

Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай)

Л. П. Евстигнеева, д.м.н., зав. ревматологическим отделением¹, доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

Е. Ю. Ган, к.м.н., врач-ревматолог высшей категории¹, доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

Т. В. Баркан, клинический ординатор кафедры терапии ФПК и ПП²

¹ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Interstitial lung injury in polymyositis and dermatomyositis (clinical case)

L. P. Evstigneeva, E. Yu. Gan, T. V. Barkan

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ural State Medical University; Ekaterinburg, Russia

Резюме

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) являются аутоиммунными заболеваниями, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечнополосатой мускулатуры. У ряда пациентов с ПМ/ДМ имеется поражение легких и выявляются антисинтетазные антитела (АСА). Наличие АСА при ПМ/ДМ характеризует уникальный фенотип антисинтетазного синдрома (АСС), который несет высокий риск развития интерстициального поражения легких (ИПЛ). Диагностика АСС очень сложна из-за большой вариабельности клинических признаков, которые могут включать миозит, интерстициальное поражение легких, артрит, феномен Рейно, «руку механика», кожные высыпания, повышение температуры. В статье приводятся два клинических наблюдения ИПЛ при ПМ и ДМ с динамикой симптомов за несколько лет и трудностями постановки диагноза в связи с нетипичным течением заболевания.

Ключевые слова: полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром, интерстициальное поражение легких.

Summary

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are autoimmune diseases, the main manifestation of which is symmetric muscle weakness of the proximal limbs, associated with inflammation of the striated muscles. Some PM/DM patients have pulmonary involvement and positive antisynthetase antibodies (ASA). The presence of ASA in PM/DM characterizes the unique phenotype of antisynthetase syndrome (ASS), which has a high risk of developing interstitial lung disease (ILD). Diagnosis of ASS is very difficult due to the large variability of clinical signs, which may include myositis, ILD, arthritis, Raynaud's phenomenon, 'mechanic's' hand, skin rash, fever. There are two clinical observations of ILD in PM and DM in this article, showing the dynamics of symptoms for several years and difficult diagnosis of these diseases.

Key words: polymyositis, dermatomyositis, antisynthetase syndrome, interstitial lung disease.

Введение

Идиопатические воспалительные миопатии – группа хронических заболеваний неизвестной этиологии, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся: полимиозит (ПМ); дерматомиозит (ДМ); ювенильный дерматомиозит; миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и другие, более редкие заболевания [1].

Классификационные критерии ПМ/ДМ предложены А. Bohan и J. B. Peter в 1975 году [2]. Несмотря

на то что с 1975 года прошло уже 45 лет и за это время разрабатывались новые как диагностические, так и классификационные критерии, в том числе с внедрением миозит-специфичных антител, и магнито-резонансная томография (МРТ) мышц [3], критерии Bohan, Peter остаются актуальными до настоящего времени и включены в российские рекомендации для диагностики идиопатических воспалительных миопатий [1]. В соответствии с данными критериями диагноз ПМ классифицируется как определенный при наличии первых четырех критериев из пяти нижеперечисленных, как вероятный – при наличии трех критериев, и как возможный – при наличии двух критериев из первых четырех. Для определенно-

го ДМ необходимо, наряду с поражением кожи (пятый критерий), наличие трех других критериев, при наличии двух других критериев диагноз ДМ вероятен, при наличии одного – возможен [3].

Классификационные критерии ПМ/ДМ (Bohan, Peter, 1975)

1. Симметричная слабость проксимальных отделов конечностей, прогрессирующая в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.
2. Морфологические изменения – некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон.
3. Повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в сыворотке крови.



Л. П. Евстигнеева



Е. Ю. Ган



Т. В. Баркан

4. Электромиографические признаки воспалительной миопатии.
5. Характерная для ДМ кожная сыпь.

Наряду с поражением мышц у пациентов с ПМ/ДМ могут быть другие проявления, наиболее тяжелым из которых является интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Частота встречаемости ИПЛ при ПМ/ДМ составляет 30–50 %. Наиболее частым паттерном при компьютерной томографии (КТ) и при морфологическом исследовании является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), реже встречаются обычная интерстициальная пневмония (ОИП), организуемая пневмония (ОП) и диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [4]. Интерстициальное поражение легких при ПМ/ДМ ухудшает прогноз заболевания, ассоциируется с повышением инвалидизации и смертности [5].

