

© Коллектив авторов, 2002

Г.А. Лыскина, Р.И. Маслиева, Г.М. Рабиева, Г.И. Донов, Т.М. Фоменко

АНТИСИНТЕТАЗНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА С ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ

Клиника детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — тяжелое прогрессирующее системное заболевание мышц, кожных покровов и сосудов микроциркуляторного русла с менее отчетливым поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией. По классификации МКБ X ЮДМ отнесен к системным заболеваниям соединительной ткани наряду с системной красной волчанкой, системной склеродермией и др. В клинических классификациях дерматомиозит (ДМ), наряду с полимиозитом (ПМ), миозитом с включениями и некоторыми другими близкими им заболеваниями также относятся к группе идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) [4].

Поражение респираторной системы при ЮДМ встречается довольно часто и обусловлено прежде всего вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности и глоточных мышц с нарушением глотания и возможным развитием аспирационных пневмоний [1, 2]. У взрослых поражение легких при ПМ и ДМ описано в 9—63% случаев [4, 5, 12].

Клинические проявления ЮДМ, в том числе и респираторный синдром, обычно хорошо отвечают на терапию глюкокортикоидами (ГК). Следует отметить, что существует группа больных (примерно $\frac{1}{3}$ наблюдений), у которых наряду с миопатическим и кожным синдромами имеет место поражение интерстиция легких. У части этих больных легочный синдром приобретает ведущее значение, плохо поддается лечению ГК и определяет неблагоприятный прогноз.

Сочетание ДМ/ПМ с интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) известно давно, однако в настоящее время доказано, что оно часто ассоциируется с определенным клинико-иммунологическим субтипом ДМ/ПМ, названным антисинтеазным синдромом, который сопровождается синтезом антител (АТ) к аминоксилсинтезамам тРНК [3, 12]. Их функция заключается в катализе процесса связывания отдельных аминокислот с соответствующей тРНК. Наиболее часто (в 18—40%) из антисинтеазных АТ выявляются анти-*Jo-1*-АТ (АТ к гастидил-тРНК-синтезазе), названные так по имени пациента John P., страдавшего ПМ и фиброзирующим альвеолитом, у которого они впервые были обнаружены [3—5, 10, 11]. Для антисинтеазного синдрома характерны следующие особенности: сезонность (дебют заболевания преимущественно в весенний период), острое начало миозита, интерстициальное поражение легких, лихорадка, симметричный неэро-

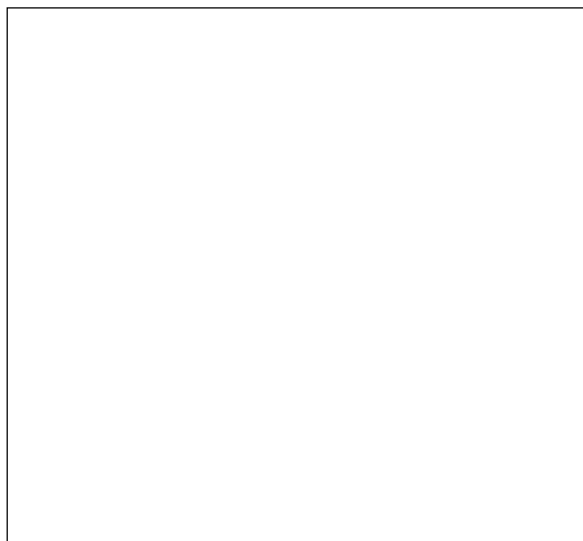
зивный артрит, синдром Рейно, «рука механика» (гиперкератоз, шершавость и трещины кожи ладоней), неполный ответ на применение ГК [3, 12].

Приводим собственное наблюдение случая ЮДМ с антисинтеазным синдромом.

