

Развитие вторичной инфекции у пациентов с полимиозитом/дерматомиозитом

О.А. Антелава, Е.Г. Любимова, С.Г. Пальшина, Е.Г. Сажина, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) – аутоиммунные заболевания скелетной мускулатуры неизвестной этиологии, которые относятся к системным заболеваниям соединительной ткани и объединяются общим термином – идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) [1-3].

Ведущим клиническим признаком ПМ/ДМ является поражение скелетной мускулатуры, проявляющееся слабостью мышц плечевого и тазового пояса, проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, мышц шеи и спины и др. Может развиваться отек мышц. Мышечная слабость нарастает от минимальных проявлений (утомляемость) до выраженного двигательного дефицита в течение нескольких недель или месяцев. Пациенты с трудом встают (или не могут встать) с низкого стула, не могут подняться в транспорт, поднять руки для умывания или причесывания. Наблюдаются также неуклюжая походка и эпизоды неожиданных падений, связанных со слабостью мышц тазового пояса и бедер. Пациенты не могут самостоятельно встать с кровати и оторвать голову от подушки. Мышечные атрофии развиваются у больных, длительно страдающих ПМ/ДМ и не получающих адекватную терапию глюкокортикоидами (ГК). Характерно поражение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода, ведущее к дисфонии, дисфагии. Основными признаками поражения кожи при ДМ являются: эритематозная сыпь на лице, на волосистой части головы, на груди («декольте») и на плечах («шаль»), параорбитальный гелиотропный отек, шелушащаяся эритема на коже тыльной поверхности пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов (эритема Готтрона), фотосенсибилизация. Наряду с этим у многих больных наблюдаются такие системные проявления, как феномен Рейно, ревматоидноподобный полиартрит, плотный отек кистей, склеродактилия, рука «механика» и гипотония пищевода, что сближают ПМ/ДМ с другими системными заболеваниями соединительной ткани. У значительного числа больных ИВМ (от 20 до 55%) появляются симптомы дыхательной недостаточности, которая способствует ограничению двигательной активности пациента и обусловлена как сопутствующим интерстициальным поражением легких, так и слабостью дыхательной мускулатуры [1-4].

Основу лечения ИВМ составляют ГК [5-8]. В зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 1,5 мг/кг/сут, т.е. 60-80-100-120 мг/сут. Клинически значимое улучшение состояния (нарастание мышечной силы) больных ПМ/ДМ происходит медленнее, чем при других ревматических заболеваниях. После достижения эффекта лечения или значительного улучшения состояния больных (нарастание мышечной силы и снижение сывороточного уровня креатинфосфокиназы (КФК)) дозу ГК снижают до поддерживающей крайне медленно (в среднем, по ½ – ¼ таблетки в неделю). Таким образом, пациенты, страдающие ИВМ, длительное время (несколько месяцев) получают высокие дозы ГК.

К сожалению, у многих больных монотерапия ГК может быть недостаточно эффективной, когда наблюдается резистентность к ГК или при наличии сопутствующих заболеваний и побочных эффектов, ограничивающих адекватную ГК-терапию (например, плохо контролируемая артериальная гипертония, тяжелый остеопороз с множественными переломами). В таких случаях необходимо подключение иммуносупрессивных препаратов, таких как метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил, циклоспорин А [9-11]. Судя по последним литературным данным, при ИВМ находит применение и терапия биологическими агентами (инфликсимаб, ритуксимаб) [12-18]. Назначение иммуносупрессантов особенно показано в случае принадлежности пациентов к определенным клинико-иммунологическим субтипам, характерной чертой которых является «плохой» ответ на ГК (например, антисинтетазный синдром или миозит с антителами к SRP (protein of the signal recognition particle) [8,12].

Трудности ведения пациентов с ПМ/ДМ в значительной степени могут быть также связаны с проблемами присоединения вторичной инфекции, локализация которой различна: пневмония, инфекции мягких тканей и др. Ведущим фактором развития пневмонии является аспирация пищи, связанная с поражением мышц глотки и верхней трети пищевода. Дополнительное негативное влияние оказывает гиповентиляционный синдром, усугубляющий риск развития пневмонии.

