

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82



# Анти-SRP-ассоциированная некротизирующая миопатия: 2 клинических случая

Ф.А. Аббасов<sup>1,2</sup>, Г.В. Земцова<sup>1</sup>, П.А. Попов<sup>1</sup>, К.И. Чехонацкая<sup>1</sup>, Д.В. Кухно<sup>1</sup>, М.М. Северова<sup>1</sup>,  
М.В. Шмырева<sup>1</sup>, А.А. Киндарова<sup>1</sup>, Д.Ю. Щекочихин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

**Контакты:** Фархад Акиф оглы Аббасов [dr.f.abbasov@gmail.com](mailto:dr.f.abbasov@gmail.com)

Некротизирующие миопатии – это подтип аутоиммунных миопатий, для которого характерен некроз мышечных волокон с минимальной инфильтрацией воспалительными клетками по данным мышечной биопсии. Клиническая картина данной группы миопатий определяется парезами в связи с первичным поражением скелетных мышц, а также внемышечными проявлениями, такими как лихорадка, сыпь, артриты, синдром Рейно и интерстициальная болезнь легких. Наличие анти-SRP-антител ассоциируется с развитием быстро прогрессирующих и рефрактерных к лечению миозитов с поражением мускулатуры конечностей и аксиальной мускулатуры.

Цель работы – провести анализ особенностей течения рефрактерной к иммуносупрессивной терапии анти-SRP-ассоциированной некротизирующей миопатии и составить адекватный план лечения.

У 2 пациенток 39 и 56 лет с быстро прогрессирующим вялым тетрапарезом на основании клинико-анамнестических данных, результатов игольчатой электромиографии и магнитно-резонансной томографии мышц, а также анализа миозитспецифических и миозит-ассоциированных аутоантител заподозрена некротизирующая миопатия. В обоих случаях отмечено быстрое развитие атрофий, выраженной слабости мышц конечностей, без вовлечения бульбарной мускулатуры. Для достижения эффективного контроля над течением болезни потребовалось назначение нескольких линий терапии: глюкокортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов, метотрексата и ритуксимаба. Представленные наблюдения согласуются с данными литературы.

Наблюдения иллюстрируют тяжесть и быстроту течения миопатии, ассоциированной с антителами к SRP, необходимость раннего начала агрессивной иммуносупрессии. Активные лечебно-реабилитационные мероприятия позволяют добиться существенного улучшения состояния больного.

**Ключевые слова:** некротизирующие миопатии, полимиозит, анти-SRP, воспалительные миопатии, креатинфосфокиназа

**Для цитирования:** Аббасов Ф.А., Земцова Г.В., Попов П.А. и др. Анти-SRP-ассоциированная некротизирующая миопатия: 2 клинических случая. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):72–82. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82

## Anti-SRP antibody-associated necrotizing myopathy: 2 clinical cases

F.A. Abbasov<sup>1,2</sup>, G.V. Zemtsova<sup>1</sup>, P.A. Popov<sup>1</sup>, K.I. Chekhonatskaya<sup>1</sup>, D.V. Kukhno<sup>1</sup>, M.M. Severova<sup>1</sup>, M.V. Shmyreva<sup>1</sup>,  
A.A. Kindarova<sup>1</sup>, D.Yu. Schekochikhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ilyinskaya hospital; Build. 2, 2 Rublevskoe predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk 143421, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

**Contacts:** Farkhad Akif ogly Abbasov [dr.f.abbasov@gmail.com](mailto:dr.f.abbasov@gmail.com)

Necrotizing myopathies are a subtype of autoimmune myopathies characterized by muscle fiber necrosis with minimal infiltration by inflammatory cells on muscle biopsy. This group of myopathies is defined by flaccid palsies due to primary skeletal muscle damage as well as extramuscular manifestations such as fever, rash, arthritis, Raynaud's syndrome and interstitial lung disease. The presence of anti-SRP antibodies is associated with rapidly progressive refractory myositis predominantly affecting limb muscles and axial muscles.

Objective of the work is to analyze the course of severe, refractory to several lines of immunosuppressive therapies anti-SRP associated necrotizing myopathy and to highlight an adequate treatment regime.

Necrotizing myopathy was suspected in patients aged 39 and 56 years with rapidly progressive flaccid tetraparesis on the basis of clinical and anamnestic data, the results of needle electromyography and muscle magnetic resonance imaging,

as well as the analysis of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. In both cases, a rapid development of atrophies, marked muscle weakness in the limbs, without involvement of the bulbar musculature, was observed. To achieve effective control of the disease progression, several lines of therapy were required: glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins, methotrexate and rituximab. Our observations are consistent with those in the literature. Our observations illustrate the clinical course of severe myopathy associated with anti-SRP antibodies. Early initiation of aggressive immunosuppression is crucial to control the disease progression. Treatment and rehabilitation allow achieving significant improvement of the patient's condition.

**Keywords:** necrotizing myopathies, polymyositis, anti-SRP, inflammatory myopathies, creatine phosphokinase

**For citation:** Abbasov F.A., Zemtsova G.V., Popov P.A. et al. Anti-SRP antibody-associated necrotizing myopathy: 2 clinical cases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(2):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — это хронические аутоиммунные заболевания, первично поражающие скелетные мышцы. К наиболее распространенным ИВМ относят дерматомиозит, полимиозит, некротизирующие аутоиммунные миопатии (НАМ), миозит с включениями и перекрестный миозит [1].

Некротизирующие аутоиммунные миопатии — гетерогенная группа болезней (15–20 % всех ИВМ), в которую входят аутоиммунные, лекарственные, паранеопластические, инфекционные миозиты. Отличительными особенностями НАМ являются повышение уровней мышечных ферментов в сыворотке, наличие аутоантител и некроз мышечных волокон с минимальной инфильтрацией воспалительными клетками по данным патоморфологического исследования биоптата мышц, а также внемышечные проявления [2, 3].

Аутоиммунные миопатии относятся к редким заболеваниям, с распространенностью 9–14 случаев на 100 тыс. населения. При этом аутоантитела обнаруживаются более чем у 80 % пациентов. У 10 % пациентов присутствуют антитела, ассоциированные с НАМ, а именно анти-SRP-антитела (anti-signal recognition particle (SRP) antibodies — антитела против частиц сигнального распознавания) и анти-HMGCR-антитела (anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) antibodies — антитела против 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы). Отсутствие аутоантител расценивают как серонегативную форму НАМ [2, 4, 5].