Очень часто поражение легких при ПМ/ДМ ассоциируется с антисинтетазными антителами (АСА), к которым относятся anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, anti-Ha, Anti-KS [6]. Считается, что наличие АСА характеризует уникальный фенотип – антисинтетазный синдром (АСС), который несет значительный риск развития ИПЛ. Диагностика АСС очень сложна из-за большой вариабельности степени и сроков появления других клинических признаков, которые могут включать миозит, артрит, феномен Рейно, «руку механика», кожные высыпания, синдром сухости и лихорадку [7]. Из группы АСА anti-Jo1 встречаются чаще, чем остальные, и ассоциируются в большей степени с миозитом, чем с поражением легких. Напротив, anti-PL7, anti-PL12 (встречаются в 10–15 % случаев) в большей степени ассоциируются с поражением легких, чем поражением мышц. У пациентов с данными антителами поражение легких может опережать поражение мышц. Другие антитела встречаются значительно реже (примерно в 2 % случаев) [6]. По данным О. А. Антелава и соавт., в выборке пациентов с АСС anti-Jo1 наблюдались у 73 % [8].

В соответствии с предварительными критериями (Solomon, 2011) [9] диагноз АСС ставится при наличии АСА плюс двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев из нижеперечисленных.

Большие критерии

1. ИПЛ, не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств.
2. ПМ или ДМ согласно критериям Bohan и Peter.

Малые критерии

1. Артриты.
2. Феномен Рейно.
3. «Рука механика».

Несмотря на то что АСС относится к группе идиопатических воспалительных миопатий, в соответствии с данными критериями миозит – обязательное проявление АСС. По данным исследований, поражение легких предшествует миозиту в 37–56 % случаев [8, 9, 10]. В то же время у пациентов с АСА и дебютом с миозита в последующем интерстициальное поражение легких присоединится в 75 % случаев [9].

В данной статье мы представляем клинические случаи двух пациентов с ПМ/ДМ с интерстициальным поражением легких и длительным временем уточнения диагноза.

Клинический случай 1

Пациентка С., 61 год. В 2014 году в дебюте заболевания – повышение температуры, общая слабость, боль в мышцах голеней. С января

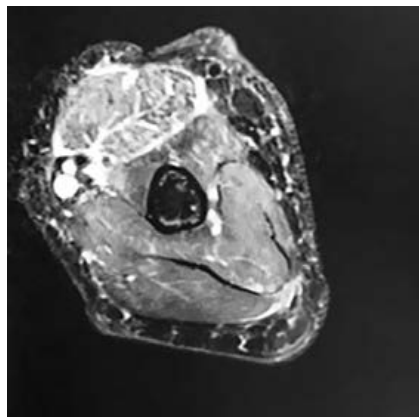


Рисунок 1. МРТ мышц плеча: воспалительный отек двуглавой мышцы.

2015 года нарастание боли в мышцах верхних и нижних конечностей, стала с трудом себя обслуживать. Вовлечения кожи ни в дебюте, ни в последующем не было. При обследовании: КФК – 9239 Е/л, АСТ/АЛТ – 450/181 Е/л, СОЭ – 60 мм/ч. В апреле 2015 года при игольчатой электромиографии (и-ЭМГ) нижних конечностей регистрируется спонтанная активность, не исключается первично-мышечный процесс. При биопсии кожно-мышечного лоскута: мононуклеарная инфильтрация, некрозы мышечных волокон. По компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК) выявлен двусторонний легочный фиброз без клинических признаков поражения легких и без дыхательной недостаточности. В иммунологическом анализе крови – антинуклеарный фактор (АНФ) = 1/2560, антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) – отрицательные, антитела Sm, U1-RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1 – отрицательные.

Согласно диагностическим критериям ПМ/ДМ (Bohan, Peter, 1975) у пациентки без поражения кожи имеются все четыре критерия полимиозита: 1) симметричная слабость проксимальных отделов конечностей; 2) морфологические изменения – некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон; 3) повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, АСТ, АЛТ в сыворотке крови; 4) электромиографические признаки воспалительной миопатии. Таким образом, выявление четырех критериев позволяет определить ПМ как достоверный. В дополнение к данным критериям у пациентки имеется положительный АНФ, по МРТ выявлены воспалительные изменения в мышцах (рис. 1).