Риск присоединения вторичной инфекции и сложность ее лечения возрастают в связи с выраженным иммунодефицитом у пациентов ПМ/ДМ, обусловленным, как упоминалось выше, длительным приемом высоких доз ГК и иммуносупрессивной терапией.

С другой стороны, недостаточная осведомленность о ПМ/ДМ врачей, наблюдающих этих пациентов, может иметь тяжелые последствия.

Приводим демонстративные клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больной А., 30 лет, поступил в НИИ ревматологии в 2000г. Начало заболевания спровоцировано инсоляцией. При поступлении: пациент полностью обездвижен (не может самостоятельно оторвать голову от подушки, повернуться, пошевелиться в постели), имеются дисфагия («поперхивание» твердой пищей, выливание жидкой пищи через нос), гиперемия кожи в зоне «декольте» и «шали», эритема Готтрона над пястнофаланговыми, коленными и локтевыми суставами. По органам и системам – без особенностей. В анализах крови: СОЭ 45мм/час, НЬ 102г/л, лейкоциты $9,9 \times 10^9$ г/л., эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ г/л, КФК 5300 Ед/л. (норма до 195 Ед/л), АСТ 420Ед/л, АЛТ 116Ед/л. На основании клинико-лабораторной картины и данных морфологического исследования кожно-мышечного биоптата (лимфогистиоцитарный васкулит, дистрофия и некроз мышечных волокон, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в перимизии) диагностирован дерматомиозит [19-21], острого течения, начато лечение преднизолоном в суточной дозе 100мг, затем 120 мг, с крайне медленным клинико-лабораторным положительным эффектом.

На фоне выраженного снижения резистентности организма течение болезни дважды осложнялась присоединением интеркуррентной инфекции с развитием нижнедолевой левосторонней пневмонии. Во время первого эпизода проводимая антибактериальная терапия клафораном в течение 10 дней была неэффективной, последующая замена его на цифран 500 мг х 2 раза/сут привела к нормализации температуры тела и положительной рентгенологической динамике. Тяжесть состояния органов дыхания усугублялась наличием слабости поперечно-полосатых мышц диафрагмы и межреберных мышц, обусловленной основным заболеванием. Сохранялся непродуктивный кашель из-за затруднения отхождения мокроты, появились и нарастали застойные явления в малом круге кровообращения, развилась дыхательная недостаточность. Больной был переведен в пульмонологическое отделение, где проведена бронхоскопия с удалением мокроты, после чего состояние пациента улучшилось. Спустя 1,5 месяца, после переохлаждения, вновь появился кашель со слизисто-гнойной мокротой, выслушивались влажные хрипы при аускультации легких, отмечалось повышение температуры тела до 37,4°C. Пневмония подтверждена рентгенологически. Проведена антибиотикотерапия (цифран 500мг х2 раза/сут внутрь N7) с положительным эффектом. Кроме того, больному с успехом был применен внутривенный иммуноглобулин в дозе 50 мл (при ПМ/ДМ рекомендовано его применение в

дозе 1,0 г/кг/мес, однако по экономическим причинам была применена меньшая доза), назначение которого целесообразно как при воспалительных миопатиях (эффективность доказана М.С. Dalakas с соавт.) [22], так и при тяжелых инфекционных состояниях.

Следует отметить, что присоединение сопутствующей инфекции замедлило процесс мышечного восстановления (приостановление снижения КФК и нарастания мышечной силы).

Клинический пример 2.

Больная Г, 52 лет, находилась на стационарном лечении в НИИ ревматологии в 2007 г. с диагнозом: Дерматомиозит, хроническое течение (проксимальная мышечная слабость, повышенный уровень КФК; дисфагия; дисфония, типичные электромиографические и морфологические изменения).