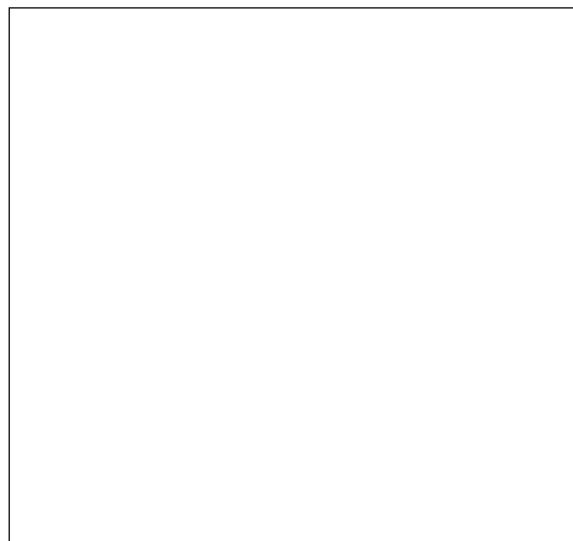
Больная З., 6,5 лет, поступила в клинику детских болезней ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на выраженную мышечную слабость.

Родилась от II физиологически протекавшей беременности, II срочных родов. Масса тела при рождении 3530 г, рост 52 см, закричала сразу. В раннем психомоторном развитии не отставала. В периоде новорожденности перенесла гнойный конъюнктивит; в дальнейшем ОРВИ до 5 раз в год, в 3 г — краснуху, имеются указания на непереносимость макропена (сыпь). Привита по календарю. Реакция Манту отрицательная. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Настоящее заболевание началось в феврале 2002 г. (в 6 лет), когда родители обратили внимание на снижение двигательной активности ребенка. В марте перенесла затяжной бронхит, лечилась в стационаре. Тогда же появились параорбитальная эритема с отеком, одутловатость лица, боли в ногах. Через 2 месяца родители обратили внимание, что у ребенка болезненно приседание, утиная походка, мышечная слабость, субфебрилитет, плаксивость. Вновь госпитализирована в больницу г. Одинцово. При поступлении отмечались артралгии, бледность, вялость, тахикардия, нарушение метаболических процессов в миокарде по данным ЭКГ. Выявлены АТ класса IgG к вирусу простого герпеса, *Mycoplasma hominis*. Поставлен диагноз «ревматизм». С 08.07.02 назначен преднизолон 20 мг (1 мг/кг) и больная переведена в ДКБ № 9, где сохранялись утиная походка, мышечная слабость (вставала из положения сидя с поддержкой), отмечалась одышка до 30 в мин. На рентгенограмме грудной клетки определялась неструктурность легочного рисунка с обеих сторон. На ЭМГ — снижение импульса по двигательным нервам. При исследовании ФВД выявлена рестрикция. При лабораторном обследовании обращали внимание умеренный лейкоцитоз периферической крови ($15 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение трансаминазной активности крови (АСТ 4N, АЛТ 3N). СРБ, РФ, АТ к ДНК, LE-клетки — отрицательные. Состояние трактовали как полирадикулоневрит, неревматический кардит, начато снижение дозы преднизолона с полной отменой его к 15.09 (курс 2 мес). Затем получала антибактериальную терапию, ортофен, дигоксин, массаж, ЛФК,



а



б

Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки больной З., 6,5 лет, с ЮДМ и антисинтетазным синдромом: а — в X 2002 г., б — в XI 2002 г. (пояснения в тексте).

ФЗТ. Выписана 2 сентября с некоторой положительной динамикой миопатического синдрома. Через 1 месяц появились фебрильная лихорадка, влажный кашель, одышка до 50 в мин, тахикардия до 110 в мин, повторно госпитализирована в ДКБ № 9. При инструментальном обследовании вновь выявлены изменения в легких (снижение пневматизации в нижней доле справа), впервые обнаружены изменения в сердце (снижение вольтажа зубцов QRS на ЭКГ, выпот в перикарде 4 мм по ЭХОКГ, повышение КТИ до 0,6 на рентгенограмме) (см. рисунок). Лабораторные показатели в целом не отличались от предыдущих, но, наряду с повышением трансферазной активности (АЛТ 2,5 N, АСТ 3 N), обнаружено повышение КФК (10 N) и ЛДГ (3 N). Выявлены также повышение тимоловой пробы до 4 N, гипергаммаглобулинемия (30%), повышение ТТГ в 3 раза, АТ к тиреоглобулину в 13 раз, АТ к тиреопероксидазе в 4,5 раза.

