

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Салугина С.О., Федоров Е.С., Арсеньева С.В., Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н., Маткава В.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ЮИВМ) — редкие заболевания, при которых прогноз во многом определяется своевременной диагностикой, сроками назначения и эффективностью терапии.

Цель исследования — охарактеризовать клинические фенотипы, результаты параклинических методов обследования, спектр аутоантител, а также терапевтические возможности у пациентов с ЮИВМ.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 37 пациентов с ЮИВМ, госпитализированных в детское отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2016 по 2020 г. Всем больным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с диагнозом и тяжестью состояния.

Результаты и обсуждение. У 23 из 37 пациентов с ЮИВМ имелся ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), у 1 — полимиозит и у 13 — overlap-миозит (ОМ). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,7. Медиана возраста дебюта ЮДМ составляла 6,9 года, ОМ — 11,3 года. У всех пациентов отмечалось поражение скелетной мускулатуры, дисфагия выявлена в 52,2% случаях ЮДМ и в 15,4% случаев ОМ. Повышение уровня креатинфосфокиназы на момент установления диагноза наблюдалось у 72,9% пациентов, лактат-дегидрогеназы — у 81,1%, аланинаминотрансферазы — у 67,6%, аспартатаминотрансферазы — у 75,7%. Гелиотропная сыпь и/или симптом Готтрона отмечались у 100% пациентов с ЮДМ и у 30,8% с ОМ. Поражение легких выявлено у 27% детей. Миопатический тип нарушений при капилляроскопии имелся у 95,2% пациентов с ЮДМ и 53,8% с ОМ. У 10,8% пациентов с ЮИВМ были обнаружены миозит-специфические аутоантитела.

Все пациенты получали глюкокортикоиды, 81,0% — метотрексат, 18,9% — гидроксихлорохин, 8,1% — циклофосфамид, 8,1% — циклоспорин, 2,7% — микофенолата мофетил, 2,7% — азатиоприн, 67,6% — внутривенный иммуноглобулин. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были назначены 26% пациентов с ЮДМ и всем больным с ОМ (всего в 51,3% случаев при ЮИВМ). Медиана продолжительности заболевания до инициации терапии ГИБП составляла 2,25 года. 58,8% пациентов проводилась терапия ритуксимабом (РТМ), 41,2% — абатацептом (АБЦ). У 1 пациента с ОМ, представленным сочетанием системной красной волчанки и ЮДМ, последовательно применялись три ГИБП: АБЦ, этанерцепт и РТМ. Все пациенты достигли неактивного статуса болезни.

Заключение. ЮДМ — наиболее частый фенотип ЮИВМ, для которого характерны более ранний возраст дебюта, появление кожного синдрома, предшествующее развитию миопатии, типичные капилляроскопические изменения. Сделан вывод о высокой эффективности и приемлемом профиле безопасности терапии ГИБП у детей с ЮИВМ при условии тщательного мониторинга ее переносимости. ГИБП могут назначаться уже на ранних сроках заболевания при наличии прогностически неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: детский возраст; ювенильные идиопатические воспалительные миопатии; ювенильный дерматомиозит; overlap-миозит.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Салугина СО и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(4):32–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study

*Kaleda M.I., Nikishina I.P., Salugina S.O., Fedorov E.S., Arsenyeva S.V.,
Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N., Matkava V.G.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM) are rare diseases in which the prognosis is largely determined by timely diagnosis, timing of prescription and effectiveness of therapy.

Objective: to characterize the clinical phenotypes, the results of paraclinical examination methods, the spectrum of autoantibodies, as well as therapeutic options in patients with JIIM.

Patients and methods. The retrospective study included 37 patients with JIIM hospitalized in the pediatric department of the V.A. Nasonova Re-

search Institute of Rheumatology from 2016 to 2020. All patients underwent a standard clinical and laboratory-instrumental examination in accordance with the diagnosis and severity of the condition.

Results and discussion. Twenty-three of the 37 JIIM patients had juvenile dermatomyositis (JDM), 1 had polymyositis, and 13 had overlap-myositis (OM). The ratio of boys and girls was 1:1.7. The median age of onset for JDM was 6.9 years, and OM was 11.3 years. All patients had skeletal muscles involvement, dysphagia was detected in 52.2% of cases of JDM and in 15.4% of cases of OM. An increase in the level of creatine phosphokinase at the time of diagnosis was observed in 72.9% of patients, of lactate dehydrogenase – in 81.1%, of alanine aminotransferase – in 67.6%, of aspartate aminotransferase – in 75.7%. Heliotrope rash and/or Gottron's syndrome were observed in 100% of patients with JDM and in 30.8% with OM. Lung involvement was found in 27% of children. The myopathic capillaroscopic changes were present in 95.2% of patients with JDM and 53.8% with OM. Myositis-specific autoantibodies were found in 10.8% of patients with JIIM.

