

Лечение ювенильного дерматомиозита

Р.И.Маслиева, Г.А.Лыскина, Т.В.Рябова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Дана краткая справка об этиологии, патогенезе, клинике и течении ювенильного дерматомиозита по собственным данным и сведениям литературы. Представлены основные принципы терапии заболевания, критерии эффективности лечения. Описаны механизмы действия, схемы применения и побочные эффекты основных лекарственных средств: глюкокортикоидов, цитостатиков, а также методов симптоматического лечения. Приведены данные об исходах ювенильного дерматомиозита.

Ключевые слова: дети, дерматомиозит, ювенильный дерматомиозит, поражение кожи и мышц, кальциноз, лечение, глюкокортикоиды, метотрексат, иммуноглобулины для внутривенного введения

Treatment of juvenile dermatomyositis

R.I.Maslieva, G.A.Lyskina, T.V.Ryabova

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The authors present herein a brief outline of aetiology, pathogenesis, clinical course and patterns of juvenile dermatomyositis, based on own experience and literature review, also presenting the fundamental principles of treatment of the disease, as well as criteria for therapeutic efficiency. Described are mechanisms of action, dosage regimens and side effects of the main drugs used therein: glucocorticoids, cytostatics, as well as methods of symptomatic treatment. The data concerning the outcomes of juvenile dermatomyositis are presented.

Kew words: children, dermatomyositis, juvenile dermatomyositis, cutaneous and muscular lesions, calcinosis, treatment, glucocorticoids, metotrexate, immunoglobulins for intravenous administration

Ювенильный дерматомиозит – дерматомиозит у детей, начавшийся в возрасте до 16 лет. Хотя ювенильный дерматомиозит – сравнительно редкое заболевание (его частота составляет 3 новых случая на 1 млн детского населения в год и 5% от ревматических болезней у детей), в детском возрасте из первичных миопатий дерматомиозит встречается чаще всего [1]. Ювенильный дерматомиозит – системное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением поперечно-полосатых мышц и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожи – в виде эритемы и отека. По классификации ВОЗ, дерматомиозит/полимиозит отнесен к группе системных поражений соединительной ткани (шифр МКБ X – M33.0-M33.2).

Существует ряд отличий ювенильного дерматомиозита от дерматомиозита взрослых. Ювенильный дерматомиозит сопровождается распространенным васкулитом, выраженными миалгиями, более частым вовлечением внутренних органов и развитием кальциноза [2, 3]. Настоящее сообщение основано на анализе данных литературы и многолетнего опыта наблюдения больных с ювенильным дерматомиозитом в Клинике детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Для корреспонденции:

Лыскина Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Телефон: (095) 246-7337
E-mail: LASG 2000@mail.ru

Статья поступила 03.07.2003 г., принята к печати 21.10.2003 г.

Этиология дерматомиозита остается неизвестной. Однако аутоиммунный генез этого заболевания признается большинством авторов. Имеются данные о взаимосвязи заболевания с энтеровирусами (Коксаки, ECHO), токсоплазмой, HTLV-1, цитомегаловирусом, парвовирусом B19, вирусом гепатита В и ВИЧ-инфекцией, однако доказать причастность этих микроорганизмов к развитию дерматомиозита в многочисленных исследованиях не удалось [4, 5]. Предполагается возможная генетическая предрасположенность – выявлена высокая степень корреляции ювенильного дерматомиозита с антигеном HLA DQA1*0501 (59–100%) и TNF -308A-аллелем [5]. О влиянии факторов внешней среды на развитие заболевания свидетельствуют тенденция к сезонности (дерматомиозит чаще начинается в весенне-летний период), нарастание частоты дерматомиозита в южноевропейских странах по сравнению с северными [6].

В настоящее время получены новые данные о **патогенезе** дерматомиозита. Полагают, что ключевым звеном патогенеза является микроангиопатия с вовлечением капилляров эндомизия. В основе поражения сосудистой стенки лежит отложение в эндотелиальных клетках депозитов, состоящих из антител к неизвестному антигену и активированных компонентов системы комплемента C5b-9 в виде так называемого мембранатакующего комплекса. Отложение этих комплексов индуцирует некроз эндотелия, что приводит к потере капилляров, ишемии и деструкции мышечных волокон. Отложение мембранатакующего комплекса было выявлено на самых ранних стадиях болезни, оно предшествует изменениям в мышцах. Этот процесс регулируется цитокинами, продуцируемыми иммунокомпетентными и эндотелиальными клет-

Таблица 1 Частота клинических синдромов при ювенильном дерматомиозите (собственные данные)

Клинические синдромы	Частота, %
Поражение скелетных мышц, в том числе:	100
• поражение глоточных мышц	51,1
• поражение межреберных мышц	24,4
Характерные кожные изменения	100
Кальциноз	27,7
Поражение сердца	57,7
Поражение желудочно-кишечного тракта	83,1
Другие синдромы:	
• артриты/артралгии	44,4
• сухожильно-мышечные контрактуры	60
• диффузный альвеолит	17,7

ками, которые, в свою очередь, вызывают активацию Т-лимфоцитов и макрофагов и вторичное разрушение миофибрилл [7].

Клиника и течение. Ювенильный дерматомиозит чаще начинается подостро или остро. У большинства больных классическое сочетание поражения кожи и мышц становится очевидным в сроки от 1 до 6 мес. Хотя заболевание в большинстве случаев начинается с типичной клинической картины, диагноз часто ставится поздно, что приводит к несвоевременности терапии и, следовательно, к меньшей ее эффективности. Основными клиническими признаками ювенильного дерматомиозита являются характерные кожные изменения и мышечная слабость (табл. 1).