В ноябре 2002 г. (через 9 мес от начала болезни) был впервые установлен диагноз ДМ, вновь назначен преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг и 19.11.12 девочка переведена в специализированное отделение детской клиники. Состояние при поступлении тяжелое за счет миопатического, легочного синдромов, миокардита. Девочка пониженного питания (рост 121 см, масса тела 22 кг). Кожа бледная, минимальная периорбитальная эритема с отеком, единичные телеангиэктазии на веках, легкая эритема над локтевыми и коленными суставами, более выраженная над мелкими суставами кистей с формированием рубчиков (синдром Готтрона), сетчатое ливедо на конечностях, яркий капиллярит на пятках, мацерация кожи стоп.

Миопатический синдром: переваливающаяся походка, не приседает, на горшок не садится. Совместно две ноги не поднимает, по одной — на 60°, голову от подушки отрывает, но недолго удерживает, садится медленно при помощи рук, переворачивается в постели хорошо, руки поднимает выше макушки, но не вертикально, ограничены движения в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах. Сама не одевается. Голос не изменен. Снижен рефлекс с небной занавески. Медленно ест, но не поперхивается. Экскурсия грудной клетки 2 см, одышка до 32

в мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Перкуторный звук над всей поверхностью легких несколько притуплен. Дыхание повсеместно проводится, с бронхиальным оттенком, локальная крепитация по задней поверхности нижней доли правого легкого в проекции 10-го сегмента. Капля нет. Тоны сердца глухие, хлопающие, систолический шум в V точке, ЧСС 102 в мин, расширение границ сердца влево на 2 см. АД 100/80 мм рт.ст. Живот вздут, безболезненный при пальпации. Печень +2 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, мягкоэластической консистенции, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

В клинических анализах крови в динамике: Нб 132—121 г/л, эр. $4,49—3,82 \cdot 10^{12}/л$, тр. $300—410 \cdot 10^9/л$, л. $20,4—10,3 \cdot 10^9/л$, миел. 1—4%, ю. 0—1%, п. 1—5%, с. 55—64%, э. 0—3%, б. 0—1%, лимф. 13—41%, мон. 2—9%, СОЭ 32—7 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, билирубин общий 17,4 мкмоль/л, прямой — 0, непрямой — 17,4 мкмоль/л, АСТ 56 Ед/л, АЛТ 52 Ед/л, креатинин 0,079 ммоль/л, мочевина 8,9 ммоль/л (норма до 8,3), К ионизированный 3,9 ммоль/л, Na ионизированный 139,8 ммоль/л, холестерин 7,2 ммоль/л, КФК 201 Ед/л, ЛДГ 1024 Ед/л, щелочная фосфатаза 146 Ед/л, α-амилаза 158 Ед/л, общий белок 78,8 г/л, тимоловая проба 28 у.е. (норма до 5).

Иммунологический анализ крови: IgA 140 мг %, IgM 192 мг %, IgG 1600 мг %, комплемент 26,3 гемол. ед. АНФ 1:80, гомогенное свечение ++. АТ к нативной ДНК 0,1 нг/мл (норма до 0,2), латекс-тест +++, реакция Ваалера—Розе 132 мг/мл (норма до 20), СРБ 2+, титр АСЛЮ 80 мг/мл (норма). АТ к кардиолипину IgG 34 (норма до 20). АТ к цитоплазме нейтрофилов отрицательные, антицентромерные АТ отрицательные, криопреципитины отрицательные.

Анти-Jo-1-АТ (АТ к гистидил-тРНК-синтетазе) (HEp-2) слабоположительные.

Группа крови 0 (I), Rh-положительный.

Коагулограмма в пределах нормы.

Гормоны щитовидной железы: T_3 2,22 ммоль/л (норма 0,6—1,9), T_4 24,0 МЕ/л (норма 9,0—23,2), ТТГ 6,47 нг/мл (норма 0,17—4,05).