All patients received glucocorticoids, 81.0% methotrexate, 18.9% hydroxychloroquine, 8.1% cyclophosphamide, 8.1% cyclosporine, 2.7% mycophenolate mofetil, 2.7% azathioprine, 67.6% – intravenous immunoglobulin. Biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) were prescribed to 26% of patients with JDM and to all patients with OM (only in 51.3% of cases with JIIM). The median duration of illness before initiation of bDMARDs therapy was 2.25 years. 58.8% of patients were treated with rituximab (RTM), 41.2% with abatacept (ABA). In 1 patient with OM, represented by a combination of systemic lupus erythematosus and JDM, three bDMARDs were used sequentially: ABA, etanercept and RTM. All patients achieved inactive disease status.

Conclusion. JDM is the most common phenotype of JIIM, which is characterized by an earlier age of onset, skin involvement that precedes the development of myopathy, and typical capillaroscopic changes. The conclusion was made about the high efficacy and acceptable safety profile of bDMARDs therapy in children with JIIM, with careful monitoring of its tolerability. bDMARDs can be prescribed even in the early stages of the disease in the presence of unfavorable prognostic factors.

Keywords: children's age; juvenile idiopathic inflammatory myopathies; juvenile dermatomyositis; overlap-myositis.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):32–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – гетерогенная группа воспалительных заболеваний неизвестной этиологии с наиболее частым ведущим проявлением в виде проксимальной мышечной слабости за счет поражения поперечно-полосатой мускулатуры [1]. С момента возникновения заболевания и до совершеннолетия используется термин «ювенильные идиопатические воспалительные миопатии» (ЮИВМ).

По данным литературы, заболеваемость ЮИВМ в возрасте от 2 до 18 лет варьируется от 1,9 до 4 случаев на 1 млн в год, распространенность составляет около 2,5 на 100 тыс. детского населения в возрасте от 2 до 16 лет [2, 3]. Хотя ЮИВМ относятся к очень редким заболеваниям у детей, именно на эту группу заболеваний приходится значительная часть пациентов, получающих стационарное лечение в детских ревматологических клиниках в связи с торпидным течением, высокой частотой обострений, развитием необратимых органических нарушений и ранней инвалидизацией с существенным ухудшением качества жизни [1, 4]. Долгое время для верификации диагноза использовались критерии A. Bohan и J.V. Peter 1975 г. [5]. С 2006 г. наряду с этими критериями в клиническую практику вошли международные диагностические критерии PReS (Paediatric Rheumatology European Society) [6]. В 2017 г. были опубликованы новые классификационные критерии ИВМ, предложенные EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology), предусматривающие оценку соответствующих признаков в баллах и рекомендованные также для использования при ЮИВМ [7].

Наиболее распространенная форма ЮИВМ – ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), среди клинических субтипов выделяют также ювенильный полимиозит (ЮПМ), юве-

нильный миозит в рамках перекрестного синдрома с другими системными заболеваниями соединительной ткани, или overlap-миозит (ОМ), а также амиопатический дерматомиозит [1, 8]. На сегодняшний день большинство исследований посвящено ЮДМ, тогда как другие варианты ЮИВМ менее изучены и их соотношение с клиническими фенотипами у взрослых не уточнено. В последнее десятилетие с расширением возможностей терапии смертность при ЮИВМ снизилась до 2–4%, что позволило переключить внимание исследователей на варианты с персистирующей активностью заболевания, вопросы кумулятивного повреждения органов и качества жизни, связанного со здоровьем [4]. Кроме того, возникла необходимость поиска прогностических факторов, позволяющих на раннем этапе идентифицировать пациентов с потенциально неблагоприятным течением болезни, которые требуют раннего назначения более агрессивной схемы терапии, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Все это делает актуальным изучение различных субтипов ЮИВМ в клинической практике и подходов к терапии в зависимости от спектра проявлений и варианта течения заболевания.

Цель исследования – охарактеризовать клинические фенотипы, результаты параклинических методов обследования, спектр аутоантител, терапевтические возможности у пациентов с ЮИВМ.

Пациенты и методы. В ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование включали всех пациентов, с 2016 по 2020 г. госпитализированных в детское ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и соответствовавших международным диагностическим критериям ЮДМ 2006 г. [6]

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ЮДМ и ОМ
Table 1. Comparative characteristics of patients with JDM and OM

Показатель	ЮДМ (n=23)	ОМ (n=13)	p
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [3,25; 8,4]	11,3 [4,0; 14,0]	0,042
Продолжительность заболевания до появления миопатии, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,25; 6,0]	9,0 [6,0; 14,0]	0,031
Проксимальная мышечная слабость, n (%)	23 (100)	13 (100)	
Дисфагия, n (%)	12 (52,2)	2 (15,4)	0,039
Дисфония, n (%)	5 (21,7)	0	0,136
Гелиотропная сыпь и/или симптом Готтрона, n (%)	23 (100)	4 (30,8%)	0,000007

