

12. *Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply / H. Cohen [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2017. Vol. 15 (1). P. 195–7.*

13. *Scheres, L. J. J. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy / L. J. J. Scheres, I. M. Bistervels, S. Middeldorp // Blood Rev. 2019. Vol. 33. P. 82–97.*

О. П. Сирои

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В клинической практике врачам разных специальностей приходится сталкиваться с пациентами, которых беспокоит прогрессирующая мышечная слабость и вследствие этого ограничение двигательной активности. Несмотря на общность клинических проявлений, генез развития миопатического синдрома у данной группы пациентов может быть различным. Среди возможных причин его развития выделяют повреждение непосредственно мышечной ткани, периферической нервной системы или нервно-мышечного синапса [1]. В настоящее время существует много классификаций миопатий, среди которых наибольшую популярность получила классификация с этиопатогенетическим принципом разделения. Согласно данной классификации, выделяют наследственные, воспалительные, метаболические, мембранные, паранеопластические и токсические миопатии [2].

В основе наследственных миопатий лежат генетически детерминированные нарушения в функционировании митохондрий и ионных каналов миофибрилл, в синтезе мышечных белков или ферментов, регулирующих обмен веществ в мышечной ткани. Наследование дефектного гена может происходить рецессивно, доминантно и сцеплено с X-хромосомой. При этом внешние факторы (инфекции, тяжелые травмы, физическое перенапряжение, интоксикации) часто выступают в роли триггеров, запускающих развитие болезни. Среди наследственных миопатий наиболее распространены ювенильная/юношеская миопатия Эрба, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна и плечелопаточно-лицевая миопатия (миопатия Ландузи–Дежерина). Дебют заболевания в детском возрасте и указание пациента на наличие наследственного нервно-мышечного заболевания у близких родственников, несомненно, упрощает диагностический поиск. При большинстве наследственных миопатий уровень мышечных ферментов в крови не выходит за пределы нормальных величин, исключением является прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.

Среди воспалительных миопатий выделяют идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и миопатии, связанные с инфекциями (инфекционные миозиты). ИВМ представляют собой группу редких гетерогенных аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся воспалительным поражением поперечнополосатой мускулатуры и кожи, а также развитием специфической органной патологии, включающей, прежде всего поражение легких, сердца и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [3].

В настоящее время, по мнению большинства авторов, группа ИВМ включает 5 основных подтипов [4]:

- полимиозит (ПМ);
- дерматомиозит (ДМ);
- аутоиммунная некротизирующая миопатия (АНМ);
- спорадический миозит с включениями (СМВ);
- перекрестный (overlap) миозит (ПрМ).

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ИВМ составляет 1,4–5,9 случая на 100 тыс. человек с соотношением мужчин и женщин 1 : 3 [5]. Все подтипы ИВМ, за исключением ДМ, чаще развиваются у лиц среднего возраста. ДМ встречается у детей и взрослых [4]. По данным современной литературы, ДМ, ПрМ и АНМ в совокупности составляют 90 % всех случаев ИВМ. ПМ является наименее частым из всех подтипов данной патологии и очень редким как самостоятельная нозологическая единица [6]. Для большинства ИВМ характерно симметричное поражение проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, клинически проявляющееся мышечной слабостью при сохранении сухожильных рефлексов [5]. Пациентам трудно подниматься по ступенькам, заходить в транспорт, вставать с постели. Со слабости дистальных мышц конечностей (сгибателей пальцев, тыльных сгибателей стопы) дебютирует лишь миозит с включениями. Также для данного подтипа ИВМ характерно асимметричное поражение мышц, развитие мозаичной мышечной атрофии четырехглавой мышцы бедра и мышц предплечий и частое вовлечение в патологический процесс мышц лица [7], при этом глазные мышцы, как и при всех других подтипах ИВМ, остаются интактными. Для ИВМ характерно поражение разгибатели шеи, что приводит к затруднению удержания головы в вертикальном положении, вследствие чего она падает на грудь (симптомы «падающей головы» и «безоговорочного согласия»). В патологический процесс вовлекаются мышцы глоточного кольца, в том числе мышца, поднимающая верхнее небо, мышцы гортани, отвечающие за закрытие надгортанника во время акта глотания, и мышцы верхней трети пищевода. В результате во время еды пациент поперхивается, пища попадает в нос, затекает в трахею, что

грозит развитием аспирационной пневмонии. Также наличие респираторных симптомов (одышки, кашля) может быть обусловлено интерстициальным поражением легких (10–40 % случаев), развитием артериальной легочной гипертензии, поражением дыхательной мускулатуры и диафрагмы. Следует отметить, что поражение легких является наиболее распространенным органным проявлением ИВМ в отличие от поражения сердца, которое встречается относительно редко при данной патологии. Поражение легких может опережать развитие мышечного синдрома или развиваться одновременно с ним. Его наличие на ранних этапах заболевания, безусловно, является фактором неблагоприятного прогноза [5]. Также для всех подтипов ИВМ характерны системные экстрамышечные проявления (лихорадка, артралгия, синдром Рейно), которые особенно часто регистрируются при антисинтетазном синдроме и редко при миозите с включениями [8].