Классическими кожными проявлениями ювенильного дерматомиозита считаются *симптом Готтрона* и *гелиотропная сыпь* [1, 8]. Симптом Готтрона характеризуется появлением эритематозных и иногда шелушащихся кожных элементов, возвышающихся над поверхностью кожи разгибательных поверхностей межфаланговых, пястно-фаланговых, локтевых, коленных, голеностопных суставов (рис. 1, 2). Классическая гелиотропная сыпь представляет собой лиловые или эритематозные периорбитальные кожные высыпания на верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью (симптом «лиловых очков»), часто в сочетании с периорбитальным отеком (рис. 3). Наряду с упомянутыми кожными элементами при ювенильном дерматомиозите имеют место яркие проявления кожного васкулита, ливедо, некрозы (преимущественно над областью плечевого и тазового пояса).

Кардинальным симптомом *поражения скелетных мышц* является различной степени выраженности симметричная слабость проксимальных групп мышц конечностей и мышц туловища. Чаще всего поражаются мышцы плечевого и тазового пояса, сгибатели шеи и мышцы брюшного пресса. Нередко пациенты жалуются на мышечную боль, хотя слабость может и не сопровождаться болевым синдромом. Вовлечение межреберных мышц и диафрагмы может привести к дыхательной недостаточности, а глоточной мускулатуры – к дисфагии и дисфонии. Изменяется тембр голоса: ребенок начинает гнусавить, поперхиваться, возникают трудности при глотании твердой, а иногда и жидкой пищи, иногда можно наблюдать выливание жидкой пищи через нос.

Из внутренних органов при ювенильном дерматомиозите чаще всего поражается сердце, желудочно-кишечный тракт и легкие [1, 9]. Обычно наблюдается миокардит, хотя могут вовлекаться все три оболочки сердца. Основной причиной поражения желудочно-кишечного тракта является распространенный васкулит с развитием трофических расстройств, наруше-

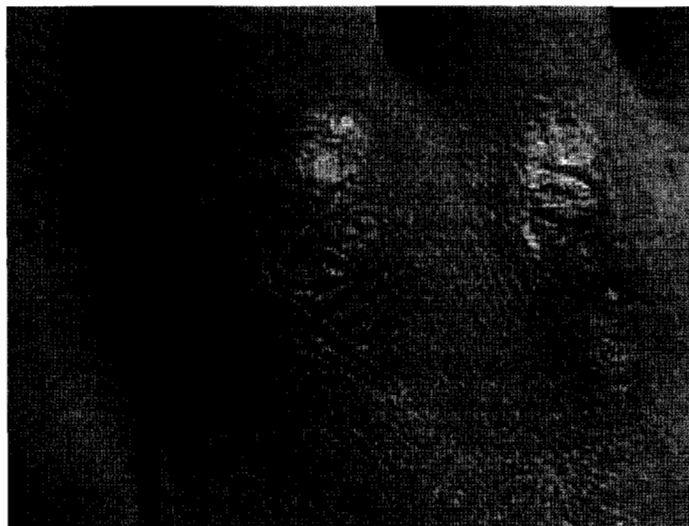


Рис 1 Симптом Готтрона (эритематозные узелки, возвышающиеся над кожей разгибательных поверхностей пястно-фаланговых суставов).

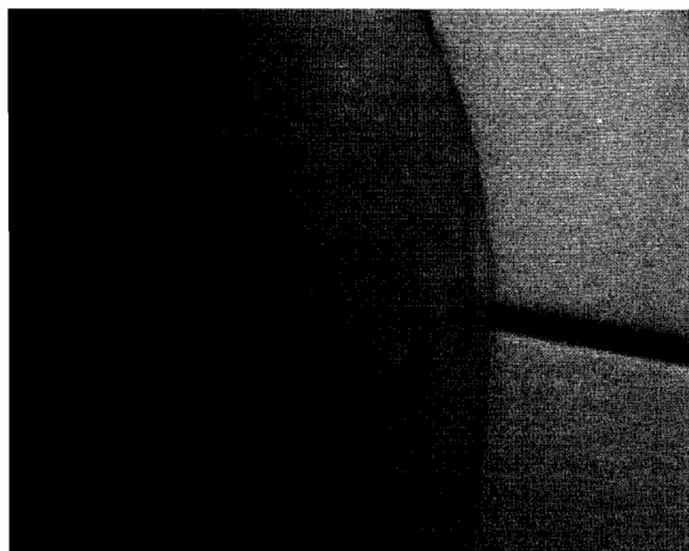


Рис 2 Эритема в области локтевого сустава.

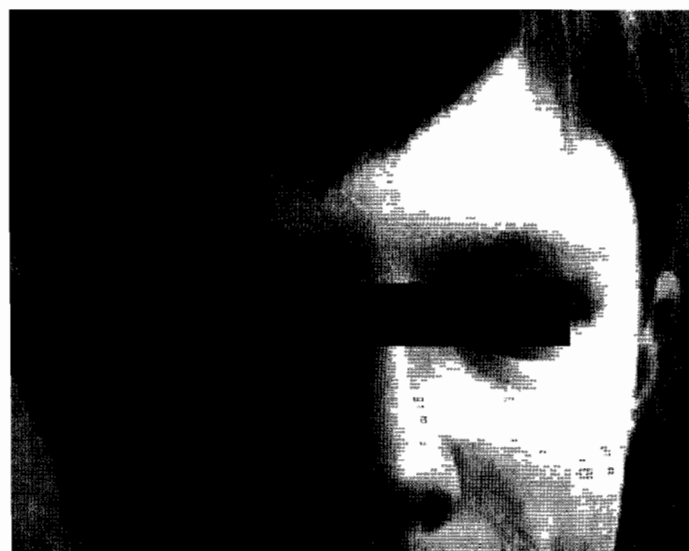


Рис. 3. Гелиотропная сыпь с параорбитальным отеком (симптом «лиловых очков»), сетчатое ливедо на щеках.