или критериям ИВМ EULAR/ACR 2017 г. [7] либо, при верификации ОМ, имевших достоверный миозит и критерии другого ревматического заболевания.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с диагнозом и тяжестью состояния.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение качественных показателей выполнялось с применением критерия χ^2 (точный критерий Фишера), сравнение количественных переменных — с помощью критерия Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Родители пациентов подписывали информированное согласие на анонимное использование персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты. В исследование включено 37 пациентов с ЮИВМ: 23 — с ЮДМ (62,2%), 1 — с ЮПМ (2,7%) и 13 — с ОМ (35,1%). Среди пациентов преобладали девочки (62,2%). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,7 без статистической разницы между ЮДМ и ОМ ($p > 0,05$). Медиана продолжительности заболевания на момент верификации ЮДМ составила 4,5 [1,0; 8,0] мес, максимальный срок — 11 мес. Диагноз ЮПМ установлен у мальчика 7 лет с SRP-позитивной некротизирующей миопатией, срок от момента манифестации до верификации диагноза — 5 мес. В группе пациентов с ОМ все случаи развития миопатического синдрома зафиксированы уже на стадии имевшегося основного диагноза и ассоциировались либо с высокой активностью заболевания на фоне недостаточной эффективности стартовой терапии (53,8% пациентов), либо с обострением основного заболевания в более поздние сроки после дебюта (46,3%). Максимальная продолжительность (44 мес) от момента дебюта заболевания до формирования картины ОМ отмечена у девочки с системной красной волчанкой (СКВ), заболевшей в возрасте 6 лет. Клинические и демографические характеристики пациентов с ЮДМ и ОМ представлены в табл. 1.

У всех пациентов с ЮДМ заболевание дебютировало с обще конституциональных нарушений (повышение температуры тела, общее недомогание, утомляемость) и кожного



Рис. 1. Кожные изменения при ЮДМ: а — гелиотропная сыпь у пациентки В., 4 лет; б — папулы Готтрона у пациента К., 6 лет¹

Fig. 1. Skin changes in JDM: a — heliotrope rash in patient V., 4 years old; b — Gottron papules in patient K., 6 years old

синдрома различной степени выраженности, но в целом типичного для данного заболевания (рис. 1, а, б). У пациента с ЮПМ наблюдалось постепенное прогрессирование миопатического синдрома с полной обездвиженностью через 3 мес после дебюта.

Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ЮДМ и ОМ на момент верификации миопатического синдрома представлена в табл. 2. У 5 (21,7%) пациентов с ЮДМ в этот период отсутствовало повышение уровня ферментов мышечного повреждения. У 4 из них задержка диагноза составила от 6 до 8 мес, и ко времени манифестации заболевания имелись яркие проявления кожного синдрома с присоединением миопатии через 3–6 мес. У 2 (15,4%) пациентов с ОМ на момент верификации миопатии не было гиперферментемии, миопатический синдром развился через 4 и 8 мес после начала основного заболевания. В целом в исследуемой группе повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) на момент установления диагноза отмечено у 72,9% пациентов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — у 81,1%, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — у 67,6%, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — у 75,7%. У пациента с ЮПМ на момент верификации миопатического синдрома зафиксировано увеличение концентрации КФК > 4267 Ед/мл, АЛТ — до 227 Ед/мл, ЛДГ > 1995 Ед/мл, содержание АСТ составляло 33 Ед/мл.

У всех пациентов имелось поражение скелетной мускулатуры. Дисфагия зафиксирована у 52,2% пациентов с ЮДМ и у 15,4% с ОМ. Уровень ферментов мышечного повреждения существенно варьировался как при ЮДМ, так и при ОМ, максимальное содержание КФК (19 188 Ед/л) выявлено у

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mj.ima-press.net

Таблица 2. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов на момент верификации ЮИВМ
Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of patients at the time of JPM verification

Показатель	ЮДМ (n=23)	ОМ (n=13)	p*
КФК, Ед/мл, Ме [25-й;75-й перцентили]	235,5 [156; 1345]	170 [121; 230]	0,540
АЛТ, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51 [35; 94]	80 [54; 160]	0,740
АСТ, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72 [50; 120]	99 [78; 125]	0,646
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	538 [425; 840]	398 [328; 568]	0,597
Признаки первично-мышечного поражения по данным ЭНМГ, n (%)	16 (69,6)	4 (30,8)	0,038
Изменения по данным МСКТ органов грудной клетки, n (%)	5 (21,5)	5 (38,5)	0,440
Рестриктивные вентиляционные нарушения, n (%)	8 (34,8)	5 (38,5)	0,998
Миопатический тип нарушений при капилляроскопии ногтевого ложа, n	20/21**	7/13**	—
Наличие миозита по данным МРТ, n	10/10**	2/2**	—
Кальциноз, n (%)	7 (30,4)	1 (7,7)	0,212
АНА+, n (%)	13 (56,5)	12 (92,3)	0,031

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; АНА – антиядерные антитела; * – показатель не рассчитывался, если отсутствовали данные для всех пациентов в группе; ** – в знаменателе указано число пациентов, которым выполнялось данное исследование, в числителе – число пациентов, у которых обнаружены нарушения.

