

89. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Herbarth O, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 44–52.

90. Bremner SF, Simpson EL. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2015; 26 (7): 646–654.

91. Badina L, Barbi E, Berti I, Radillo O, Matarazzo L, Ventura A, Longo G. The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow. *Curr. Pharm. Des*. 2012; 18 (35): 5782–5787.

92. Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (10): 962–969.

93. Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser*. 2016; 85: 29–33.

94. Gómez-de la Fuente E. Can atopic dermatitis be prevented? *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106 (4): 278–284.

95. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014; 69: 590–601.

96. Nieto A, Wahn U, Bufo A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, Høst A, Hourihane J, Just J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, Papadopoulos N, Roberts G, Simpson A, Valovirta E, Weidinger S, Wickman M, Mazon A. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014; 25 (6): 516–533.

97. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2015; 29: 232–242.

98. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015; 70: 1356–1371.

99. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Wasserman S, Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015; 8: 4.

100. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014; 69 (1): 56–61.

101. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 134 (4): 818–823.

102. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, Sasaki T, Niizeki H, Saito H, Matsumoto K, Ohya Y. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergology International*. 2016; 65: 103–108.

103. Мизачева Н.Б., Жестков А.В., Казанова Т.И. Эффективность комбинированного подхода к профилактике атопического дерматита у детей из группы риска. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 4 (5): 16–24.

104. Xu S, Immaneni S, Hazen GB, Silverberg JI, Paller AS, Lio PA. Cost-effectiveness of Prophylactic Moisturization for Atopic Dermatitis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171 (2): e163909.

105. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr. Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17 (4): 309–315.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227>

Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тухая

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЮВЕНИЛЬНОМ ДЕРМАТОМИОЗИТЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА (ЧАСТЬ I)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ



Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) является относительно редким заболеванием и не столь значим в структуре ревматической патологии детства, однако представляет собой тяжелое заболевание и может привести к инвалидизации ребенка и летальному исходу. Позднее установление диагноза и позднее начало терапии, отмечающиеся в каждом втором случае, приводят к развитию необратимой мышечной атрофии, распространенного кальциноза, формированию выраженных контрактур и тяжелому поражению внутренних органов, в первую очередь легких и желудочно-кишечного тракта. Одной из причин трудностей диагностики и выбора оптимальной терапии является выраженный клинический полиморфизм, присущий ЮДМ. В обзоре рассматриваются результаты исследований последних лет, представляющие сведения о роли генетических и внешнесредовых факторов в развитии ЮДМ, спектре миозит-специфических

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф.
 каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
 им. И.М. Сеченова МЗ РФ
 (Сеченовский Университет)
 Адрес: Россия, 119881, г. Москва,
 ул. Б. Пироговская, 19
 Тел.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
 Статья поступила 8.04.19,
 принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof.,
 head of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov
 First Moscow State Medical University
 Address: Russia, Moscow,
 B. Pirogovskaya str., 19
 Tel.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
 Received on Apr. 8, 2019,
 submitted for publication on May 15, 2019.

и миозит-ассоциированных антител и ассоциированных с ними фенотипах этого гетерогенно-го заболевания, многообразных клинических проявлениях и современных диагностических критериях, что расширит представления практикующих врачей об этом заболевании и будет способствовать совершенствованию лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова: дети, ювенильный дерматомиозит, генетические и внешнесредовые факторы, миозит-специфические и миозит-ассоциированные антитела, клинические проявления, диагностические критерии.

Цит.: Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тихая. Современные представления о ювенильном дерматомиозите: этиология, патогенез, клиника, диагностика (часть I). Педиатрия. 2019; 98 (3): 216–217.

N.S. Podchernyayeva, M.S. Konevina, M.I. Tikhaya

MODERN IDEAS ABOUT JUVENILE DERMATOMYOSITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSTICS (PART I)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a relatively rare disease and is not so significant in the structure of childhood rheumatic pathology, but it is a serious disease that can lead to disability and lethal outcome. Late diagnosis and late therapy initiation, noted in every second case, lead to development of irreversible muscular atrophy, widespread calcification, formation of pronounced contractures and severe damage to internal organs, primarily lungs and gastrointestinal tract. One of the reasons for the difficulties of diagnostics and optimal therapy choice is JDM pronounced clinical polymorphism. The review presents results of recent studies that provide information about the role of genetic and environmental factors in JDM development, the spectrum of myositis-specific and myositis-associated antibodies and associated phenotypes of this heterogeneous disease, diverse clinical manifestations and modern diagnostic criteria that will expand views of practitioners doctors and help to improve therapeutic and diagnostic process.

