

## ДЕРМАТОМІОЗИТ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ

C. W. Brown, S. F. Marschall  
Connective Tissue Disease Update:  
Focus on Dermatomyositis  
Consultant 1999(Oct.): 2867-2875

Якщо ви знаєте, що шукати, то шкірні прояви дерматоміозиту допоможуть вам встановити діагноз. У цій статті ми розглянемо шкірні і системні прояви дерматоміозиту і поліміозиту, обговоримо необхідні тести для встановлення діагнозу й моніторингу і подамо відомості про найновіші методи лікування.

### ПРОЯВИ ДЕРМАТОМІОЗИТУ

Дерматоміозит і поліміозит — два найпоширеніші ідіопатичні захворювання м'язів запального характеру (табл. 1). Міозит також може бути складовою інших колагенозів, таких як системний червоний вовчак, склеродермія і синдром Шегрена. Також його можуть зумовлювати інфекції, медикаменти, токсини і травми. Немає задовільної класифікації ідіопатичних запальних міопатій, однак гістологічний аналіз дає змогу проводити диференціацію між різновидами дерматоміозиту (табл. 2).

**Симптоми.** Прогресуюча слабкість м'язового пояса проксимальних відділів кінцівок виникає у 87—93% пацієнтів з поліміозитом і в 53—96% осіб з дерматоміозитом. Втім, пацієнти частіше скаржаться на хронічну втому, ніж на слабкість. При подальшому розпитуванні вони часто розповідають про труднощі в підйманні рук над головою, зачісуванні або вставанні з крісла.

Біль є характерним для інфекційних міопатій у дітей, однак він рідко є основним симптомом ідіопатичних міопатій запального

Таблиця 1.

### Міопатії запального характеру

#### Інфекції

##### Паразитарні

*Саркоспоридіоз*  
*Інфікування Taenia solium*  
*Токсоплазмоз*  
*Трихінельоз*  
*Трипаносомоз*

##### Бактеріальні

*Газова гангрена (Clostridium welchii)*  
*Міозит при проказі*  
*Хвороба Лайма (Borrelia burgdorferi)*  
*Піоміозит*  
*Септичний міозит*

##### Вірусні

*Постгриппозні*  
*Пов'язані з ретровірусами (ВІЛ, вірус Т-клітинної лейкемії/лімфоми людини)*

#### Ідіопатичні

Дерматоміозит  
Еозинофільний міозит  
Еозинофільний фасціт  
Вогнищевий проліферативний міозит  
Міопатія запального характеру,  
пов'язана з іншими аутоімунними  
хворобами:

*Хронічна хвороба трансплантат проти хазяїна*  
*Перехресні синдроми*  
*Ревматоїдний артрит*  
*Синдром Шегрена*  
*Системний червоний вовчак*

Індукована L-триптофаном еозинофілія-м'язова біль

Міозит орбіти

Ревматична поліміальгія  
Псевдотромбофлебіт м'язів литок  
Істинний поліміозит  
Саркоїдоз  
Склеродермія

#### Інші

Генералізований осифікуючий міозит  
Локалізований осифікуючий міозит

характеру. Дорослі пацієнти час від часу скаржаться на ниючі болі в м'язах. М'язи, як звичайно, атрофуються тільки при дуже тривалому перебігу хвороби.

**Шкірні прояви.** Ураження шкіри при дерматоміозиті є патогномічними і майже завжди наявні тоді, коли з'являється очевидна слабкість проксимальних м'язів.

Макулярна (точкова) або папулярна (вузликова) еритема, що вкриває кісткові виступи ліктів, колін і дрібних суглобів, дуже специфічна і трапляється у 70% усіх випадків. Ці вузликові ураження називають "вузликами (папулами) Готтрона" за автором, який першим їх описав. З часом ці зони депігментуються, атрофуються і часто виглядають дещо еритематозними. За відсутності чітких папул їх називають "знаками Готтрона".

Іншим шкірним маркером дерматоміозиту, хоча й не таким явним, є еритемні плями навколо очей. Термін "геліотропна еритема" застосовують для опису цієї блідо-лілової висипки, яка виникає у 60% пацієнтів з дерматоміозитом. У дітей і деяких дорослих вона може бути єдиним шкірним проявом дерматоміозиту. Інтенсивність цього симптому може коливатися протягом дня.

Близько третини пацієнтів мають, особливо на відкритих ділянках тіла, плямисту еритему. Вона може переходити в подібне на пойкилодерматоз ураження тулуба або в хронічну еритему на вилицях. Телеангіектазії проксимальних ділянок нігтів трапляються при дерматоміозиті і поліміозиті так само часто, як і при ураженні сполучної тканини перехресними синдромами.