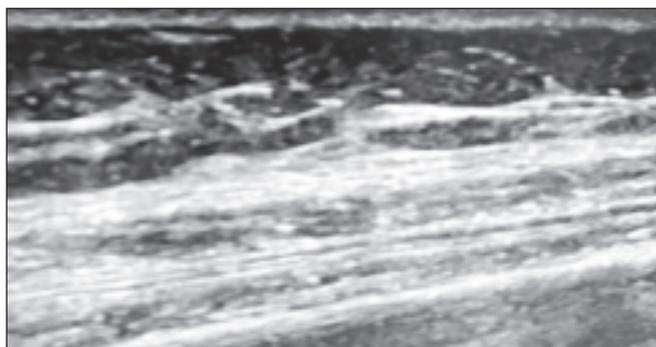


Рис. 2. УЗИ четырехглавой мышцы бедра пациентки М, 9 лет. Признаки миозита: смазанность архитектоники мышечной ткани и уплотнение межфасциальных перегородок
Fig. 2. Ultrasound of the quadriceps femoris muscle of patient M, 9 years old. Signs of myositis: blurring of the architectonics of muscle tissue and induration of interfascial septa

девочки с ЮДМ, заболевшей в возрасте 7 лет. Для объективизации мышечного поражения у всех пациентов с ЮДМ, 1 пациента с ЮПМ и у 46% пациентов с ОМ использовались инструментальные методы, включая УЗИ (рис. 2), магнитно-резонансную томографию (МРТ; рис. 3, а, б) и игольчатую электронейромиографию (ЭНМГ). У 34 пациентов выполнена капилляроскопия ногтевого ложа. Миопатический тип нарушений обнаружен у 95,2% обследованных с ЮДМ и у 53,8% с ОМ (рис. 4).

У 27% пациентов в исследуемой группе установлено интерстициальное поражение легких (ИПЛ) по данным МСКТ органов грудной клетки (рис. 5). Между группами ЮДМ и ОМ не было существенных различий в выраженности ИПЛ.

У 10,8% больных ЮИВМ были обнаружены миозит-специфические аутоантитела (МСА): у 1 пациентки с ОМ –

антитела к Jo-1 (что соответствует критериям антисинтетазного синдрома), у 1 пациентки с ОМ – антитела к PM-Scl, еще у 1 пациентки с СКВ – антитела к Rib-P и у 1 ребенка с ЮПМ – антитела к SRP.

Все больные получали глюкокортикоиды (ГК) и синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в том числе 81,0% – метотрексат (МТ), 18,9% – гидроксихлорохин, 8,1% – циклофосфамид, 8,1% – циклоsporин, 2,7% – микофенолата мофетил, 2,7% – азатиоприн, 67,6% – внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были назначены при недостаточной эффективности комбинации ГК и иммуносупрессантов 26% пациентов с ЮДМ и всем больным ОМ (суммарно 51,3% пациентов с ЮИВМ). Медиана возраста начала терапии ГИБП составляла 12,3 [9,5; 15,0] года, продолжительности заболевания до инициации терапии ГИБП – 2,25 [0,8; 3,6] года. У 58,8% пациентов применяли ритуксимаб (РТМ) у 41,2% – абатацепт (АБЦ). Один пациент с ОМ (СКВ + ЮДМ) последовательно получал три ГИБП: АБЦ с развитием вторичной неэффективности, этанерцепт (ЭТЦ) с развитием обострения за счет поражения кожи и слизистых оболочек, а также РТМ, который позволял контролировать активность заболевания при проведении повторных курсов лечения с интервалом в 6 мес. Во всех случаях достигнут неактивный статус болезни при хорошей переносимости терапии.

Обсуждение. У большинства наших пациентов диагностирован ЮДМ, что соответствует данным литературы о преобладании этого клинического субтипа ЮИВМ [1, 8, 9]. Кроме того, более трети больных имели ОМ в рамках различных перекрестных синдромов, тогда как L.G. Rider и K. Nistala [8] указывают, что ЮДМ в структуре ЮИВМ занимает около 80%, ЮПМ – 4–8%, а ОМ – 6–11%. В нашей группе не было пациентов с амиопатическим ЮДМ, однако следует отметить, что в 4 случаях ЮДМ задержка верификации ди-

