

Идиопатические воспалительные миопатии

О.В. ЕГОРКИНА, Н.П. ВОЛОШИНА

/Институт неврологии, психиатрии и
наркологии НАМН Украины, Харьков/

Резюме

Ідіопатичні запальні міопатії

О.В. Єгоркіна, Н.П. Волошина

У статті детально розглянуто питання аутоімунних захворювань із неврологічними порушеннями, наведено класифікацію та сучасні погляди на етіопатогенез захворювання. Детально висвітлено клінічну картину різних форм ідіопатичних запальних міопатій, наведено сучасні методи діагностики та особливості лікування цієї групи захворювань. Зроблено висновок, що для проведення диференційної діагностики, встановлення діагнозу та лікування ідіопатичних запальних міопатій потрібен науковий підхід (використання п'яти діагностичних критеріїв) при оцінці неврологічного статусу, м'язової гістопатології, імунопатологічних та біохімічних даних.

Значну увагу приділено питанням терапії цієї групи захворювань, зокрема внутрішньовенному застосуванню імуноглобуліну людини – препарату ПрАТ «Біофарма» Біовен моно, що містить імуноглобулін людини нормальний рідкий для внутрішньовенного введення. На основі аналізу клінічного випадку показано ефективність включення цього препарату до складу комбінованої терапії захворювання.

Ключові слова: аутоімунні захворювання, ідіопатичні запальні міопатії, лікування, імуноглобулін людини, препарат Біовен моно

Summary

The Idiopathic Inflammatory Myopathies

O.V. Yegorkina, N.P. Voloshyna

In the article presented, the issue of autoimmune diseases with neurological damages, including their classification and up-to-date views on their etiopathogenesis, was explored in detail. The clinical course of different forms of idiopathic inflammatory myopathies was analyzed, as well as the most actual diagnostics methods and therapy approaches. The conclusion was made that differential diagnostics of idiopathic inflammatory myopathies and their treatment should be based on the assessment of 5 diagnostic criteria applied to patient's neurological status, muscle histopathology, immunopathologic and biochemical data.

The attention was paid to the therapy of idiopathic inflammatory myopathies, specifically to intravenous administration of human normal immunoglobulin - Bioiven Mono (produced by Biofarma, Ukraine). The clinical case analysis showed the efficacy of Bioiven Mono in combined therapy of the disease.

Key words: autoimmune diseases, idiopathic inflammatory myopathies, treatment, human normal immunoglobulin, Bioiven Mono

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) относятся к группе аутоиммунных воспалительных заболеваний мышечной ткани, являясь одним из вариантов нервно-мышечной патологии, которые характеризуются хроническим негнойным воспалением скелетных мышц. К ним относятся полимиозит (ПМ), а при типичном поражении кожи – дерматомиозит (ДМ). Вопросы этиопатогенеза и клинической картины этих заболеваний, их диагностики и принципов лечения до сих пор остаются спорными, малоизученными и редко публикуемыми в современных украинских изданиях. На основе данных патогенеза ИВМ в настоящее время выделены два направления в лечении воспалительных миопатий – иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия. Основным препаратом иммуномодулирующей терапии при ИВМ на рынке Украины является Биовен моно производства ЧАО «Биофарма».

Согласно существующей статистике среди аутоиммунных заболеваний 60% составляют аутоиммунные заболевания с неврологическими расстройствами, которые делятся на:

- полинейропатии с различными их вариантами (синдром Гийена–Барре, хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии, мультифокальная моторная нейропатия);

- синаптические болезни, связанные с нарушением нервно-мышечной передачи (миастения, миастенический синдром Ламберта–Итона);
- ИВМ (ПМ, ДМ и так называемый миозит с включениями);
- заболевания центральной нервной системы (рассеянный склероз и синдром ригидного человека) [7].

Таким образом, идиопатические воспалительные заболевания мышечной ткани, или ИВМ, являются яркими представителями аутоиммунных заболеваний и одним из вариантов нервно-мышечной патологии, а согласно классификации Уолтмана, ДМ и ПМ – одни из них [1].

История изучения ДМ и ПМ насчитывает около 150 лет. За это время накоплен значительный клинический, патоморфологический материал, однако в диагностике и принципах лечения ИВМ возникает много вопросов, поэтому хочется поделиться собственным опытом ведения таких больных, тем более что встречаются пациенты с атипичным течением заболевания. Отдельные формы ИВМ напоминают более известные клинические формы миопатий, полиневриты, миастении, с чем и связано возникновение у невропатологов терминов «псевдомиопатическая», «псевдомиастеническая», «псевдополиневритическая» и другие формы ПМ. Врачи испытывают сложности в постановке диагноза, когда эти болезни проходят

Уникальный технологический прорыв в Украине!

Компания «БИОФАРМА» выводит на рынок новый препарат иммуноглобулина для внутривенного введения последнего поколения – **«БИОВЕН»**.

Производство первого подобного препарата в мире было освоено в начале 2000-х годов! **«БИОВЕН»** является уникальным среди подобных препаратов, произведенных в странах СНГ, Балтии и всей Восточной Европы.

В Украине на сегодняшний день аналогов нет!

Новая технология производства позволяет обеспечить максимально возможную эффективность препарата за счет:

- полноценности ВСЕХ молекул иммуноглобулина в растворе
- 100% сохранения Fc-функции

Препарат «БИОВЕН» производства компании «БИОФАРМА»

- соответствует требованиям последнего издания Европейской Фармакопеи (01/2010:0918, corrected 6.7, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration)
- не уступает аналогичным препаратам западных производителей **по вирусной безопасности** и по **показателям чистоты** (концентрация Ig A меньше 20 мкг/л)!

