом, воспаление при ДМ является вторичным.

ПМ - это клеточно-опосредованное иммунопатологическое заболевание, которое развивается в результате опосредованной Т-лимфоцитами антигенспецифической цитотоксической реакции. Причина инициирования аутоагрессии неизвестна, возможно, это инфекция. Антиген также неизвестен. Это может быть какой-то белок в ядре мышечных волокон.

© Т.М. Алексеева, Н.М. Жулев, Е.В. Карпцова, Л.А. Сайкова, 2007

Заболевание связано с активацией СВ8+ Т-лимфоцитов. Активированные С08+-лимфоциты проходят через стенку кровеносных сосудов с использованием металлопротеиназ, достигают мышечного волокна и с помощью секреции перфоринов, повреждающих мембранную систему мышцы, проникают в мышечное волокно и вызывают его некроз [6, 7].

Диагностика ДМ и ПМ основывается на выделении ряда клинических симптомо- комплексов, каждый из которых имеет специфические черты: синдрома поражения мышц, кожи, нервной системы; синдрома поражения внутренних органов; воспалительного сим- птомокомплекса. Ведущим, специфическим и основным является мышечный синдром; без его наличия вообще не может быть установлен диагноз ИВМ. Этот синдром характеризуется болями в мышцах, наличием атрофий, ретракций мышц, мышечной слабостью, утомляемостью, нарушением двигательных функций с особой формулой двигательных расстройств. Развиваются парезы мышц проксимальных отделов рук и ног, слабость в передней группе мышц шеи и разгибателях пальцев рук, могут поражаться также бульбарные мышцы, наблюдается в основном дисфагия.

Кожный синдром при ДМ представлен острыми изменениями по типу эритемы на лице в виде «бабочки», вокруг шеи в виде «декольте», в области локтевых, коленных, межфаланговых суставов кистей, сопровождающейся индурацией кожи, отеком. Хронические изменения проявляются в виде петехий и дистрофических изменений кожи.

В настоящее время основным направлением лечения ДМ и ПМ является иммуно- супрессивная терапия, среди которой глюкокортикостероиды занимают ведущее место. При стероидорезистентных формах используют цитостатики (азатиоприн, циклофосфан, метотрексат) изолированно или в сочетании с кортикостероидами [6-10].

Мы считаем весьма перспективным и патогенетически обоснованным применение иммуномодулирующей терапии при этом заболевании: внутривенного иммуноглобулина и различных вариантов плазмафереза.

Методы эфферентной терапии при воспалительных миопатиях применяются в комплексном лечении в течение последних нескольких десятилетий с положительным эффектом [11-13]. Однако есть и противоположные данные - в некоторых работах результаты плазмафереза у стероидо-резистентных больных сравнимы с ложным аферезом [14]. Данные о результатах лечения пациентов с ПМ методом криофильтрации в литературе немногочисленны [15]. Исследования по применению плазмообмена с криосорбцион- ной обработкой плазмы для лечения пациентов с воспалительными миопатиями ранее не проводились.

Целью настоящего исследования явилось применение критериев диагностики ДМ и ПМ и разработка патогенетически обоснованных методов дифференцированной терапии с включением методов эфферентной терапии в виде плазмафереза и плазмообмена с криосорбционной обработкой плазмы.

На основе целей исследования сформулированы следующие задачи: установить целесообразность применения клинико-неврологических, биохимических, иммунологических, электрофизиологических и морфологических диагностических критериев ДМ и ПМ; определить соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, показателей клеточного и гуморального иммунного ответа при ДМ и ПМ; изучить эффективность плазмообмена с криосорбционной обработкой плазмы и плазмафереза в комплексной терапии воспалительных миопатий.

Материалы и методы исследования. Данное исследование включало 134 пациента с ДМ и ПМ и было проведено на базе клиники неврологии СПбМАПО. Курсы эфферентной терапии пациенты проходили в отделении гравитационной хирургии крови Городского центра гемокоррекции больницы № 12. Возраст больных лежал в пределах от 19 до 73 лет и средний возраст составил 47,9±11,6 года (М±5). Из 134 человек 83,1 % женщин (111 человек) и 16,9 % мужчин (23 человека), что составляет 4:1. Для аутоиммунной патологии характерно преобладание женщин в соотношении 3:1 и более по данным литературы [3]. Изучение возраста пациентов выявило, что пик заболеваемости ДМ и ПМ наблюдался от 50 до 55 лет у женщин.

Пациенты были разделены по варианту терапии на группы - медикаментозную терапию (МТ) получали 75 человек, а эфферентную терапию в сочетании с медикаментозной прошли 59 пациентов. Группа комплексного лечения включала две подгруппы по варианту эфферентной терапии: 34 пациентам проводился курс плазмафереза (МТ+ПФ) и 25 - плазмообмен с криосорбционной обработкой плазмы (МТ+ ПО с КСОП). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрастным показателям, полу, диагнозу, клинической форме, длительности заболевания, течению болезни, степени тяжести, основным клиническим синдромам и сопутствующим заболеваниям.