Общий анализ мочи — без изменений.

АТ к ВИЧ, RW, анти-HCV-Ab, HbsAg отрицательные. Посевы крови, мочи и со слизистой оболочки носа отрицательные. Посев со слизистой оболочки зева: *Str. gr. viridans* 10^6 , *Staph. haemolyticus* 10^6 .

ЭКГ: синусовый ритм (88—98 в мин), ЭОС отклонена вправо, преобладание миокарда левого желудочка, выраженные нарушения метаболических процессов миокарда.

ФВД: FVC 63% от нормы — выраженная рестрикция; FEV₁ 69% от нормы, FEF_{25–75%} 86% от нормы. Пневмотонометрия: 30 мм рт.ст. на вдохе выдохе, т.е. рестрикция обусловлена как поражением легких, так и ослаблением мышечного усилия.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок усилен, в средней доле — деформированный, корни полнокровные, купола диафрагмы четкие, сердце не расширено, КТИ 50 (норма), проступает дуга легочной артерии (см. рисунок).

УЗИ брюшной полости: увеличение размеров печени — правой доли на 1,2—2,0 см, левой — на 1,0—1,5 см; умеренное уплотнение перипортальных трактов, повышение соотношения I сегмента и толщины паренхимы до 0,31 (норма до 0,3); увеличение размеров селезенки на 1,0 см, усиление сосудистого рисунка и небольшое повышение эхогенности ее паренхимы; умеренное увеличение размеров поджелудочной железы с мелкими дополнительными эхосигналами в паренхиме; почки — без патологии.

ЭХОКГ: утолщение миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) левого желудочка (ЛЖ), за счет чего диаметр полости ЛЖ ниже нормы по массе тела; гипертрофия миокарда, увеличение фракции изгнания (ФИ) и фракции укорочения (ФУ) ЛЖ; нарушение диастолической функции ЛЖ; небольшое повышение давления в легочной артерии; расхождение листков перикарда по задней стенке ЛЖ — 2,5 мм (минимальный выпот); малые аномалии развития сердца — добавочные хорды в полости ЛЖ, пролапс митрального клапана I степени (4—5 мм), митральная регургитация I степени.

УЗИ с доплером щитовидной железы: контур четкий, ровный, перешеек 1,8 мм, суммарный объем 3,2 см³ (норма до 2,85 см³), паренхима изоэхогенна слюнной железе, без очаговых изменений; васкуляризация умеренно усилена; тенденция к снижению показателей периферического сопротивления.

Консультация окулиста: ОУ спокойные, среды прозрачные. Глазное дно: ДЗН обычного цвета, границы четкие, вены широкие, полнокровные, артерии обычного калибра, сосуды извиты, повышены рефлексы.

Диагноз: ювенильный дерматомиозит, антисинтетазный синдром, подострое течение, активность 2—3 степени. Параорбитальная эритема и отек, надсуставная эритема, подошвенный капиллярит, ливедо-васкулит, ангиопатия сетчатки; поражение скелетных, глоточных и дыхательных мышц; миоперикардит; интерстициальное поражение легких; медикаментозный синдром Иценко—Кушинга.

Лечение: преднизолон 20 мг/сут (1 мг/кг); 5 сеансов плазмафереза (ПФ), синхронизированных с пульс-терапией метилпреднизолоном 250 мг и дважды — с внутривенным введением метотрексата по 2,5 мг и 5 мг; инфузионная терапия, включая гепарин, зуфиллин, трентал, никотиновую кислоту; внутрь аугментин 562,2 мг/сут, капо-

тен 18,75 мг/сут, сермион 15 мг/сут, коринфар 10 мг/сут (несколько дней), курантил 75 мг/сут, кальций-D₃-никомед 500 мг/сут, миакальпик назальный спрей 200 МЕ/сут, панангин по 1 табл. 3 раза, витамин В₆ 1 мл, глицин по 1 табл. 3 раза, альмагель.