агноза составила от 6 до 8 мес, при этом на момент манифестации заболевания имелись типичные кожные проявления с отсроченным присоединением миопатии через 3–6 мес. При раннем подозрении на ЮДМ у них можно было в качестве рабочего диагноза обсуждать амиопатический ЮДМ, что согласуется с результатами работы P. Gerami и соавт. [10]: у 26% детей с амиопатическим субтипом развился классический ЮДМ с появлением характерных кожных изменений в среднем за 6 мес до манифестации мышечного поражения. Сроки верификации диагноза ЮДМ у наших пациентов были такими же, как в исследованиях других авторов [2, 3]. В группе пациентов с ОМ не зафиксировано случаев дебюта основного заболевания с миопатического синдрома, в том числе при СКВ, хотя, по данным N. Vitencourt и соавт. [11], 68% всех случаев миозита при ювенильном начале СКВ выявлено именно в дебюте заболевания. В группу пациентов с ОМ вошла единственная пациентка с антисинтетазным синдромом, который крайне редко встречается в детском возрасте [2, 8]. Только у 1 нашего больного установлен диагноз ЮПМ. Следует указать, что в этом случае имела место SRP-позитивная некротизирующая миопатия, которая не классифицируется в МКБ-10, поэтому в соответствии с фенотипом заболевания верифицирован диагноз ЮПМ. В целом при отсутствии типичных кожных и внемышечных проявлений именно пациенты с предполагаемым ЮПМ требуют очень тщательного обследования для исключения наследственных миопатий.

Возраст начала заболевания при ЮДМ был меньше, чем при ОМ, и его медиана равнялась 6,9 года, что соответствует данным литературы [4, 12, 13]. Две трети наших пациентов составили девочки, как и в работах других авторов [4, 8, 12], хотя A. Schänzer и соавт. [14] приводят существенно более высокие показатели – 78%.

Частота повышения уровня ферментов мышечного повреждения у наших пациентов в целом совпадала с таковой в исследованиях E. Stringer и соавт. [12] и A. Schänzer и соавт. [14], за исключением большего числа случаев с высокими значениями ЛДГ, в то же время J.O. Sato и соавт. [9] продемонстрировали аналогичные результаты. У пациентов с нормальным уровнем мышечных ферментов продолжительность заболевания до установления диагноза была больше, что подтверждается данными других исследований [12, 15]. L.M. Pachman и соавт. [15] указали, что

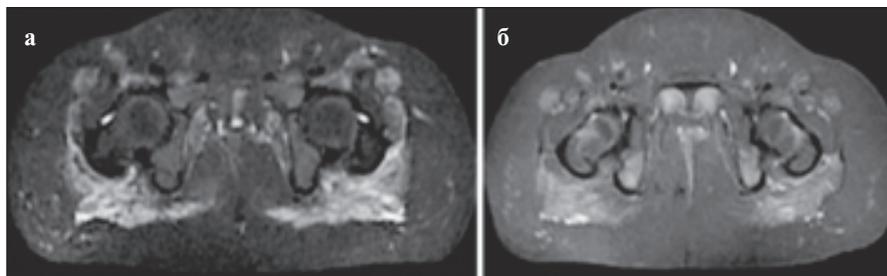


Рис. 3. МРТ пациента С., 7 лет. Признаки миозита: а – на момент верификации диагноза. Распространенный симметричный негетогенный отек мышечной ткани по передней и задней поверхностям бедер и ягодичных областей; б – после 6 мес терапии. Сохранение минимальных признаков миозита при отсутствии клинических признаков миопатического синдрома

Fig. 3. MRI of patient S., 7 years old. Signs of myositis: a – at the time of verification of the diagnosis. Widespread symmetric inhomogeneous swelling of muscle tissue along the anterior and posterior surfaces of the thighs and gluteal regions; b – after 6 months of therapy. Preservation of minimal signs of myositis in the absence of clinical signs of myopathic syndrome



Рис. 4. Миопатический тип изменений при капилляроскопии ногтевого ложа у пациентки В., 4 лет, с ЮДМ
Fig. 4. Myopathic type of changes in capillaroscopy of the nail bed in patient V., 4 years old, with JDM

концентрация ферментов на момент установления диагноза не превышала референсных значений, если продолжительность нелеченого заболевания составляла более 4,5 мес. Несмотря на отсутствие повышения содержания ферментов, все эти пациенты имели клинические проявления миопатического синдрома и подтверждение поражения мышц по данным игольчатой ЭНМГ либо визуализирующих методов.

В настоящей работе дисфагия значимо реже наблюдалась при ОМ, чем при ЮДМ, а частота выявления клинических признаков дисфагии была

несколько выше, чем в других исследованиях, в которых этот показатель составлял от 14,6 до 32% [9, 12, 13].

Изменения кожи у наших пациентов в целом схожи с описанными в литературе [9, 12, 13]. Миопатический тип нарушений при капилляроскопии ногтевого ложа встречался у большинства пациентов, чаще в группе ЮДМ, тогда как, по данным других авторов, частота подобных изменений колеблется в очень широком диапазоне – от 7 до 81% [12, 14]. Вероятно, это связано с разными воз-

