

Практические подходы к лечению полимиозита

Е.Ю. Мененкова¹, Ю.А. Капитонова¹,
В.И. Соколова²

¹НУЗ Центральная клиническая больница № 1,
ОАО «Российские железные дороги», Москва

²Кафедра клинической фармакологии
и терапии Российской медицинской академии
последипломного образования, Москва

Полимиозит (ПМ) – аутоиммунное заболевание, патоморфологическим субстратом которого являются поперечно-полосатая мускулатура, с системным поражением центральной и периферической нервной системы, полиморфной висцеральной патологией [2, 3]. Частота заболеваемости полимиозитом составляет 0,5–0,8 на 100 тыс населения. Подвержены болезни популяции всех возрастов, но пик заболеваемости приходится на 5–15 и 40–60 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще. Несмотря на 150-летнюю историю изучения ПМ, до настоящего времени не выявлено пусковых механизмов заболевания, не существует ни единых схем лечения, ни специфических маркеров прогнозирования и оценки проводимой терапии.

Целью настоящей работы была разработка подходов к лечению больных ПМ с высокой степенью активности процесса, проявляющейся тяжёлыми двигательными нарушениями.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 9 пациентов женского пола больных полимиозитом в возрасте от 21 до 56 лет, средний возраст составил $40 \pm 9,6$ лет. Диагноз был установлен на основании:

- Мышечного синдрома: снижение силы мышц было оценено и записано по 6-балльной шкале: 5 – отсутствие слабости и утомляемости мышц; 4 – лёгкое снижение мышечной силы; 3 – способность при выполнении определённого движения преодолевать достаточное сопротивление обследующего; 2 – способность преодолеть не только тяжесть конечности, но и лёгкое сопротивление исследующего; 1 – наличие минимальных движений, но нет активного сопротивления; 0 – полное отсутствие активных движений. Кроме того, больные были обследованы на наличие мышечных атрофий, гипотонии, снижения сухожильных рефлексов.
- Гистологических признаков поражения мышц (потеря поперечной исчерченности, некроз, дегенерация, лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация, атрофия, фиброз).
- Изменения электромиограммы потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Электромиографическое исследование (ЭМГ) ПДЕ проводилось на компьютерном электромиографе «Каунтерпойнт» производства Дании. Анализ подвергались параметры не менее 20 потенциалов, зарегистрированных в разных точках активной зоны мышц:
 - 1) исследование средней длительности ПДЕ, которая отражает площадь, на которой расположены мышечные волокна данной двига-

тельной единицы (ДЕ) в мышце и количество волокон, иннервируемых одним мотонейроном [2];

- 2) исследование средней амплитуды ПДЕ (в мкВ);
 - изучение формы ПДЕ, отражающей структуру ДЕ – анализ количества фаз и/или турнов в потенциале (в процентах);

- 3) исследование спонтанной активности мышечных волокон (потенциалы фибрилляций – ПФ и положительные острые волны – ПОВ), позволяющее судить о степени полноценности нервных влияний на мышечные волокна (количество);

- 4) исследование спонтанной активности двигательных единиц (потенциалы фасцикуляций – ПФЦ) – количество.

- Повышения уровня ферментов (креатинфосфокиназы (КФК) и аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в анализе крови на 50 % и более.

Всем пациентам была проведена пульс-терапия кортикостероидами (КС) (метипред или преднизолон) внутривенно капельно из расчёта 10–15 мг на 1 кг массы тела больного в течение трёх дней, с последующим назначением преднизолона перорально в дозе 1 мг/кг/сут через день.

Эффективность проводимой терапии оценивалась через 10 дней после окончания пульс-терапии на основании динамики неврологического статуса, динамики показателей КФК, уменьшения или исчезновения электромиографических признаков воспалительного процесса в мышцах (потенциалов фибрилляций и положительных острых волн), снижения выраженности спонтанной активности и увеличения параметров ПДЕ.

Результаты

В нашем исследовании длительность заболевания ПМ составила $6,28 \pm 1$ мес. До начала лечения все пациенты предъявляли жалобы на боли в проксимальных мышцах конечностей, возникающие при движении и в покое, при пальпации, слабость в проксимальных мышцах плечевого и тазового поясов, похудание за время болезни на $5,12 \pm 1,74$ кг, периодические затруднение при дыхании. У одной больной наблюдалась эритема лица, шеи, периорбитальный отёк.

Приводим наиболее типичный клинический случай (собственное наблюдение).

Больная Б., 48 лет, поступила с жалобами на слабость во всех группах скелетных мышц, преимущественно проксимальных отделах рук и ног.