Специфическими клиническими проявлениями ДМ являются различные кожные высыпания (периорбитальная гелиотропная сыпь, эритема на лице и скулах, сыпь в зоне декольте, на спине, в области «шали» и др.), которые сопровождают или предшествуют мышечной слабости. Также известно, что ДМ часто имеет связь со злокачественными новообразованиями (23,5 %), что, безусловно, требует тщательного обследования пациента [9]. Особую настороженность в плане наличия опухоли у пациентов с мышечным синдромом (паранеопластический ДМ/ПМ) должны вызывать такие признаки как возраст старше 45–50 лет, значительное повышение СОЭ (при ДМ и ПМ СОЭ редко превышает 20–25 мм/ч) и выраженная анемия.

Диагностика ИВМ и их подтипов основывается на комбинации анамнеза болезни, темпа прогрессирования заболевания, уровня мышечных ферментов, электромиографических признаков, исследования мышечного биоптата и наличия в крови (для некоторых подтипов) определенных антител [8]. Уровни креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови повышены при всех подтипах ИВМ. Очень высокие значения КФК в дебюте заболевания, вплоть до 50 раз превышающие верхние границы нормы, характерны для АНМ, а значения КФК менее чем в 10 раз превышающие верхние границы нормы, наблюдаются у пациентов с СМВ. Важное значение для диагностики ИВМ имеет биопсия мышц. Согласно классификационным критериям ИВМ EULAR/ACR 2017 года, ее выполнение обязательно при постановке диагноза ПМ [10]. Электромиография (ЭМГ) также высоко информативна при всех подтипах ИВМ. Она является обязательным исследованием для исключения нейрогенных расстройств, а также полезна для оценки активности патологического процесса в мышцах. В тоже время ЭМГ

не может быть использована для дифференциальной диагностики ИВМ от токсических миопатий.

Инфекционный генез мышечных симптомов позволяют заподозрить лихорадка, преобладание мышечной боли над слабостью, выявление пальпаторных изменений в мышцах (болезненные тяжи, валики, инфильтраты), специфическая для каждого инфекционного заболевания локализация миалгий и наличие других симптомов инфекции.

Одним из видов токсических миопатий является лекарственно-индуцированная миопатия, которая по клинической симптоматике мало отличается от идиопатического ПМ. При ее развитии повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза, уровень КФК сохраняться в пределах нормальных значений или повышаться до диагностически значимых для ПМ цифр. Типичным примером лекарственно-индуцированной миопатии является миопатия, связанная с приемом статинов. В данном случае миалгия, миозит и рабдомиолиз являются последовательными стадиями одного процесса. На первой стадии появляется боль или слабость, но уровень КФК остается в пределах нормы. Миозит сопровождается той же симптоматикой, но уже при повышенных цифрах КФК. Значительное (до 10-кратного) повышение уровня КФК характерно для рабдомиолиза, который также сопровождается креатининемией, миоглобинурией и может завершиться смертью от острой почечной недостаточности. Развитие статин-индуцированной миопатии часто связано с повышением концентрации статинов в плазме крови вследствие, как минимум, трех причин: врожденной или приобретенной недостаточности изоформы 3A4 цитохрома P450, ответственного за инактивацию этого препарата в печени, одновременного приема статинов с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием цитохрома P450, и назначение статинов параллельно с ингибиторами СYP3A4 [2]. Подобно статинам лекарственную миопатию могут вызывать и другие лекарственные средства, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450: фибраты, блокаторы медленных кальциевых каналов, колхицин, верошпирон, антигистаминные средства, местные анестетики и др. Учитывая возможность развития миопатии при применении данных лекарственных средств в качестве монотерапии, вполне ожидаемо, что их совместное применение, в том числе со статинами, значительно увеличит риск повреждения мышц. Также опасно сочетание этих препаратов с ингибиторами активности СYP3A4 — противогрибковыми препаратами, макролидными антибиотиками, соком грейпфрута и т. д. Усиление повреждения мышц в данном случае является результатом реакций лекарственного взаимодействия.