После окончания синхронной терапии к лечению подключен метотрексат 8,75 мг/нед (10 мг/м²) в сочетании с фолиевой кислотой 3 мг/нед (через сутки после приема метотрексата). Анализ крови на фоне приема метотрексата в норме.

На фоне терапии состояние со значительной положительной динамикой. Прибавила в массе 1,7 кг. После первых 2 сеансов ПФ стала приседать, улучшилась походка, восстановилась подвижность небной занавески. При выписке приседает несколько раз, быстрее встает с постели, поднимает две ноги, вертикально поднимает руки. Кожный синдром без динамики. Сократилась до нормы левая граница сердечной тупости, тоны сердца слегка приглушены, ЧСС 100 в мин, АД в пределах нормы. Одышки нет, аускультативная картина в легких с положительной динамикой в виде исчезновения бронхиального оттенка дыхания, однако дыхание остается жестким, в проекции 10-го сегмента справа сохраняется ограниченный участок крепитации на высоте глубокого вдоха. По данным ЭКГ, улучшились метаболические процессы в миокарде; по данным ЭХОКГ, уменьшилась (но не до нормы) толщина МЖП и ЗСЛЖ, сохраняется небольшое увеличение полости ЛЖ, нормализовались ФИ и ФУ ЛЖ, давление в легочной артерии на верхней границе нормы, сохраняется нарушение диастолической функции ЛЖ, но с положительной динамикой.

Особенностью данного наблюдения является сочетание ЮДМ с легочным синдромом, дебютировавшим одновременно с кожными и мышечными проявлениями и сопровождавшим их на всем протяжении заболевания; дебют болезни в весеннее время, выявление положительных анти-Jo-1-АТ. Все вышеперечисленное позволяет расценить данный случай как антисинтетазный синдром. Комплексная терапия, включающая пероральный прием ГК в подавляющей дозе (1 мг/кг), ПФ, синхронизированный с пульс-терапией ГК и внутривенным введением метотрексата, позволила достичь хорошей динамики миопатического синдрома и уменьшения респираторных нарушений, однако физикальные изменения в легких (жесткое дыхание, локальная крепитация) сохраняются. Учитывая данные литературы о торпидности поражения легких при ИВМ по отношению к терапии, и особенно к монотерапии ГК, к лечению был подключен метотрексат.

Поражение легочной ткани при антисинтетазном синдроме чаще проявляется по типу фиброзирующего альвеолита, реже — организующейся пневмонии, острого дистресс-синдрома, капиллярита с диффузными геморрагиями в альвеолы; обострением при попытке снизить дозу ГК, прогрессивностью течения, высокой летальностью [4, 5].

Данные о частоте встречаемости анти-Jo-1-АТ у детей противоречивы. Feldman и соавт. исследовали сыворотки 42 больных ЮДМ, анти-Jo-1-АТ не были выявлены ни в одном случае [13]. В то же время в исследовании Roux S. и соавт. анти-Jo-1-АТ обнаружены в 12 из 77 исследованных сывороток детей с ИВМ [14]. В клинике детских болезней ММА совместно с НИИ ревматологии РАМН проанализированы сыворотки 30 больных ЮДМ — уровень анти-Jo-1-АТ не был повышен ни в одном случае [8]. Выявление анти-Jo-АТ даже в невысоком титре у ребенка с ДМ и поражением легких позволяет считать их маркером антисинтетазного синдрома у наблюдавшейся нами больной.

Лечение легочного синдрома при ИВМ связано с немалыми трудностями, так как интерстициальное поражение легочной ткани, как правило, торпидно к монотерапии ГК или отвечает только на высокие дозы преднизолона (для взрослых 100 мг/сут и более) [4, 6, 9]. В настоящее время в литературе приводится много данных об эффективном использовании цитостатиков в сочетании с ГК. Большое количество сообщений посвящено эффективности циклоспорина А (ЦиА) в лечении ДМ/ПМ, как при наличии ИБЛ, так и без нее [16, 18, 19, 23, 24, 28, 29]. Ряд авторов отдают

предпочтение использованию циклофосфана, преимущественно в виде пульс-терапии, указывая на высокую эффективность этого препарата при поражении легких [4, 7, 15—17, 22, 25, 27]. Что касается метотрексата, то он считается менее эффективным в данной ситуации [4], хотя есть сообщения об успешном его использовании в случаях, резистентных даже к сочетанию ГК и ЦиА [26]. Используются и другие цитостатические препараты (азатиоприн, хлорамбуцил) или сочетание нескольких из них [4, 5, 9, 15, 20, 21].