Болеет с декабря 2005г., когда отметила общую слабость, утомляемость, затруднения при подъеме рук, причесывании из-за проксимальной мышечной слабости, которая нарастала в течение 2 месяцев. Больная не могла самостоятельно вставать с постели и поворачиваться в ней. Появились эритематозные высыпания на лице, в зонах «декольте» и «шали», эритема Готтрона, болезненные язвочки над локтевыми, отдельными пястнофаланговыми и межфаланговыми суставами, нарушение глотания. КФК до 24730 Ед/л. На основании клинико-лабораторной и морфологической картины, данных игольчатой ЭМГ (и-ЭМГ) диагностирован дерматомиозит [19-21]. Получала преднизолон 80 мг/сут с положительным эффектом: нарастание мышечной силы, нормализация глотания, снижение уровня КФК до 62 Ед/л. Через 2 месяца к терапии добавлен азатиоприн 50, затем 100мг/сут. На фоне снижения дозы преднизолона (при достижении 20мг/сут). После перенесенной травмы (падение с лестницы) – обострение болезни в виде нарастания проксимальной мышечной слабости, выраженности кожного поражения с развитием язвенно-некротического васкулита (рис.1). Вновь отмечено повышение уровня КФК до 859 Ед/л. Доза перорального преднизолона увеличена до 1 мг/кг/сут, поведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг с циклофосфаном 1000 мг с положительным эффектом (уменьшились и в дальнейшем исчезли язвенно-некротические изменения на коже, нормализовался уровень КФК, восстановилась мышечная сила).

После выписки из стационара отметила появление и нарастание болей в правой подмышечной области с иррадиацией в плечо и область локтевого сустава. Температура тела оставалась нормальной. При неоднократном обращении к врачам вышеописанные боли расценивались как проявление дерматомиозита(!) При этом у больной сохранялись нормальная мышечная сила и уровень КФК. Постоянно назначалась анальгетическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты для купирования выраженного болевого синдрома.

Только спустя 2 месяца, в связи с выраженными пульсирующими болями в подмышечной области, пациентка по скорой медицинской помощи была госпитализирована в отделение гнойной хирургии с диагнозом: обширная правосторонняя подмышечная аденофлегмона. Произведено вскрытие абсцесса, некроэктомия. Проведена антибиотикотерапия. Состояние пациентки значительно улучшилось.

Клинический пример 3.

Больная М., 67 лет, находилась на стационарном лечении в НИИ ревматологии в 2008г. с диагнозом: Дерматомиозит, острое течение (проксимальная мышечная слабость, эритема и папулы Готтрона над пястнофаланговыми, проксимальными межфаланговыми, локтевыми и коленными суставами, язвенно-некротический васкулит, очаги некроза вокруг ногтевого ложа, рука «механика», параорбитальный гелиотропный отек, дисфония, алоpecia, адгезивный перикардит, типичные электромиографические и морфологические изменения).

Болеет с лета 2007 г.: после инсоляции – эритема с папулами над пястно-фаланговыми суставами, алоpecia, постепенно присоединился параорбитальный гелиотропный отек. С сентября 2007 г. – резко выраженная проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей (пациентка с трудом вставала с низкой поверхности, не могла умываться), дисфония, дисфагия, рука «механика», эритема Готтрона, язвенно-некротический васкулит. Дерматологами исключен красный плоский лишай, предположен дерматомиозит, подтвержденный в НИИР на основании клинико-лабораторной, морфологической и электромиографической картины болезни [19-21]. Проведен онкопоиск, исключивший паранеопластический характер миозита. В анализах крови – повышение трансаминаз: АСТ до 79 Ед/л и АЛТ до 59 Ед/л; КФК 62 Ед/л (в пределах нормы), СОЭ 25 мм/час. По органам и системам – без патологии. У пациентки выявлено микотическое поражение слизистых (рис. 2) в виде грибкового плотного белого налета на щечных областях и на твердом небе. Проведено лечение противомикотическими препаратами (флюконазол 150 мг/сут) с положительным эффектом. Начата терапия

преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут (65 мг/сут), проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг с циклофосфамидом 1000 мг. На фоне лечения состояние больной улучшилось: значительно выросла мышечная сила, уменьшились проявления язвенно-некротического васкулита, практически исчез параорбитальный отек, нормализовался уровень трансаминаз.

