Идиопатические воспалительные миопатии

ИВМ – редкие аутоиммунные заболевания, которые включают четыре основных подтипа: дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунную некротизирующую миопатию и миозит с включениями.

Заболеваемость ИВМ составляет 1,4-5,9 случая на 100 тыс. человек с гендерным преобладанием женщин (3:1) и имеет бимодальное возрастное распределение с пиками в 5-15 и 45-55 лет

ДМ встречается в любом возрасте, ПМ – преимущественно после второй декады жизни

По различным данным, в 7-20% всех случаев ИВМ составляет миозит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями

Термины и определения

- ИВМ представляют собой группу редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости и включающих следующие основные подтипы
- ПМ – характеризуется симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей, шеи, глоточных мышц, мышц голосовых связок (дисфагией, дисфонией) и, как правило, подострым началом

Термины и определения

- ДМ – характеризуется аналогичным в целом мышечным поражением в сочетании с кожными изменениями: параорбитальной гелиотропной сыпью, эритемой/папулами Готтрона на разгибательных поверхностях конечностей, реже кальцификацией мягких тканей
- Ювенильный ДМ – ДМ, развивающийся до 18 лет. В отличие от взрослой формы, характеризуется более острым течением, конституциональными проявлениями и ярко выраженными кожными изменениями (язвенно-некротическим васкулитом и др.)

Клиническая классификация

- ДМ, включая: 1a – классический ДМ, в том числе может быть связан с системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными опухолями; 1b – ювенильный ДМ; 1c – клинический амиопатический ДМ;
- ПМ, включая 2a – классический ПМ; 2b – неспецифические, или перекрестные (overlap), миозиты, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани;
- Аутоиммунная некротизирующая миопатия, связанная с применением статинов, новообразованиями или системными заболеваниями соединительной ткани;
- Спорадический миозит с включениями

Классификационные диагностические критерии (Bohan, Peter, 1975)

- Симметричная слабость проксимальных отделов конечностей, прогрессирующая в течение от нескольких недель до нескольких месяцев;
- Морфологические изменения: некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон;
- Повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке крови: креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), АСТ, АЛТ
- Электромиографические признаки воспалительной миопатии: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц и спонтанная активность мышечных волокон в состоянии расслабления – потенциалы фибрилляции и положительные острые волны
- Характерная для ДМ кожная сыпь

Предварительные диагностические критерии антисинтетазного синдрома (Solomon J., 2011)

- **Большие критерии**:
- ИПЛ (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарственных средств)
- ПМ/ДМ (по критериям Bohan, Peter, 1975)
- Малые критерии:
- Артриты
- Феномен Рейно
- «рука механика»

Диагноз в МКБ-10

- M33.1 Первичный идиопатический ДМ
- M33.2 Первичный идиопатический ПМ
- M33.0 Ювенильный ДМ
- M36.0 ПМ/ДМ при новообразованиях
- M33.9 ПМ/ДМ неуточненный

- Стратификация риска – при необходимости

Диагностические критерии миозита с включениями

	Клинико-патологически определенный миозит с включениями	**Клинически определенный миозит с включениями**	**Возможный миозит с включениями**
Длительность нарастания симптомов	Более 12 месяцев	Более 12 месяцев	Более 12 месяцев
Возраст	Более 45 лет	Более 45 лет	Более 45 лет
Паттерн мышечной слабости	Слабость разгибателей колена больше слабости сгибателей бедер и/или слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо	Слабость разгибателей колена больше слабости сгибателей бедер и слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо	Слабость разгибателей колена больше слабости сгибателей бедер или слабость сгибателей пальцев больше слабости мышц, отводящих плечо
Морфологическая картина	Все воспалительные эндомизиальные инфильтраты с повышенной экспрессией антигенов MHC-I, очерченные вакуоли, отложение амилоида или 15-18 нм тубулофиламентов	Один или больше, но не все воспалительные эндомизиальные инфильтраты с повышенной экспрессией MHC-I, очерченные вакуоли, отложение амилоида или тубулофиламентов	Один или больше, но не все воспалительные эндомизиальные инфильтраты с повышенной экспрессией MHC-I, очерченные вакуоли, отложение амилоида или тубулофиламентов
Уровень сывороточной КФК	Повышение КФК не более чем в 15 раз	Повышение КФК не более чем в 15 раз	Повышение КФК не более чем в 15 раз

Показания к госпитализации

- Пациенты с впервые выявленной ИВМ, наличие у пациента ИПЛ, обострение заболевания или развитие интеркуррентной инфекции на фоне лечения, появление симптомов, диктующих необходимость исключения онкологической патологии