Анамнез заболевания. Больной себя считает с лета 2006 г., когда отметила общую слабость, потливость при незначительных физических нагрузках. С сентября 2006 г. присоединилась слабость в проксимальных отделах ног: не могла подниматься по ступенькам, вставать с корточек, слабость в проксимальных отделах рук: не могла самостоятельно причесаться, поест, почистить зубы. С ноября 2006 г. снижение массы тела на 7 кг. В биохимическом анализе крови отмечались высокие цифры КФК до $6\,379$ ед/л и ЦИК – $0,16$ оп. ед. В декабре 2006 г. при обследовании в стационаре по месту жительства установлен диагноз: «Полимиозит, хроническое течение». Проводилось лечение преднизолоном в дозе 60 мг ежедневно в течение месяца, с последующим снижением дозы по 5 мг каждые 10 дней до полной отмены. Несмотря на проведенное лечение, заболевание прогрессировало – присоединилась слабость

мышц шеи, туловищных мышц, больная перестала ходить, самостоятельно переворачиваться в постели. Для дальнейшего лечения пациентка в тяжёлом состоянии поступила в неврологическое отделение № 2 НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД».

Объективный статус. Рост – 160 см, масса тела – 58 кг. При поступлении в клинику состояние тяжёлое. Телосложение нормостеническое, правильное. Кожные покровы бледные, пастозные, множественные петехиальные высыпания по передне-верхней поверхности грудной клетки. Периферические лимфоузлы безболезненные, не увеличены. Перкуторный звук над лёгкими ясный лёгочный. Экскурсия грудной клетки ограничена. Кашлевой толчок ослаблен. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 86 ударов в минуту, ровного наполнения, ритмичный. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Неврологический статус. Сознание ясное. Глазные щели D = S. Фотореакции живые D = S. Движение глазных яблок в полном объёме. Сила m. orbicularis oculi – 3 балла, симптом «ресниц». Нистагма нет. Чувствительность на лице не изменена. Сила мимической мускулатуры – 4 балла. Бульбарных симптомов нет. Мышечный тонус низкий. Общая гипотрофия скелетных мышц. Мышцы при пальпации уплотнены. Сила мышц шеи – 3 балла, проксимальных мышц рук – 2 балла, туловищных мышц – 1 балл (не может самостоятельно подняться с постели, с большим трудом переворачивается в кровати), пояснично-подвздошные – 0,5–1 балл. Сухожильные рефлексы с рук низкие D < S, с ног – не вызываются. Чувствительных и координаторных нарушений нет. Тазовые функции контролирует.

Общий анализ крови (08.02.07): Hb – 137 г/л; эритроциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $4,8 \times 10^9/л$, лимфоциты – 37 %, с – 49 %, э – 1 %, п – 4 %, м – 9 %, СОЭ – 15 мм/час, тромбоциты – $362 \times 10^9/л$, ЦП – 0,94.

Общий анализ мочи (08.02.07) – без патологии. Биохимия крови (08.02.07): мочевина – 4,5 ммоль/л, билирубин – 13,9 мкмоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, в-липопротеиды – 4,2 ммоль/л, общий белок – 66,2 г/л, ЩФ – 276,0 ед/л.

Инструментальные исследования. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 102 в минуту. Горизонтальное направление ЭОС.

Биопсия четырёхглавой мышцы бедра: мышечные волокна в состоянии атрофии, истончения вплоть до разрывов. Мышцы в виде отдельных волокон, между которыми тонкие прослойки соединительной ткани и выраженная лимфо- и плазмноклеточная инфильтрация. Пролиферация клеток эндотелия сосудов, утолщение стенок, сужение просвета.

Игольчатая электромиография: M. Vastus lateralis dxt.: средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) снижена на 46 % при норме + 12 % (7,9 мс при норме 12,1 мс). Средняя и максимальная величины амплитуды ПДЕ составляют 363 мкВ (снижена) при норме 500–600 мкВ и 1508 мкВ (увеличена) при норме 1000–1200 мкВ. Количество полифазных потенциалов 15 % (норма до 10 %). В расслабленной мышце (в покое) регистрируется спонтанная активность (в норме не выявляется): 23 потенциала фибрилляций (ПФ), 19 положительных острых волн (ПОВ).

Итак, на основании клинической симптоматики, биохимических данных, результатов морфологического исследования и ЭМГ был установлен клинический диагноз: Хроническая вос-

Таблица 1. Динамика ферментов крови и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) больной Б.