Наличие у пациентов анти-SRP-антител ассоциируется с развитием тяжелых, быстро прогрессирующих и рефрактерных к лечению НАМ [6]. Анти-SRP-антитела часто рассматриваются как миозитспецифические, хотя могут встречаться и у пациентов с аутоиммунными болезнями без первичного поражения мышц (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз) [7]. Частота встречаемости анти-SRP-антител у пациентов с НАМ варьирует от 13 до 53 %. По некоторым данным, анти-SRP-антитела чаще встречаются у пациентов из Азии [8–10].

Для пациентов с анти-SRP-ассоциированной НАМ характерен следующий паттерн поражения мышц: преимущественно проксимальный симметричный тяжелый тетрапарез (больше в ногах), поражение аксиальной мускулатуры. Вовлечение лицевой мускулатуры встречается редко. Наблюдаются относительно редкие внемышечные проявления со стороны сердца (нарушения ритма и сердечная недостаточность), а также интерстициальная болезнь легких, которая обычно протекает достаточно мягко [11].

Для НАМ характерны изменения лабораторных показателей: повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК) (обычно больше 1000 Ед/л; 735–21544 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы. Уровень КФК не коррелирует с тяжестью клинических проявлений, но может использоваться для оценки ответа на терапию. Повышение концентрации С-реактивного белка встречается нечасто [1, 10, 11].

Игольчатая электромиография (ЭМГ) скелетных мышц подтверждает первично-мышечный уровень поражения (уменьшение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, спонтанная активность мышечных волокон) [1, 6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с использованием разных импульсных последовательностей выявляет их воспалительное поражение и, при необходимости, помогает выбрать мышцу для биопсии. МР-картина позволяет предположить давность поражения мышц, а в последующем в динамике помогает оценить ответ на терапию. На начальных стадиях обнаруживаются признаки отека в виде фокального или диффузного повышения интенсивности сигнала в режимах T2, STIR. На поздних стадиях определяются мышечная атрофия, жировая инфильтрация/замещение мышц [1]. Показано, что разные формы первично-мышечных поражений имеют характерные МР-паттерны (распределение отека, атрофии, инфильтрации/замещения и отека фасции). При НАМ преимущественно поражаются латеральные ротаторы бедра, ягодичные мышцы, медиальный и задний компартменты бедра [12].

Важную роль в постановке диагноза, особенно в случае серонегативных форм НАМ, играет патоморфологическое исследование биоптата мышцы, которое остается «золотым стандартом» диагностики [1]. Для НАМ характерно наличие некроза, миофагоцитоза и регенерации мышечных волокон. Выявляются инфильтраты из макрофагов при отсутствии Т-клеток, главный комплекс гистосовместимости 1-го типа экспрессируется нерегулярно. Сверхэкспрессия описана при некротизирующем аутоиммунном миозите, вызванном статинами. В некоторых случаях в утолщенных сосудистых стенках обнаруживаются депозиты компонента [9, 11].

В настоящее время для диагностики ИВМ актуальными являются критерии EULAR 2017 г., которые основаны на данных клинико-лабораторных и патоморфологических исследований [13].

**Терапия некротизирующих миопатий.** В связи с редкостью НАМ нет крупных исследований по оценке эффективности их терапии [14, 15]. Лечение направлено на снижение воспаления и восстановление мышечной силы, минимизацию внемышечных проявлений с соблюдением профилактики нежелательных эффектов терапии [1, 3].

Терапией 1-й линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) перорально или в качестве пульс-терапии [11]. ГКС обычно назначаются в дозе 0,7–1,0 мг/кг массы тела, с максимальной дозой 60 мг/сут [3]. Прием ГКС продолжается до восстановления мышечной силы в максимально возможном объеме, для чего обычно требуется 2–4 мес. Затем дозу постепенно снижают, обычно на 10 мг каждые 4 нед. Постепенное и растянутое во времени снижение дозы ГКС необходимо для профилактики развития обострений [3]. Использование пульс-терапии рационально у пациентов с тяжелым течением миозита с нарушением ходьбы или дисфагией, а также при наличии внемышечных проявлений. При необходимости длительного приема не рекомендуется снижать дозу ГКС меньше 10 мг/сут. Сопутствующие заболевания (диабет, остеопороз) ограничивают возможность использования ГКС [1, 11].

Подавляющее большинство пациентов (до 90 %) с НАМ нуждаются в подключении терапии 2-й линии в течение 6 мес, из них 50 % требуют назначения 4 препаратов для контроля активности болезни [1, 16]. Это определяет трудности подбора терапии НАМ и раннего добавления иммуносупрессивных препаратов. Показаниями к назначению 2-й линии терапии одновременно с ГКС являются выраженные парезы в дебюте болезни, а также наличие внемышечных проявлений. В терапии 2-й линии используют внутривенный иммуноглобулин (ВИГ), такролимус, метотрексат, азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, ритуксимаб, а также плазмообмен [3, 11].

Большинство пациентов сталкиваются с обострениями при снижении дозы препаратов или отмене

терапии, что приводит к необходимости продолжительной иммуносупрессии. Полная отмена лечения возможна при отсутствии рецидивов по крайней мере в течение 2 лет наблюдения [11]. Кроме медикаментозной терапии пациенты нуждаются в реабилитации, направленной на восстановление мышечной силы, уменьшение дисфагии и профилактику осложнений, связанных с гиподинамией [1, 3].

Предложены 3 паттерна ответа на лечение:

- хороший ответ на терапию в течение 2–3 мес и восстановление без неврологического дефицита (32 % пациентов);
  - рефрактерность к иммуносупрессии, на фоне которой отмечаются нормализация уровня КФК и неполное восстановление мышечной силы (56 % пациентов);
  - минимальный ответ на терапию и прогрессирующее ухудшение состояния (12 % пациентов) [10].
- Представляем 2 клинических случая.