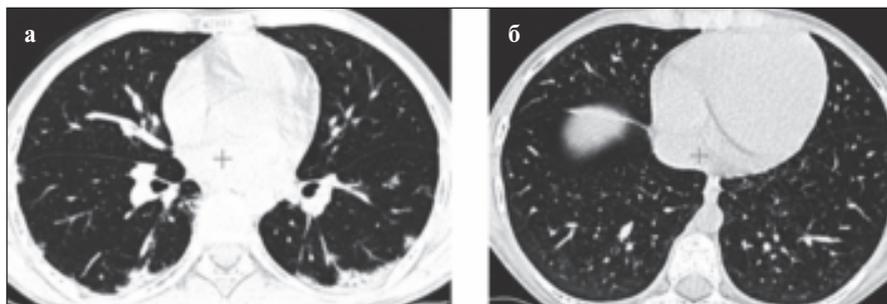


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки. Интерстициальные изменения легких при ЮИВМ: а – множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» у пациентки М., 10 лет, с ЮДМ; б – зоны уплотнения по типу «матового стекла» с одиночными нодозными образованиями у пациентки П., 12 лет, с ОМ
Fig. 5. MSCT of the chest. Interstitial lung changes in JIIM: a – multiple areas of ground glass opacity in lung tissue in patient M., 10 years old, with JDM; b – areas of ground glass opacity with single nodular formations in patient P., 12 years old, with OI

возможностями проведения капилляроскопии в рутинной клинической практике.

ИПЛ при МСКТ несколько чаще имелось в группе ОМ, хотя это различие не было статистически значимым. Обращает на себя внимание то, что рестриктивные вентиляционные нарушения у пациентов с ЮДМ встречались в большем числе случаев, чем изменения со стороны легких по данным МСКТ органов грудной клетки. В других исследованиях частота ИПЛ составляла от 5,9 до 52% [4, 9, 13, 16]. На наш взгляд, такие существенные различия в выявлении поражения легких определяются конкретными требованиями к скринингу данной патологии – проводится ли он для всех пациентов либо только для больных с клинической манифестацией патологии органов дыхания. Своевременное обнаружение этих изменений крайне важно с точки зрения выбора более активной терапевтической тактики, на что указывают также Н. Sanner и соавт. [16], которые установили четкую корреляцию между кумулятивным органом повреждением и частотой поражения легких при ЮДМ. Исследования последних лет демонстрируют, что даже при амиопатическом ЮДМ необходим скрининг, включающий МСКТ органов грудной клетки и функциональные легочные тесты, с учетом имеющихся сведений о вовлечения легких даже в отсутствие поражения мышц [17].

Развитие кальциноза наблюдалось почти у трети наших пациентов с ЮДМ, по данным других авторов, его частота колеблется от 5,3 до 47% [4, 8, 9, 13, 14]. В группе пациентов с ОМ нами зафиксирован только 1 случай кальциноза, носившего обратимый характер. Большая вариабельность частоты выявления кальциноза в разных исследованиях может быть обусловлена тем, что, в отличие от ИПЛ, для этого осложнения ЮИВМ не разработаны четкие рекомендации по проведению скрининга, поэтому в ряде случаев кальциноз может выявляться только на стадии клинической манифестации при достижении критической массы очага кальциноза, либо при появлении локальных признаков сдавления сосудисто-нервных пучков, либо в случае нарушения функции прилежащего сустава. А.В. Orandi и соавт. [18] сообщили, что только 28% пациентов назначаются дополнительные визуализационные исследования, если нет клинических признаков кальциноза или указаний на кальциноз в анамнезе, в 11% случаев формальный скрининг не проводится.

Большое значение для верификации диагноза в нашей клинической практике, особенно у пациентов с нормальным уровнем ферментов мышечного повреждения, имели инструментальные методы, что соответствует данным литературы [19, 20]. Важность подтверждения поражения мышц результатами инструментальных методов нашла отражение в критериях 2006 г. для ЮДМ и критериях ИВМ у детей и взрослых 2017 г. [6, 7]. МРТ мышц бедер и голеней в T1-взвешенном режиме и в режиме STIR играет существенную роль в дифференциальной диагностике мышечных заболеваний [21]. Сегодня МРТ незаменима также в оценке динамики миозита, так как при купировании клинических признаков миопатического синдрома активность мышечного процесса по данным МРТ сохраняется дольше [19], что подтверждает и наша клиническая практика (см. рис. 3).

В настоящей работе антинуклеарный фактор в группе пациентов с ЮДМ выявлялся значимо реже, что представляется вполне закономерным и подтверждается данными других исследований [14]. Частота обнаружения миозит-ас-

социированных аутоантител у наших больных с ЮИВМ была относительно невысока (10,8%). Как показали L.G. Rider и K. Nistala [8], она существенно колеблется и зависит от фенотипа: анти-U1-RNP обнаруживаются в 2–27% случаев, анти-SS-A/Ro – в 5–15%, антисинтетазные антитела – в 3–12%. N. Vitencourt и соавт. [11] выявили миозит-ассоциированные аутоантитела у 40% пациентов с СКВ и миозитом. Очень большое влияние на частоту обнаружения аутоантител оказывают конкретные диагностические возможности лабораторий, далеко не во всех даже профильных ревматологических центрах проводится широкое исследование аутоантител. На момент выполнения настоящей работы в Российской Федерации отсутствовали тест-системы для определения известных МСА, вероятно, поэтому так мало пациентов, позитивных по МСА. Эта проблема представляется актуальной, так как возможность выявления аутоантител, связанных с развитием ЮИВМ, позволяет более корректно определять стратегию терапии при разных иммунологических субтипах, что может способствовать улучшению прогноза. В настоящее время в японские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЮДМ в качестве обязательного лабораторного компонента обследования входит определение АНА, МСА (антител к Jo-1, ARS, MDA-5, TIF1γ и Mi-2) и миозит-ассоциированных аутоантител (к U1-RNP, Pm-Scl, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm) [20].