Ферменты крови	До лечения	После лечения
КФК (норма 24–170 ЕД/л)	3725	2038
АСТ (норма до 40 МЕ)	161,5	96,5
АЛТ (норма до 30 МЕ)	136,1	127,0
ЦИК (норма до 0,09 оп. ед)	0,17	0,11

палительная миопатия – полимиозит, стадия обострения.

Проводилось лечение: метипред 500–1000 мг внутривенно капельно, затем перорально преднизолон 70 мг и 35 мг ежедневно, азатиоприн 150 мг/сут.

На 10-й день лечения наблюдалась положительная динамика в виде исчезновения кожных проявлений, нарастания силы в m. orbicularis oculi – до 4 баллов, мимической мускулатуре – до 5 баллов, мышцах шеи – до 4 баллов, проксимальных мышцах рук – до 4 баллов, пояснично-подвздошных – до 3 баллов, а также улучшилась экскурсия грудной клетки, сила кашлевого толчка увеличилась. Пациентка стала ходить, свободно переворачиваться в постели.

ЭМГ-данные показали увеличение параметров ПДЕ и существенное снижение степени выраженности спонтанной активности, что расценено как положительная динамика.

Комплексная терапия обеспечила успех лечения. При выписке из отделения даны рекомендации: приём преднизолона 70 мг и 35 мг ежедневно, азатиоприна 150 мг/сут.

Следует отметить, что у всех 9 пациентов при использовании пульс-терапии КС (метипред или преднизолон) внутривенно капельно было достигнуто увеличение силы в скелетных мышцах и снижение уровня КФК и ЦИК (табл. 1). Уменьшение степени выраженности спонтанной активности по данным ЭМГ наблюдалось у 8 пациентов. Пульс-терапия кортикостероидами способствовала быстрому регрессу неврологических нарушений, улучшению двигательных функций у пациентов и восстановлению способности к самообслуживанию. Кроме того, удалось сократить длительность стационарного лечения в среднем на 20 %. Побочные эффекты имели место лишь у троих больных и проявлялись в основном тошнотой, которую удалось купировать назначением антацидных препаратов (альмагель).

Обсуждение

Полимиозит развивается в результате опосредованной Т-лимфоцитами антигенспецифической цитотоксической реакции [7]. Заболевание связано с активацией CD8 Т-лимфоцитов, которые проходят через стенку кровеносного сосуда с использованием металлопротеиназ, достигают мышечного волокна и с помощью секреции перфоринов вызывают повреждение мембраны мышцы. Затем эти клетки пенетрируют мышечное волокно и вызывают его некроз. Однако ни антиген, против которого направлен иммунный ответ, ни триггер, запускающий иммунную реакцию, не установлены. Из литературы известно, что основным пусковым механизмом, запускающего иммунную реакцию, предполагается вирусная инфекция, однако, самих вирусных антигенов и геномов в мышцах больных с ПМ обнаружено не было [7].

Гистоморфологически при ПМ определяются воспалительные изменения преимущественно паренхиматозной локализации. Лимфоидные инфильтраты проникают внутрь мышечных пучков и располагаются в основном фокально (эндомизально). При хроническом течении болезни выявляются признаки некроза мышечных волокон [1].

Периваскулярные и интерстициальные инфильтраты выражены незначительно.

При гистохимическом исследовании у больных ПМ выявлен высокий уровень окислительно-восстановительных процессов в мышцах, на что указывает повышение активности НАД-диафоразы и НАДФ-диафоразы, а также преобладание анаэробного метаболизма глюкозы, специфическое распределение активности ферментов [1].

Дебют заболевания у взрослых от 20 до 40 лет. ПМ чаще болеют женщины, по данным литературы, соотношение женщин к мужчинам – 2 : 1 [1, 4].

Ядром клинической картины полимиозита является проксимальная мышечная слабость, сочетающаяся с миалгиями, в большей или меньшей степени выраженными амиотрофиями. Слабость нарастает медленно. При остром полимиозите наблюдаются выраженные отёки кожи и подкожной клетчатки. Глазные мышцы и мышцы лица поражаются редко. Значительно чаще в процесс вовлекаются глоточные мышцы и мышцы шеи, что проявляется дисфагией, неспособностью удерживать голову в вертикальном положении, вплоть до полного свисания головы. В тяжёлых случаях при ПМ может поражаться дыхательная мускулатура. При ПМ сухожильные рефлексы сохранены, но при выраженных атрофиях могут снижаться вплоть до полного их выпадения, чувствительность не нарушена.