Рис. 4. Общая дистрофия как исход тяжелого ювенильного дерматомиозита.

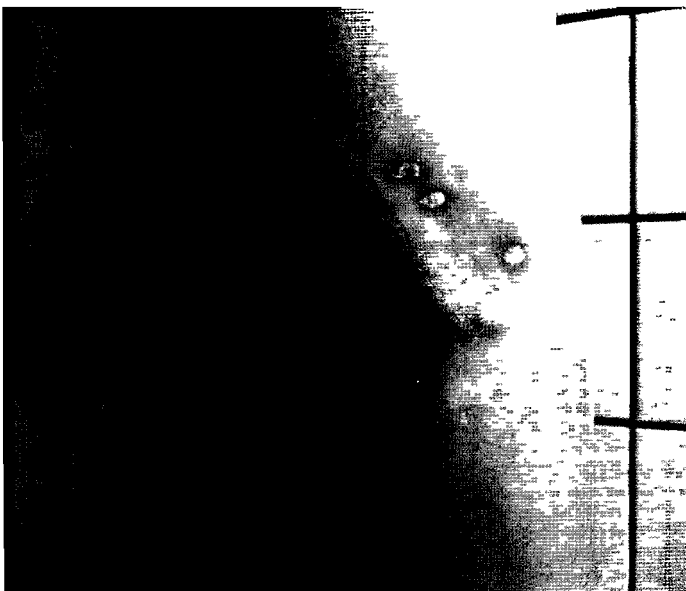


Рис. 5. Подкожные кальцинаты в области локтевого сустава с воспалительной реакцией окружающих тканей.

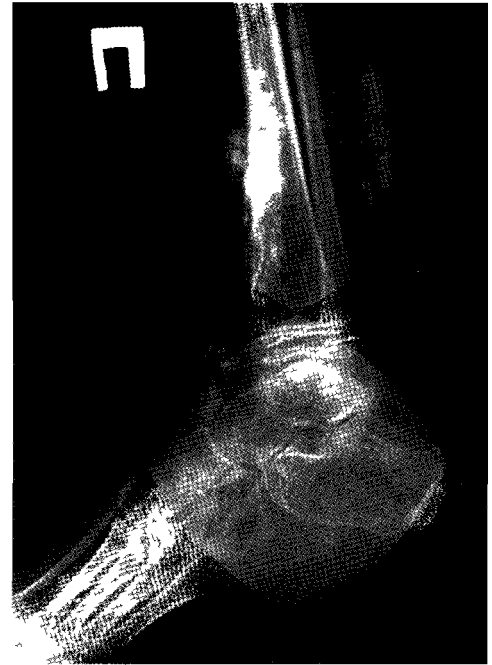


Рис. 6. Кальциноз мышц.

нием иннервации и поражением гладкой мускулатуры. Возможно развитие эзофагита, гастродуоденита, энтероколита, которые могут быть обусловлены как катаральным воспалением, так и эрозивно-язвенным процессом. Поражение респираторной системы обусловлено прежде всего вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности и глоточных мышц – с нарушением глотания с возможным развитием аспирационных пневмоний [9, 10]. В то же время существует группа больных, у которых имеет место поражение интерстиция легких различной степени выраженности.

К другим симптомам ювенильного дерматомиозита относятся артралгии/артриты, лихорадка, дистрофия, поражение слизистых оболочек, полиаденопатия, полисерозит (рис. 4). Формирование сухожильно-мышечных контрактур в суставах связано с поражением мышц – к этому проводят обездвиженность, болевой синдром, укорочение мышечных пучков в результате некроза миофибрилл [7]. Характерный для ювенильного дерматомиозита *кальциноз мягких тканей* возникает обычно позже – на 2–3-м году заболевания [10]. Отложение депозитов солей кальция в коже, подкожной жировой клетчатке, мышцах или межмышечных фасциях может быть локализованным или распространенным (рис. 5, 6).

Лабораторные и инструментальные данные. В активный период для данного заболевания характерно не столько повышение общевоспалительных (умеренное повышение СОЭ) и иммунологических показателей, сколько повышение в сыворотке крови уровня таких ферментов, как креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, трансаминазы, альдолаза [1]. При прогрессирующем поражении скелетной мускулатуры уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы может превышать норму в 10 раз и более. На электромиограмме при нормальной скорости проведения нервного импульса определяется миогенный характер изменений. В биоптатах мышц обнаруживают клеточную инфильтрацию между мышечными волокнами и вокруг мелких сосудов с преобладанием лимфо-

Таблица 2. Жизнеопасные проявления ювенильного дерматомиозита

Клинические проявления	Причина
Дыхательная недостаточность	Поражение дыхательной мускулатуры Интерстициальное поражение легких Аспирационная пневмония Пневмоторакс (разрыв субплевральных булл)
Недостаточность кровообращения	Кардит
Желудочно-кишечные кровотечения, перитонит	Эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта Перфорация по ходу желудочно-кишечного тракта
Сепсис	Генерализованный васкулит, нарушение микроциркуляции Длительная обездвиженность больного, трофические нарушения

цитов, участием макрофагов и плазматических клеток; некроз мышечных волокон [1, 8, 9].

При остром течении болезни, поздно начатой или неадекватно проводимой терапии могут развиваться *жизнеопасные проявления ювенильного дерматомиозита* (табл. 2).