Согласно клинической систематизации Л. В. Догель (1973) с дополнениями Л. А. Сайковой (1993), выделяют дерматомиозит Вагнера-Унферрихта и 6 форм полимиозита: псевдомиопатическую, псевдомиастеническую, псевдоамиотрофичес- кую, миосклеротическую, миалгическую форму полимиозита и форму с синдромом Мак-Ардля. Среди обследованных больных (134 человека) преобладали пациенты с ми- алгической - 41,8 % (56) и псевдомиопатической - 32,1 % (43) формой полимиозита. ДМ Вагнера-Унферрихта наблюдался в 14 случаях (10,5 %), а псевдомиастеническая форма - у 9,7 % (13) пациентов. К редким вариантам полимиозита относились псевдо- амиотрофическая, миосклеротическая и форма Мак-Ардля.

В группе собственных наблюдений применялись современные критерии диагностики ИВМ М. С. Dalakas (2001). При изучении эффективности лечения в группу комплексной терапии с эфферентными методами лечения включались только пациенты с достоверным или вероятным диагнозом ДМ или ПМ.

Для достоверного ДМ необходимо наличие в клинической картине мышечной слабости проксимальных групп мышц, характерной сыпи, повышение уровня сывороточных ферментов - креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), миопатические изменения по ЭМГ (ПДЕ сниженной длительности и амплитуды, полифазия, высокая спонтанная активность с потенциалами фибрилляций, положительными острыми волнами) и обнаружение воспалительных инфильтратов при мышечной биопсии преимущественно периваскулярно.

Достоверный ПМ предполагает также наличие мышечной слабости преимущественно в проксимальных мышцах, ЭМГ изменения, повышение уровня КК и ЛДГ или нормальные их показатели, выявление при мышечной биопсии инфильтратов эндомиози- ально в фасции мышечных волокон, а также участков некроза. Вероятный ПМ имеет те же критерии, что и достоверный ПМ, только при биопсии обнаруживаются неспецифические изменения без признаков первичного воспаления. Из 59 человек ДМ выявлен у 8 больных, а ПМ - у 51 пациента. У 8 пациентов (13,5 %) диагностирован достоверный ДМ, у 38 пациентов (64,4 %) достоверный ПМ и у 13 (22,1 %) вероятный ПМ.

Клинико-неврологическое исследование включало неврологический осмотр и исследование мышечной системы. Учитывался характер двигательных нарушений, специфические особенности синдрома мышечного поражения - характерное распределение атрофий, парезов и ретракций. Исследование мышечной силы проводили посегментно с оценкой по пятибалльной шкале [5].

Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD4+/CD8+) иммуноцитохимическим методом, функциональной активности нейтрофилов (НСТ спонтанный и НСТ активированный), иммуноглобулинов методом радиальной диффузии в геле по Манчини, циркулирующих иммунных комплексов методом приципитации с 3,5 %-ным раствором полиэтиленгли- коля, провоспалительных (интерлейкин-8, ФНО-а) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4) методом твердофазного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами [16].

Для изучения функционального состояния мышц, степени их вовлеченности в процесс, оценки остроты и длительности процесса, подтверждения первично-мышечного поражения, сохранности иннервации или определения объема реиннервации использовался метод игольчатой электромиографии с анализом потенциалов двигательных единиц. Для определения наличия и степени невралного поражения применялась методика стиму- ляционной электронейромиографии с анализом параметров М-ответов и невралных потенциалов и определением скорости прохождения импульсов по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов.

Классическая игольчатая электромиография (ЭМГ) проводилась на нейромиографе Viking Quest (Nicolet Biomedical - USA) с использованием программы количественного анализа потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и включала изучение спонтанной активности мышечных волокон и состояния двигательных единиц. Оценивалась спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции (ПФ), положительных острых волн (ПОВ) и псевдомиотонических разрядов (ПМР) в состоянии покоя в разных точках исследуемых мышц по общепринятой четырехбалльной системе. Для оценки состояния ДЕ анализировались показатели: форма, амплитуда, средняя длительность, количество фаз и турнов, длительность спайка [17]. Результаты интерпретировались следующим образом - наличие спонтанной активности ПФ, ПОВ и ПМР расценивалось как свидетельство наличия активнотекущего процесса. Изменения ПДЕ в виде снижения длительности, амплитуды и полифазии - «миопатические ПДЕ» являлись подтверждением первично-мышечного характера поражения.