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2004, приложение № 6.

© Коллектив авторов, 2003

*Е.В. Борисова, Л.М. Казакова, Н.С. Каркашина,
Н.А. Крючкова, О.Н. Терещенко, Л.В. Петрянина*

СЛУЧАЙ МРАМОРНОЙ БОЛЕЗНИ (ОСТЕОПЕТРОЗА) У МАЛЬЧИКА 11 ЛЕТ

Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница № 1,
г. Кемерово, РФ

Мраморная болезнь (МБ) (остеопетроз) впервые была описана в 1904 г. немецким хирургом Альберсом-Шенбергом. МБ — достаточно редкое заболевание, относящееся к группе мезенхимальных дисплазий скелета. К настоящему времени в мировой литературе описано около 300 случаев МБ. Остеопетроз — наследственное заболевание, не связанное с полом, встречаются семейные поражения; дебют, как правило, отмечается в детском возрасте. Этиология МБ неизвестна. Считается, что это заболевание связано с глубокими изменениями фосфорно-кальциевого обмена и способностью мезенхимы удерживать большее, чем в норме, количество солей. В результате в зонах эндостального и энхондрального окостенения развивается избыточное количество склерозированной ткани, что приводит к превращению губчатого вещества в компактную костную массу и кости, вследствие исчезновения спонгиозного вещества, представляют собой сплошную белую массу, напоминающую мрамор. Выделяют две формы МБ — костную и кроветворную.

Костная форма МБ имеет аутосомно-доминантный тип наследования и характеризуется относительно доброкачественным течением. В 50% случаев клинические симптомы отсутствуют, либо наблюдаются периодически возникающие боли в костях, патологические переломы. Диагноз обычно ставится на поздних сроках, чаще у подростков и взрослых, и иногда даже в старости. Нередко заболевание выявляется случайно, когда на рентгенограмме при переломе костей выявляют характерные для остеопетроза изменения — все кости скелета имеют резко уплотненную структуру, эпифизарные концы несколько утолщены и закруглены, метафизы булавовидно утолщены, при этом внешняя форма и размеры костей не изме-

нены; все кости плотные и совершенно не прозрачны для рентгеновского излучения, костномозговой канал отсутствует, кортикальный слой не выделяется. Особенно выражены эти изменения в костях основания черепа, таза, телах позвонков. С течением заболевания возникает деформация костей, вследствие чего они начинают давить на соседние органы, нервы и сосуды, что может служить причиной развития экзофтальма, а в тяжелых случаях — слепоты, понижения слуха, парезов.

Кроветворная форма МБ имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и протекает злокачественно с дебютом чаще на первом году жизни. При этой форме остеосклеротический процесс поражает костномозговую полость и приводит к панцитопении с экстремедулярным гемопоэзом, вызывающим гепатоспленомегалию и лимфоаденопатию, иногда с признаками миелоидной метаплазии. Больные погибают в раннем возрасте.

Лечение МБ только симптоматическое в связи с врожденным характером болезни. Считается, что полное излечение возможно только при трансплантации костного мозга.

В связи с тем что в педиатрической практике мы достаточно редко встречаемся с остеопетрозом и его диагностика представляет определенные трудности, считаем, что наше наблюдение представит определенный интерес для практикующих врачей.

Больной В., 11 лет, поступил в детское гематологическое отделение Областной клинической больницы № 1 г. Кемерово 11.11.99 с жалобами на боли в правом тазобедренном суставе при ходьбе, хромоту. Из анамнеза заболевания известно, что в 1995 г., в возрасте 7 лет, впервые на фоне полного здоровья появились боли в правом тазобедренном суставе при ходьбе и хромота,