С 2015 года начато лечение преднизолоном 60 мг в день (1 мг/кг), достигнута положительная клинико-лабораторная динамика, доза преднизолона к 2016 году снижена до поддерживающей – 10 мг в сутки. В 2016 году вновь появилась тяжесть в ногах, затем выраженная слабость в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей, повышение температуры, через

некоторое время присоединилась одышка при физических нагрузках, покашливание. В мае 2016 года присоединились гипотония пищевода, синдром Рейно, отек пальцев кистей, по Эхо-КГ выявлена легочная гипертензия, по КТ-ОГК – интерстициальное поражение легких. Присоединение новых симптомов заставило заподозрить системную склеродермию (ССД), но достаточного количества баллов для диагноза определенной ССД по классификационным критериям на тот момент времени не было [11]: у пациентки имелся отек пальцев кистей – 2 балла; ЛАГ и интерстициальное поражение легких – 2 балла; феномен Рейно – 3 балла; итого 7 баллов. Проведение капилляроскопии в случае выявления склеродермического типа могло бы уточнить диагноз в пользу ССД, добавив к общему счету 2 балла, но капилляроскопия на то время в стационаре не проводилась. Тем не менее с учетом сочетания признаков ПМ и ССД, диагноз был переформулирован на перекрестное заболевание соединительной ткани (ПМ, ССД) с поражением мышц (полимиозит), легких (интерстициальное поражение), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода), сосудов (синдром Рейно, ЛАГ), кожи (отек пальцев кистей). В связи с обострением заболевания и клинически значимым вовлечением легких доза преднизолона увеличена до 60 мг в сутки, начата терапия циклофосфамидом (ЦФ) в виде пульс-терапии по 1000 мг на введение в ежемесячном режиме в течение 6 месяцев, затем с увеличением интервала между введениями до 2 месяцев. Лечение ЦФ проводилось с июня 2016 до августа 2017 года, суммарная доза ЦФ составила 10000 мг. Лечение преднизолоном продолжалось весь период лечения ЦФ с плановым снижением дозы, но периодически доза преднизолона временно повышалась при нарастании активности (повышение температуры, усиление мышечной слабости, повышение КФК). К концу 2017 года по КТ-ОГК описан пневмофиброз обоих легких, без динамики от 2015 года, продолжено лечение низкими доза-

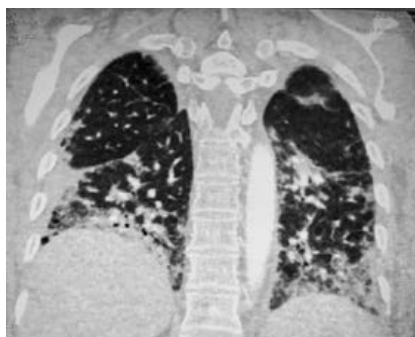


Рисунок 2. Интерстициальное поражение легких: НСИП, вероятная ОИП.

ми преднизолона. С начала 2018 года у пациентки постепенно усиливается одышка, периодически повышается температура, нарастает слабость в мышцах, повышается КФК. Продолжается лечение преднизолоном с повышением дозы до 30 мг в сутки при нарастании активности миозита и повышении температуры. Летом 2019 года наблюдается более выраженное обострение заболевания с усилением слабости и появлением боли в дистальных и проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, повышением температуры до 39 °С, ощущением стянутости рта, усилением одышки. В анализах от сентября 2019 года КФК = 11 180 Е/л, лейкоцитоз до $11,4 \times 10^9/\text{л}$, Нб – 90 г/л, СОЭ = 40 мм/ч. Доза преднизолона увеличена до 60 мг в сутки, при госпитализации в стационар в сентябре 2020 года выявлен острый илеофemorальный тромбоз слева с флотацией тромба. Восьмого октября 2019 года установлен кава-фильтр. К этому времени нарастала одышка с частотой дыхания в покое 40 раз в минуту. По КТ-ОГК 08 октября 2019 года данных за ТЭЛА нет, признаки легочной гипертензии, изменения в паренхиме легких без динамики от 2018 года. К лечению добавлен варфарин, который пациентка принимает до настоящего времени. На фоне лечения преднизолоном 60 мг в день нормализовалась температура, уменьшилась мышечная слабость, снизились показатели КФК. В дальнейшем пациентка остается на монотерапии преднизолоном со снижением дозы до поддерживающей, при этом сохраняется дыхательная недостаточность с частотой дыхания в покое 30–40 раз в минуту. В связи с признаками легочной