Раптовий початок якогось із цих шкірних уражень може бути провісником наявності злоякісного захворювання, насамперед сечостатевої системи чи шлунково-кишкового каналу. Діагноз ідіопатичного дерматоміозиту в такій ситуації слід встановлювати тільки після виключення раку внутрішніх органів шляхом ретельного збору анамнезу, уважного клінічного обстеження, гваякового тесту на приховану кров у калі, SMA-20, загального аналізу крові і сечі, рентгенографії органів грудної клітки і маммографії у жінок або визначення простатоспецифічного антигену в чоловіків.

Неприємним пізнім ускладненням ювенільного дерматоміозиту є загальний кальциноз, при якому кальцій відкладається у фасціях шкіри і м'язів. Обширне ураження може призводити до утворення хронічних виразок шкіри.

**Залучення шлунково-кишкового каналу.** Дисфагія при дерматоміозиті і поліміозиті виникає у 12—45% випадків. Вона насамперед зумовлена запальним ураженням поперечно-смугастих м'язів дистальної третини стравоходу.

**Симптоми ураження м'язової системи і скелета.** Артральгія є типовим раннім симптомом у третини пацієнтів з дерматоміозитом. Важкість артральгії зменшується у міру прогресування слабості м'язів у пацієнта, крім випадків перехресних синдромів сполучної тканини, при яких можливе прогресування артриту. Додатковими ознаками перехресних синдромів сполучної тканини при дерматоміозиті є синдром сухості і феномен Рейно.

Таблиця 2.  
Класифікація дерматоміозиту і поліміозиту

| Тип  | Відносна частота |
|--|------------------|
| Первинний ідіопатичний поліміозит                              | 30-40%           |
| Первинний ідіопатичний дерматоміозит                           | 20-30%           |
| Дерматоміозит або поліміозит при злоякісних ураженнях          | 10-15%           |
| Ювенільний дерматоміозит або поліміозит                        | 10%              |
| Перехрест поліміозиту або дерматоміозиту з іншими колагенозами | 20%              |
| Аміопатичний дерматоміозит                                     | Рідко            |

**Серцево-судинна симптоматика.** Частота ураження міокарда є різною. Патологічну ЕКГ виявляють у 40% пацієнтів з ідіопатичними міопатіями запального генезу, однак аритмії виникають рідко.

**Ураження легеневої системи.** Серйозним ускладненням дерматоміозиту і поліміозиту є прогресуючий легеневий фіброз, який уражує приблизно 10% усіх пацієнтів. Симптомами є задишка і непродуктивний кашель, хоча може виникати й небезпечна для життя гіпоксія, особливо в пацієнтів з важким міозитом дихальних м'язів. Більшість смертей є наслідком дихальної недостатності і кардіоміопатії. Легеневий фіброз, пов'язаний із запальними міопатіями, важко відрізнити від інших типів ідіопатичного легеневого фіброзу, однак він тісно пов'язаний з анти-Jo-1-антитілами.

## ПАТОГЕНЕЗ

Причина дерматоміозиту і поліміозиту залишається невідомою. Гіпотези про автоімунні механізми ґрунтуються головним чином на тих самих клінічних, патологічних і серологічних ознаках, що вказують на цей патогенез при інших колагенозах. HLA-DR3-фенотип є надзвичайно поширеним як серед білих, так і афроамериканців з ідіопатичними міопатіями запального генезу.

Упродовж років висловлювалися припущення про вірусну етіологію дерматоміозиту і поліміозиту. Наявність антитіл проти Jo-1 і PL-12 у пацієнтів з цими розладами дає підстави припускати про можливу роль у патогенезі ідіопатичної запальної міопатії пікорнавірусів.

Пікорнавіруси мають поверхневі протеїни, що нагадують аміноацил-t-РНК-синтетазу, молекулу, проти якої є активними антитіла Jo-1 і PL-12. Інфікування міоцитів пікорнавірусами може призводити до експресії на поверхні клітин аміноацил-t-РНК-синтетазоподібних молекул. Це зумовлює імунну відповідь, спрямовану проти цих молекул-мішеней, і призводить до наростання клінічної симптоматики шкірного захворювання, пов'язаного з міозитом. Крім того, із м'язів пацієнтів, інфікованих еховірусами, вірусами грипу і вірусами коксакі, вдалося виділити інтактні вірусні геноми і частки вірусів.

Медикаменти є поширеною причиною виникнення дифузної міопатії, однак тільки деякі з них викликають справжній міозит. Немає остаточних доказів, які б вказували на етіологічну роль певних ліків як причини дерматоміозиту.

Поєднання дерматоміозиту з раком, особливо яйників, шлунка і товстої кишки, дало підставу для припущень про роль пухлинної імуногенності і втрату толерантності до аутоантигенів у патогенезі таких випадків.