### Клинический случай 1

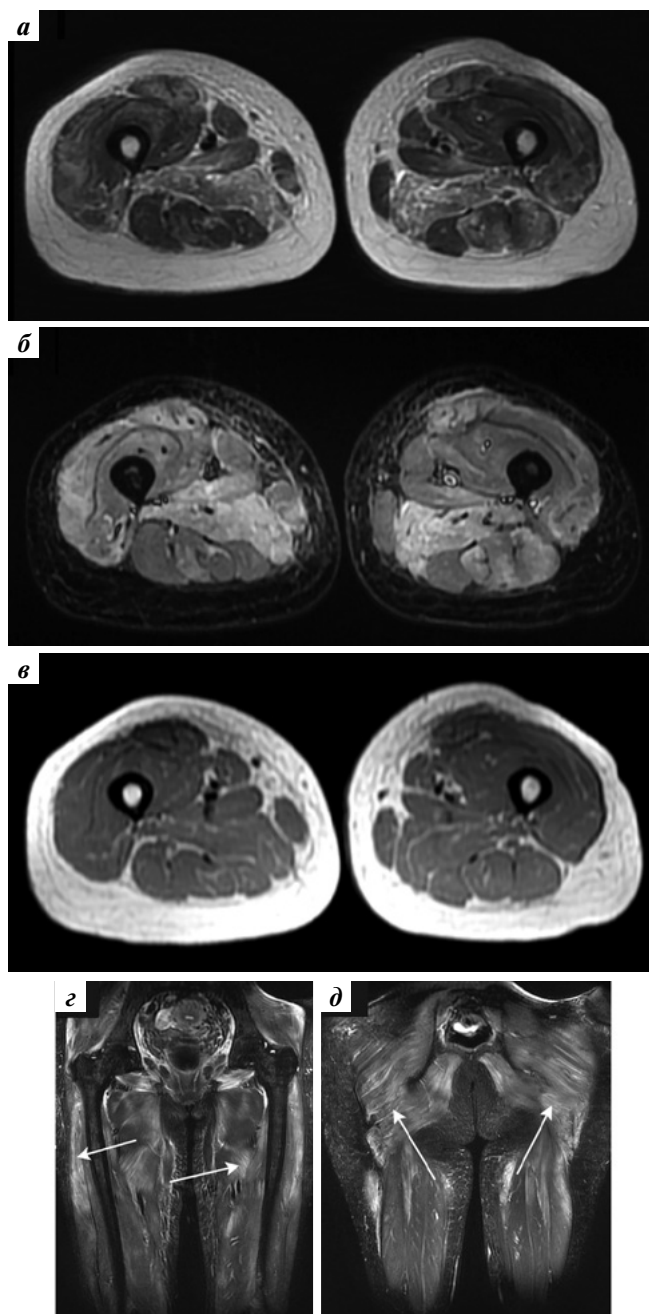
**Пациентка Н., 39 лет,** была госпитализирована в Ильинскую больницу в мае 2020 г. с жалобами на выраженную общую слабость, снижение силы мышц рук и ног, боль в мышцах при движении. Считает себя больной с апреля 2020 г., когда у нее остро развилась непереносимость физических нагрузок, стало трудно подниматься по лестнице, а затем вставать из положения лежа.

Обследована в поликлинике по месту жительства; проведенные ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, щитовидной железы, МРТ головного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, позвоночника, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия не выявили патологии. На 14-й день болезни обнаружено повышение уровней АЛТ до 482 Ед/л, АСТ до 660 Ед/л, КФК до 999 Ед/л. При игольчатой ЭМГ выявлено текущее первично-мышечное поражение.

При поступлении в стационар: состояние средней степени тяжести за счет неврологического дефицита с нарушением двигательной активности, 3 балла по шкале Рэнкина. Вялый тетрапарез, снижение мышечной силы в проксимальных отделах рук до 3 баллов, в ногах до 4 баллов, симметричное снижение сухожильных рефлексов. Данные лабораторных исследований представлены в таблице.

С учетом клинической картины, острого повышения уровней КФК (в динамике до 15 000 Ед/л) и трансаминаз, данных ЭМГ был заподозрен полимиозит. МРТ мышц и мягких тканей бедер (рис. 1) выявила распространенный диффузный отек мышц с 2 сторон с повышением сигнала в режимах T2 и STIR. Преимущественно вовлечены большие ягодичные мышцы, большие приводящие, латеральные широкие, прямые мышцы бедра. В режиме T1 мышцы характеризуются нормальным сигналом, что





**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография в режимах T2-взвешенных изображений (а) и STIR (б) демонстрирует симметричное повышение сигнала от мышц бедер, соответствующее отеку. В большей степени поражены большие приводящие, латеральные широкие и прямые мышцы. В режиме T1-взвешенных изображений (в) мышцы характеризуются нормальным сигналом, что говорит об отсутствии жировой дистрофии и, соответственно, острой фазе воспаления. На корональных срезах в режиме STIR (г, д) видны распространенное поражение, вовлечение ягодичных мышц (указаны стрелками)

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging T2-weighted images (a) and STIR (b) pulse sequences demonstrate symmetrical increased signal intensity from the thigh muscles, corresponding to edema. The adductor magnus muscles, vastus lateralis muscles and rectus femoris muscles are more affected. In the T1-weighted images (в), the muscles are characterized by a normal signal intensity, which indicates the absence of fatty atrophy and, accordingly, the acute phase of inflammation. Coronal sections in STIR (г, д) show a widespread lesion, involvement of the gluteal muscles (arrows)

свидетельствует об отсутствии жировой дистрофии и, соответственно, острой стадии поражения. Подкожная жировая клетчатка отечна по передней поверхности бедер, фасциит портняжной мышцы справа и собственной фасции бедра по передне-медиальной поверхности.

С 1-х суток наблюдения начата терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела, на фоне которой отмечалось снижение уровней КФК и трансаминаз. Однако к 6-м суткам у пациентки увеличилась слабость в ногах, в связи с чем, не дожидаясь результатов иммуноблота на аутоантитела, с 8-го дня наблюдения начат курс ВВИГ по 2 г/кг массы тела в течение 5 дней.

К 11-м суткам наблюдения были получены отрицательные результаты иммуноблота антинуклеарных антител (антиSm, RNP/Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, dsDNA, CENP-B, Jo-1, Histone, Nucleosome, Rib P, AMA-M2), иммуноблота миозитспецифических и миозит-ассоциированных антител (Mi2b, Ku, Pm-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12 EJ, OJ, Ro-52). Выявлено высокое содержание анти-SRP-антител (+++). Согласно критериям EULAR/ACR 2017 г., на основании клинко-лабораторных и инструментальных данных была диагностирована вероятная НАМ, ассоциированная с анти-SRP-антителами.