Крайняя степень тяжести поражения поперечно-полосатых мышц, включая дыхательные, гортанные, глоточные, диафрагмальные и другие, с некротическим панмиозитом в основе обозначается как *миопатический криз* [11]. Развивается практически полная обездвиженность больного, миогенный бульбарный паралич, миогенный паралич дыхания (ограничение экскурсии грудной клетки до 0,2 см), что создает жизнеугрожающую ситуацию вследствие дыхательной недостаточности гиповентиляционного типа.

В целом, **течение** ювенильного дерматомиозита может быть острым (10,8% случаев), подострым (83% и первично-хроническим (6,2%). Острое течение характеризуется бурным началом (тяжелое состояние больного развивается за 3–6 нед) с высокой лихорадкой, ярким дерматитом, прогрессирующей мышечной слабостью, нарушением глотания и дыхания, болевым и отеком синдромом, висцеральными проявлениями. При подостром течении симптомы проявляются в течение 3–12 мес постепенно, температура субфебрильная, висцеральные поражения встречаются реже. При первично-хроническом течении характерно постепенное начало и медленное, на протяжении нескольких лет, прогрессирование симптомов в виде дерматита, гиперпигментации, гиперкератоза, атрофии и склероза мышц, суставных контрактур. Висцеральная патология минимальна, отмечается наивысшая частота кальциноза [9].

Лечение ювенильного дерматомиозита

Данные о патогенезе дерматомиозита, полученные в настоящее время, позволяют рассматривать направленность терапии этого заболевания как иммуносупрессию. Однако в связи с тем, что причина заболевания остается неустановленной и неизвестен антиген, против которого направлен иммунный ответ, эффекторные механизмы расшифрованы не до конца, лечение носит патогенетический характер. Большинство имеющихся методов лечения оказывает неселективное иммуносупрессивное действие [7, 12].

Цели терапии ювенильного дерматомиозита:

- подавление механизмов развития микроангиопатии и воспалительно-деструктивных процессов в мышечной ткани;

- профилактика (купирование) жизнеопасных системных проявлений;
- улучшение и восстановление мышечной силы;
- купирование кожных проявлений;
- профилактика кальциноза.

При проведении лечения существует необходимость учета критериев активности заболевания, эффективности лечения и ремиссии.

Критерии активности заболевания:

- выраженность мышечной слабости и миалгий;
- вовлечение дыхательной и глоточной мускулатуры;
- выраженность кожного васкулита (наличие изъязвлений кожи);
- вовлечение суставов и внутренних органов;
- выраженность общих симптомов (лихорадка, дистрофия);
- уровень повышения ферментов мышечного распада.

Критерии эффективности лечения:

- нарастание мышечной силы;
- купирование (уменьшение) жизнеопасных проявлений ювенильного дерматомиозита;
- снижение активности ферментов мышечного распада;
- улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата и повышение качества жизни пациента.

Однако большинство авторов сходятся в том, что изолированное снижение активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и других ферментов при отсутствии нарастания мышечной силы не может быть самостоятельным критерием улучшения, так как оно обычно наступает раньше, чем удастся купировать островоспалительный процесс в мышцах [3, 7]. Не следует ориентироваться и на кожные проявления ювенильного дерматомиозита, так как они носят более торпидный характер.

Критерии клинико-лабораторной ремиссии:

- полное отсутствие мышечной слабости (за исключением тех случаев, когда она обусловлена дистрофическими изменениями в мышцах);
- купирование дерматита;
- отсутствие суставного синдрома и воспалительного процесса во внутренних органах;
- нормальный уровень ферментов мышечного распада в сыворотке крови на протяжении как минимум 3 мес.

Постнекротические кожные рубчики, телеангиэктазии на веках, стойкие сухожильно-мышечные контрактуры, приводящие к инвалидизации больного, кальциноз мягких тканей, дистрофические изменения паренхиматозных органов относятся к остаточным проявлениям болезни и могут сохраняться в периоде ремиссии. Существует понятие медикаментозной ремиссии, когда отсутствие симптомов наблюдается на фоне терапии. О полной ремиссии можно говорить только после отмены базисных лекарственных препаратов.

Основным методом лечения (базисная терапия) является использование глюкокортикоидов. При необходимости усиления терапии используют иммуносупрессивные средства.

Глюкокортикостероиды

На сегодняшний день адекватное лечение ювенильного дерматомиозита невозможно без системного применения глюкокортикоидов. Как и при других ревматических заболеваниях, их применяют *per os* и внутривенно (в виде пульс-тера-

пии). Как только диагноз установлен, следует незамедлительно начинать лечение глюкокортикоидами перорально в сочетании с другими методами в зависимости от активности процесса. Чем раньше начато лечение, тем более вероятно, что оно будет эффективным.

Считается, что основным механизмом действия глюкокортикоидов при ювенильном дерматомиозите является ингибирование активации и миграции лимфоцитов и макрофагов в зону воспаления и блокада синтеза цитокинов, особенно интерлейкино 1 и 2 и фактора некроза опухолей, секретируемых активированными макрофагами и Т-клетками [7, 13].

Применяют глюкокортикоиды короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон). Большинство авторов полагают, что минимальная эффективная суточная доза составляет 1 мг/кг из расчета на преднизолон [1, 3, 7, 10, 12–18]. Максимальную дозу назначают сроком на 6–8 нед, после чего, при хорошем ответе на лечение, начинают ее снижение.

Суточную дозу изначально назначают в несколько приемов (в первой половине дня) с постепенным переходом на однократный прием всей суточной дозы в утренние часы. Нежелательно переносить прием глюкокортикоидов на вечер, так как это приводит к подавлению вечерней секреции адренокортикотропина и, соответственно, утреннего выброса эндогенного кортизола. Утренний эндогенный кортизол конкурентно снижает метаболизм назначаемого преднизолона, что приводит к повышению концентрации несвязанного (активного) преднизолона в плазме и большей его эффективности [7].