Биохимический метод включал исследование уровня сывороточных ферментов - КК и ЛДГ в сыворотке пациентов до и после терапии спектрофотометрическим методом [18]. Морфологический метод исследования мышечной биопсии является одним из основных тестов при постановке диагноза ДМ и ПМ. Он используется для исключения других нервно-мышечных заболеваний и определения тяжести вовлечения мышечной системы в патологический процесс. Для биопсии выбирались мышцы со средней степенью поражения без грубого снижения мышечной силы. В основном исследовались дельтовидные, двухглавые мышцы плеч, четырехглавые мышцы бедра и икроножные мышцы. Материал окрашивался гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, и проводилось микроскопическое исследование. У пациентов с ДМ выявлялась воспалительная клеточная инфильтрация по ходу сосудов, в межмышечной соединительной ткани (рис. 1), некроз и дегенерация групп волокон внутри мышечных пучков, перифасцикулярная атрофия. При ПМ определялись специфические изменения в паренхиме мышц, и, в меньшей степени, по ходу сосудов в виде отека, воспалительной клеточной инфильтрации и неспецифические

признаки дистрофии в виде деструкции, некроза, распада мышечной ткани (рис. 2). В значительной степени была представлена регенерация мышечных волокон. Не всегда определялся параллелизм между клиническими проявлениями и патоморфологическими данными ввиду неравномерности распределения воспалительного процесса в мышцах.

Статистический метод. В исследовании для статистического анализа использовался пакет прикладных программ Statistica for Windows 6.0. В ходе работы применялись следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка значимости различий количественных показателей в независимых выборках по fZ-критерию Манна-Уитни; оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Вилкоксона; оценка силы и направления связи между количественными показателями с использованием коэффициента корреляции Пирсона R [19].

Медикаментозная терапия. Все пациенты исследуемой группы получали симптоматическую МТ, которая включала препараты, улучшающие метаболизм мышц, способствующие уменьшению проницаемости клеточных мембран (милдронат, эссенциале), средства, улучшающие центральную и периферическую гемодинамику (инстенон, актовегин, мексидол), витамины группы В, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также препараты преднизолона и/или цитостатики по показаниям. Показаниями к назначению кортикостероидных препаратов являлись: обострение хронического воспалительного процесса при ДМ или ПМ, впервые выявленный вариант ДМ/ПМ с яркой клинико-лабораторной картиной, неполная ремиссия. В этих случаях преднизолон или метилпреднизолон назначался в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки в утренние часы в два приема по дробно-прерывистой схеме - 1 раз в 3 дня с постепенным снижением дозы до 1 мг/кг, а далее в течение нескольких месяцев до поддерживающей (Авторское свидетельство на изобретение № 1171036 от 1985 г., В. С. Лобзин, В. И. Самойлов, И. А. Багдасарова) [5, 20]. Среди цитостатических препаратов некоторым пациентам назначался азатиоприн 50 мг в сутки или метатрексат в среднем 7,5 мг в неделю по схеме.

Эфферентная терапия. ЭТ в сочетании с МТ прошли 59 больных. Стандартным методом эфферентной терапии, применяемым при ДМ и ПМ, является неселективный плазмаферез. Такая методика применялась у 34 человек. Основные этапы проведения операций экстракорпоральной гемокоррекции: премедикация при наличии показаний, сосудистый доступ (пункция периферических подкожных вен, в редких случаях центральных вен), гемодилюция, стабилизация крови раствором гепарина, основная часть операции,

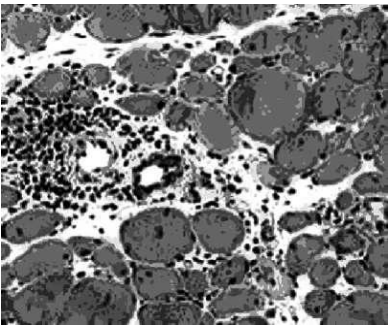


Рис. 1. Гистологические изменения при ДМ (х120). Дельтовидная мышца. Воспалительная клеточная инфильтрация по ходу сосудов в межмышечной соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином.

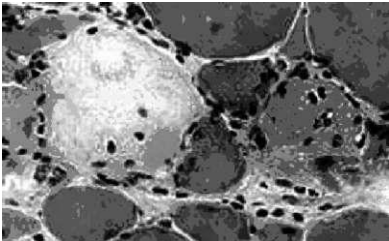


Рис. 2. Гистологические изменения при ПМ (х240). Четырехглавая мышца бедра. Некроз мышечных волокон. Окраска гематоксилин-эозином.

завершение операции, послеоперационное поддержание и развитие достигнутого эффекта гемокоррекции. Плазмаферез выполнялся по методике центрифужного плазмафереза на аппарате ПФ-0,5. Удаляли 30-40 % расчетного объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и возмещали официальными растворами коллоидов и кристаллоидов в соотношении 1:2,2. Операции плазмафереза проводились курсом из 3-4 сеансов с интервалом 1-2 сут. За одну процедуру в среднем удалялось от 650 до 800 мл плазмы крови, что за курс составляло 2400-2500 мл. Общий объем плазмозкфузии за курс лечения был около 1 ОЦП [21].