После установления диагноза, с 12-х суток наблюдения начата терапия метотрексатом внутривенно в начальной дозе 10 мг/нед, с постепенным повышением дозы до 15 мг/нед. На фоне тройной иммуносупрессивной терапии отмечено снижение уровня КФК. Продолжались активная физическая реабилитация, динамический контроль лабораторных показателей.

На 18-е сутки наблюдения у пациентки вновь возникло клинко-лабораторное ухудшение в виде нарастания мышечной слабости, миалгий, повышения уровня КФК. В связи с неустойчивым клиническим состоянием и отрицательной лабораторной динамикой к терапии добавлен ритуксимаб в дозе 1000 мг с 2-недельным перерывом (далее каждые 6 мес). В связи с высокими инфекционными рисками проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии. Перед началом лечения при помощи теста T-Spot исключен туберкулез. На фоне 4-компонентной иммуносупрессивной терапии была отмечена постепенная положительная динамика в виде снижения уровня КФК, нарастания мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам. Суммарно проведено 3 цикла введения ВВИГ в дозе 2 мг/кг массы тела с интервалом 1 мес. Пациентка продолжила медикаментозное и восстановительное лечение амбулаторно.

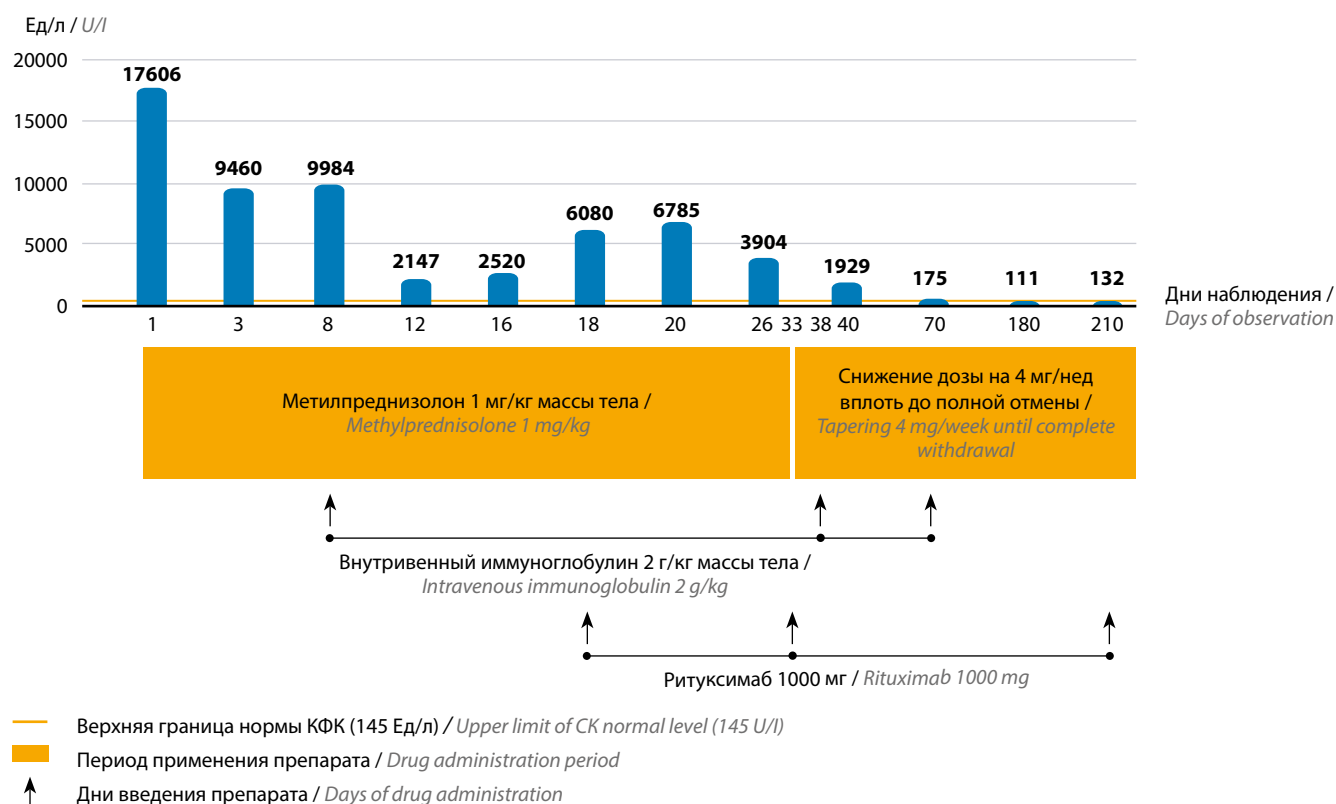
При неврологическом обследовании в ходе повторной госпитализации для введения ВВИГ (через 3 мес от начала лечения) пациентка самостоятельно встает, нуждается в поддержке при ходьбе, уровень КФК <1000 Ед/л.

Через 1 мес от начала терапии ГКС доза метилпреднизолона постепенно снижалась вплоть до полной отмене

ны к 6-му месяцу от начала лечения. На фоне продолжения терапии метотрексатом в дозе 15 мг/нед и ритуксимабом 1000 мг каждые 6 мес у пациентки отмечается устойчивая положительная динамика. При контрольном обследовании через 7 мес лечения у пациентки нет мышечной слабости, оценка по шкале Рэнкина — 0 баллов; уровни трансаминаз и КФК в норме (рис. 2).

за этот период составила 2 кг в месяц. В ходе стандартного обследования (общий анализ крови, гормоны щитовидной железы и т.п.) не выявлено отклонений от нормы.