03680, г. Киев, ул. Николая Амосова, 9, конт. тел./факс: (044) 529 2193

www.biofarma.ua

с перекрестным синдромом при системных заболеваниях соединительной ткани (системной склеродермии, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, системных васкулитах) или паранеопластических поражениях (при ДМ и ПМ частота выявления опухолей колеблется от 15–20%, а устранение опухоли приводит к постепенному обратному развитию ДМ и ПМ как паранеопластического синдрома). Этим и обусловлена трудность в своевременной постановке диагноза, что приводит к снижению качества заболевания и летальному исходу [4, 30].

Классификация

Общепринятой классификации ИВМ до сих пор не существует. Bohan и Peter еще в 1975 г. [19] предложили выделять следующие формы ИВМ:

- первичный (идиопатический) ПМ;
- первичный (идиопатический) ДМ;
- ПМ (ДМ) в сочетании с неопластическим процессом;
- ПМ (ДМ) в сочетании с другими диффузными заболеваниями соединительной ткани;
- ювенильный ПМ.

Согласно систематизации Л.В. Догель, дополненной Л.А. Сайковой [5, 12], выделяют классическую форму ДМ Вагнера–Унферриха и шесть форм ПМ: псевдомиопатическую, псевдоамиотрофическую, миосклеротическую, псевдомиастеническую, форму с синдромом Мак-Ардля и миалгическую. В 1990-х гг. появились другие критерии, предложенные Tanimoto и соавт., а также Medsger и соавт. [36, 41, 51, 53]. Однако каких-то принципиально новых подходов к критериям предложено не было, кроме выявления определенных миозитспецифических антител, описание которых приведено в работах Hilton-Jones, Nishio и соавт., Dalakas [24, 27, 31, 43].

Так, наиболее близка к задачам клиники классификация, предложенная И. Гусмановой–Петрусевиц [30]. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие формы ПМ:

- ДМ, ПМ (как отдельная клиническая форма заболевания);
- воспалительные заболевания мышц (миозиты) при других клинически очерченных коллагенозах (склеродермия, узелковый периартериит, системная красная волчанка);
- ПМ при саркоидозе (гранулематозный ПМ);
- паразитарные миозиты;
- ревматическая полимиалгия [30].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ИВМ и ИВМ с перекрестными заболеваниями соединительной ткани представлены следующим образом.

1. ИВМ:

- ДМ (M33.1 по МКБ-10);
- ПМ (M33.2 по МКБ-10);
- миозит с включениями (M33.1 по МКБ-10);
- дерматополимиозит неуточненный (M33.9 по МКБ-10);
- дерматополимиозит при новообразованиях C00-D48 (M36.0* по МКБ-10).

2. Воспалительные миопатии, сочетающиеся с заболеваниями соединительной ткани:

- системная красная волчанка (M32 по МКБ-10);
- склеродермия (M34 по МКБ-10);
- ревматоидный артрит (M05.3 по МКБ-10);
- другие заболевания соединительной ткани (M35 по МКБ-10).

Эпидемиология и диагностика

По данным В.А. Насоновой, на 1 млн жителей в год регистрируется 2–10 новых случаев заболевания [11, 21]. Распространенность ИВМ – 11 случаев на 100 тысяч населения [14]. Без соответствующего лечения заболеваемость и смертность остаются высокими [20, 32, 46]. Типичным для данной аутоаллергической патологии считается соотношение женщин и мужчин 3:1. Об уровне выживаемости и факторах смертности в катамнезе заболевания говорит проведенное исследование пациентов с ИВМ. Выживаемость составила 92,8% и 71% после 1,5 и 10 лет болезни соответственно. Основными причинами смерти были наличие и прогрессирование новообразований, а также вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной систем [54].

Диагностика ИВМ основана на пяти показателях:

- клиника с характерным паттерном двигательных расстройств;
- лабораторные показатели;
- морфологическое исследование;
- результаты электронейромиографического исследования (ЭНМГ), в первую очередь – с помощью игольчатых электродов;
- данные исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС).

Ведущим клиническим признаком ПМ и ДМ является относительно быстрое развитие слабости преимущественно проксимальных мышц нижних и верхних конечностей (при сохранности сухожильных рефлексов), слабости мышц туловища. Ни ПМ, ни ДМ не имеют какой-либо определенной клинической картины. Поэтому долгое время считалось, что ПМ и ДМ – это одно и то же заболевание. В настоящее время установлено, что это различные болезни, несмотря на сходство отдельных симптомов. При ПМ в клеточном инфильтрате преобладают CD8+ Т-лимфоциты и макрофаги, а при ДМ – CD4+ Т-лимфоциты. Развитие ИВМ может сопровождаться синтезом широкого спектра аутоантител, которые получили название миозит-специфических. При этом изначальная причина инициирования обоих видов аутоагрессии окончательно не выяснена [6, 18, 33, 43, 52].

Несмотря на то, что в качестве триггера, запускающего иммунную реакцию, предполагается вирусная инфекция, самих вирусных антигенов и геномов в мышцах больных с ПМ обнаружено не было [23, 48].

ДМ – это гуморально-опосредованное иммунопатологическое заболевание, первичной мишенью при котором являются капилляры мышц [2, 22, 26]. Активированный комплемент атакует клеточную стенку эндотелия и откладывается на его клетках. Иммунные комплексы «блокируют» капилляры, уменьшая их проходимость и резко снижая их количество в мышце, что приводит к ишемии. Вокруг кровеносных сосудов развивается воспали-

тельный процесс с последующей перифасцикулярной атрофией. Таким образом, воспаление при ДМ является вторичным [2].