Новой методикой эфферентной терапии для пациентов с ДМ и ПМ являлся плаз- мообмен с криосорбционной обработкой плазмы (ПО с КСОП) или полуселективная методика плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой [22]. ПО с КСОП проведен 25 пациентам с ДМ и ПМ, и курс составил в среднем 4 операции через 1-2 суток. Общий объем плазмозкфузии - 2,5-3 ОЦП. Первая операция проводилась по методике аппаратного плазмафереза, и удалялось 30-40 % плазмы от ОЦП с возмещением официальными растворами кристаллоидов. В плазму добавляли раствор гепарина и замораживали в морозильной камере при -20° С в течение суток. Затем плазму размораживали и супернатант отделяли от гепаринового криопреципитата при помощи плазмозкстрактора. Плазма перфузировалась через колонку с углеволокнистым гемосор- бентом и использовалась для плазмозамещения. При второй операции плазмообмена объем плазмозкфузии был равен 50-70 % ОЦП и возмещался криосорбированной плазмой 1:3. Полученную плазму также экстракорпорально модифицировали и далее при 3 и 4 операциях плазмообмена удаляли до 90 % ОЦП. Применен способ лечения идиопатических воспалительных миопатий путем плазмообмена с криосорбционной обработкой плазмы (Патент на изобретение № 2277938 от 20.06.2006 г.).

Результаты и их обсуждение. Сравнение клинико-неврологической картины до начала терапии и после лечения в течение месяца и в дальнейшем спустя 6 месяцев показало положительную динамику основных клинических синдромов. При ДМ (14 пациентов) наблюдалось уменьшение степени гиперемии и отека в 10 случаях до полного исчезновения эритемы. При тяжелом и остром течении сохранялся кожный синдром после плазмафереза или плазмообмена с КСОП у 4 пациентов.

Поскольку основным является поражение мышц при ПМ и ДМ, были подробно проанализированы динамика парезов в различных мышечных группах, атрофии и степень болевого синдрома. В табл. 1 представлены данные об изменении мышечной силы по 5-балльной системе в процессе комплексной медикаментозной и эфферентной терапии в двух группах (I и II) в зависимости от эфферентной терапии и в группе медикаментозной терапии (III). В группе медикаментозной терапии статистически значимое различие наблюдалось до и после лечения только в отношении увеличения силы в проксимальных мышцах рук. Статистически значимое увеличение мышечной силы отмечалось в проксимальных и дистальных мышцах рук, проксимальных мышцах ног одинаково при плаз- маферезе и плазмообмене с криосорбционной обработкой плазмы, а также в сгибателях и разгибателях шеи в группе с плазмообменом.

Изучение мышечных атрофий как составляющей мышечного синдрома показало, что наибольший процент этих проявлений наблюдался в проксимальных мышцах верхних конечностей (30,5 %) или в обоих поясах конечностей (32,2 %) до лечения и оставался практически без изменений после терапии. Это объясняется тем, что чаще при ДМ и ПМ про- цесс уменьшения мышечной ткани происходит медленно и сочетается с замещением соединительной или жировой тканью.

Таблица 1
Динамика мышечной силы по группам мышц у пациентов с ДМ и ПМ на фоне эфферентной терапии (M±m), баллы

Группа мышц	I группа МТ+ПФ (и=34)		II группа МТ + ПО с КСОП (и=25)		III группа МТ (n=75)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терап и
Глазные, мимические	4,7± 0,08	4,8± 0,07	4,7± 0,12	4,8± 0,08	4,7± 0,09	4,8± 0,08
Мышцы шеи	4,4± 0,01	4,6± 0,08	4,4± 0,13	4,7± 0 1*°0	4,5± 0,12	4,5± 0,1
Проксимальн. отделы рук	3,8± 0,19	4,3± 0,12*°л	3,7± 0,16	4,4± 0,14*°о	3,8± 0,17	4,3± 0,14*°л
Дистальные отделы рук	4,2± 0,14	4,5± 0,1*°л	4,5± 0,14	4,7± 0,08*°о	4,3± 0,12	4,4± 0,08
Проксимальн. отделы ног	4,0± 0,13	4,2± 0,11*°л	3,9± 0,15	4,2± 0,1*°о	3,9± 0,13	3,9± 0,12
Дистальные отделы ног	4,5± 0,12	4,5± 0,17	4,7± 0,08	4,8± 0,07	4,5± 0,09	4,6± 0,07

Примечание. Здесь и далее уровень значимости различий показателей до и после терапии в пределах одной группы обозначается символом * $p < 0,05$; уровень значимости различий показателей после терапии между I и II группами $^{\circ} p < 0,05$; уровень значимости различий показателей после терапии между II и III группами $^{\circ} p < 0,05$; уровень значимости различий показателей после терапии между I и III группами $^{\circ} l p < 0,05$. M - среднее арифметическое значение выборки, m - среднеквадратическая ошибка среднего арифметического значения. До терапии исследуемые группы не имели статистически значимых различий по основным показателям (p>0,05).