Особого внимания заслуживает миопатия, связанная с приемом глюкокортикоидов (ГК). Препараты данной группы оказывают неблагоприятное влияние на мышечную силу и трофику мышц. Несмотря на возможность любого препарата из этой группы вызвать развитие миопатии, наиболее часто она возникает при назначении фторированных ГК (бетаметазон, триамциналон, дексаметазон) [11]. Стероидная миопатия может протекать в острой и хронической формах. Острые формы миопатии, как правило, манифестируют с выраженной слабости в проксимальной мускулатуре конечностей и/или миалгии с сопутствующим повышением сывороточного КФК и креатинина в суточной моче [12]. У большинства пациентов острое повреждение мышц развивается при повышении дозы ГК на фоне их длительного приема. В тоже время в литературе описан случай развития острой стероидной миопатии после перорального приема метилпреднизолона в течение двух дней: 24 мг в первый день терапии и 20 мг — во второй [13]. Также известен случай развития миопатии после однократного приема преднизолона в дозе 40 мг [14]. Следовательно, терапия ГК любой длительности, включая даже однократный прием, может привести к развитию стероидной миопатии.

При хронической форме стероидной миопатии мышечная слабость развивается постепенно и, как правило, не сопровождается миалгией [15]. Пациентов беспокоит преимущественно слабость в проксимальных отделах конечностей, более выраженная в мышцах нижних конечностей. Как правило, нет поражения сфинктеров и мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами [16]. Возможно вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры. Хроническая миопатия может приводить к мышечной атрофии, для купирования которой после отмены ГК требуется несколько недель или даже месяцев. Как правило, частота развития стероидной миопатии коррелирует с дозой и длительностью терапии ГК. Она редко возникает у пациентов в первые 4 недели приема препарата в суточной дозе, эквивалентной 10 мг преднизолона. В то же время, более высокие дозы ГК могут провоцировать развитие мышечной слабости уже в течение двух недель от начала терапии [17].

Диагностика стероидной миопатии является непростой задачей. Усложняет ее отсутствие в настоящее время надежного биомаркера. Уровень КФК в сыворотке крови может оставаться в пределах нормы при выраженных двигательных или дыхательных нарушениях [15]. При выполнении ЭМГ у большинства пациентов отсутствуют какие-либо изменения, и лишь у некоторых наблюдается небольшое снижение амплитуды потенциала двигательных единиц. При биопсии кожно-мышечного лоскута наиболее часто выявляется атрофия мышечных волокон II типа при отсутствии признаков некроза и регенерации. Однако данные

изменения могут быть также характерны для ряда других состояний, характеризующихся атрофией мышечных волокон II типа: невропатические процессы, старческая инволюция мышечной ткани, истощение мышц при хронических заболеваниях [18].

Значительное влияние на структуру и функцию мышечной ткани оказывает эндокринная система. Известны варианты, когда в клинической картине эндокринного заболевания симптомы поражения опорно-двигательного аппарата выступают на первый план. В связи с этим в круг дифференциальных диагнозов поражения мышечной системы важно включать эндокринные миопатии. Так, например, для гипотиреоидной миопатии характерно поражение проксимальных групп мышц, в редких случаях в патологический процесс может быть вовлечена дистальная и бульбарная мускулатура, отмечается нарушение функции лицевых мышц. Выраженная мышечная слабость встречается редко. В сыворотке крови может выявляться повышенный уровень КФК, однако корреляции между повышением уровня фермента и выраженностью мышечной слабости не отмечено [19]. В связи с этим, при неясном повышении уровня сывороточной КФК целесообразно исследовать функцию щитовидной железы, даже если нет клинических признаков гипотиреоза. В ряде публикаций сообщается о пациентах с рабдомиолизом, причиной которого был не диагностированный гипотиреоз. Также некоторые авторы утверждают, что миалгия и снижение мышечной силы могут беспокоить пациента уже на стадии субклинического гипотиреоза и терапия левотироксином хорошо устраняет эти симптомы [20].

Гистологические изменения в мышцах при гипотиреоидной миопатии неспецифичны. Выявляются области некроза мышечных волокон, их дегенерация с накоплением гликогена и липидов, разрушением митохондрий. Развивается заместительный склероз, нарушение микроциркуляции. Характерной особенностью являются уменьшение и атрофия мышечных волокон II типа, что сопровождается развитием гипертрофии волокон I типа [19]. При ЭМГ также определяются неспецифические изменения. Метаболические нарушения, вызванные гипотиреозом, могут приводить к сочетанным поражениям нервно-мышечной системы, что отражается и на ЭМГ-характеристиках двигательных единиц, которые могут быть нейрогенными, миогенными или смешанными [19].