Классическая форма ДМ Вагнера–Унферрихта объединяет типичные случаи ДМ с острым, подострым и хроническим течением. Заболевание возникает чаще в зрелом возрасте, отличается быстрой генерализацией процесса. В клинической картине представлены все типичные симптомы. Синдром поражения мышц характеризуется болью и отеком. Как правило, формируются ретракции с локализацией в мышцах – аддукторах, флексорах и ротаторах. Иногда наблюдается утомляемость мышц псевдомиастенического типа. Страдают мышцы сердца, дыхательные мышцы. Обычно наблюдаются высокая температура тела, типичная кожная сыпь: эритематозная сыпь на лице («бабочка»), лбу, волосистой части головы, груди (в зоне «декольте») и на плечах («шаль»), параорбитальный гелиотропный отек, шелушащаяся эритема на коже тыльной поверхности пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов (эритема Готтрона), фотосенсибилизация. Наряду с этим у многих больных наблюдается развитие таких системных проявлений, как феномен Рейно, ревматоидноподобный полиартрит, плотный отек кистей, склеродактилия, рука «механика» и гипотония пищевода, что сближает ПМ/ДМ с другими системными заболеваниями соединительной ткани (см. МКБ-10) [3, 6, 8]. У многих больных ИВМ отмечается развитие дыхательной недостаточности, которая способствует ограничению двигательной активности пациента и обусловлена как сопутствующим интерстициальным поражением легких, так и слабостью дыхательных мышц [9]. Течение этого заболевания в ряде случаев тяжелое [2].

Наиболее четкое определение ПМ приводится в работах Dalakas и соавторов, посвятивших многие годы изучению ИВМ. Они определяют ПМ как воспалительную миопатию с подострым началом (от нескольких недель до нескольких месяцев) и неуклонным прогрессированием, возникающим у взрослых после 20 лет (чаще – после 40 лет), и крайне редко встречаемую у детей. Клиническая картина ПМ зависит от его формы [24].

Псевдомиопатическая форма начинается в разном возрасте, нередко после переохлаждения, острых респираторных заболеваний, ангины, гриппа. Развивается постепенно или начинается острым эпизодом повышения температуры тела. Процесс постепенно прогрессирует, но развивается быстрее, чем при наследственных миодистрофиях (генерализация наступает в течение нескольких месяцев). Формируются симметричные мышечные атрофии, двигательные нарушения в проксимальных отделах конечностей, мышцах плечевого и тазового пояса, но обязательно вовлекаются в патологический процесс мышцы дистальных отделов рук, рано развивается фиброз и ретракции аддукторно-флексорно-ротаторной локализации. Наличие боли не является характерным. Мышцы лица обычно остаются интактными. Имеет место некоторое сходство клинической картины с наследственными миодистрофиями. Как правило, выявляется гипергаммаглобулинемия, креатинурия. Течение заболевания прогрессирующее, приводящее к тяжелым двигательным нарушениям.

Псевдоамиотрофическая форма включает два типа течения: первый – по типу невральной амиотрофии Шарко–Мари–Тута, второй – по типу спинальной амиотрофии Верднига–Гофмана.

Первый вариант характеризуется началом болезни в молодом или среднем возрасте с появления слабости в дистальных отделах рук и ног и развитием фиброза с наличием ретракций. Прогрессирует заболевание медленно. Формируются симметричные атрофии мышц, признаки поражения периферической нервной системы – наблюдаются фасцикулярные подергивания, невралгии и радикулопатии. Воспалительных изменений кожи обычно не отмечается. Второй тип течения отличается поздним началом, наличием диффузных мышечных атрофий, тяжелых двигательных расстройств, часто с формированием невозможности ходьбы. Отмечается диффузная гипотония мышц, арефлексия. Иногда наблюдается поражение кожи в виде высыпаний по типу экссудативного диатеза, легкой пастозности лица. Течение болезни тяжелое.

Миосклеротическая форма – редко встречающийся вариант ПМ. Заболевание характеризуется массивным развитием миосклероза и контрактур с самого начала болезни. Болезнь начинается чаще после 30 лет на фоне хронической инфекции и злокачественных новообразований. Формируются распространенные ретракции, фиксация конечностей в определенных позах, их обездвиженность. Нередко вовлекаются в процесс дыхательные мышцы, иногда развивается утомляемость псевдомиастенического типа. Отмечается поражение периферической нервной системы.

Псевдомиастеническая форма характеризуется сочетанием симптомов ПМ с миастеническими явлениями, которые развиваются одновременно или последовательно с интервалом в несколько лет. Обычно выявляется утомляемость, которая купируется антихолинэстеразными препаратами, однако часто встречаются прозеринорезистентные формы. Нередко наблюдается грубое нарушение функции мышц лица (поражаются мышцы глотки, наружные мышцы глаз, страдают мимические мышцы). Довольно часто поражаются мышцы, участвующие в формировании акта дыхания, что приводит к развитию дыхательных расстройств, вплоть до необходимости проведения искусственной вентиляции легких. Форма отличается тяжелым течением и плохим прогнозом. Данную форму можно рассматривать как сложное сочетание двух аутоиммунных болезней – миастении и ПМ [5, 12].