Все наши пациенты, помимо ГК, получали синтетические БПВП, тогда как, по данным L.G. Rider и K. Nistala [8], частота назначения препаратов этой группы при ЮИВМ составляет от 8 до 77%. В Японии, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЮДМ, при наличии высокой активности заболевания в дебюте, вовлечении в патологический процесс легких должно рассматриваться раннее назначение БПВП [20]. В качестве маркеров неблагоприятного течения, требующих подключения к терапии БПВП, выделяют большую продолжительность нелеченного заболевания [4], более высокую исходную активность кожного поражения [22], персистирующие папулы Готтрона и миопатический тип капилляроскопических изменений ногтевого ложа в течение более 3 мес после установления диагноза [12], вовлечение мышц глотки и гортани, системное проявление [13], наличие выраженного отека по данным МРТ [19, 23], а также обширные миопатические изменения и высокоактивный васкулит по результатам морфологического исследования мышц [24]. Спектр используемых нами БПВП соответствует данным литературы, при этом у большинства пациентов делается выбор в пользу МТ [9, 12, 13]. При неэффективности либо непереносимости МТ назначают циклофосфан, азатиоприн, микофенолата мофетил [9, 13, 20]. При поражении легких в качестве первого БПВП ряд авторов предлагает применять циклоспорин [20].

Две трети наших пациентов получали ВВИГ. Этот препарат является безопасным и эффективным у большинства пациентов с ЮИВМ и часто используется в сочетании с синтетическими БПВП и ГК для купирования активности заболевания и последующего поддержания ремиссии [25]. Однако многие авторы рекомендуют применять его во второй линии терапии, что отчасти обусловлено высокой стоимостью лечения [18, 25]. Только 30% врачей считают целесообразным раннее назначение ВВИГ как более эффективного препарата по сравнению с ГК, 57% предпочитают добавлять ВВИГ во второй линии терапии при развитии кальциноза [18, 25]. В японских

клинических рекомендациях ВВИГ также относится ко второй линии терапии [20]. Дисфагия, поражение легких и развитие тяжелого язвенно-некротического васкулита являются основанием для более раннего включения ВВИГ в схему терапии [25].

Более половины наших пациентов получали ГИБП, в том числе все пациенты с ОМ, это косвенно указывает на то, что наличие миозита при РЗ является прогностически неблагоприятным фактором. Большинство исследователей рассматривают ГИБП при ЮИВМ как препараты третьей линии терапии [18, 20]. В японских клинических рекомендациях в схему лечения ЮДМ включен только РТМ, поскольку в рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2013 г., улучшение на фоне такой терапии наблюдалось в 83% случаев [20, 26]. В разных работах частота назначения препаратов из группы ГИБП существенно колеблется. Так, 25–53% врачей отдают предпочтение ингибиторам фактора некроза опухоли α (иФНО α), 19–44% – РТМ, до 11% – АБЦ, имеются единичные наблюдения применения анакинры [18, 27]. Е. Marrani и соавт. [27] при использовании иФНО α ни у одного пациента не удалось достичь полного ответа на терапию, лучший ответ, в том числе с точки зрения влияния на кальциноз, зарегистрирован при лечении инфликсимабом. При сравнении эффективности иФНО α и РТМ было установлено, что миозит был полностью подавлен у 29,6% пациентов, получавших по крайней мере один иФНО α , и у 38% больных, леченных РТМ [26]. Положительная динамика кожного поражения наблюдалась у 33% детей на фоне терапии иФНО α и у 36% при назначении РТМ [27]. М. DeGuzman и соавт. [28] отметили высокую эффективность и хорошую переносимость АБЦ. В нашем центре иФНО α ЭТЦ получал только 1 пациент, и у него наблюдался неудовлетворительный результат, что может быть обусловлено спецификой перекрестного синдрома в конкретном случае (ЮДМ + СКВ). Позитивный опыт применения РТМ и АБЦ позволяет считать применение

этих препаратов при ЮИВМ весьма перспективным с точки зрения и эффективности, и безопасности. В первую очередь это касается АБЦ, так как данных о блокаде костимуляции Т-лимфоцитов при ЮИВМ недостаточно [28–30].