гипертензии по Эхо-КГ в марте 2020 года пациентка госпитализируется в кардиологическое отделение, где ей проводится зондирование полостей сердца и диагностируется легочная артериальная гипертензия III степени. К лечению добавляется бозентан, на фоне приема которого одышка не уменьшается. В августе 2020 года очередное обострение с повышением температуры, нарастанием мышечной слабости, повышением КФК до 11 997 Е/л. По КТ-ОГК 12 августа 2020 года – НСИП, вероятная ОИП (рис. 2). «Двусторонние интерстициальные / фиброзные изменения в легких, (площадь поражения 40 %), легочная гипертензия, дилатация левых камер сердца, атония пищевода и кардиального отдела желудка». При исследовании функции внешнего дыхания форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) легких – 42 % от должного, 6-минутный тест ходьбы – 35 метров, тахипноэ 40 в минуту. Преднизолон увеличен до 30 мг в сутки с положительной динамикой в виде нормализации температуры и уменьшения слабости, но с сохранением дыхательной недостаточности. С учетом прогрессирования поражения легких, отсутствием ремиссии по полимиозиту, неэффективности монотерапии преднизолоном и предшествующей терапией циклофосфаном с суммарной дозой 10000 мг, решено усилить терапию после дообследования. Пациентке проведена капилляроскопия и исследованы миозит-специфичные антитела. По капилляроскопии выявлен склеродермический тип с миопатическим компонентом (рис. 3 а, б, в). При исследовании миозит-специфичных антител выявлены антитела к синтетазе PL7 (+++).



Рисунок 3. Капилляроскопия: а) кустовидный капилляр (в центре) – характерно для ССД; б) расширенные капилляры – характерно для ССД, ПМ; в) дезорганизация капиллярной сети – характерно для ПМ.

Клинически у пациентки к этому времени уже не было отека пальцев кистей, кожа легко бралась в складку, сохранялся синдром Рейно, имелись истончение губ и «кисет» вокруг рта. При пересмотре критериев ССД пациентка опять не добирала 2 баллов до достоверной ССД: у больной имеются ЛАГ и интерстициальное поражение легких – 2 балла; феномен Рейно – 3 балла; склеродермический тип поражения капилляров – 2 балла; итого 7 баллов. Диагноз продолжает соответствовать критериям полимиозита, у пациентки имеются ИПЛ, синдром Рейно, впервые выявлены АСА, что в соответствии с критериями Solomon (2011) [9] соответствует АСС: пациентка имеет АСА и два больших критерия – ПМ и ИПЛ, а также один малый критерий – синдром Рейно.

Окончательный диагноз – «анти-синтезанный синдром с вовлечением мышц (полимиозит), легких (интерстициальное поражение), синдромом Рейно, иммунологическими сдвигами: анти-PL7 (+++) (M33.2). Вторичная легочная гипертензия, гипотония пищевода».

К лечению запланировано добавить ритуксимаб и нинтеданиб.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 39 лет. У больного подтвержденный дерматологом кожный псориаз, бляшечная форма с 2015 года. Суставной синдром в виде симметричного ревматоидоподобного артрита с 2016 года. В ноябре 2017 года впервые обратился к ревматологу. При осмотре: артриты проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) и дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей. В анализах: СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 6,7 мг/л, РФ – 4 МЕ/мл, АЦЦП – 0,5 Ед/мл.

К ноябрю 2017 года пациент похудел на 17 кг. Ревматологом выставлен диагноз псориатического артрита, назначен метотрексат 10 мг в неделю. В течение месяца пациент по ошибке принимал 30–40 мг метотрексата в неделю до середины декабря 2017 года, боли в суставах при этом сохранялись, и пациент был направлен в ревматологическое отделение для уточнения диагноза и лечения. При поступлении в стационар беспокоили боли смешанного ритма в лучезапястных (ЛЗП), пястно-фаланговых (ПФС), ПМФС и ДМФС кистей, левом локтевом, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах стоп, области крестцово-подвздошных сочленений, грудном и поясничном отделах позвоночника. При исследовании суставов выявлены деформация и болезненность ЛЗП, ПФС, ПМФС суставов кистей с нарушением функции суставов кистей, локтевых и плечевых суставов. В стационаре у пациента в течение 10 дней регистрируется повышение температуры до субфебрильных цифр, которая нормализуется без антибиотиков на фоне внутрисуставного введения бетаметазона. Обращено внимание на осиплость голоса и покраснение кожи лица, верхняя половина туловища, рук, нарушение функции суставов со сгибательными мышечными контрактурами, болью в суставах и мышцах при разгибании в суставах. Дерматологом покраснение кожи, наряду с псориатическими бляшками, расценено как эритематозно-бляшечная форма псориаза. ЛОР диагностирует хронический субатрофический ринофарингит. По рентгенограммам кистей и стоп – начальные проявления остеоартроза. В соответствии с критериями CASPAR диагноз пациента во время госпитализации