Заболевание часто дебютирует системными проявлениями, в других случаях они возникают на фоне развёрнутой картины мышечного страдания. Системные проявления проявляются в виде лихорадки, похудания, артритов, артралгий, синдрома Рейно, васкулита, интерстициального лёгочного фиброза, папул Готтрона (шелушащаяся эритема на коже межфаланговых и пястнофаланговых сочленений). Кальциноз является вторичным и носит «репаративный» характер. Локализуется подкожно в виде бляшек или массивных отложений в области наиболее поражённых мышц плечевого и тазового пояса.

Суставной синдром менее характерен, выражается в виде артралгий или поражения периартикулярных тканей, редко артритов.

Известно, что миокард поражается значительно чаще, чем перикард и эндокард. Развивается очаговый или диффузный миокардит, дистрофические изменения миокарда, явления кардиосклероза, иногда с нарушением ритма, что подтверждается данными ЭКГ (изменения зубца Т, снижение интервала S-T и др.) и рентгенологического (увеличение размеров сердца, сглаженность дуг и др.) исследований. Перкуторно отмечается расширение границ сердца влево, аускультативно – приглушение тонов сердца, систолический шум на верхушке. При ЭХО-кардиографии: гиперкинетическое сердце, пролапс митрального клапана.

В иммунный процесс нередко вовлекаются лёгкие с развитием интерстициального фиброза и признаками лёгочной гипертензии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются признаки гастроэнтероколита.

Учитывая частоту развития полимиозита, как паранеопластического синдрома, необходимо проводить полное обследование по органам.

В периферической крови часто отмечается повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз с выраженной эозинофилией, иногда сдвиг формулы влево, изредка гипохромная анемия. При исследовании сыворотки крови показательно повышение уровня ЦИК, мышечных ферментов – КФК, трансаминаз, фруктозобифосфат-альдозазы, лактатдегидрогеназы, гипергаммаглобулинемия.

Аутоиммунный характер ПМ подтверждается не только неспецифическими изменениями иммун-

ного статуса, сочетанием полимиозита с другими аутоиммунными заболеваниями, но и выявлением гиперпродукции широкого спектра антител, реагирующих с цитоплазматическими белками и нуклеиновыми кислотами, участвующими в синтезе белка (миозит-специфические антитела, аутоантитела к аминоксил tRNA синтетазам, антитела к ядерному антигену Mi-2, анти-CADM-140, анти-p155 и p155/140 антитела) [8]. При ПМ повышается спонтанная и индуцированная продукция ФНО- α [9].

Электромиография – дополнительный инструментальный метод диагностики ПМ. С помощью игольчатых электродов она выявляет уменьшение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, выраженную их полифазию, спонтанную активность мышечных волокон – положительные острые волны, потенциалы фибрилляций, в меньшей степени – потенциалы фасцикуляций. ЭМГ-изменения не являются специфическими при ПМ, они так же наблюдаются при других миопатиях, полиневропатиях с поражением терминалей аксонов. Поэтому, ЭМГ должна трактоваться в сочетании с клинической картиной заболевания и другими дополнительными методами [2].

Для постановки определённого диагноза полимиозита необходимо сочетание не менее трёх критериев диагностики полимиозита: клинический симптомокомплекс, повышение уровня мышечных ферментов, изменения параметров ПДЕ по данным ЭМГ и морфологические изменения в мышцах.

Кортикостероиды являются основной патогенетической терапией при полимиозите. По данным литературы, полный или частичный ответ на КС удаётся достигнуть у 75–90 % больных [6].

В настоящее время КС используются по двум методикам. Первая – это пульс-терапия КС (метипред или преднизолон) внутривенно капельно в течение трёх дней из расчёта 10–15 мг на 1 кг массы тела больного [4, 5].

Вторая схема: назначение преднизолона в однократной дозе из расчёта не менее 1 мг на 1 кг массы тела больного утром через день. В особо тяжёлых случаях доза увеличивалась до 2 мг на 1 кг массы тела [4].

Нашим больным с острым развитием заболевания и выраженной мышечной слабостью мы применили первую схему. Пульс-терапия была проведена в течение 3 дней, с последующим назначением преднизолона перорально в дозе 1 мг/кг/сут через день. Ни в одном клиническом наблюдении значимых побочных эффектов в лечении ПМ не отмечалось. Известно, что улучшение у больных с ПМ на фоне лечения адекватными дозами КС наступает в среднем через 2–4 месяца после проведённой терапии. Поддерживающая доза преднизолона зависит от течения болезни, индивидуальной переносимости. Вопрос об отмене препарата можно решить лишь в том случае, если в течение, по крайней мере, 12 месяцев не наблюдалось клинико-биохимической активности (КФК) процесса, исчезновение спонтанной активности по данным ЭМГ [4]. В большинстве случаев, даже при самом благоприятном течении заболевания, общая продолжительность лечения составляет 2–3 года, при этом только 25 % больных могут полностью отказаться от КС, но многие вынуждены в течение длительного времени принимать поддерживающие дозы препарата.