По мере развития болезни общее состояние и самочувствие прогрессивно ухудшались, нарастали слабость и атрофии мышц. Пациентка перестала самостоятельно вставать из положения лежа, садиться и с трудом



**Рис. 2.** Изменение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови пациентки Н. на фоне проводимого лечения. На фоне применения метилпреднизолона с 1-го дня наблюдения отмечается снижение уровня КФК, однако в связи с отрицательной клинической динамикой с 8-го дня наблюдения начата 2-я линия терапии — введение внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела в течение 5 дней, суммарно проведено 3 цикла введения. После получения результатов иммуноблота на миозитспецифические антитела начата 3-я линия терапии — прием метотрексата в дозе 10 мг, что не привело к стабилизации состояния пациентки и сопровождалось повторным повышением уровня КФК, в связи с чем начата 4-я линия терапии — прием ритуксимаба в дозе 1000 мг по стандартной схеме

**Fig. 2.** Dynamics of creatine phosphokinase (CK) levels in the blood of patient N. during the treatment. A decrease of CK level was observed from the 1<sup>st</sup> day of methylprednisolone therapy, but due to the worsening of the patient's condition from the 8<sup>th</sup> day of observation the 2<sup>nd</sup> line therapy with intravenous immunoglobulin 2 g/kg in total, given over 5 days was started, 3 cycles of intravenous immunoglobulin were administered. After the results of myositis-specific antibodies immunoblot was obtained, the 3<sup>rd</sup> line of therapy was started — methotrexate 10 mg, which did not lead to stabilization of the patient's condition and was accompanied by a recurrent increase in CK level, for which reason the 4<sup>th</sup> line of therapy — rituximab 1000 mg according to the standard scheme was started

## Клинический случай 2

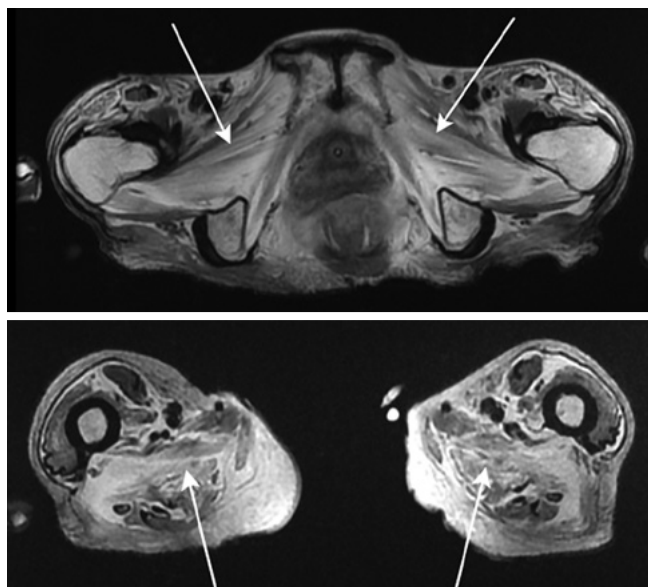
**Пациентка М., 56 лет,** поступила в стационар в январе 2021 г. в тяжелом состоянии с диагнозом «криптогенный гепатит, алиментарная кахексия». Считает себя больной с марта 2020 г., когда отметила снижение массы тела, общую слабость. В дальнейшем присоединились запоры, усилились слабость и снижение аппетита. Консультирована гастроэнтерологом — предположен синдром избыточного бактериального роста, хроническое воспалительное заболевание кишечника. На 10-й месяц от начала болезни появилась слабость мышц ног, стало трудно подниматься по лестнице. Потеря в массе тела

поворачивалась в постели. Результаты обследования в январе 2021 г. представлены в таблице. В связи с верифицированными синдромами цитолиза и холестаза предположен диагноз аутоиммунного гепатита. Антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе не выявлено. Не выявлено данных, указывающих на паранеопластический процесс. Генез гепатита оставался неясным. За все время наблюдения маркеры системного воспалительного ответа оставались в пределах референсных значений. За 10 дней до поступления была инициирована терапия ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела, с некоторым положительным эффектом в виде снижения уровня трансаминаз.

С целью верификации генеза поражения печени 22.01.2021 выполнена транскутанная пункционная биопсия печени. Заключение: хронический гепатит, низкая активность METAVIR A0F0. Индекс стеатоза 0. В динамике отмечалось нарастание ферментемии — повышение уровня АСТ до 4097 Ед/л, АЛТ до 6027 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы до 429 Ед/л, щелочной фосфатазы до 1053 Ед/л.

При поступлении: состояние тяжелое, выраженный нутритивный дефицит (индекс массы тела — 12,7 кг/м<sup>2</sup>), астенизация, синдром цитолиза и холестаза, безбелковые отеки (выраженный гидроторакс), нарушение двигательной активности, оценка по шкале Рэнкина — 5 баллов. Гемодинамика: тенденция к гипотензии, тахикардия. Сатурация 95 %. При неврологическом обследовании выявлен вялый тетрапарез со снижением силы мышц в проксимальных отделах рук — 1 балл, дистальных — 3 балла, в ногах — 1 балл. Сухожильные рефлексы не вызываются. Мышечный тонус диффузно снижен. Вовлечение аксиальной мускулатуры: пациентка не может поднять голову из положения лежа, при вертикализации сидит и держит голову самостоятельно.

Данные лабораторных исследований представлены в таблице. По данным МРТ шеи, туловища и бедер (от свода черепа до колен) в режимах DWI, T1-взвешенных изображений, STIR выявлен отек мышц бедер приводящей группы, в меньшей степени — передней группы мышц бедер, отек запирательных, ягодичных мышц, мышц спины (рис. 3).



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография в корональной и аксиальной плоскостях, режим STIR. Повышение МР-сигнала от мышц бедер приводящей группы, наружных запирательных мышц свидетельствует об отеке. Распространенный отек подкожной и межфасциальной жировой клетчатки

Fig. 3. Magnetic resonance imaging, coronal and sagittal planes, STIR pulse sequence. Increased signal intensity from adductor muscles, obturatorius externus muscles is a sign of muscle oedema. Widespread oedema of subcutaneous and interfascial swelling

По данным стимуляционной ЭМГ выявлено снижение М-волн с мышц, иннервируемых срединным, локтевым, большеберцовым и малоберцовым нервами, с 2 сторон; сенсорные ответы для срединного, локтевого, икроножного и поверхностного малоберцового нервов с 2 сторон не изменены. Игольчатая ЭМГ *mm. rectus femoris, femoralis* справа, *mm. tibialis anterior, peroneus, deltoideus* слева не выявила спонтанной активности мышечных волокон; потенциалы двигательных единиц изменены по миогенному типу.