в декабре 2017 года соответствует псориатическому артриту: псориаз кожи на момент осмотра – 2 балла; отрицательный РФ – 1 балл; итого 3 балла при наличии периферического артрита. Тем не менее в связи с диссоциацией между умеренными экссудативными изменениями в суставах и выраженностью боли, отсутствием эффекта от метотрексата и внутрисуставного введения глюкокортикоидов, покраснением кожи лица и верхней половины туловища проводился дифференциальный диагноз с дерматомиозитом. При дообследовании КФК в норме, ЕНА в норме; при и-ЭМГ исключено наличие воспалительного и денервационного процессов в мышцах, спонтанная активность не выявлена. Консультирован неврологом: сила в конечностях дистально и проксимально составила 4–5 баллов (по 5-балльной шкале); движения, по мнению невролога, ограничены из-за боли. Пациент выписан из стационара с диагнозом псориатического артрита с рекомендацией продолжить прием метотрексата 10 мг в неделю.

После выписки из стационара на фоне приема метотрексата отмечал улучшение со стороны кожи, суставов, но с февраля 2018 года появилась и резко выросла одышка, пропал голос. 22 февраля 2018 года выполнена КТ-ОГК – выраженный ретикулярный паттерн в виде утолщенного междолькового интерстиция в субплевральных отделах базальных и задних сегментов легких, тракционно расширены просветы бронхов. Заключение: легочный фиброз паттерн ОИП (рис. 7 а). В этот же день пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение в неотложном порядке. При поступлении беспокоят слабость, одышка в покое, повышение температуры (37,7 °С к вечеру), приступообразный малопродуктивный кашель. Частота дыхания – 18–20 раз в минуту. В нижних отделах легких при аускультации крепитирующие хрипы. Сатурация кислородом равна 98 %. Консультирован фониатром: гипотонусная функциональная афония. Проводилось лечение: внутривенно преднизолон 90 мг № 4, затем прием 30 мг таблетированного преднизолона

в день. Температура нормализовалась. ФЖЕЛ составляет 49–53 % от должного. При осмотре ревматологом: суставы без экссудативных изменений, в динамике от декабря 2017 года увеличен объем движений в суставах, диагноз псориатического артрита не пересмотрен. В связи с присоединением интерстициального поражения легких метотрексат отменен, назначен сульфасалазин, продолжена терапия преднизолоном в дозе 30 мг в день. На фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) одышка уменьшилась, появлялась только при физической нагрузке. Выписан с рекомендациями продолжить прием преднизолона 30 мг в день с постепенным снижением дозы до 15 мг. В дальнейшем в дозе 15 мг в сутки пациент принимал преднизолон постоянно. С марта 2018 до ноября 2019 года пациент находился под наблюдением пульмонологов. За это время он трижды был госпитализирован в различные пульмонологические отделения областного и федерального уровней, неоднократно консультирован пульмонологами ведущих профильных учреждений Свердловской области с оценкой динамики КТ-ОГК. В июле-августе 2018 года проведена фибробронхоскопия с биопсией. В заключении: «Фрагменты с перибронхиальной мелкоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией и склерозом стенок сосудов». 09 августа 2018 года выполняется операция – открытая биопсия легкого справа (атипичная резекция девятого сегмента). В заключении: «Участки выраженного интерстициального фиброза, склероз стенок бронхиол, сосудов, неравномерная диффузно-очаговая, преимущественно мононуклеарная инфильтрация. Небольшие участки респираторной ткани с очагами интерстициального склероза и фокусами эмфиземы. Признаки опухолевого роста и гранулематозного поражения легких не определяются. Учитывая анамнез, имеется системное заболевание (полиартрит, псориатический синдром, терапия метотрексатом). Можно полагать, что интерстициальное поражение легких вначале было обусловлено его системным характером, но в настоящий момент соответствует метотрексатовому легкому с прояв-



Рисунок 4. Папулы Готтрона.

лением *вторичного фиброзирующего альвеолита*». Диагноз при выписке – «лекарственно-индуцированное поражение легких – „метотрексатовое легкое“ с проявлениями вторичного фиброзирующего альвеолита».