При неврологическом осмотре выявлялись поражения центральной и периферической нервной системы. У 29 человек (22,1 %) отсутствовали признаки поражения ЦНС. При обследовании больных у 71 пациента (52,5 %) неврологический статус был представлен рефлекторно-пирамидным синдромом с гиперрефлексией сухожильных рефлексов, расширением рефлексогенной зоны и патологическими рефлексами. У 34 больных (25,4 %) наблюдалось сочетание поражения черепно-мозговых нервов (симптомы орального автоматизма, повышение мандибулярного рефлекса) и рефлекторной пирамидной симптоматики. Эти данные соответствовали фактам перенесенной перинатальной энцефалопатии, травм головного мозга или хронической интоксикации в анамнезе.

Поражение периферической нервной системы при ПМ и ДМ проявлялось болями корешкового или невралгического характера у 69 больных (50,9 %). Такие боли часто сочетались с миалгиями, но сопровождалась болезненностью паравертебральных точек, по ходу периферических нервов, положительными симптомами натяжения и иррадиацией. 37 пациентов (27,3 %) беспокоили корешковые боли шейно-плечевой локализации, а 20 больных (15,2 %) - пояснично-крестцовой. В 12 случаях (8,4 %) наблюдались корешковые симптомы распространенного характера. У 68 больных (50,7 %) полиневри- тические расстройства выявлялись в дистальных отделах верхних и нижних конечностей в виде гипестезии поверхностной чувствительности или гиперестезии с гиперпатией. В 23 случаях (17 %) выявлялась гипо- или арефлексия.

В процессе эфферентной терапии по сравнению с медикаментозной установлена статистически значимая положительная динамика в отношении распространенности полиневритического синдрома. Наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения распространенности полиневритического симптомокомплекса.

В табл. 2 представлены данные по группе эфферентной терапии. При плазмаферезе и плазмообмене с КСОП наблюдалось уменьшение распространенности полиневритичес- кого синдрома. Из полученных данных следует, что у 9 человек I группы и 6 пациентов II группы полностью исчезли клинические признаки полиневритического синдрома, в ост- атальных случаях уменьшилась распространенность чувствительных или двигательных поражений периферической нервной системы. У пациентов группы III не наблюдалось динамики в отношении полиневритического синдрома. Экстракорпоральная гемокоррек- ция применяется также с эффективностью при вторичных полиневропатиях различного генеза (метаболических, эндокринных, иммуноопосредованных и др.).

Таблица 2
Полиневритический синдром на фоне эфферентной терапии, количество пациентов/%

Полиневритический синдром (локализация)	I группа МТ+ПФ (и=34)		II группа МТ+ПО с КСОП (и=25)		III группа МТ (n=75)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Отсутствует	13/38,2	22/64,7*°l	10/40,0	16/64,0*°о	43/57,3	43/57,3л°
Наличие, в т. ч.: верхние конечности нижние конечности верхние и нижние конечности	21/61,8	12/35,3*°l	15/60,0	9/36,0*°о	32/42,7	32/42,7л°
	1/2,9	1/2,9	1/4,0	1/4,0	2/2,6	2/2,6
	8/23,6	4/11,8*°л	6/24,0	3/12,0*°о	8/10,6	8/10,6л°
	12/35,3	7/20,6*°л	8/32,0	5/20,0*°о	21/28,0	21/28,0л°

Поскольку повышение содержания в сыворотке ферментов является критерием диагностики и терапии при ИВМ, измерение уровня КК и ЛДГ проводилось в рамках данного исследования до и после лечения. В табл. 3 представлена динамика показателей КК и ЛДГ по группам пациентов. Достоверно значимое снижение КК и ЛДГ наблюдалось в обеих группах ЭТ, причем в процессе плазмафереза КК снижалась в 1,5 раза от исходных значений, а при плазмообмене с криосорбционной обработкой плазмы в 2,4 раза. Уровень ЛДГ снижался достоверно значимо в обеих группах, но большая динамика также при плазмообмене с КСОП. При медикаментозной терапии значимость различий показателей КК и ЛДГ до и после лечения не была достоверной.

Изучены варианты спонтанной активности - потенциалы фибрилляций, положительные острые волны и псевдомиотонические разряды. В наибольшем проценте (35,5 %) у пациентов ИВМ встречалось сочетание ПФ и ПОВ, только ПФ у 23,7 % и у небольшого числа больных ПМР (1,6 %), а все три варианта спонтанной активности - в 3,3 % случаев. Выраженная спонтанная активность соответствовала острому или подострому течению, а также выраженной тяжести заболевания. В процессе комплексной терапии установлено достоверное уменьшение степени выраженности спонтанной активности и сохранение единичных ПФ в фазе ремиссии.