Цитостатическая терапия (ЦТ) должна обсуждаться при необходимости включения в схему лечения в следующих случаях:

- при резистентности к максимально высоким дозам КС;
- при наличии сопутствующих заболеваний или развитии побочных действий КС-терапии;
- принадлежность больных к определённым кли-

нико-иммунологическим типам, особенностью которых является плохой ответ на КС.

В качестве монотерапии при лечении ПМ используют следующие иммуносупрессивные препараты: метотрексат (до 30 мг ежедневно), азатиоприн (2–3 мг/кг/сут), циклофосфамид (циклофосфан) – 2 мг/кг/сут, циклоспорин А (сандиммун) – 5 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности возможно сочетание нескольких иммуносупрессивных препаратов или их комбинация с КС [6, 10].

Применение цитостатических иммунодепрессантов в лечении ПМ преследует несколько конкретных целей: усиление иммуносупрессивного эффекта при неэффективности предшествующей КС терапии, назначение ЦТ в качестве «страховки» от обострения заболевания на фоне снижения или прекращения приёма КС, назначение ЦТ в комбинации с КС при лечении ПМ, сочетающегося с другими тяжёлыми иммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и др.).

В настоящее время внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина (ВВИГ) является ценным дополнением к иммуносупрессивной базисной терапии при лечении ПМ [6, 11]. Эффект ВВИГ-терапии обусловлен следующими механизмами действия:

- нейтрализация циркулирующих аутоантител, цитокинов;
- увеличение фагоцитоза с целью более быстрого элиминирования иммунных комплексов и аутоантител.

Клиническое улучшение наступает в течение 2–5 дней после инфузии, а спустя 10–14 дней достигает своего максимума (доза 2–4 г на 1 кг массы тела ежедневно в течение 5 дней). Лечение ВВИГ способствует повышению общей сопротивляемости организма больных и более быстрому разрешению интеркуррентных инфекций, что особенно важно у больных с угнетённой иммунной системой.

После 2–3 курсов, проводимых ежемесячно, улучшение достигает степени, дающей возможность снижения дозы КС. Однако, учитывая до-

роговизну препарата, решение о целесообразности применения ВВИГ должно обсуждаться в каждом конкретном случае.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют рекомендовать проведение пульс-терапии высокими дозами КС (преднизолон) больным с острым развитием ПМ для достижения более быстрого регресса неврологических нарушений, восстановления способности к самообслуживанию и улучшения качества жизни пациентов, а также позволяют сократить длительность стационарного пребывания больных, что особенно важно в условиях страховой медицины.

Литература

1. Алексеева Т.М., Сайкова Л.А., Жулёв Н.М. Клинико-патогенетические варианты дермато- и полимиозита; восстановительно-корректирующая терапия. Механизмы развития и принципы лечения заболеваний периферической нервной системы. М.: 2007; 221–230.
2. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в изучении двигательных единиц мышечных волокон. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, Издательство ТРТУ. 1997: 14–134.
3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: 2003; 604.
4. Касаткина Л.Ф., Гуркина Г.Т., Гильванова О.В. Идиопатические воспалительные миопатии: многолетний опыт наблюдения и лечения. Механизмы развития и принципы лечения заболеваний периферической нервной системы. М.: 2007; 191–220.
5. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложкин К.В., Гусева Н.Г. Терапия идиопатических воспалительных миопатий // Клини. Фармакол. и тер. 1995; 2: 57–63.
6. Choy E.H., Yoo Gendijk J.E., Lecky B., Winer J.B. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis // Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul; 20: 3: CD003643.
7. Dalakas M.C., Hofffeld R. Polymyositis and Dermatomyositis // Lancet. 2003; 362: 971–982.
8. Hirakata M. Autoantibodies and their clinical significance in idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis/dermatomyositis and related conditions // Nihon Rinsho Meneki Gakkai kaishi. 2007; 30: 6: 444–54.
9. Hofffeld R., Engel A.G., Goebels N., Behrens L. Cellular immune mechanisms in inflammatory myopathies // Curr. Opin. Rheumatol. 1997; 9: 520–526.
10. Joffe M., Love L., Fraser D., Tagroff I. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisolone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy // Am.J.Med. 1993; 94: 379–387.
11. Ross M.A. Intravenous immunoglobulin therapy for neuromuscular disorders // Semin. Neurol. 2007 Sep; 27: 4: 340–6.