Форма с синдромом Мак-Арделя – редкий вариант ПМ, при котором характерно развитие симптомокомплекса, напоминающего гликогеноз V типа (болезнь Мак-Арделя). Это заболевание связано с дефицитом мышечной фосфоорилазы – фермента, участвующего в процессе гликогенолиза [8]. Обычно развивается болезненная ригидность мышц при физической нагрузке, сопровождающаяся увеличением объема мышц и развитием утомляемости и слабости. В отличие от гликогеноза Мак-Арделя, указанный симптомокомплекс менее выражен и сочетается с признаками ПМ – амиотрофическим синдромом, типичным распределением ретракций, наличием воспалительных проявлений [2].

Миалгическая форма встречается наиболее часто, особенно у женщин в возрасте от 15 до 45 лет. Основным проявлением болезни являются сильная боль в мышцах, в ряде случаев наблюдается отечность мышц, небольшая слабость в них, скрытые ретракции. Все симптомы ПМ, кроме болевого синдрома, представлены незначительно. Страдает периферическая нервная система. Как правило, у этих пациентов выявляются эндокринные

нарушения, вегетативные расстройства, арефлексия, полиневритический тип расстройств чувствительности.

Из этих трех форм IBM миозит с включениями представляет наибольшие трудности для диагностики и лечения. Как правило, он начинается в возрасте старше 50 лет, но описаны случаи его возникновения и после 30 лет. Заболевание развивается настолько постепенно, что больные не могут точно сказать, когда же появились первые признаки заболевания. Основной жалобой является нестабильность коленных суставов из-за слабости и атрофии четырехглавых мышц бедра.

В настоящий момент миозит с включениями относят к группе воспалительных миопатий и часто ошибочно трактуют как ПМ, а правильный диагноз устанавливается только после неэффективности курса глюкокортикоидной терапии [24, 42].

Одним из основных отличий миозита с включениями от ПМ и ДМ является преобладание дистальной слабости над проксимальной (сгибатели пальцев, тыльные сгибатели стопы). Вторая особенность – асимметричное поражение мышц. Может отмечаться умеренная слабость мышц лица (что редко встречается при ДМ и ПМ). Рано может появляться дисфагия. Специфические антитела при миозите с включениями наблюдаются реже, чем при ПМ и ДМ [31, 44, 45].

Основным лабораторным параметром, характеризующим выраженность мышечного повреждения, являются изменения мышечных ферментов: креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ). При ПМ и ДМ уровень КФК может составлять несколько тысяч МЕ/л, т.е. может в 5–50 раз превышать норму. Кроме того, в биохимическом и общем анализе крови у некоторых больных выявляют миоглобинурию, повышение скорости оседания эритроцитов, почти у половины пациентов наблюдается лейкоцитоз.

При морфологическом исследовании определяются типичные для воспалительной миопатии изменения: некроз мышечных волокон, наличие большого количества преимущественно мононуклеарных (лимфоцитарных, гистиоцитарных) инфильтратов. Важным отличием является то, что при ПМ инфильтраты чаще располагаются в фасции, а при ДМ – периваскулярно или в септах фасции.

При миозите с тельцами включений выявляются признаки эндомизимального воспаления с базофильными гранулами, распределенными вокруг краев щелеподобных вакуолей («окаймленные вакуоли») и эозинофильные цитоплазматические включения.

При игольчатой ЭМГ выявляется спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ) – признаков активно протекающего первично-мышечного процесса, а также разрядов высокой частоты, или так называемых псевдомиотонических разрядов (ПМР). В дистальных мышцах некоторых больных параметры отдельных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) были увеличены, что отражалось на средней величине их длительности и в большей степени – на амплитуде. Такое увеличение параметров ПДЕ характерно для неврогенного заболевания и проявлялось у больных с псевдоневритическим типом. Отмечается зависимость интенсивности спонтанной активности мышечных волокон от остроты патологического процесса: повышение спонтанной

активности в острой фазе заболевания, снижение по мере стихания остроты патологического процесса вплоть до полного ее исчезновения в период ремиссии [3, 12].

У всех пациентов отмечается наличие полифазных и псевдополифазных ПДЕ, наибольший процент полифазии зарегистрирован у больных с псевдомиопатической формой ПМ, наименьший – с миалгической формой.

Отмечается зависимость степени снижения длительности ПДЕ от формы заболевания: наибольший процент отклонений выявлен у больных псевдомиастенической и псевдомиопатической формами ПМ (от 55 до 70%). При миалгической форме отмечено минимальное уменьшение длительности ПДЕ (30–35%).

Показатели ЭМГ-исследований свидетельствуют о том, что при некоторых формах заболевания (псевдомиастенической, псевдомиопатической) и при более тяжелом течении процесса наиболее часто определяются признаки вовлечения в патологический процесс периферических нервов с наличием структурных изменений, что проявляется снижением скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам. На первых этапах ЭМГ проводится не реже одного раза в 10–14 дней. Для диагностики IBM используют исследования МРТ и МРС. МРТ может выявить области воспаления и отека мышц с активным миозитом и фиброзом. МРС показывает снижение мышечного метаболизма в пораженных мышцах и используется как неинвазивный метод исследования.

Фармакотерапия

Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что основными препаратами в лечении ИМ и ДМ являются глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон) благодаря их хорошо известному противовоспалительному и иммуносупрессивному действию. Глюкокортикоиды оказались эффективными также при выявлении специфических антител Jo-1, MAS [10, 32].

Для лечения больных, резистентных к преднизолону и которые не отреагировали адекватным образом на лечение глюкокортикоидами, существуют другие формы иммуносупрессивной и иммуномодуляторной терапии, которые авторы с успехом применяют у определенной группы больных.