Наше исследование имело ряд ограничений: ретроспективный характер, существенная гетерогенность пациентов, особенно в группе ОМ, скромные возможности исследования панели аутоантител и в большинстве случаев запоздалое попадание пациентов в поле зрения ревматолога. Вместе с тем гетерогенность пациентов отражает реальное фенотипическое разнообразие ИВМ в клинической практике. С учетом значительного прогресса в диагностике и терапии этой группы заболеваний необходима большая информированность педиатров и семейных врачей о данной нозологии, что может существенно сократить путь до верификации диагноза и начала адекватной терапии.

Заключение. В настоящей работе, как и в других исследованиях, ЮДМ являлся наиболее частым фенотипом ЮИВМ. Для ЮДМ характерны более ранний возраст дебюта, появление кожного синдрома, предшествующее развитию миопатии, типичные капилляроскопические изменения. При отсроченной диагностике относительно часто отсутствовало повышение уровня ферментов мышечного повреждения, и существенную помощь в верификации диагноза оказывали инструментальные методы обследования. Выявление поражения легких более чем у четверти пациентов с ЮИВМ свидетельствует о необходимости обязательного выполнения МСКТ органов при этом заболевании.

Спектр препаратов, используемых нами и другими исследователями, в целом не различается. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности терапии ГИБП у детей с ЮИВМ при условии тщательного мониторинга ее переносимости; при наличии прогностически неблагоприятных факторов должна рассматриваться возможность назначения ГИБП на ранних сроках заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah M, Mamurova G, Targoff IN, et al; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jan;92(1):25–41. doi: 10.1097/MD.0b013e31827f264d
- Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):50–63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al; Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):300–5. doi: 10.1002/art.11122
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jan 15;62(1):63–72. doi: 10.1002/acr.20015
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403–7
- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):990–3. doi: 10.1093/rheumatology/kei025
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955–64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
- Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):24–38. doi: 10.1111/joim.12444
- Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al; Rheumatology Committee of the Sro Paulo Paediatrics Society. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):1031–8.
- Gerami P, Walling HW, Lewis J, et al. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007 Oct;157(4):637–44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x
- Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776–81. doi: 10.1177/0961203320918021
- Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyo-

- itis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3585-92. doi: 10.1002/art.23960
13. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, et al; Juvenile Dermatomyositis Research Group. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1255-60. doi: 10.1093/rheumatology/ke1099
14. Schänzer A, Rager L, Dahlhaus I, et al. Morphological Characteristics of Idiopathic Inflammatory Myopathies in Juvenile Patients. *Cells.* 2021 Dec 30;11(1):109. doi: 10.3390/cells11010109
15. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2006 Feb;148(2):247-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.032
16. Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
17. Xia J, Jiang G, Jin T, et al. Respiratory symptoms as initial manifestations of interstitial lung disease in clinically amyopathic juvenile dermatomyositis: a case report with literature review. *BMC Pediatr.* 2021 Nov 3;21(1):488. doi: 10.1186/s12887-021-02958-9
18. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, et al; CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Sep 21;15(1):71. doi: 10.1186/s12969-017-0199-4.
19. Gargh K, Al-Abadi E, Low S, et al. Juvenile Dermatomyositis Magnetic Resonance Imaging Score (JIS) does not correlate with criteria for clinically inactive disease: a single-centre retrospective evaluation. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 18. doi: 10.1007/s00296-021-05049-1
20. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018–Update. *Mod Rheumatol.* 2020 May;30(3):411-23. doi: 10.1080/14397595.2020.1718866
21. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. Современная ревматология. 2019;13(1):95-100. [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Anan'eva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):95-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
22. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, et al. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):571-6. doi: 10.1002/art.23299
23. Ladd PE, Emery KH, Salisbury SR, et al. Juvenile dermatomyositis: correlation of MRI at presentation with clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jul;197(1):W153-8. doi: 10.2214/AJR.10.5337
24. Miles L, Bove KE, Lovell D, et al. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1183-91. doi: 10.1002/art.22993
25. Patwardhan A. The Value of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis in the Current Transformed Era of Biologics. *Cureus.* 2020 Feb 19;12(2):e7049. doi: 10.7759/cureus.7049
26. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):314-24. doi: 10.1002/art.37754
27. Marrani E, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. A systematic review on biological therapies in juvenile idiopathic inflammatory myopathies: an evidence gap in precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Feb;40(2):457-70. Epub 2021 Dec 14.
28. DeGuzman M, Singla S, Mizesko M, Sagcal-Gironella AC. Abatacept as Adjunct Therapy for the Calcinosis of Juvenile Dermatomyositis: A Single-Center Experience. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 4):89.
29. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012 Mar;160(3):520-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.057
30. Sukumaran S, Vijayan V. Abatacept in the Treatment of Juvenile Dermatomyositis-Associated Calcifications in a 16-Year-Old Girl. *Case Rep Rheumatol.* 2020 May 28;2020:4073879. doi: 10.1155/2020/4073879

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.04.2022/7.06.2022/10.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within fundamental research topic №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>
Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>
Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>
Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>
Шаповаленко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>
Пачкория Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>
Маткава В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>