## ДІАГНОСТИКА

**Рівень ферментів.** Найпоширенішим і найнадійнішим діагностичним тестом при дерматоміозиті є визначення рівня креатинкінази (КК) в сироватці. Більшість пацієнтів мають підвищені показники КК на момент звернення, понад 95% хворих мають підвищені показники КК у певні моменти перебігу захворювання. Головним різновидом КК є ММ-ізотип, який віддзеркалює залучення поперечно-смугастої мускулатури. Однак у пацієнтів з хронічною формою захворювання близько 20% КК може належати до серцевого МВ-ізотипу.

Як додаткові засоби для моніторингу міозиту застосовують визначення ферментів лактатдегідрогенази, альдолази і аспартаттрансамінази. Рівень альдолази в сироватці, як звичайно, є менш чутливим індикатором, ніж рівень КК в сироватці, однак більш специфічним.

**Електроміографія.** При тестуванні ураженого м'яза в пацієнтів із дерматоміозитом дані електроміографії (ЕМГ), як звичайно, є патологічними. Нейро-

патичні ознаки ЕМГ, виконаної на ранній стадії захворювання, дають підстави припускати наявність супутньої малігнізації.

**Біопсія м'язів.** Результати біопсії м'язів часто є помилковими внаслідок похибки при заборі зрізця для дослідження, крім тих випадків, коли отримано великої зразки тканин для вивчення. Крім того, біопсії є здебільшого корисними для встановлення діагнозу тільки в активній фазі захворювання. Втім, вони можуть бути корисними для виключення інших причин міозиту, а саме виявлення паразитів, токсоплазмозу і саркоїдозу. Ядерно-магнітний резонанс може виявити зони активного запалення при поліміозиті/дерматоміозиті і допомогти в технічно правильному виконанні голкової біопсії.

**Рівень автоантитіл.** З дерматоміозитом пов'язані численні автоантитіла, специфічні для запального ураження м'язів (табл. 3). Наявність одного з цих автоантитіл у сироватці суттєво підвищує імовірність діагнозу дерматоміозиту або поліміозиту, однак ці тести мають низьку чутливість.

Антитіла анти-Jo-1 є антицитоплазматичними антитілами, спрямованими проти гістидил-t-PHK-синтетази; їх виявляють у 5—20% пацієнтів з дерматоміозитом і 30% осіб з поліміозитом. Антитіла анти-Jo-1 не виявляють при ювенільному дерматоміозиті і вони рідко трапляються при міозиті, пов'язаному із неоплазіями.

Крім анти-Jo-1, й інші антитіла, що спрямовані проти аміноацил-t-PHK-синтетази, цитоплазматичного ензиму, залученого в синтез протеїнів, є специфічними для міозиту і виявляються при поліміозиті/дерматоміозиті. Прикладами антитіл анти-t-PHK-синтетази є анти-PL-7, анти-PL-12, анти-GJ і анти-EJ. Антинуклеарні антитіла анти-Mi-2 взаємодіють з невстановленим антигеном ядра і добре корелюють з дерматоміозитом. Іншими міозитспецифічними автоантитілами є антитіла до часток розпізнавання сигналу і анти-PL-7, анти-OJ і анти-EJ антитіла.

Таблиця 3.

Автоантитіла при дерматоміозиті і поліміозиті

| Автоантитіла | Коментар   |
|--------------|--|
| Анти-Jo-1    | Спрямовані проти гістидил-t-PHK-синтетази; виявляють у 5-20% пацієнтів з дерматоміозитом і 30% пацієнтів з поліміозитом; антитіла анти -Jo-1 не трапляються при ювенільному дерматоміозиті і їх рідко виявляють при міозиті, поєднаному з неоплазією |
| Анти-PL-12   | Автоантитіло, специфічне для міозиту; активне проти аланіл-t-PHK-синтетази   |
| Анти-PL-7    | Автоантитіло, специфічне для міозиту; активне проти треоніл-t-PHK-синтетази  |
| Анти-OJ      | Автоантитіло, специфічне для міозиту, активне проти ізолейцил-t-PHK-синтетази  |
| Анти-EJ      | Автоантитіло, специфічне для міозиту; активне проти гліцил-t-PHK-синтетази   |
| Анти-Mi-2    | Взаємодіє з неідентифікованим ядерним антигеном; сильний зв'язок з дерматоміозитом   |
| Анти-SRP     | Автоантитіло, специфічне для міозиту   |

SRP — signal-recognition particle — часточка, що розпізнає сигнал

## ЛІКУВАННЯ

**Медикаментозне лікування.** Основою терапії дерматоміозиту є системні кортикостероїди, наприклад, преднізон у разовій добовій дозі 1–2 мг/кг ваги. Порекомендуйте пацієнтам уникати надмірних фізичних навантажень протягом перших кількох тижнів лікування, поки рівні м'язових ензимів у сироватці не почнуть знижуватися. У випадках ювенільного дерматоміозиту дайте змогу дітям максимально дотримуватися їхнього звичайного режиму дня, однак обмежте участь у змаганнях з елементом суперництва, обов'язковим є дотримання режиму сну і відпочинку.