Диагностика

- Физикальное обследование пациентов и оценку активности болезни проводят в соответствии рекомендациям Международной мультидисциплинарной группы экспертов (IMACS – International Myositis Assessment and Clinical Studies Group)
- Оценка мышечной силы – мануальное мышечное тестирование (ММТ) групп мышц. К ним относятся следующие:
- Аксиальные мышцы: сгибатели и разгибатели шеи;
- Проксимальные мышцы: трапециевидные, дельтовидные (средняя порция), двуглавые мышцы плеча, больше ягодичные мышцы, средние ягодичные мышцы, подвздошно-поясничные мышцы, мышцы задней поверхности бедра, четырехглавые мышцы бедра
- Дистальные мышцы: разгибатели кисти, сгибатели кисти, тыльные сгибатели стопы, плантарные сгибатели стопы

Данные ММТ оценивают по 10-балльной шкале

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

Счет мануального мышечного тестирования

- ММТ 8 – сумма восьми обозначенных звездочкой (*) мышц (N – 80 баллов). Оценивается по одной стороне.
- Аксиальный счет (N – 20 баллов) – сума тестирования сгибателей и разгибателей шеи.
- Проксимальный счет (N-160 баллов) – сумма двустороннего тестирования проксимальных мышц
- Дистальный счет (N-80 баллов) – сумма двустроннего тестирования дистальных мышц
- Общий счет (ММТ 24) (N-260 баллов) – сумма аксиального, дистального и проксимального индексов

Оценка кожного поражения

Активность кожного поражения (манифестация)	
Характеристика поражения	Васкулопатия
1.папулы/эритема Готтрона	9.Livedo reticularis
2.Гелиотропная сыпь	10.Ульцерации
Эритематозные поражения	11.Поражение слизистых оболочек
3.Эритема на лице и скулах	12.Околоногтевые капилляриты
4.Линейная эритема на разгибательных поверхностях	Поражение кожи рук
5.Сыпь в зоне декольте (V-зоне)	13. «рука механика»
6. Сыпь на спине, в области «шали»	14.Гипертрофия кутикулы
7.Эритема, не зависящая от инсоляции	Активность других поражений
8.эритродерма	15.Подкожный отек 16.Панникулит 17.Алопеция

Оценка активности ИВМ

Индекс	**Методы оценки**
I. MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales) – оценка активности болезни по ВАШ	Оцениваемые системы: конституциональная, кожная, скелетная, ЖКТ, легочная, кардиваскулярная патология. Сумма значений, полученных по ВАШ для каждой системы, деленная на возможный максимальный счет
II. MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool) – оценка активности болезни по клиническим проявлениям	0 – проявление не существует; 1 – клинически значимое улучшение за последние 4 недели; 2 – проявление в течение последних 4 недель без существенного изменения; 3 – клинически значимое ухудшение за последние 4 недели; 4 – новое клиническое проявление; NA – клиническое проявление не может быть оценено

III. MITTAX (Myositis Intention to Treat Activity Index) – оценка активности болезни в зависимости от необходимости от необходимого лечения, категории: A, B, C, D или E	**A (9 баллов) – высокая активность, требуются высокие дозы ГК, комбинация с высокими дозами БПВП или внутривенным иммуноглобулином.** **B (3 балла) – требуются умеренные дозы ГК, БПВП, внутривенного иммуноглобулина, антималярийных препаратов, НПВП или топических стероидов** **C (1 балл) – умеренная активность, требуется только симптоматическая терапия. Дозы ГК или БПВП более низкие, чем в категории «B»** **D (0 баллов) – поражение было, но в настоящее время активности нет, медикаментозного лечения не требуется** **E (0 баллов) признаков поражения не было и ранее** **Счет: сумма худших значений для каждой из систем, деленных на максимально возможный счет**

Лабораторные исследования

- Общий анализ крови. Изменения неспецифичны, увеличение СОЭ наблюдается редко (преимущественно при развитии системных проявлений)
- Биохимическое исследование. КФК – наиболее чувствительный и специфический маркер мышечного некроза, коррелирует с выраженностью мышечной слабости. Важное диагностическое значение также имеет определение АЛТ, АСТ, ЛДГ, альдолазы. Активность ферментов следует определять до проведения игольчатой ЭМ, так как возможно неспецифическое увеличение их концентрации вследствие травматизации мышечной ткани. При массивном мышечном повреждении может наблюдаться снижение уровня сывороточного креатинина

Иммунологическое исследование

- Антинуклеарные антитела (АНА) обнаруживают у 24-60% больных ДМ, 16-40% - ПМ и у 20% пациентов с миозитом с включениями
- При наличии очень высоких титров АНА вероятен перекрестный синдром с другими системными заболеваниями соединительной ткани
- Важное диагностическое значение имеет определение миозит-специфических (анти-Jo-1, анти-Mi-2, частицы сигнального распознавания (SRP) и др.) и миозит-ассоциированных (анти-RNP, анти-Scl70, антицентромерных, антител к антигену Смита, анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) антител