Через 2 недели после выписки из стационара, пациентка отметила острую боль, гиперемию и гипертермию на тыльной поверхности правой кисти, выраженный локальный отек. В течение нескольких дней обращалась к хирургу, терапевту, расценивающих состояние как проявление дерматомиозита(!). При заочной консультации с лечащим врачом НИИР (пациентка иногородняя) назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 625 мг x 3 раза/сут в течение 10 дней) с положительным эффектом, (рис 3, выполнен на 5 день антибиотикотерапии), рекомендовано продолжить лечение в отделении гнойной хирургии.

Вышеприведенные клинические примеры иллюстрируют особенности ведения больных ПМ/ДМ. Сложности сопряжены, с одной стороны, с высоким риском присоединения вторичной инфекции на фоне массивной иммуносупрессивной терапии и гиповентиляции легких; с другой стороны – с недостаточным знанием этой болезни. Так, появившиеся на фоне эффективного лечения основного заболевания (с регрессом клинико-лабораторной активности) новые симптомы (кашель с выделением гнойной мокроты или асимметричный резко болезненный отек кисти) расценивались как обострение ДМ. Неверная интерпретация клинических проявлений, в свою очередь, может привести к неприменению или к несвоевременному назначению необходимой (антибактериальной, антимикотической или противовирусной) терапии, что чревато тяжелыми, угрожающими жизни больного последствиями.

Таким образом, при ведении пациентов с ПМ/ДМ, получающих ГК и иммуносупрессивную терапию, необходима повышенная инфекционная настороженность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Штутман В.З. Фармакотерапия идиопатических воспалительных миопатий. *Клин.фармакол.*, 1995, 4, 2, 57-63.
2. Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *New Engl. J. Med.*, 1992, 325, 21, 1487-98.
3. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и соавт. Клинико – иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. *Клин.мед.*, 1995, 2, 3-8.
4. Идиопатические воспалительные миопатии. Клинические рекомендации. *Ревматология. Глав.ред. чл.-корр. РАМН Е.Л.Насонов. М., 2005, 192-201.*
5. Bohan A., Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 7, 344-45.
6. Mastaglia F.L., Zilko P.J. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J. Clin. Neurosci.*, 2003, 10, 1, 99-101.
7. Miller M. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. *UpToDate*, 2004, 12, 2
8. Бондаренко И.В., Мухин Н.А., Насонов Е.Л. Поражение легких при полимиозите и дермато-

- миозите. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. Под ред. Ильковича М.М. Кокосова А.Н., Санкт-Петербург, Нордмедиздат. 2005, 274-87.
9. Joffe M.M., Love L.A., Leff R.L et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am. J. Med.*, 1993, 94,379.
 10. Grau J.M., Herrero, C., Casademont J. et al. Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 1994,21,381.
 11. Qushmaq K.A., Chalmers A., Esdaile J.M. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2855.
 12. Антелава О.А., Соловьев С.К., Хитров А.Н, Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий (Обзор литературы). *РМЖ*, 2006, 14, 8, 260, 627-29.
 13. Efthimiou P., Schwartzman S., Kagen L. Possible role for TNF-Inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymiositis. *Ann.Rheum. Dis.*, 2006, 13.
 14. Hengstelman G.J., van den Hoogen F.H., Barrera P. et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur.Neurol.*, 2003, 50,1, 10-5.
 15. Saaden C.K. Etanercept is effective in the treatment of polymyositis/dermatomyositis wich refractory to conventional therapy including steroid and other disease modifying agents. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43,193.
 16. Hengstelman G., van den Hoogen F., van Engelen B. et al. Anti-TNF-blockade with infliximab (Remicaid) in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2000,43, 3193.
 17. Levin T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 2, 601-7.
 18. Levin T.D. A pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2002,46, 9, 488.
 19. Bohan A., Peter J. Polymyositis and Dermatomyositis (Second of two parts). *New Eng. J. Med.*, 1975, 292, 8, 403-7.
 20. Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22,668-74.
 21. Targoff I.N., Miller F.W., Medsger T.A. et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1997, 9, 527-35.
 22. Dalakas M.C., Illa I, Dambrosia J.M. et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1993-2000.

Поступила 03.09.08