В октябре 2018 года пациент повторно госпитализирован в пульмонологическое отделение с диагнозом «интерстициальное поражение легких лекарственного генеза». При обследовании ФЖЕЛ составил 65–63 % от должного. По КТ-ОГК – отрицательная динамика интерстициальных изменений (рис. 7 б). Продолжено лечение преднизолоном в дозе 15 мг в день. После выписки наблюдался амбулаторно пульмонологом и ревматологом, самочувствие без улучшения, сохранялись одышка, отсутствие голоса (только шепотная речь), периодически субфебрильная температура, изменения кожи с ее покраснением, боли в суставах. В марте 2019 года на приеме у ревматолога при иммунологическом исследовании: АТ к ДНК, ENA, ANCA, криоглобулины – норма, ЦИК = 204 Е/л, СРБ = 5,6 мг/л, СОЭ – 39 мм/ч. Продолжал наблюдаться с диагнозом псориатического артрита. По КТ-ОГК от 08 марта 2019 года: интерстициальная пневмония базальных отделов легких, незначительное прогрессирование слева, признаков ОИП нет.



Рисунок 5. «Рука механика».



Рисунок 6. Кальцинаты мягких тканей.

В сентябре 2019 года амбулаторно консультирован ревматологом. Впервые выявлены уплотнения мягких тканей (кальцинаты) области плеч. Госпитализирован в ревматологическое отделение для уточнения диагноза 01 октября 2019 года. При поступлении: папулы Готтрона (рис. 4), «рука механика» (рис. 5), кальцинаты мягких тканей (рис. 6), эритема

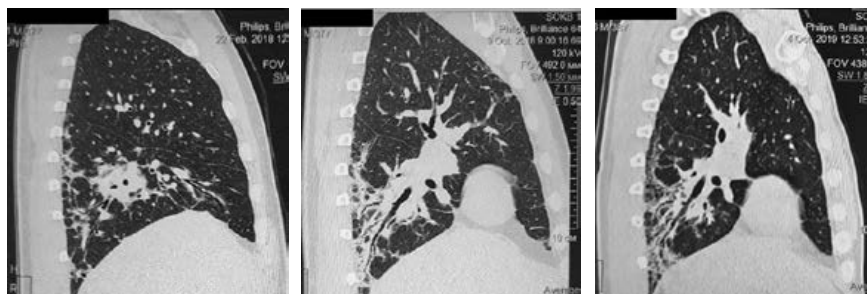


Рисунок 7. Интерстициальное поражение легких в динамике: а) февраль 2018 года; б) октябрь 2018 года; в) октябрь 2019 года.

лица, шеи, верхней части туловища, плеч, умеренная мышечная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей. В анализах КФК в норме, ЕНА в норме. Проведена биопсия кожно-мышечного лоскута. Заключение биопсии: «В дерме неравномерно выраженный склероз в сетчатом слое дермы и подкожно-жировой клетчатке, очаговая периваскулярная инфильтрация, склероз стенок отдельных артериол, в глубоких слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке участки дистрофическо-некробиотических изменений, очаги склероза с отложением солей кальция. Фрагменты поперечно-полосатой мышечной ткани с неравномерно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией; мышечные волокна с дистрофическо-некробиотическими изменениями, регенераторными изменениями, участками склероза. Морфологическая картина соответствует дерматомиозиту». Проведена МРТ мягких тканей бедер и плеч: патологических изменений не выявлено. Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ равен 45%. Тест 6-минутной ходьбы – 234 м. Сатурация кислородом после ходьбы – 93%. КТ-ОГК: в субплевральных отделах легких, средней, нижних долях и языковых сегментах – выраженный ретикулярный паттерн в виде утолщения междолькового, внутридолькового и перибронхиального интерстиция, тонкие тяжи в субплевральных отделах верхних долей. Зон «матового стекла» не выявлено. Заключение: «Интерстициальное поражение легких без отрицательной динамики от октября 2018 года». (рис. 7 в). И-ЭМГ: умеренное первично-мышечное поражение с незначительной активностью процесса.

На основании клинической картины и проведенного дообследования в ноябре 2019 года, через 2 года от дебюта болезни, установлен диагноз ДМ согласно критериям Bohan, Peter, а именно – три критерия при наличии специфического для ДМ поражения кожи: 1) мышечная слабость проксимальных групп мышц; 2) умеренное первично-мышечное поражение с незначительной активностью процесса по и-ЭМГ; 3) морфологическая картина дермато-

миозита. Дополнительно в пользу ДМ – кальцинаты мягких тканей. Особенностью случая являлись нормальные показатели КФК как в дебюте болезни, так и на всем ее протяжении. Доза преднизолона увеличена с 15 до 30 мг в сутки, с учетом поражения легких начала пульс-терапия ЦФ по 1 000 мг в месяц с дополнительным введением преднизолона 240 мг во время пульса. Пульс-терапия ЦФ продолжается до настоящего времени с двумя вынужденными перерывами: один – из-за нагноения раны в месте биопсии кожно-мышечного лоскута, второй – в связи с карантинными мероприятиями во время инфекции COVID-19.