Полученные данные расценены как первично-мышечное воспалительное поражение (полимиозит), возможно, в сочетании с аутоиммунным гепатитом. Повторный онкопоиск не дал результата, продолжена терапия ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела, с 5-го дня наблюдения в стационаре добавлен ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела.

При уточнении характера поражения мышц и печени нет отклонений от нормы по иммуноблоту аутоиммунных болезней печени (*Sp-100, SLA/LP, PML, M2-3E, LKM-1, LC-1, gp210, AMA-M2, SS-A*), антинуклеарного фактора, иммуноблоту миозитспецифических и миозит-ассоциированных антител. Выявлено повышение содержания анти-SRP-антител (++) . Положительный анализ на аутоантитела к SRP-2 (+).

Повторная оценка биоптата печени выявила морфологическую картину умеренного паренхиматозного билирубиностаза. Обсуждался дифференциальный диагноз между токсическим (лекарственным) поражением и доброкачественным возвратным внутриспеченочным холестазом.

На основании полученных клинко-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями EULAR/ACR 2017 г. была диагностирована вероятная НАМ, ассоциированная с анти-SRP-антителами.

С учетом тяжелого течения заболевания после установления диагноза было решено дополнить терапию введением ВВИГ и ГКС. С 15-го дня наблюдения начата анти-В-клеточная терапия препаратом ритуксимаб по стандартной схеме. Применение других иммуносупрессивных препаратов было отложено в связи с повышением уровня трансаминаз. С 25-го дня наблюдения, после нормализации уровня трансаминаз, начата терапия метотрексатом в начальной дозе 7,5 мг, с постепенным повышением дозы до 10 мг еженедельно. К 50-му дню наблюдения отмечен агранулоцитоз, что потребовало временной отмены препарата и возобновления его приема в более низкой дозе (5 мг еженедельно). Иммуносупрессивная терапия сопровождалась динамическим мониторингом лабораторных показателей, профилактикой пневмоцистной пневмонии.

На фоне 4-компонентной иммуносупрессивной терапии, реабилитационных мероприятий отмечены улучшение функционального статуса, нормализация лабораторных показателей (см. таблицу). Через 2 мес после поступления в стационар масса тела пациентки



увеличилась на 10 кг (индекс массы тела — 15,2 кг/м<sup>2</sup>), она смогла пройти без средств дополнительной опоры более 50 метров, оценка по шкале Рэнкина — 3 балла. На фоне стабилизации состояния решено постепенно снизить дозу метилпреднизолона. Пациентка выписана из стационара через 4 мес от начала лечения на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии: метилпреднизолон 8 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед, ритуксимаб 1000 мг каждые 6 мес (рис. 4).

#### Результаты лабораторных анализов пациентов

The results of blood tests of patients

Представленные 2 клинических случая соответствуют картине НАМ тяжелого течения, ассоциированной с анти-SRP-антителами. Для НАМ характерно острое или подострое начало, с быстрым нарастанием мышечной слабости, появлением атрофий скелетных мышц и повышением уровня КФК, чаще болеют женщины в возрасте  $51,3 \pm 19,3$  года [10]. У описанных пациенток миозиты протекали изолированно, без внемышечных проявлений.

Показатель исследования крови и нормативное значение Blood test and normal range		Клинический случай 1 Clinical case 1	Клинический случай 2 Clinical case 2		
		При поступлении в Ильинскую больницу On admission to the Ilyinskaya Hospital	Перед поступлением в Ильинскую больницу Before admission to the Ilyinskaya Hospital	При поступлении в Ильинскую больницу On admission to the Ilyinskaya Hospital	После проведения лечения Following the treatment
Общий анализ крови Complete blood count		Без особенностей In normal range	Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Тромбоцитопения Thrombocytopenia 52 × 10 <sup>9</sup> /л	Без особенностей In normal range
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	0–35	488	446,6	352	59
АСТ, Ед/л AST, U/l	0–35	770	518,5	96	33
ГГТ, Ед/л GGT, U/l	4–38	25	106	205	77
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	30–120	—	136,4	223	58
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/L	3,4–20,5	—	21,1	11,0	—
КФК, Ед/л CK, U/l	0–145	17606	—	168	122
ЛДГ, Ед/л LDH, U/l	50–248	1237	—	302	261
СРБ, мг/л CRP, mg/l	0–5	2,9	—	6,4	4,2
Миоглобин, мкг/л Myoglobin, µg/l	12–76	—	—	506,2	131,9
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	2,10–7,20	6,0	24,5	8,9	—
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, µmol/l	50–98	38	70	40	—

**Примечание.** АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок.

**Note.** ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transferase; CK — creatine phosphokinase; LDH — lactate dehydrogenase; CRP — C-reactive protein.





Сочетание миозита с артритом и интерстициальным поражением легких редко ассоциируется с онкологическими заболеваниями [9]. При НАМ злокачественные новообразования чаще встречаются при сероотрицательных формах и анти-HMGCR-ассоциированной миопатии и негативно влияют на прогноз. Наличие анти-SRP-антител не ассоциируется с онкологическими заболеваниями, и онкопоиск не требуется [11, 17, 20].

У 2-й пациентки не отмечалось значительного повышения уровня КФК, что было расценено как дистрофическая стадия болезни на фоне выраженной атрофии мышц. Оценка эффективности терапии по динамике уровня КФК была невозможна. В обоих случаях не выявлено повышения уровней маркеров системного воспаления (что согласуется с данными литературы [1]), а также отмечен типичный паттерн поражения мышц бедер с относительной сохранностью передней группы мышц бедра [21].

Обе пациентки в ходе лечения получали 4 иммуносупрессивных препарата, что, по нашему мнению, в 1-м случае было обосновано прогрессированием болезни несмотря на начатое лечение, а во 2-м случае — тяжестью течения заболевания. У обеих пациенток отмечалось сочетание нескольких факторов, связанных с плохим прогнозом: выраженные парезы, атрофия мышц, отсутствие интерстициальной болезни легких и повышение уровня С-реактивного белка [10].

Терапия была начата с применением ГКС, что не привело к стабилизации состояния в обоих случаях. По данным литературы, монотерапия ГКС может приводить к адекватному контролю болезни, но чаще быстро развивается стероидорезистентность, и большинство пациентов нуждаются в одновременном назначении ГКС и иммуносупрессоров [1]. При монотерапии ГКС снижение дозы на фоне клинического улучшения часто сопровождается обострением болезни [1, 11]. Это особенно актуально для анти-SRP-миопатии, при которой только 8 % пациентов отвечают на монотерапию ГКС [22].