Особое место в лечении ПМ и ДМ отводится использованию внутривенного иммуноглобулина (IVIg), который резко изменил способ лечения всех аутоиммунных заболеваний. С применением двойного слепого метода Dalakas и соавторы доказали положительный эффект использования иммуноглобулина (2 г/кг массы в месяц в течение трех курсов лечения). Авторы показали, что улучшение наступило у 91% больных, получавших иммуноглобулин. На основании этих данных можно было бы предположить, что иммуноглобулин может оказаться предпочтительней преднизолона или других иммуносупрессантов и должен рассматриваться как препарат терапии первого ряда. Собственные наблюдения также подтверждают эффективность использования иммуноглобулина, но не в качестве базисной монотерапии, а как дополнение к различным комбинациям иммунокорректирующей и иммуносупрессивной терапии [25].

Эффект терапии иммуноглобулином – это воздействие на аутоантитело путем поставки идиотипических антител и нейтрализации патогенного аутоантитела (IgG здоровых людей-доноров содержит антитела низкого титра с широким диапазоном идиотипических и антиидиотипических специфичностей к широкому спектру белков крови). Молекулы IgG в IVIg содержат 40% димеров и 60% мономеров комплексов антител (рис. 1).

Связывание антиидиотипических антител с антигенными детерминантами и поверхностными IgM или IgG на В-лимфоцитах может также способствовать возникновению отрицательного сигнала и подавлению выработки антител этими клетками [15, 34, 55]. Кроме того, содержащиеся в препаратах IVIg антитела к молекулам клеток CD5 (один из подтипов В-лимфоцитов) [56] могут инактивировать выработку антител клетками CD20+ (B1, другой подтип В-лимфоцитов) [35].

Препараты IVIg содержат высокоаффинные нейтрализующие антитела к интерлейкину 1 α , интерлейкину 1 β , фактору некроза опухолей α [13, 49] в количествах, достаточных для подавления активности циркулирующих патогенных цитокинов или их синтеза Т-лимфоцитами [49].

Кроме того, в препаратах IVIg содержатся нейтрализующие антитела к эпитопам суперантигенов [50] и семейству генов (Vp3, V(38) и V(317)) рецепторных пептидов Т-лимфоцитов [40]. Поскольку суперантигены (например, бактериальные токсины, энтеротоксины и вирусы) активируют большую часть несенсибилизированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих Vp-цепи, и стимулируют секрецию цитокинов, нейтрализация суперантигенов предотвращает запускаемые ими процессы активации и клональной экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов [50].

Связывание введенных в вену молекул IgG с Fc-рецепторами на поверхности фагоцитов, проникающих в ткани-мишени при различных аутоиммунных неврологических заболеваниях, может предотвращать опосредованный Fc-рецепторами фагоцитоз клеток-мишеней, несущих антиген, или подавлять антителозависимую опосредованную клетками цитотоксичность путем насыщения Fc-рецепторов или изменения их аффинности [37, 38].

Образование ковалентной и нековалентной связи между молекулой IVIg и продуктами активации комплемента, особенно белками C3b и C4b [17], предотвращает встраивание C3 в группу белков C5-конвертазы [16], влияя тем самым на формирование мембранолитических иммунных комплексов и их отложение на клетках-мишенях (рис. 2). Отложение мембранолитических комплексов приводит к деструкции капилляров эндомизия при дерматомиозите.

Активация метаболизма комплемента на поверхности клетки начинается со связывания C1q с комплексом антиген-антитело, запускающего каскад активации C3. Это приводит к активации фрагментов C3b и формированию мембранолитического комплекса, вызывающего лизис клетки. IVIg подавляет отложение комплемента (волнистые стрелки), воздействуя на фрагменты C3b и предотвращая включение молекул C3 в группу белков C5-конвертазы [26, 28, 37]. В результате подавляется образование мембранолитического комплекса и предотвращается лизис клетки. Кроме того, IVIg может насыщать рецепторы CR1 и CR3 на поверхности активированных макрофагов (Макт) и ингибиро-

вать опсонизацию иммунных комплексов, предотвращая связывание фрагментов комплемента C3b и C4b.

IVIg вызывает преходящую лимфопению, уменьшает число естественных клеток-киллеров (отдельный тип лимфоцитов, ранее считавшихся подтипом Т-лимфоцитов) [29, 39] и, возможно, подавляет экспрессию определяющего функцию лимфоцитов антигена 1 на поверхности активированных Т-лимфоцитов [47].

При ингибировании вышеуказанных интерлейкинов IVIg защищает деструкцию мышечной ткани спустя 72 часа после введения препарата и достигает максимума спустя 112 часов. Это подтверждено повторным проведением биопсии мышц лиц с ДМ, результаты которой улучшились после лечения с IVIg (рис. 3) [25].

В исследованиях М.С. Dalakas у пациентов с ДМ была выявлена микроангиопатия, при этом воздействие IVIg депонирует мембраноатакующий комплекс (на эндомизиальных капиллярах) [25].