Функциональные тесты в динамике:

- октябрь 2019 года – ФЖЕЛ = 45 %;
- ноябрь 2019 года – ФЖЕЛ = 49 %, 6-минутный тест ходьбы = 234 м;
- декабрь 2019 года – ФЖЕЛ = 55 %;
- апрель 2020 года – ФЖЕЛ = 56 %;
- октябрь 2020 года – ФЖЕЛ = 53 %, 6-минутный тест ходьбы = 390 м;
- ноябрь 2020 года – ФЖЕЛ = 49 %, 6-минутный тест ходьбы = 300 м.

По КТ-ОГК – без отрицательной динамики с октября 2018 по ноябрь 2020 года. Клинически у пациента наблюдается умеренная положительная динамика: температура не повышается, в октябре 2020 года восстановился голос, нет покраснения кожи, но сохраняется одышка при небольших физических нагрузках, периодический малопродуктивный кашель, общая слабость и умеренная мышечная слабость в бедрах, шелушение кожи и трещины на коже рук, появляются новые кальцинаты. Диагноз псориатического артрита не пересмотрен (сохраняются «дежурные» псориатические бляшки, небольшое ограничение подвижности суставов кистей без экссудативных изменений в них).

С учетом клиники АСС в ноябре 2020 года взят анализ на миозит-специфичные и миозит-ассоциированные антитела (Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, SSA/Ro-52) – не выявлены.

Окончательный диагноз – «дерматомиозит с вовлечением кожи (синдром Готтмана, эритема лица, верхней половины туловища, рук), мышц (поражение поперечнополосатой мускулатуры верхних и нижних конечностей, голосовых связок – гипотонусная дисфония), легких (интерстициальное поражение) (M33.1). Вероятный антисинтетазный синдром. Псориатический артрит (ревматоидоподобный вариант), активность низкая (M07.3)».

Выписан 30 ноября 2020 года, рекомендовано принимать 15 мг преднизолона с последующим снижением до 10 мг в сутки. Суммарная доза ЦФ составила 8 000 мг. Запланировано лечение микофенолата мофетиллом (ММФ) или азатиоприном (АЗА) (в зависимости от наличия того или иного препарата по льготному лекарственному обеспечению и переносимости терапии), а также лечение ритуксимабом.

Обсуждение

Оба случая, представленные выше, демонстрируют длительный путь к диагнозу ПМ/ДМ. И если в первом в процессе наблюдения происходила только переформулировка диагноза при присоединении новых симптомов и сопоставлении с классификационными критериями, то во втором диагноз ДМ был установлен через 2 года от первых симптомов болезни у пациента с превалирующей легочной симптоматикой и минимально выраженным миопатическим синдромом. Несмотря на отсутствие АСА у второго пациента, повышение температуры в дебюте болезни, симметричный ревматоидоподобный артрит, «рука механика» при наличии поражения легких и ДМ клинически в полной мере соответствует АСС. Мы не исключаем, что у пациента могут быть другие, кроме исследованных, АСА (например, Anti-KS, Anti-HA, анти-ZO), которые не определяются в панели антител лаборатории, в которой проводилось исследование. По данным литературы, при Anti-KS, Anti-HA описано поражение легких в 100 % случаев, при этом при наличии Anti-KS поражение

легких протекает без миозита [9]. Следует также отметить, что, по данным литературы, при АСС описано псориазоформное поражение кожи кистей [12], что при наличии псориаза у пациента, диагностированного за 2 года до дебюта настоящей болезни, не позволило отнести кожные изменения к дерматомиозиту. Усиление кожных проявлений в виде присоединения эритемы, в том числе на тыле кистей при диагностированной ранее бляшечной форме псориаза ошибочно расценивалось как обострение псориаза. Суставной синдром с экссудативными изменениями в суставах в дебюте болезни мог быть проявлением как псориазического артрита, так и вероятного антисинтетазного синдрома.

Тем не менее, независимо от того, как классифицировать заболевание у пациента – полимиозит с поражением легких или АСС (как вариант дерматомиозита), дальнейшее лечение определяется как поражением легких, так и поражением мышц с прогрессированием кальцинатов.