Обычно первый клинический эффект от терапии глюкокортикоидов наблюдается уже в течение первых недель лечения, однако в некоторых случаях не удается добиться улучшения состояния больного в течение 2 нед и более. При полной неэффективности глюкокортикоидов на протяжении 3–4 нед и недостаточной эффективности в течение нескольких месяцев следует рассматривать течение заболевания как стероидрезистентное. Многие авторы рекомендуют в таких случаях увеличивать дозу глюкокортикоидов до максимально переносимой для длительного приема (2 мг/кг) [3, 13, 14, 16], однако опыт нашего отделения показывает, что не следует повышать дозу более 1,3–1,5 мг/кг, предпочтительнее использовать дополнительные методы лечения при сохранении дозы 1 мг/кг.

Существует общий принцип снижения дозы глюкокортикоидов: чем меньше доза, тем медленнее следует ее снижать. Факторами, влияющими на темпы снижения дозы, являются общая доза глюкокортикоидов, тяжесть и активность процесса, ответ на терапию, использование в лечении дополнительных методов (пульс-терапии глюкокортикоидами, цитостатиков, экстракорпоральных процедур).

Некоторые зарубежные авторы рекомендуют достаточно быстрое снижение дозы (максимальная доза в течение 2–4 нед или до нормализации активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, затем снижение на $\frac{1}{4}$ от настоящей дозы или на 5 мг каждые 3–4 нед до поддерживающей дозы 10–15 мг; общая длительность лечения глюкокортикоидами за рубежом составляет в среднем 1–2 года) [3, 7, 16, 17]. В случае обострения дозу глюкокортикоидов вновь повышают до максимальной на 3–4 нед, с последующим снижением до поддерживающей. Однако мы придерживаемся мнения, что снижение дозы глюкокортикоидов должно быть более медленным.

Практика показывает, что крайне неблагоприятно на течение заболевания сказывается схема лечения в виде так называемых «качелей» – быстрое снижение дозы и/или отмена глюкокортикоидов с дальнейшим повышением дозы (или назначением вновь) при ухудшении состояния пациента. В таких случаях каждое последующее назначение/увеличение дозы глюкокортикоидов оказывается менее эффективным и не предотвращает таких проявлений заболевания, как тяжелая дистрофия, фиброз мышц, кальциноз, контрактуры, зато значительно усугубляет медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Поэтому не следует спешить со снижением дозы глюкокортикоидов даже при хорошем ответе на лечение и быстрое достижение клинико-лабораторной ремиссии.

В нашем отделении применяется следующая схема снижения дозы глюкокортикоидов: первые 2,5–5 мг снижают по 1,25 мг раз в 7–10 дней, затем по 1,25 мг раз в 2–4 нед до поддерживающей дозы, которая через 6 мес должна составлять не менее 0,5 мг/кг, а через 12 мес – не менее 0,25 мг/кг. В среднем полное восстановление мышечной силы наблюдается не ранее чем через 4–6 мес от начала терапии, кожные проявления более торпидны и могут сохраняться в течение нескольких лет. Мы рекомендуем прием гормонов в поддерживающей дозе в течение 3–5 лет и более, что особенно эффективно продлевает ремиссию и предупреждает рецидивы [10].

Рекомендуемая многими авторами альтернирующая терапия, при которой доза глюкокортикоидов достаточно быстро снижается в каждый второй день приема, а в первый остается высокой, по опыту нашего отделения, также не зарекомендовала себя как эффективная при ювенильном дерматомиозите [3, 7, 13].

При наличии стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение нескольких лет можно ставить вопрос о полной отмене глюкокортикоидов. Однако при этом требуется максимальная осторожность с учетом всех возможных провоцирующих обострение факторов. Нежелательны отмена или снижение дозы в период становления менструального цикла, при смене климатических зон, во время респираторных и других заболеваний [10].

Помимо системной пероральной терапии глюкокортикоидами, используют и пульс-терапию, которая оказывается эффективной при остром и подостром течении заболевания, высокой активности процесса [1, 17, 19–21]. Применяют метилпреднизолон в дозе 10–15 мг/кг от 2 до 5 процедур, что позволяет добиться быстрого улучшения состояния пациента и быстрее снижать дозу пероральных глюкокортикоидов в дальнейшем. Пульс-терапия хорошо зарекомендовала себя и в случае нетяжелых обострений ювенильного дерматомиозита, позволяя избежать повышения дозы преднизолона *per os*. За рубежом рекомендуются более высокие дозы глюкокортикоидов для пульс-терапии (20–30 мг/кг), однако наш опыт показывает, что доза 12–15 мг/кг достаточно эффективна, но позволяет снизить выраженность тяжелых побочных проявлений пульс-терапии [1]. Некоторые зарубежные авторы предлагают использовать пульс-терапию глюкокортикоидами в виде монотерапии для купирования остроты процесса с последующим переходом на пероральный прием. Однако большинство исследователей придерживаются мнения, что в основе лечения сразу должен лежать пероральный прием глюкокортикоидов. Такой практики придерживаемся и мы.

Пульс-терапию используют также в программе так называемой *синхронной терапии*, заключающейся в сочетании дискретного плазмафереза с пульс-терапией глюкокортикоидами и иногда цитостатиками. Обычно проводят 4–5 процедур плазмафереза через день, удаляя в среднем $\frac{1}{5}$ от объема циркулирующей плазмы, пульс-терапию проводят в тот же день через 6 ч после каждой процедуры плазмафереза. Хотя, по данным литературы, немногие авторы признают эффективность экстракорпоральных методов лечения при дермато-, полимиозите взрослых и ювенильном дерматомиозите, наш опыт показывает, что метод высокоэффективен при остром течении, высокой активности процесса, при стероид-резистентном варианте болезни (особенно при повторном назначении глюкокортикоидов), он позволяет быстрее активизировать больных, в дальнейшем быстрее снижать дозу глюкокортикоидов и в 2 раза снижает частоту формирования кальциноза (собственные данные) [7, 15, 17, 22, 23].