Редким клиническим проявлением миопатии при тяжелом гипотиреозе является синдром Хоффмана. Ему свойственны развитие тяжелой мышечной слабости, болезненные судороги, увеличение объема и плотности мышц, а также высокий уровень КФК. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются трапецевидная, дельтовидные и икроножные мышцы. Мышечная гипертрофия связана с увеличением мышечных волокон вследствие отложения в них про-

теогликанов. Наблюдаемое при этом увеличение количества мышечной ткани не сопровождается повышением мышечной силы, поэтому данное состояние представляет собой псевдогипертрофию.

В заключение хочется отметить, что гипотиреоидная миопатия, безусловно, представляет собой достаточно частый синдром. По данным литературы, она составляет около 5 % всех приобретенных миопатий, а у пациентов с первичным гипотиреозом регистрируется в 25–60 % случаев [19]. Тем не менее, необходимо помнить, что миопатический синдром также характерен для целого ряда других эндокринных заболеваний: гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга.

Таким образом, диагностический поиск при миопатическом синдроме достаточно труден и извилист. С целью определения нозологической принадлежности он требует от врача проявления настороженности в отношении многих патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Особенности* дифференциальной диагностики миопатического синдрома при дерматомиозите/полимиозите и прогрессирующих мышечных дистрофиях (описание случая) / О. А. Антелова [и др.] // Современная ревматология. 2012. № 6 (4). С. 55–57.
2. *Миопатии*, вызванные взаимодействием колхицина и статинов / А. С. Казаков [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. № 6 (3). С. 118–122.
3. *Антелава, О. А.* Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика / О. А. Антелава // Научно-практическая ревматология. 2016. № 54 (2). С. 191–198.
4. *Schmidt, J.* Current classification and management of inflammatory myopathies / J. Schmidt // J. Neuromuscul. Dis. 2018. Vol. 5 (2). P. 109–129.
5. *Российские* клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.
6. *Senecal, J.* Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis / J. Senecal, P. Raynaud, Y. Troyanov // Arthritis & Rheumatology. 2017. Vol. 69 (5). P. 878–884.
7. *Егоркина, О. В.* Идиопатические воспалительные миопатии / О. В. Егоркина, Н. П. Волошина // Леки України. 2011. № 4 (150). С. 68–76.
8. *Воспалительные* миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение / И. В. Литвиненко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3 (51). С. 217–226.
9. *Marinos, C.* Inflammatory Muscle Diseases / C. Marinos // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 1734–1747.
10. *EULAR/ACR* classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups / Lundberg [et al.] // Annals Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 76 (12). P. 1955–1964.
11. *Gupta, A.* Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment / A. Gupta, Y. Gupta // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17 (5). P. 913–6.
12. *Khan, M. A.* Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report / M. A. Khan, E. Larson // J. Med. Case Reports. 2011. Vol. 5. P. 82.

13. *Corticosteroid-induced myopathy mimicking therapy-resistant asthma* / M. Yamaguchi [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 99. N 4. P. 371–374.
14. *Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats* / D. Yamamoto [et al.] // *Muscle Nerve.* 2010. Vol. 41. N 6. P. 819–827.
15. *Полунина, А. Г. Стероидная миопатия (обзор)* / А. Г. Полунина, Ф. В. Исаев, М. А. Демьянова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2012. № 10 (2). С. 60–64.
16. *Pereira, R. M. Glucocorticoid-induced myopathy* / R. M. Pereira, J. Freire de Carvalho // *Joint Bone Spine.* 2011. Vol. 78 (1). P. 41–4.
17. *Miller, M. L. Glucocorticoid-induced myopathy* / M. L. Miller // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17 (5). P. 913–6.
18. *Случай острой стероид-индуцированной миопатии у пациентки с аутоиммунной тромбоцитопенией* / Н. Т. Ватутин [и др.] // *Архивь внутренней медицины.* 2020. № 10 (4). С. 314–321.
19. *Ревматические проявления гипотиреоза* / Л. В. Теплова [и др.] // *Современная ревматология.* 2017. № 11 (2). С. 47–53.
20. *Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism* / V. S. Reuters [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 338 (4). P. 259–63.

А. К. Тушина

АНТИ CD19 CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Считается, что в основе патогенеза СКВ лежит сложное нарушение антиген-специфической регуляции и В-клеточной реактивности, сопровождающиеся патологической активацией классического пути системы комплемента и нарушением процессов апоптоза. Особую роль в формировании воспалительного процесса при СКВ могут играть аутореактивные В-лимфоциты. При контакте с антигеном В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток, последние секретируют аутоантитела ко множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют антитела к двуспиральной ДНК. В настоящее время они являются основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и часто ассоциируется с развитием волчаночного нефрита.