Таблица 3 Уровни ферментов сыворотки на фоне эфферентной терапии (M±m), Ед/л						
Показатель сыворотки крови	I группа МТ+ПФ (и=34)		II группа МТ+ ПО с КСОП (и=25)		III группа МТ (и=30)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
КК	1056± 361	684± 305**	627± 259	253± 111**°	875± 276	586± 301°
ЛДГ	672± 140	615± 127**Л	733± 256	367± 132**°	723± 214	720± 208Л°

У всех пациентов обеих групп до начала лечения выявлялись полифазные и псев- дополифазные потенциалы действия двигательных единиц, что говорило о нарушении структуры двигательных единиц в связи с некрозом, атрофией и воспалительной инфильтрацией мышечных волокон. При активном воспалительном процессе регистрировалось резкое увеличение количества полифазных ПДЕ до 80-90 % по отношению ко всем ПДЕ. Процент полифазии и псевдополифазии был высоким при псевдомиастенической форме полимиозита и при дерматомиозите (форма Вагнера-Унферрихта), поскольку в данных вариантах ПМ мышечные атрофии и парезы более тяжелые. После лечения наблюдалась тенденция к снижению числа измененных ПДЕ, а у 2 (3,3 %) пациентов не регистрировалась поли- и псевдополифазия при повторном исследовании.

Длительность ПДЕ свидетельствовала о количестве и толщине мышечных волокон. У большинства больных 86,4 % (51) в группе эфферентной терапии и 82,3 % (25) из 30 пациентов группы медикаментозной терапии выявлялись ПДЕ сниженной длительности и уменьшение амплитуды ПДЕ. Регистрировалось уменьшение как длительности отдельных ПДЕ по различным мышцам, так и среднего ПДЕ. Наибольший процент (более 50-60 %) отклонения ПДЕ был характерен для псевдомиопатической, псевдомиастеничес- кой форм полимиозита и формы Вагнер-Унферрихта в остром периоде заболевания. После терапии одинаково во всех группах наблюдалась тенденция к увеличению длительности ПДЕ без статистически достоверной разницы по варианту терапии. Признаки восстановления проявлялись в следующей характеристике ЭМГ мышц: участки низкоамплитудных и сниженных ПДЕ чередовались с участками из умеренно увеличенных по амплитуде и длительности ПДЕ.

Иммунологическое исследование показало следующие исходные данные и динамику в процессе дифференцированной терапии. При анализе средних арифметических значений по клеточному составу крови исходный уровень лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов находился в пределах нормы за исключением повышения В-лимфоцитов (CD20+) и активности нейтрофильных гранулоцитов. Повышение числа антителпродуцирующих клеток (В-лимфоцитов) в сыворотке крови у пациентов с ДМ говорит об активации гуморального иммунного ответа, что ведет к увеличению количества иммуноглобулинов, направленных против антигена. Снижение до начала лечения наблюдалось в отношении естественных киллеров (CD16+), что может косвенно указывать на недостаток их при формировании клеточного иммунного ответа у пациентов с ИВМ.

Данные изучения гуморально-опосредованных механизмов иммунного ответа при ДМ и ПМ показывают, что после эфферентной терапии уровни иммуноглобулинов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов как при плазмаферезе, так и при плазмообмене с криосорбционной обработкой плазмы статистически достоверно снижались (табл. 4). При медикаментозном лечении статистически значимого снижения уровней иммуноглобулина А и М не выявлялось, а показатели иммуноглобулина G и циркулирующих иммунных комплексов после лечения остались повышенными. В группе сочетанного медикаментозного лечения и ПФ 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) уровня JgG составил (М-1,96m; М+1,96m) (14,1; 14,9) и (12,5; 13,7) до и после терапии соответственно. В группе медикаментозной терапии с ПО+КСОП с вероятностью 95 % уровень JgG до лечения был (14,47; 15,13) до терапии и (12,94; 13,8) после терапии. У пациентов группы медикаментозного лечения наблюдалось повышение уровня JgG в процессе терапии с 95 %-ным ДИ (14,11; 14,69) до и (15,52; 15,9) после лечения. Повышение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови является характерным неспецифическим маркером системных заболеваний соединительной ткани. Снижение уровней ЦИК в процессе терапии говорит о тенденции к уменьшению активности системного воспалительного процесса. Полученные результаты по гуморальным факторам позволяют сделать вывод, что эфферентная терапия в сочетании с медикаментозным лечением оказывает положительный эффект на показатели иммуноглобулин-опосредованного иммунного ответа при ДМи ПМ.