Побочные проявления глюкокортикоидов. При ювенильном дерматомиозите побочные эффекты глюкокортикоидов усугубляются особенностями самого заболевания, такими, как обездвиженность, нарушение кровообращения и дыхания. При этом заболевании чаще, чем при других системных заболеваниях соединительной ткани, при которых применяют данные препараты, развиваются инфекционные осложнения, более выражен остеопороз, чаще встречаются переломы, задержка роста, быстрее развивается дистрофия миокарда [24]. Поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта вследствие терапии глюкокортикоидами также следует скорее ожидать у пациентов с выраженным васкулитом и вовлечением желудочно-кишечного тракта в патологический процесс. К другим осложнениям терапии глюкокортикоидами относятся ожирение, нарушение липидного обмена, жировая дистрофия печени и поджелудочной железы, гипертрихоз, акне, артериальная гипертензия, задне-капсулярная катаракта, глаукома.

Иммуносупрессанты, иммуномодуляторы

При высокой активности процесса, недостаточном ответе на терапию глюкокортикоидами, при потенциально неблагоприятном варианте ювенильного дерматомиозита (например, с поражением легких), необходимости более форсированного снижения дозы глюкокортикоидов (тяжелые проявления синдрома Иценко–Кушинга, резко негативное отношение ребенка или родителей к лечению глюкокортикоидами с угрозой самостоятельной их отмены), а также при рецидивирующем течении используют *цитостатики*. Существуют разные мнения о том, всегда ли следует назначать цитостатики при ювенильном дерматомиозите. Многие исследователи считают, что при отсутствии вышеперечисленных специальных показаний необходимо ограничиться монотерапией глюкокортикоидами [7, 15–17]. Такой практики придерживаемся и мы. Однако другие авторы рекомендуют использовать цитостатики сразу после начала лечения дерматомиозита, учитывая их «стероидсберегающий» эффект, то есть возможность более быстрого снижения дозы глюкокортикоидов и снижения риска развития их тяжелых побочных эффектов [18].

В контролируемых исследованиях не удалось доказать преимущества какого-либо цитостатика перед другими при дерматомиозитах, однако многие авторы отдают предпочте-

ние антиметаболиту фолиевой кислоты метотрексату, который применяется и в нашем отделении. Во многих руководствах по лечению воспалительных миопатий метотрексат обозначен как препарат выбора из так называемых «средств второго ряда» в связи с его оптимальным соотношением эффективности/токсичность [1, 16, 17]. Метотрексат относится к антипролиферативным средствам, однако предполагается, что полное ингибирование дегидрофолатредуктазы, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз препарата (100–1000 мг/м²) и имеет важное значение лишь при лечении онкологических больных. Напротив, при использовании низких доз метотрексата, фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, что ведет к избыточному накоплению аденозина. Последний, в свою очередь, обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции.

В целом, эти данные позволяют рассматривать метотрексат, по крайней мере при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как представитель нового класса нестероидных противовоспалительных препаратов, противовоспалительный эффект которого связан со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления. Предполагают, что на фоне лечения низкими дозами метотрексата наблюдается переключение синтеза цитокинов с *Th1* (интерлейкин-2, гамма-интерферон) на *Th2* тип (интерлейкин-10), что и позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата. Показано, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию *Fas*-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимый антагонист интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей-75Р) и ингибирование синтеза интерлейкина-1b [25].

Большинство исследователей указывают на возможность более быстрого снижения дозы глюкокортикоидов при применении метотрексата. Существуют также данные о том, что кожные проявления дерматомиозита хорошо поддаются терапии метотрексатом [15].

Метотрексат назначают 1 раз в неделю, поскольку более частый прием препарата ассоциируется с развитием острых и хронических токсических реакций. В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема больших доз препарата рекомендуется назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы [25]. Мы применяем метотрексат в дозах 7,5–10 мг на 1 м² поверхности тела в неделю *per os* в течение 1–2 лет, за рубежом используют и более высокие дозы – 0,4–1,0 мг/кг в неделю парентерально (подкожно) [1]. Эффект оценивают через 4–8 нед.

Побочные проявления метотрексата. Чаще наблюдаются стоматит, диспепсические явления, лейко- и тромбоцитопения, гепато- и ренотоксичность, пневмонит, инфекции [7]. В связи с угрозой развития токсического гепатита при назначении метотрексата необходимо проводить регулярный мониторинг уровня печеночных ферментов. Снижению токсичности метотрексата способствует назначение фолиевой кислоты через 24 ч после приема препарата в средней дозе 5 мг. Основным противопоказанием к назначению метотрексата является наличие сопутствующей инфекции.

Применяют также азатиоприн в дозе 1,5–3 мг/кг (необходимо помнить, что его эффект развивается в среднем через 6 мес), циклофосфамид *per os* или в виде интермиттирующей пульс-терапии. Циклофосфамид хорошо зарекомендовал себя при интерстициальном поражении легких при ювенильном дерматомиозите.