Анализ мочи

- Протеинурия редко. Изменение цвета мочи (красная, бурая) может быть связано с миоглобинурией – следствием массивного рабдомиолиза (уровень доказательности В)

Морфологическое исследование

- Проксимальной мышцы является важным признаком ИВМ, так как в мышечных образцах можно выявить четкие специфические гистологические признаки каждого из подтипов ИВМ (уровень доказательности А). Особенно важен правильный выбор места взятия биоптата. Оптимизации выбора места взятия биопсии способствует МРТ мышцы. Предпочтительна открытая биопсия, позволяющая получить достаточно большой образец, подходящий для обнаружения разнообразных по выраженности и характеру воспалительных очагов

Инструментальные исследования

- Электромиографическое исследование игольчатыми электродами. Для первично-мышечного воспалительного поражения характерна триада признаков: 1 – снижение средних потенциалов двигательных единиц и их амплитуды; 2 – полифазия, псевдополифазия; 3 – спонтанная активность мышечных волокон в состоянии расслабления (потенциалы фибрилляции и положительные острые волны). Нормальная электрическая активность у никогда не получавших ГК больных позволяет исключить диагноз, за исключением пациентов с амиопатическими формами болезни. Игольчатая ЭМГ используется также для оценки эффективности терапии

- МРТ мышц – чувствительный метод оценки мышечной ткани, позволяющий определить наличие и выраженность миозита, а также с достаточно высокой точноттью предположить миозит с включениями и провести дифференциальную диагностику с другими миопатиями, в том числе с пояснично-конечностными мышечными дистрофиями
- Ультрасонография – ультразвуковая мышечная визуализация является вспомогатльеным неинвазивным методом к другим диагностическим исследованиям нервно-мышечной патологии. Применяется как для идентификации миозита, так и для дифференциальной диагностики, например, пояснично-конечностных мышечных дистрофий, бокового амиотрофического склероза (визуализация патогномоничных фасцикуляций)

- Рентгеновская КТ с высоким разрешением легких. Применяется для диагностики поражения легких при миозит-ассоциированном ИПЛ. Характерная картина включает нерегулярные линейные линии, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок. Наибольшие изменения выявляются в базальных и субплевральных отделах
- Исследование функции внешнего дыхания. Миозит-ассоциированное ИПЛ характеризуется снижением общей емкости легких, функциональной остаточной емкости, формированной жизненной емкости, форсированного экспираторного объема за первую секунду, диффузионной способности угарного газа

Факторы риска неблагоприятного прогноза

- Принадлежность больных с таким подтипам ИВМ, как антисинтетазный синдром, миозит с включениями и аутоиммунная некротизирующая миопатия
- Острое начало и ИПЛ в дебюте болезни
- Низкие показатели форсированной ЖЕЛ (≤60%), диффузионная способность угарного газа менее 45% в начале болезни и повышение систолического давления в легочной артерии
- Гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии или диффузного альвеолярного повреждения при биопсии легочной ткани

Факторы риска неблагоприятного прогноза

- Нейтрофильный альвеоит при проведении бронхо-альвеолярного лаважа
- Дисфагия – риск аспирационной пневмонии
- Поздняя диагнсотика ИВМ – риск хронизации миозита с исходом в фиброз
- Неадекватно малая инициальная доза ГК – риск хронизации миозита с исходом в фиброз
- Язвенно-некртический васкулит, кожный зуд – риск выявления злокачественного новообразования
- Быстрое (менее 3 месяцев) нарастание клинической картины – риск выявления злокачественного новообразования

Лечение

- Цели фармакотерапии: достижение полного клинического ответа (отсутствие клинико-лабораторной активности в течение 6 месяцев и более на фоне терапии) или ремиссии болезни

Общие рекомендации

- Лечение пациентов с ИВМ должны проводить врачи-ревматологи с привлечением врачей других специальностей
- Следует рекомендовать пациентам исключить факторы, повышающие риск развития НЛР на терапию ГК: употребление глюкозосодержащих продуктов, включая мед и сладкие фрукты (риск стероидного сахарного диабета), прием острой пищи (предотвращение язвенного осложнения)
- Профилактика и лечение глюкокортикоидного ОП
- Следует рекомендовать избегатьт факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни, так как инсоляция, контакты с инфекционными больными, проведение вакцинации (только по жизненным показаниям), физические и эмоциональные перегрузки
- Следует избегать внутримышечных инъекций, проведение которых может способствовать как формированию постинъекционных кальцинатов, так и стать причиной ложноположительных результатов КФК