Таблица 4 Уровни иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов с ИВМ на фоне лечения (M±m)						
Иммунный показатель	I группа МТ+ПФ (и=34)		II группа МТ+ПО с КСОП (и=25)		III группа МТ (и=35)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
JgA (г/л)	1,75±0,04	1,69±0,03**л	1,84±0,04	1,74±0,04**°	1,81±0,03	1,79±0,01л
JgM (г/л)	1,13±0,02	1,10±0,01*	1,17±0,01	1,14±0,01*	1,19±0,02	1,21±0,02
JgG (г/л)	14,50±0,21	13,12±0,10**л	14,80±0,17	13,37±0,22**°	14,4±0,15	15,72±0,10**л°
ЦИК (Ед.)	95,12±6,58	56,91±4,67***л	90,51±5,99	48,80±4,73***°	87,9±4,61	92,14±0,71л°

Примечание. Здесь и в табл. 5 значимость различия показателей: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Выявлено, что во всех группах у больных ИВМ до терапии наблюдалась повышенная спонтанная и индуцированная продукция как провоспалительных (ФНО-а, ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) по сравнению с нормой. По исходным данным, статистически значимых различий в группах не было, что свидетельствует о двух важных фактах: активация CD8 Т-лимфоцитов и Тх 1, продуцирующих провоспалительные цитокины (ФНО-а, ИЛ-8) и обеспечивающих клеточный иммунный ответ на антиген; активация Тх2, продуцирующих противовоспалительный ИЛ-4, к функциям которого относится активация В-клеточного иммунитета, продукции антител и комплемент-зависимая гибель антигена.

Исследование цитокинов после проведенного лечения в изучаемых группах показало статистически достоверное снижение значений ФНО-а и ИЛ-4 (спонт. и инд.) при плазма- ферезе и плазмообмене с криосорбционной обработкой плазмы. В группе медикаментозной терапии снижение было статистически не достоверным. При эфферентной терапии наблюдалась нормализация уровня ИЛ-4 и ФНО-а при плазмообмене с криосорбционной обработкой плазмы. Сильная положительная корреляционная связь наблюдалась между ИЛ- 8 (инд.) и ИЛ-4 (инд.) до лечения (г=0,71; р=0,01; n=12) и умеренная корреляционная связь между ИЛ-8 (инд.) до терапии и ИЛ-4 (инд.) после терапии (г=0,65; р=0,02; n=12). Это указывает на то, что высокий уровень изучаемого провоспалительного цитокина до терапии соответствовал повышению продукции противовоспалительного цитокина после терапии. Данные исследования цитокинов представлены в табл. 5.

Таблица 5 Показатели продукции цитокинов у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями на фоне комплексной терапии (M±m), пг/мл						
Показатель цитокинов	I группа МТ+ПФ (и=5)		II группа МТ + ПО с КСОП (и=7)		III группа МТ (и=8)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
ФНО-а спон.	3484,0± 741,6	2622,0± 632,9*	2693,1± 651,3	1480,0± 292,7*°	3022,6± 481,8	2310,1± 358,5
ФНО- а инд.	3804,4± 727,9	1766,0± 280,2**Л	3601,2± 572,6	597,0± 39,9**°	3685,9± 430,7	3010,1± 206,3
ИЛ-4 спон.	6526,0± 1360,2	1354,0± 190,0**л	4405,7± 668,7	1190,0± 105,7*°	5289,1± 722,4	1458,3± 98,1
ИЛ-4 инд.	9404,0± 2400,1	2292,0± 539,9**Л	10675,7± 1925,1	3741,5± 566,2**°	10145,8± 1444,9	5640,5± 438,8
ИЛ-8 спон.	17300,0± 3834,1	-	8086,4± 3107,4	-	11925,4± 2678,7	-
ИЛ-8 инд.	12476,0± 4759,1	-	16455,7± 3109,7	-	14797,5± 2618,9	-

В настоящее время вопросы диагностики и лечения воспалительных миопатий остаются актуальными, привлекая внимание исследователей различных специальностей. Исследование ДМ и ПМ требует сотрудничества специалистов в области неврологии, ревматологии, гистологии, иммунологии, биохимии, патофизиологии и других направлений, поскольку поиск эффективных терапевтических воздействий невозможен без интегративного подхода. Применение критериев диагностики можно назвать основным этапом в исследовании пациентов с ДМ и ПМ, так как корректно поставленный диагноз позволяет выбрать наиболее оптимальную тактику ведения. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

Установлена целесообразность проведения диагностики ДМ и ПМ с использованием клинико-неврологического, биохимического, электронейромиографического, иммуноло- гического и гистоморфологического методов исследования.