В последние годы за рубежом, а при дерматомиозите взрослых и в нашей стране широко используется циклоспорин А в средних дозах 3–5 мг/кг в сутки с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 2–2,5 мг/кг в сутки [7, 15, 17, 26]. Особенно эффективным этот препарат считают при интерстициальном поражении легких при дерматомиозите и ювенильном дерматомиозите. Не имея собственного опыта применения циклоспорина А, мы считаем возможным его использование у тяжелых больных, рефрактерных к глюкокортикоидам и цитостатикам. При назначении циклоспорина А необходим регулярный контроль функции почек.

Антималарийные препараты (делагил, плаквенил) не имеют самостоятельного значения при ювенильном дерматомиозите. В некоторых случаях их используют для поддержания ремиссии заболевания на фоне низкой поддерживающей дозы глюкокортикоидов, особенно при торпидном кожном синдроме.

Появились единичные сообщения о возможности использования у больных с дерматомиозитом биологических препаратов (ингибиторы фактора некроза опухолей-альфа) и новых, более селективных иммуносупрессантов (микофенолат мотефил, FK-506, сиролимус). При ювенильном дерматомиозите такие исследования практически не проводились.

Иммуноглобулины для внутривенного введения

Нельзя не упомянуть о роли внутривенных иммуноглобулинов в лечении ювенильного дерматомиозита. Это единственные препараты, эффективность которых при дерматомиозите взрослых была доказана в контролируемых исследованиях. По данным зарубежных авторов, регулярное использование внутривенных иммуноглобулинов в дозах 1–2 мг/кг в месяц в течение 6–12 мес дает иммуносупрессивный эффект, подавляя активность заболевания, что было показано в контролируемых исследованиях [26, 27]. Основными механизмами действия внутривенных иммуноглобулинов считаются ингибирование провоспалительных цитокинов, блокирование отложения компонентов системы комплемента, конкурентное связывание с Fc-рецепторами макрофагов, В-лимфоцитов и антигенов-мишеней, конкуренция за распознавание антигенов сенсibilизированными Т-клетками [7].

В нашем отделении внутривенные иммуноглобулины используют в качестве эффективной противoinфекционной терапии у больных с бактериальными осложнениями в виде однократного курса из расчета 200–400 мг на 1 кг массы на курс. По нашим наблюдениям, внутривенное переливание иммуноглобулинов в остром периоде заболевания нередко приводит к усилению мышечной деструкции с повышением уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и трансаминаз.

Симптоматическая терапия

При выраженном васкулите проводится антикоагулянтная и антиагрегантная терапия (гепарин, вазопростан, аспирин, курантил). Все больные должны регулярно получать препара-

ты, улучшающие микроциркуляцию (трентал, сермион и др.), курсами по 3–4 нед с перерывом 7–10 дней.

Профилактика и лечение кальциноза

Кальциноз при ювенильном дерматомиозите является следствием выраженного некротического поражения мышц и активного васкулита. Он формируется, как правило, у неправильно или поздно леченных больных. Поэтому эффективной профилактикой кальциноза является своевременность и адекватность терапии, что, по сведениям литературы и нашим данным, позволяет снизить его частоту в 2 раза. При сформировавшемся кальцинозе (а также для его профилактики) применяют препарат из группы бифосфонатов – Ксидифон (этидронат). К сожалению, распространенный кальциноз практически не поддается коррекции, однако мелкие единичные кальцинаты могут уменьшиться или даже полностью рассосаться. В последнее время в литературе появились единичные сообщения об эффективности при кальцинозе пробенецида, дилтиазема и других лекарственных средств.

Лечение побочных эффектов лекарственной терапии и профилактика ее осложнений

Необходимо своевременное подключение препаратов, предотвращающих развитие тяжелых побочных эффектов глюкокортикоидов: противоостеопоретических (кальцитонин, препараты кальция с витамином D₃), антацидов, препаратов калия и магния. Также большое значение придается ранней активизации больных для предотвращения развития контрактур и тяжелого остеопороза.

В периоде ремиссии показана реабилитационная терапия в специальных санаториях (лечебная физкультура, массаж, сернистые, радоновые, рапные ванны), которая при наличии инвалидизирующих последствий заболевания должна носить упорный характер [10].

В последнее время появились данные швейцарских авторов о возможности оперативной коррекции тяжелых инвалидизирующих последствий ювенильного дерматомиозита. Нескольким больным, на протяжении многих лет прикованным к инвалидному креслу, удалось вернуть возможность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя [28].

Исходы ювенильного дерматомиозита

Прогноз при ювенильном дерматомиозите находится в прямой зависимости от лечения. У нелеченых или неадекватно леченных больных отмечаются больший процент летальных исходов, развитие кальциноза и инвалидности.

По данным Л.А.Исаевой, М.А.Жвания (1975), наблюдавших 118 больных, неактивная фаза заболевания или состояние клинко-лабораторной ремиссии достигнуты у 59,3% больных, из них у 21,4% имелось резкое ограничение функционального состояния опорно-двигательного аппарата за счет распространенного кальциноза, диффузной мышечной гипотрофии, выраженных сухожильно-мышечных контрактур, у 32,9% – наблюдалась функциональная недостаточность 1–2-й степени, а у 45,7% – отмечались хорошие показатели функционального состояния опорно-двигательного аппарата. В целом, глубокая инвалидность была отмечена у 16,9% детей, обычно она развивалась от 2,5 до 4 лет после начала за-

болевания, чаще при непрерывном рецидивировании как острого или подострого варианта течения, так и при первично-хроническом варианте. Активность заболевания более 5 лет наблюдалась у 29,7% больных. Летальность в данном исследовании составила 11% [9].