До настоящего времени не выработано единого руководства по дозировке и схеме введения IVIg, механизм реализации его действия до конца не изучен. Лечебная доза IVIg установлена эмпирически и составляет 2 г/кг массы больного, вводится в течение пяти дней, начиная с минимальной дозы 0,4 г/кг в сутки. Затем –

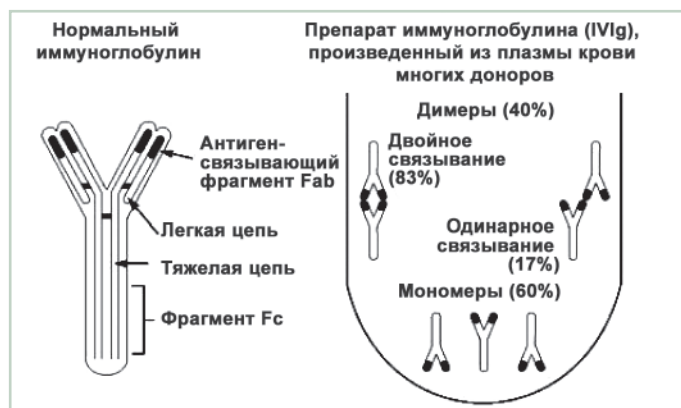


Рис. 1. Молекула иммуноглобулина и схема формирования димеров в препарате IVIg

А – структура молекулы иммуноглобулина; Б – очищенный препарат иммуноглобулина из плазмы крови, полученной от многих доноров, на 40% состоит из димеров, образовавшихся в результате одинарного и двойного связывания, и на 60% – из мономеров.

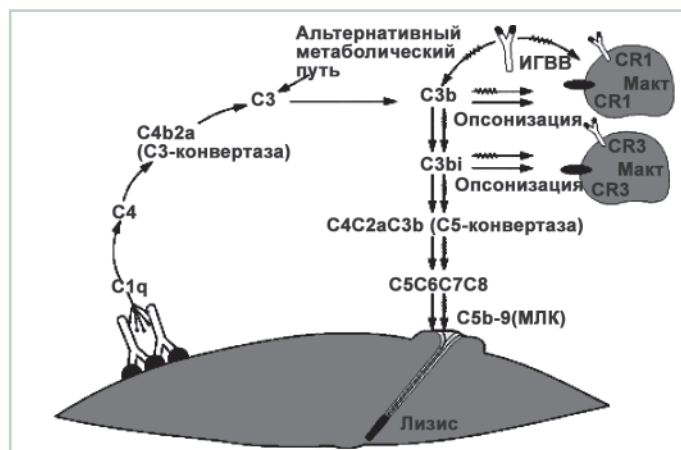


Рис. 2. Влияние иммуноглобулина на отложение комплемента

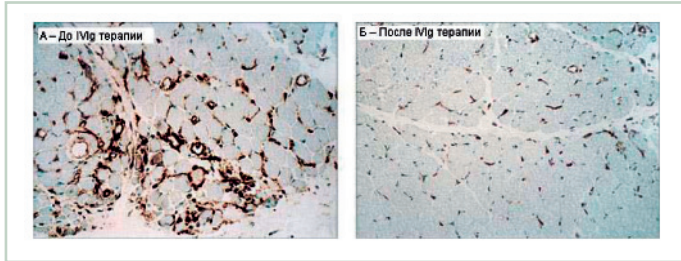


Рис. 3. Образцы биопсии мышц пациента с дерматомиозитом до и после терапии IVIg

А – перед терапией IVIg на эндотелиальных клетках, пропитанных лимфоцитами, моноклональные антитела и мышечные волокна (коричневый хромоген); Б – после терапии IVIg моноклональные антитела заметно подавлены, размер мышечных волокон увеличивается. Ядра кажутся синими в обеих группах. Контрастирующая окраска: гематоксилин; оригинальное увеличение $\times 125$.

однодневный курс один раз в месяц в течение 6 месяцев в зависимости от результата. Если улучшение наступило, рекомендуется постепенно снижать дозу преднизолона или других иммуносупрессантов, однако делать это надо с чрезвычайной осторожностью.

Все препараты IVIg характеризуются более или менее одинаковой эффективностью и безопасностью. Разные фирмы-производители используют плазму крови, полученную от различных групп доноров и содержащую многие виды антиидиотипических антител. ЧАО «Биофарма» выпускает отечественный препарат Биовен моно – иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения – во флаконах по 25 мл и 50 мл. Действующее активное вещество – функционально полноценная молекула иммуноглобулина G – составляет более 97%.

Клинический случай

В качестве примера ниже приведена история болезни больного С., 1987 г.р., который находился на стационарном обследовании и лечении во втором неврологическом отделении Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины.

При поступлении – жалобы на слабость и боль в мышцах проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, мышцах шеи и спины, ограничение подвижности в суставах из-за тянущей боли в мышцах, сыпь на лице, в области груди, параорбитальный отек, высыпания на тыльной поверхности кистей пястно-фаланговой области, локтей, запястий, коленных суставов, усиливающиеся при воздействии света, отек кистей, дыхательная недостаточность, затруднения при откашливании и глотании, постоянно повышенная температуры тела в первую половину дня ($37,4^{\circ}\text{C}$) и подъем во вторую половину дня до $38,5^{\circ}\text{C}$. В последнее время изменился цвет мочи, появилось ограничение подвижности в конечностях. Пациент испытывает сложности в самообслуживании. Из анамнеза болезни выяснено, что считает себя больным на протяжении 5 месяцев. Сначала появились жалобы на общее недомогание и появление кожной сыпи в области коленных суставов, запястий. Постепенно присоединились остальные вышеуказанные жалобы. В связи с наличием кожной сыпи и температурной реакции больной обращался к терапевту, инфекционисту и дерматологу. После присоединения жалоб на нарушение дыхания и глотания для постановки диагноза больной

направлен на обследование в ИНПН НАМН Украины. Из анамнеза жизни – перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, гастрит. Туберкулез, болезнь Боткина, венерологические заболевания отрицает.