Основные принципы терапии ГК при ИВМ

- Раннее начало терапии (в течение первых 3 мес от дебюта болезни)
- Начальная доза ГК – не менее 1 мг/кг в сутки
- Суточную дозу ГК в начале лечения следует разделить на три приема (оценка переносимости) с интервалом 2-4 ч, предпочтительно до 12 ч, затем по возможности перевести на однократный прием в ранние утренние часы
- Оценку эффективности терапии проводят через 2-4 нед от начала лечения ГК (снижение КФК, уменьшение интенсивности кожных проявлений, нарастание мышечной силы и уменьшение воспалительной активности по данным игольчатой ЭМГ). Отсутствие положительной динамики в течение 4 нед требует пересмотра диагноза

Основные принципы терапии ГК при ИВМ

- Снижение дозы ГК – не ранее чем через 3 мес в случае нормализации КФК, исчезновения спонтанной активности при игольчатой ЭМГ. По ¼ исходной дозы в месяц (в среднем по ½-1/4 таблетки) в течение 7-10 дней до достижения поддерживающей дозы. При наличии тяжелых коморбидных заболеваний (инфекции, СД, АГ) возможно более быстрое снижение дозы ГК (по 2,5-5,0 мг в течение 3-5 дней)
- Поддерживающая доза ГК индивидуальна, но не более 10 мг/сут
- Пульс-терапия ГК применяется главным образом при тяжелых резистентных формах, в случае дисфагии и развития системных проявлений (миокардита, ИПЛ с фиброзирующим альвеолитом)

Базисные противовоспалительные препараты

- МТ в дозе 15-25 мг/нед (таблетированная или подкожная форма) обладает стероидсберегающим действием
- АЗА в дозе 100-250 мг/сут уступает МТ по эффективности и быстроте наступления эффекта
- ЦФ в дозе 800-1000 мг/мес или 400 мг через 2 нед в месяц внутривенно капельно показана при ИПЛ и язвенно-некротическом васкулите
- ММФ в начальной дозе 500 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы до 1000 мг 2 раза в сутки при резистентном поражении кожи
- ГХ по 200-400 мг/сут при резистентном поражении кожи. Может быть использован для поддерживающей терапии в сочетании с низкими дозами ГК

Базисные противовоспалительные препараты

- Внутривенный иммуноглобулин назначают по 1 г/кг в месяц в течение 4-6 месяцев. Потенциальным показанием к введению ВИГ являются тяжелая дисфагия, тяжелый миозит, ювенильный ДМ. Перед началом введения – контроль IgA в сыворотке крови пациента
- Плазмаферез следует главным образом у больных с тяжелым, резистентным к другим методам лечения ИВМ в сочетании с ГК и МТ
- РТМ назначают при наличии прогностически неблагоприятных факторов (например, при антисинтетазном синдроме, тяжелом ИПЛ и исходно низкими показателями жизненной емкости легких и диффузионной способности угарного газа), высоком уровне миозит-специф

Ведение пациентов с хроническим течением болезни, в том числе связанным с недостаточной инициальной дозой ГК или ранним и быстрым темпом ее снижения

- Сложность ведения пациентов обусловлена развитием фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани (подтверждается при МРТ мышц). Клинически у таких пациентов сохраняется проксимальная мышечная слабость, но показатели активности болезни (КФК, данные игольчатой ЭМГ, биоптата мышечной ткани) не свидетельствуют в пользу текущего воспалительного процесса, то есть отсутствует субстрат для терапии ГК. В таких случаях целесообразно следующее: повышение дозы ГК только при наличии хотя бы минимальных признаков обострения миопатий; назначение МТ, ЦсА, ММФ, АЗА; проведение реабилитационных мероприятий, ЛФК.

Реабилитационные мероприятия

- Физические нагрузки поводят дифференцированно в зависимости от стадии заболевания.
- В острой фазе болезни (начиная со 2-3-й недели) показаны пассивные упражнения и напряжение мышц 2 раза в неделю
- В тяжелых случаях пассивные упражнения проводят в течение 3 месяцев, до нарастания мышечной силы
- В стадии выздоровления – изометрические, затем изотонические упражнения. В хронической стадии – анаэробные упражнения.
- Обязательно выполнение дыхательных вентиляционных упражнений (особенно при ИПЛ)

Меры по профилактике заболевания

- Общий осмотр не реже 1 раза в 3 месяца
- Определение КФК каждые 2-3 месяца
- Проведение игольчатой ЭМГ не реже 1 раза в 6 месяцев, при ремиссии – 1 раз в год
- Лабораторной обследование для мониторинга безопасности терапии
- Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни (инсоляция, интеркуррентные инфекции, стресс, травмы)
- Скрининговое проведение онкопоиска не реже 1 раза в год в течение первых 5 лет болезни