С учетом тяжелого прогрессирующего поражения легких у первой пациентки запланировано лечение антифибротическим препаратом нинтеданиб, эффективность которого по замедлению темпов снижения ФЖЕЛ доказана в крупном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ИЗЛ при системных ревматических аутоиммунных заболеваниях [13]. Небольшая отрицательная динамика показателей внешнего дыхания у второго пациента пока не является показанием для назначения антифибротической терапии, но требует тщательного динамического наблюдения. Вопрос о назначении данных препаратов может встать при снижении ФЖЕЛ на 10 % от исходного уровня по аналогии с подходами при лечении ИПЛ при ССД [14]. Усиление терапии ритуксимабом в обоих случаях связано с недостаточным ответом на терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Его эффективность продемонстриро-

вана в исследованиях и реальной клинической практике у пациентов с ПМ/ДМ с поражением легких [15, 16, 17]. Назначение АЗА и ММФ также оправданно у наших пациентов с ожиданием улучшения функциональных легочных показателей, состояния кожи и мышц, а также возможностью снижения дозы ГКС. Так, в ретроспективном исследовании при назначении АЗА и ММФ у пациентов с ИПЛ при ПМ/ДМ продемонстрировано улучшение в виде увеличения ФЖЕЛ и ДЛСО при назначении как ММФ, так и АЗА, при этом АЗА оказался более эффективен в достижении более низкой дозы ГКС по сравнению с ММФ, но с худшей переносимостью [18].

Анализируя оба случая, следует отметить недостаточный опыт и уровень знаний у врачей разных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением столь сложных пациентов. Во втором описанном случае пациент был неоднократно консультирован врачами разных специальностей (ревматологом, пульмонологом, отоларингологом, дерматологом, неврологом, результаты его обследований интерпретированы специалистом по лучевой диагностике, морфологом), тем не менее потребовалось почти 2 года до постановки диагноза.

Описанные случаи демонстрируют трудности диагностики ПМ и ДМ с вовлечением легких, а также более тяжелое течение болезни при ИПЛ, которое в значительной степени ухудшает прогноз пациента. Очевидна необходимость обязательного иммунологического исследования при постановке диагноза, включающего определение антисинтетазных антител, необходимость мониторинга функциональных легочных тестов и КТ ОГК для своевременной коррекции терапии. При ведении пациентов с ИЗЛ при ПМ и ДМ необходим междисциплинарный подход, взаимодействие врачей разных специальностей и повышение их информированности по данной группе болезней.

Список литературы

1. Антелева О. Н., Насонов Е. Л. Идиопатические воспалительные миопатии. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 167–179.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20; 292 (8): 403–7.
3. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20 (4): 18.
4. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease-ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med*. 2017; 6 (5): 51.
5. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47: 614–622.
6. Didier K, Bolko L, Giusti D. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front. Immunol*. 2018; 9: 541.
7. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (4–5): 367–371.
8. Антелева О. А., Готуа М. А., Цинцадзе Н. Х., Насонов Е. Л. Миозит-специфические антитела как иммунологические маркеры полимиозита/дерматомиозита, антисинтетазный синдром. *Аллергология и иммунология* 2012. № 3. 229–232.
9. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011; 37 (1): 100–109.
10. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008 Jan; 63 (1): 53–1.
11. Ананьева А. П. Системная склеродермия. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 142–166.
12. Fukamatsu H, Hirai Y, Miyake T, et al. Clinical manifestations of skin, lung and muscle diseases in dermatomyositis positive for anti-aminocapryl tRNA synthetase antibodies. *J Dermatol*. 2019 Oct; 46 (10): 886–897.
13. Flaherty K. R., Wells A. U., Cottin V. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–27.
14. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1; 177 (11): 1248–54.
15. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug; 69 (8): 1670–1678.
16. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *J Rheumatol*. 2018; 45 (6): 841–850.
17. Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol*. 2016 Aug; 43 (8): 1566–74.
18. Хелковская-Сепреева А. Н., Антелева О. А., Олюнин Ю. А. и др. Применение ритуксимаба при идиопатических воспалительных миопатиях с поражением легких. *Рецепт*. 2016 № 2. 240–244.
19. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019; 156 (5): 896–906. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.023.

Для цитирования: Евстигнеева А. П., Ган Е. Ю., Баркан Т. В. Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-27-33>.

For citation: Evstigneeva A. P., Gan E. Yu., Barkan T. V. Interstitial lung injury in polymyositis and dermatomyositis (clinical case). *Medical alphabet*. 2020; (31): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-27-33>.