Несмотря на отсутствие крупных исследований, посвященных лечению НАМ, предложены согласительные рекомендации терапии (рис. 5) [11]. Предлагается инициировать лечение с применения ГКС, а 2-ю линию терапии назначать либо одновременно с ними, либо в течение 1 мес после начала приема ГКС, в зависимости от тяжести заболевания и ответа на ГКС [1, 11].

У представленных пациенток в качестве 2-й линии терапии выбрано введение ВВИГ. По данным литературы, применение ВВИГ в многокомпонентной схеме лечения чаще приводит к неполным и полным ремиссиям у пациентов с НАМ [11]. ВВИГ в высокой дозе 2 г/кг массы тела используется в случае рефрактерности к терапии 2-й или 3-й линии или в качестве альтернативы иммуносупрессорам. Монотерапия ВВИГ используется в качестве терапии 1-й линии при

непереносимости ГКС [3]. Согласно консенсусным рекомендациям, ВВИГ можно использовать вместо метотрексата или в дополнение к нему в качестве 2-й линии терапии. Пациентам, отвечающим на терапию ВВИГ, рекомендуется поддерживающая доза 1 г/кг/мес в течение 3 мес [11].

В связи с необходимостью устойчивого контроля над течением заболевания обеим пациенткам в течение 1-го месяца была начата 3-я линия терапии. Согласно данным литературы, наиболее часто в качестве 3-й линии применяется метотрексат, поскольку он обладает более быстрым эффектом по сравнению с другими иммуносупрессорами, а также более благоприятным профилем побочных эффектов [1]. Метотрексат не следует назначать пациентам с интерстициальной болезнью легких, поскольку он обладает пульмонотоксичностью [1, 11]. Другими иммуносупрессорами, которые часто применяются в качестве альтернативы метотрексату при лечении НАМ, являются азатиоприн и микофенолата мофетил [1, 3, 11].

Ритуксимаб эффективен при лечении лекарственно-резистентных ИВМ и может использоваться вместо или в дополнение к метотрексату в качестве терапии 2-й линии [1]. Препарат был использован нами при лечении обеих пациенток. Стандартная схема применения ритуксимаба предполагает повторные введения препарата каждые 6 мес [1, 2, 11]. В когорте из 17 пациентов с анти-SRP-ассоциированной миопатией на лечение ритуксимабом ответили 13 человек и только 4 — нет [21]. Продолжительность эффекта также была разной — с развитием рецидива меньше, чем через 1 год, что требовало повторного введения ритуксимаба; у отдельных пациентов эффект лечения длился более 2 лет.

Согласно рекомендациям по лечению НАМ, поддерживающая терапия требуется по крайней мере в течение 2 лет от начала лечения, с последующим постепенным снижением доз препаратов [11].

На фоне многокомпонентной иммуносупрессивной терапии и активной реабилитации удалось добиться значительного улучшения состояния обеих пациенток. Следует отметить, что обеим пациенткам перед расширением иммуносупрессивной терапии был проведен скрининг на инфекционные заболевания, включая туберкулез, а также назначена профилактическая терапия против пневмоцистной пневмонии. По данным литературы, это требуется перед назначением препаратов 2-й линии (скрининг туберкулеза, гепатита В, гепатита С, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека), профилактика пневмоцистной пневмонии рациональна при снижении общего числа лимфоцитов  $<800/\mu\text{Л}$  или  $\text{CD4} <200/\mu\text{Л}$  [1, 3]. Получающим длительную иммуносупрессию рекомендована вакцинация против пневмококка, а также ежегодная вакцинация от гриппа. Следует помнить о рисках развития прогрессирующей

<div> <div>←</div> <div>Анти-SRP-миопатия / Anti-SRP myopathy</div> <div>→</div> </div>	
<div> <div>Нетяжелая / Non-severe</div> <div>Тяжелая<sup>1</sup> / Severe<sup>1</sup></div> </div>	
Инициация терапии / Initial treatment	<div> <div>± внутривенные глюкокортикостероиды 0,5–1,0 г/сут 3–5 дней / ± intravenous glucocorticosteroids 0.5–1.0 g/day 3–5 days</div> <div>Пероральные глюкокортикостероиды 1 мг/кг/сут / Oral glucocorticosteroids 1 mg/kg/day</div> </div>
	<div> <div>Внутривенные глюкокортикостероиды 0,5–1,0 г/сут 3–5 дней / Intravenous glucocorticosteroids 0.5–1.0 g/day 3–5 days</div> <div>Пероральные глюкокортикостероиды 1 мг/кг/сут / Oral glucocorticosteroids 1 mg/kg/day</div> </div>
<div> <div>Одновременно или в течение 1 мес начать 2-ю или 3-ю линию терапии: / At the same time or within 1 month, start 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> agent:</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пероральный/подкожный метотрексат 0,3 мг/кг/нед, максимально 15 мг у детей, 25 мг у взрослых<sup>2</sup>; / oral/subcutaneous methotrexate (0.3 mg/kg/week, max 15 &amp; 25 mg/week in child &amp; adult, respectively<sup>2</sup>;</li> <li>• внутривенные иммуноглобулины 2 г/кг/массы тела, 3–6 курсов, ежемесячно; / intravenous immunoglobulins 2 g/kg/m, 3–6 times, monthly;</li> <li>• ритуксимаб 750 мг/м<sup>2</sup> (максимально 1 г) Д1+Д7–Д15<sup>3</sup> / rituximab 750 mg/m<sup>2</sup> (max 1 g) D1+D7–D15<sup>3</sup></li> </ul> </div>	
Поддерживающая терапия / Maintenance treatment	<div> <div>Титровать пероральные глюкокортикостероиды до минимально необходимой или переносимой дозы (ориентируясь на максимальную пользу) / Taper oral steroids to the lowest dose as tolerated or as soon as possible (regarding the maximum benefit)</div> <div>Продолжать прием метотрексата по крайней мере 2 года при хорошем контроле заболевания (медленно снижать на 2,5 мг/мес) / Continue methotrexate at least 2 years of well-controlled disease (slowly tapered later: 2.5 mg/w each month)</div> <div>Продолжать прием ритуксимаба каждые 6 мес по крайней мере 2 года при хорошем контроле заболевания / Continue rituximab every 6 months, at least 2 years of well-controlled disease</div> <div>Если был начат прием внутривенных иммуноглобулинов, возможна отмена или постепенное снижение дозы, в зависимости от переносимости / If intravenous immunoglobulins have been started, its dose withdrawal or gradual dose reduction is possible, depending on tolerability</div> </div>

1. Критерии тяжести: нарушение ходьбы и/или дисфагия.