Уточнены иммунопатологические аспекты механизма развития ДМ и ПМ: изменен клеточный иммунный ответ в виде нарушения соотношения Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, усилен гуморальный ответ в виде повышенной выработки антителпродуцирующих клеток (В-лимфоцитов) с высокой продукцией циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов А и G, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-а, интерлейкина-8) и противовоспалительного цитокина (интерлейкина-4). Степень активации гуморально-опосредованного иммунного ответа коррелирует с остротой клинических проявлений заболевания.

Комплексная медикаментозная и эфферентная терапия ДМ и ПМ позволила достигнуть лучшего клинико-лабораторного эффекта по сравнению с традиционной медикаментозной терапией.

Курс плазмообмена с криосорбционной обработкой плазмы показал более высокую эффективность у больных с ДМ и ПМ по сравнению с плазмаферезом, установленную на основании клинических, биохимических и иммунологических параметров оценки.

Summary

Alekseeva T.M., Zhulev N.M., Karptsova E.V., Saikova L.A. Diagnostic Criteria and Complex Therapy of Dermatomyositis and Polymyositis.

Data of diagnostic criteria and treatment of 134 patients with dermatomyositis and polymyositis are presented. Modern diagnostic criteria including clinico-neurological examination, biochemical data, electrophysiological, morphologic and immunologic investigations are applied. The comparative research of different therapy variants of idiopathic inflammatory myopathies applying medication and complex treatment together with efferent therapy are conducted. According to the results the most effective method was complex medication therapy with the application of plasma exchange with cryosorption plasma processing.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies, dermatomyositis, polymyositis, cytokines, B-lymphocytes, immunoglobulin, plasmapheresis, plasma exchange.

Литература

1. *Вест С. Дж.* Секреты ревматологии: Пер. с англ. М.; СПб., 1999. 768 с.
2. *Леманн-Хорн Ф., Лудольф А.* Лечение заболеваний нервной системы: Пер. с нем. / Под ред. О. С. Левина. М., 2005. С. 309-327.
3. *Dalakas M.C., Hohlfeld R.* Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet*. 2003. Vol. 36. P. 971-982.
4. *Ahlstrom G., Gunnarsson L. G., Leissner P., Sjoden P. O.* Epidemiology of neuromuscular deseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish country // *Neuroepidemiol*. 1993. № 12. P. 262-269.
5. *Сайкова Л. А., Алексеева Т. М.* Хронический полимиозит. СПб., 2000. 120 с.
6. *Dalakas M. C.* Inflammatory myopathies: recent advances in pathogenesis and therapy // *Neuromuscular diseases* / Ed. by R. Pourmand, Y. Harati. Philadelphia, 2001. P. 636-659.
7. *Dalakas M. C., Hohlfeld R.* Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9388). P. 1762-1763.
8. *Mastaglia F. L., Garlepp M. J., Phillips B. A., Zilko P. J.* Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects // *Muscle Nerve*. 2003. Vol. 27. P. 407-425.

9. *Choy E. M. H., Isenberg D. A.* Treatment of dermatomyositis and polymyositis // *Rheumatol.* 2002. Vol. 41. P. 7-13.
10. *Dalakas M. C.* Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies // *Semin. Neurol.* 2003. Vol. 23. N 2. P. 199-206.
11. *Костюченко А. Л.* Эфферентная терапия: в комплексном лечении внутренних болезней. СПб., 2003. С. 184-197.
12. *Dau P.* Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy // *Arch. Neurol.* 1981. Vol. 38. P. 544-552.
13. *Miller F. W., Leitman S. F., Cronin M. E.* Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis // *Neurol. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. N 21. P. 1380-1384.
14. *Leff R. L., Miller F. W., Hicks J.* The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and randomised prospective trial of immunosuppressive therapy // *Medicine (Baltimore).* 1993. Vol. 72. P. 225-235.
15. *Yonekawa M., Kawamura A., Kukita K.* Changes of plasma fibronectin in patients treated with cryofiltration for an extended period // *Ther. Apher.* 1999. Vol. 3. N 4. P. 338-341.
16. *Рабсон А., Ройт А., Делэз П.* Основы медицинской иммунологии. М., 2006. 319 с.
17. *Гидиков А. А.* Теоретические основы электромиографии: Биофизика и физиология двигательных единиц / Пер. с болг. Ю. Т. Шапкова; Под ред. Н. А. Рокотовой. Л., 1975. 181 с.
18. *Меньшиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М., 1987. 368 с.
19. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2003. 312 с.
20. *Лобзин В. С., Сайкова Л. А., Шиман А. Г.* Нервно-мышечные болезни. СПб., 1998. 216 с.
21. *Беляков Н. А., Гуревич К. Я., Гольдфарб Ю. С.* Подготовка и проведение эфферентных методов лечения: Метод. пособие для врачей. СПб., 1998. 84 с.
22. *Гендель Л. Л.* Использование экстракорпорально модифицированной аутоплазмы при лечении больных распространенными формам атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993. 23 с.

Статья принята к печати 21 марта 2007 г.