Объективное обследование: состояние больного средней тяжести, обращает внимание выраженная эритематозная сыпь на лице в виде «бабочки», в зоне декольте, на плечах – в виде «шали», параорбитальный гелиотропный отек, шелушащаяся эритема на коже тыльной поверхности пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов (эритема Готтрона), фотосенсибилизация, также проявляется феномен Рейно, плотный отек кистей, склеродактилия, «рука механика» и отек мышц верхнего плечевого пояса, выраженный отек губ и слизистой оболочки десен. Аускультативно в легких дыхание ослаблено, тоны сердца ритмичны. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст. При пальпации печень увеличена на 2 см. Мышцы лица гипомимичны из-за параорбитального отека. Движения глазных яблок в полном объеме. В области uvula – легкая отечность. Мягкое небо слегка смещается вправо при фонации, глоточный рефлекс снижен слева. Язык гиперемирован по средней линии. Объем активных движений ограничен в верхних и нижних конечностях, преимущественно за счет проксимальных отделов, больной не может встать со стула, с трудом ходит по лестнице. Слабость мышц шеи приводит иногда к затруднению удержания головы в вертикальном положении. При пальпации мышцы проксимальных отделов верхних и нижних конечностей увеличены и болезненны. Сухожильные рефлексы D=S, на руках – живые, на ногах – торпидные D=S, чувствительных нарушений не выявлено. Патологические симптомы со стороны стопы не вызываются. В позе Ромберга неустойчив из-за общего состояния. Физиологические отправления в норме.

Ниже представлен протокол обследования игольчатой ЭМГ (рис. 4).

В мышце выражена спонтанная активность в виде ПФ и ПОВ, ПМР, свидетельствующая о наличии воспалительного процесса. ПФ – это потенциал поврежденного воспалительным процессом мышечного волокна, способного к восстановлению. ПОВ – это отражение погибшего волокна. По количеству и соотношению зарегистрированных в мышце ПФ и ПОВ можно судить о степени ее поражения. При исследовании в динамике спонтанной активности той же мышцы выявлено снижение спонтанной активности по мере стихания остроты патологического процесса. При оценке ПДЕ отмечено наличие полифазных и псевдополифазных ПДЕ.

Изменение ПДЕ по смешанному (мышечному и неврогенному) типу. В связи с этим больному проведена стимуляционная ЭМГ (рис. 5).

При исследовании стимуляционной ЭМГ выявлены признаки вовлечения в патологический процесс периферических нервов с наличием структурных изменений, что проявляется снижением скорости проведения импульса по двигательным волокнам. Снижение амплитуды и площади М-ответов не сочетается со снижением скорости проведения по двигательным волокнам нервов и связано, по-видимому, с уменьшением количества функционирующих мышечных волокон вследствие атрофического процесса в мышцах. Больной начал предъявлять жалобы на слабость в мышцах стоп.

ЭМГ-показатели позволяют судить о состоянии мышечных волокон и при регистрации в динамике дают возможность проанализировать последовательность развития данного патологического процесса и эффективность проводимой терапии. Выявлены корреляция между нарастанием клинических проявлений, выражающихся в усилении мышечной слабости и т.д., и нарастанием выраженности ПФ и ПМР, а также по данным проведенной биопсии – увеличением числа некрозов мышечных волокон. Причем в тех мышцах, в которых интенсивность ПФ была выше, появлялось большее количество ПОВ, а увеличение интенсивности ПОВ коррелирует с нарастанием ПМР. Это позволяет проследить динамику некрозов мышечного волокна, что дает возможность проанализировать последовательность развития воспалительного заболевания мышц. Подводя итог анализа проведенного наблюдения, необходимо отметить высокую информативность ЭМГ-методов исследований.

Биохимический анализ крови (в динамике): общий белок – 58 (61) г/л, кальций – 2,61 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, хлориды – 89 ммоль/л, мочевины – 7,3 ммоль/л, креатинин – 89 мкм/л, общий билирубин – 11,5 (12) мкм/л, прямой – 3,0 (2,9); непрямого – 9,0 (8,6); АЛТ – 5,0 (4,9) мкмоль/чхмл; АсАТ – 3,65 (3,39) мкмоль/чхмл; тимоловая проба – 0,41 (0,62) ед, β-липопротеиды – 58 (55) ед, церулоплазмин – 0,25 (0,29) ед, КФК – 1578,0 (838,0) Ед/л, КФК-МВ (сердечная фракция) – 1175,0 Ед/л, альбумин – 42,2 г/л, лактатдегидрогеназа – 510,1 Ед/л, протромбиновое время – 15,2 с, ПО – 1,18, МО (моноциты) – 1,21; протромбиновый индекс – 85%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 65 с, фибриноген – 5,1 г/л, этаноловый тест – отриц., фибринолитическая