1. Criteria of severity: walking difficulties and/or dysphagia.

2. Азатиоприн или мофетила микофенолат при непереносимости метотрексата.

2. Azathioprine or mycophenolate mofetil in case of methotrexate intolerance.

3. Вместе с метотрексатом при тяжелом течении.

3. Along with methotrexate, especially in severe cases.

**Рис. 5.** Консенсусные критерии терапии некротизирующих миопатий по Y. Allenbach et al. (2018) [11]

Fig. 5. Consensus for the treatment of necrotizing myopathies Y. Allenbach et al. (2018) [11]

мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне иммуносупрессивной терапии, что описано у пациентов с миозитами [1].

Представленные нами случаи демонстрируют тяжесть течения некротизирующих миозитов, ассоциированных с анти-SRP-антителами, с быстрым

развитием вялых парезов и выраженных мышечных атрофий. Раннее установление диагноза, многокомпонентная иммуносупрессивная терапия и активные реабилитационные мероприятия позволяют добиться контроля над течением заболевания и значительно улучшить состояние больного.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malik A., Hayat G., Kalia J.S. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. Front Neurol 2016;7:64. DOI: 10.3389/fneur.2016.00064
2. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominguez M., Mammen A.L. Immune-mediated necrotizing myopathy. Curr Rheumatol Rep 2018;20(4):21. DOI: 10.1007/s11926-018-0732-6
3. McGrath E.R., Doughty C.T., Amato A.A. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. Neurotherapeutics 2018;15(4):976–94. DOI: 10.1007/s13311-018-00676-2
4. Ghirardello A., Borella E., Boggio M. et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. Auto Immun Highlights 2014;5(3):69–75. DOI: 10.1007/s13317-014-0060-4
5. Betteridge Z., McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. J Intern Med 2016;280(1):8–23. DOI: 10.1111/joim.12451
6. Антелава О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):191–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198

- Antelava O.A. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(2):191–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
7. Rodríguez-Muguruza S., Lozano-Ramos I., Coll-Canti J. et al. Anti-SRP auto-antibodies are not specific for myositis: report of 8 cases. Joint Bone Spine 2017;84(1):103–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.12.005
  8. Satoh M., Tanaka S., Ceribelli A. et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52(1):1–19. DOI: 10.1007/s12016-015-8510-y
  9. Wang L., Liu L., Hao H. et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. Neuromuscul Disord 2014;24(4):335–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.01.002
  10. Suzuki S., Nishikawa A., Kuwana M. et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. Orphanet J Rare Dis 2015;10:61. DOI: 10.1186/s13023-015-0277-y
  11. Allenbach Y., Mammen A.L., Benveniste O. et al. Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224<sup>th</sup> ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. Neuromuscul Disord 2018;28(1):87–99. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.09.016
  12. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominguez M., Carrino J.A. et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotizing myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. Ann Rheum Dis 2017;76(4):681–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210198
  13. Lundberg I.E., 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;76(12):1955–64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
  14. Dimachkie M.M., Barohn R.J., Amato A. Idiopathic inflammatory myopathies. Neurol Clin 2014;32:595–628. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.007
  15. Mammen A. Autoimmune muscle disease. Handbook of clinical neurology. 2016;133:467–84. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00025-6
  16. Kassardjian C.D., Lennon V.A., Alfugham N.B. et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. JAMA Neurol 2015;72:996–1003. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1207
  17. Kim H.I., Chung S.H., Hwang J.E. et al. Dermatomyositis associated with cancer of unknown primary site. J Korean Med Sci 2007;22 Suppl(Suppl):S174–7. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.S.S174
  18. Zantos D., Zhang Y., Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1994;21(10):1855–9.
  19. Hill C.L., Zhang Y., Sigurgeirsson B. et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357(9250):96–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6
  20. Allenbach Y., Keraen J., Bouvier A.M. et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain 2016;139(Pt 8):2131–5. DOI: 10.1093/brain/aww054
  21. Pinal-Fernandez I., Parks C., Werner J.L. et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(2):263–70. DOI: 10.1002/acr.22920
  22. Watanabe Y., Uruha A., Suzuki S. et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1038–44. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313166

#### Вклад авторов

Ф.А. Аббасов: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Г.В. Земцова, П.А. Попов, К.И. Чехонацкая, Д.В. Кухно, М.М. Северова, М.В. Шмырева, А.А. Киндарова, Д.Ю. Щекочихин: редактирование статьи.

#### Authors' contributions

F.A. Abbasov: publications review, writing the article;

G.V. Zemtsova, P.A. Popov, K.I. Chekhonatskaya, D.V. Kukhno, M.M. Severova, M.V. Shmyreva, A.A. Kindarova, D.Yu. Schekochikhin: editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.А. Аббасов / F.A. Abbasov: <https://orcid.org/0000-0003-0608-2433>

Г.В. Земцова / G.V. Zemtsova: <https://orcid.org/0009-0001-9437-3849>

П.А. Попов / P.A. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-3300-7076>

К.И. Чехонацкая / K.I. Chekhonatskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

Д.В. Кухно / D.V. Kukhno: <https://orcid.org/0009-0002-4498-6572>

М.М. Северова / M.M. Severova: <https://orcid.org/0000-0001-8362-8327>

М.В. Шмырева / M.V. Shmyreva: <https://orcid.org/0009-0007-1611-5258>

А.А. Киндарова / A.A. Kindarova: <https://orcid.org/0000-0002-7375-7560>

Д.Ю. Щекочихин / D.Yu. Schekochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients signed informed consent for the publication of their data.

**Статья поступила:** 10.04.2023. **Принята к публикации:** 11.05.2023.

**Article submitted:** 10.04.2023. **Accepted for publication:** 11.05.2023.