В настоящее время благодаря более ранней диагностике и адекватному лечению прогноз заболевания значительно улучшился. В исследовании была прослежена судьба 65 пациентов в Канаде, продолжительность катамнеза составила в среднем 7 лет [5]. У 47 пациентов не было выявлено функциональных нарушений, или они были минимальными. Функциональная недостаточность средней и тяжелой степени наблюдалась только у 5 (7,7%) пациентов. Но в этой группе не выявлено корреляции между хорошим функциональным исходом, ранней диагностикой и своевременным началом терапии. Исследовались особенности роста пациентов: 15,4% имели задержку роста больше чем на 2 SD, 31% – больше 1 SD. Выявлена связь между хроническим течением заболевания и задержкой роста. Но пол, возраст и лечение не оказывали влияния на рост. Развитие кальциноза отмечено у 34% пациентов, в среднем спустя 3,4 года после дебюта заболевания. Пульс-терапия глюкокортикоидами не предотвращала развитие кальциноза в данном исследовании. Что касается социальной адаптации, то заболевание не влияло на процесс получения образования или работу ни у одного больного.

Несмотря на хороший в целом функциональный исход, нередко на протяжении многих лет сохранялись симптомы активного дерматомиозита: у 23% пациентов сохранялась слабость, у 40% – кожные проявления. Лишь один больной был прикован к инвалидной коляске из-за выраженной мышечной слабости. 35,4% пациентов продолжали получать медикаментозную терапию (метотрексат, плаквенил, циклоспорин, преднизон). Смертность в данном исследовании составила 1,5% (1 больной), причиной смерти стала острая сердечная недостаточность. У 3 пациентов развился инсулинзависимый сахарный диабет. При катамнестическом наблюдении у 2 пациентов были диагностированы другие ревматические заболевания: склеродермия – у 1 и перекрестный ревматический синдром – у 1. В обоих случаях к моменту дебюта нового заболевания дерматомиозит находился в стадии ремиссии [29].

По собственным данным, благодаря использованию новых технологий и схем лечения заболевания и его осложнений в последние десятилетия у $\frac{1}{3}$ больных, перенесших острый или подострый ювенильный дерматомиозит, можно констатировать факт выздоровления и еще у $\frac{1}{4}$ больных – говорить о длительной ремиссии.

Наши исследования показали возможность снижения частоты инвалидизирующего кальциноза при проведении ранней адекватной терапии. Также снижению инвалидизации детей с ювенильным дерматомиозитом способствует проведение индивидуальной реабилитационной терапии (лечебная физкультура, санаторно-курортное лечение).

Литература

- 1 Rennebohm R. Juvenile Dermatomyositis. *Pediatr Ann* 2002, 31(7) 426–33
- 2 Беляева И Б. Дерматомиозит. Клиническая ревматология. Под ред. В И Мазурова. СПб. Фолиант 2001, 251–71
- 3 Kissel J T. Misunderstandings, misperceptions, and mistakes in the management of the inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2002, 041–052
- 4 Keysser G. virale infektionen als potenzielle auslöser rheumatischer erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2002, 121–6.
- 5 Pachman L M. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2002 Aug, 28(3)
- 6 Hengstman G J D., van Venrooij W J., Vencovskij J., et al. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 141–2.
- 7 Dalakas M C. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2003, 199–206
- 8 Spenser R.T. Воспалительные заболевания мышечной ткани. Вест С Дж. Секреты ревматологии. Пер. с англ. М.-СПб. БИНОМ 1999, 207–13
- 9 Исаева Л А., Жвания М А. Дерматомиозит у детей. М. Медицина 1978
- 10 Рябова Т В. Дерматомиозит. Детская ревматология. Под ред. А А Баранова. М. Медицина 2002, 179–209
- 11 Карташева В.И. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. М., 1995, 161–6
- 12 Mastaglia F L. Treatment of autoimmune inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2000, 13: 507–9
- 13 Насонов Е Л., Чичасова Н В., Ковалев В Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998.
- 14 Насонов Е.Л., Штутман В З., Саложин К В., Гусева Н Г. Терапия идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая фармакология и терапия 1995, 4(2): 57–63
- 15 Choy E H., Isenberg D.A. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatol* 2002, 41: 7–13
- 16 Koler R A., Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Phys* 2001, 64: 1565–72.
- 17 Catoggio L J. Inflammatory muscle disease. management. *Klippel J H., Dieppe P A. Rheumatol* 2(Section 7) 15: 1–15 6
- 18 Trauteller K. Entzündliche myopathien. *Psychoneuro* 2003, 104–7
- 19 Huang J L. Long-term prognosis of patients with juvenile dermatomyositis initially treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999 Sep-Oct, 17(5): 621–4.
- 20 Соловьев С К. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда (пульс-терапия). М.: Мик 1999.
- 21 Bolosiu H D., Man L., Rednic S. The effect of methylprednisolone pulse therapy in polymyositis/dermatomyositis. *Adv Exp Med Biol* 1999, 455:349–57
- 22 Донов Г И. Прерывистый плазмаферез в комплексной терапии у детей с дерматомиозитом. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. М., 1993
- 23 Лыскина Г.А., Рябова Т В., Маслиева Р И., Рабиева Г М. Течение дерматомиозита у детей. Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической медицины». М., 2003.
- 24 Лыскина Г А., Шарова А А., Рябова Т В. Глюкокортикостероидные гормоны в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001, (1): 49–54.
- 25 Насонов Е Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал 2000, 8(9).
- 26 Danieli M G., Malscangi G., Palmieri C., et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 37–41.
- 27 Dalakas M C., Illa I., Dambrosia J M., et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993, 329: 1993–2000
- 28 Correll J., Hafner R. Chirurgisch-orthopädische Interventionsmöglichkeiten bei juveniler Dermatomyositis und linearer zirkumskripten Sklerodermie. *Akt Rheumatol* 2002; 221–6.
- 29 Ramanan A.V., Feldman B M. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheum* 2002; 14: 658–62