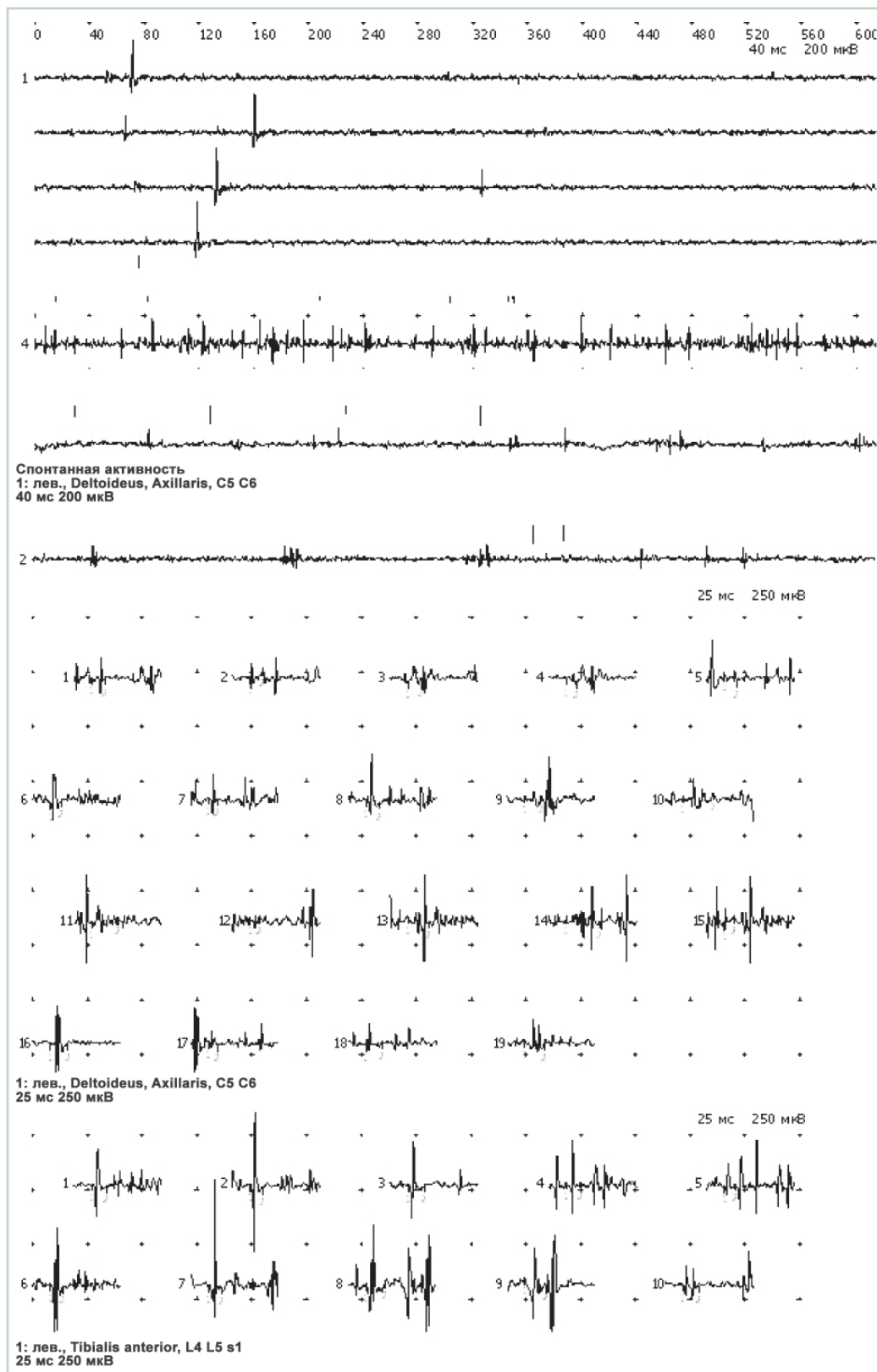


Рис. 4. Протокол игольчатого электронейромиографического исследования

активность – более 20 мин, серомукоид – 0,948 ед (0,13–0,2), церулоплазмин – 0,29 ед, С-реактивный белок – 48.

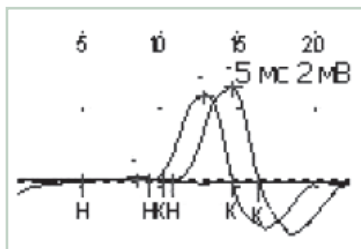


Рис. 5. Стимуляционное электронейромиографическое исследование

Иммунологический анализ крови: CD4 Т-хелперы – 29% (норма – 20–40%); CD8 Т-супрессоры – 16% (норма – 12–20%); циркулирующие иммунные комплексы с 3,5% ПЭГ – 0,056 (норма – до 0,06); IgA – 1,19 г/л (норма – 0,4–3,5 г/л); IgM – 7 г/л (0,72–1,26 г/л), IgG – 12,42 (8,5–14,5 г/л). Анализ крови на LE-клетки: отсутст-

вуют. Терапевт: полимиозит, активная фаза II ст., острое течение, реактивный гепатит.

Больному была проведена иммуносупрессивная (преднизолон) и иммуномодулирующая терапия (плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин Биовен моно производства ЧАО «Биофарма»). После проведенного лечения глюкокортикостероидами и препаратами IVlg у пациента отмечено клиническое улучшение, выросла мышечная сила, уменьшился параорбитальный отек, исчезла эритематозная сыпь на лице, в зоне декольте, на плечах, эритема на коже. По-прежнему остался плотный отек кистей и мышц верхнего плечевого пояса, отеки губ и слизистой оболочки десен, особенно в утренние часы. Больной нуждается в дальнейшем наблюдении невропатолога, ревматолога и эндокринолога.

Выводы

Для постановки диагноза и лечения ИВМ требуется научный подход (использование пяти показателей, указанных выше) при неврологическом осмотре, рассмотрении мышечной гистопатологии, иммунопатологических и биохимических данных для того, чтобы правильно провести дифференциальную диагностику с токсическими, метаболическими, митохондриальными мышечными заболеваниями и миозитом с тельцами включений. В процессе лечения требуются тщательный анализ течения болезни, своевременная оценка эффективности проводимой терапии, основанная на тех же пяти показателях диагностики ИВМ, при необходимости – проведение коррекции лечения. Следует контролировать возможные побочные воздействия и осложнения вследствие применения препаратов, в случае необходимости – назначить цитостатики.

Список литературы находится в редакции