Стан шкірної висипки при дерматоміозиті, як звичайно, поліпшується під впливом лікування глюкокортикоїдами. З огляду на виражену фотосенсибілізацію таких пацієнтів рекомендують адекватне застосування сонцезахисних кремів з індексом захисту понад 25 одиниць.

Рівні КК у сироватці переважно починають знижуватися протягом перших 2–3 тижнів лікування. Щоб досягнути зменшення рівня КК на 50%, як звичайно, потрібно 6–8 тижнів терапії. Після досягнення цього рівня можна поступово зменшувати дозу преднізону. Коли його дозування знижується до 20–30 мг на день, можна перейти на призначення препарату через день. Для досягнення повної ремісії можуть необхідними 3–6 місяців лікування.

Відновлення фізичної спроможності здебільшого відстає в часі на кілька тижнів від поліпшення показників КК в сироватці. Зниження дози кортикостероїдів ліпше орієнтувати по рівню КК у сироватці, а не по клінічній оцінці сили м'язів. Це пов'язано з можливістю виникнення вираженої кортикостероїдної міопатії, яка спотворює клінічну картину.

У 10–15% пацієнтів не вдається нормалізувати рівень м'язових ензимів. Навпаки, вони можуть залишатися у 2–5 разів вищими від норми. Стан таких пацієнтів, як звичайно, продовжує поліпшуватися і часто суттєво поновлюється м'язова маса. Через 6 місяців рекомендують зробити повторну біопсію м'язів. За відсутності міозиту продовжують знижувати дозу кортикостероїдів.

У близько 30% пацієнтів не вдається відновити фізичну спроможність, утримуються підвищені рівні КК у сироватці або виникають рецидиви під час процесу зниження дозування. Можна застосувати високі дози або пульс-терапію метилпреднізолоном. Особливого ефекту можна очікувати у випадках ювенільного дерматоміозиту. Зважте можливість застосування азатиоприну як додаткового засобу до терапії глюкокортикоїдами.

Метотрексат у дозі 40–50 мг раз на тиждень був ефективним у дорослих пацієнтів з рефрактерністю до глюкокортикоїдів. Втім, його не рекомендують у випадках ювенільного дерматоміозиту. При резистентності до кортикостероїдів обміркуйте можливість призначення внутрішньовенного гамма-глобуліну або протималярійних засобів у дозах, що застосовують при системному червоному вовчаку (наприклад, хлорохін 250–500 мг на день або гідроксихінорохін 200–400 мг на день). Однак ефективність протималярійних засобів починає проявлятися тільки після 4–8 тижнів застосування. У деяких важких випадках іноді можуть бути корисними плазмафорез і циклоспорин.

**Фізіотерапія.** Обов'язковим є відновлення сили і функції м'язів. Немає свідчень, що таке лікування є шкідливим, навіть, якщо його починають на ранній стадії захворювання. Заохочуйте пацієнтів до консультування з фізіотерапевтами, як тільки суттєве поліпшення м'язової сили стає очевидним.

**Інші методи лікування.** Під час активної фази хвороби ретельно контролюйте стан важких пацієнтів щодо ознак дихальної недостатності, яка б потребувала вентиляції легень, і системної інфекції, яка може призводити до

судинного колапсу. У найважчих випадках обидва ці ускладнення можуть спричинити смерть хворого.

Немає жодного ефективного лікування загального кальцинозу, який виникає у деяких дітей у період одужання. У пацієнтів з порушеннями функції варто вдатися до хірургічного лікування.

### **ПРОГНОЗ**

Природний перебіг дерматоміозиту суттєво змінився із запровадженням системної терапії глюкокортикоїдами. До появи такого лікування більшість пацієнтів мали різноманітний, але переважно фатальний перебіг. У третини пацієнтів траплялися ремісії, які в деяких з них були стійкими.

Тепер 85% пацієнтів з дерматоміозитом можуть сподіватися на ремісію. У приблизно 50% залишаються залишкова м'язова слабкість і в 20% настає значна інвалідизація. Ураження внутрішніх органів, як звичайно, погіршує прогноз.

Переклад *Володимира Семеніва*

Reprinted with kind permission of "Consultant"