Keywords: children, juvenile dermatomyositis, genetic and environmental factors, myositis-specific and myositis-associated antibodies, clinical manifestations, diagnostic criteria.

Quote: N.S. Podchernyayeva, M.S. Konevina, M.I. Tikhaya. Modern ideas about juvenile dermatomyositis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics (part I). *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 216–227.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – системное заболевание аутоиммунной этиологии, характеризующееся поражением мелких сосудов кожи, скелетной мускулатуры и внутренних органов с типичными клиническими проявлениями в виде лиловой эритемы в параритальной области и над суставами и проксимальной мышечной слабости. ЮДМ является наиболее частым заболеванием из группы идиопатических иммуновоспалительных миопатий (ИИВМ) у детей, на его долю приходится до 80% случаев [1].

Эпидемиология. ЮДМ является редкой патологией, заболеваемость составляет лишь 2,5–4 случая на 1 000 000 в год [2, 3], а распространенность – 2,5 случаев на 100 000 [4]. Заболевание чаще встречается у девочек, чем у мальчиков и начинается в большинстве случаев в возрасте 4–10 лет, хотя может дебютировать как в более раннем, так и в более старшем возрасте.

Этиология. Согласно современной концепции, ЮДМ, как и другие системные аутоиммунные заболевания, развивается вследствие аутоиммунной атаки, которая инициируется различными факторами внешней среды у генетически предрасположенных индивидуумов [5]. Экспертами Международного генетического консорциума по миозиту (MYOGEN) были идентифицированы аллели ряда генов главно-

го комплекса гистосовместимости (ГКГ), генов некоторых цитокинов и участников сигналинга лимфоцитов, ассоциированные как с риском развития ЮДМ, так и оказывающие протективное действие [6]. Аллели риска включают: HLA B*08, HLA DRB1*0301, HLA DQA1*0501, HLA DPB1*0101, HLA DQA1*0301; аллели генов ФНО (фактора некроза опухоли) α – ФНО α -238GG и ФНО α -308AG; аллели генов интерлейкинов ИЛ1 α +4845TT и ИЛ1 β +3953T; аллели генов тяжелой цепи иммуноглобулина гамма – GM 13, GM 1,3,17 5,13,21 и GM 3,23, 5,13; аллели генов легкой цепи иммуноглобулинов каппа – KM 1,1, протеина тирозинфосфатазы – Ptpn22 (rs2476601), хемокинового (с-с мотива) лиганда – CCL21 (rs951005), фосфолипазы C (rs6738825) и В-лимфоидной протеинкиназы (rs2736340). Как оказалось, аллели ФНО α -308A и ИЛ1 α -889C ассоциированы с наиболее клинически тяжелыми вариантами ЮДМ с кальцинозом и язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Протективными являются аллели HLA DQA1*0201, HLA DQA1*0101 и HLA DQ1*0102 [1, 7].

Среди факторов внешней среды наиболее значимы инфекция и УФО. На возможную роль инфекции указывают сезонные колебания частоты начала ЮДМ. Кроме того, установлено, что дебюту заболевания у 51% пациентов предше-

ствуется инфекция. В качестве триггеров рассматривают вирусы Коксаки В1 и ЕСНО, парвовирус В19, вирус гриппа, ВИЧ, HTLV-1 [8]. Наличие инфекции в течение 6 месяцев перед началом заболевания повышает риск полициклического течения ЮДМ у детей [9]. Кроме того, в качестве возможного триггера рассматривают предшествующую вакцинацию [10].

Предложено несколько гипотез, объясняющих возможную роль инфекционных агентов (ИА) в патогенезе ЮДМ. Предполагают, что патоген может взаимодействовать с клеточными протеинами и видоизменять их, влияя на распознавание их иммунной системой; ИА могут нарушать иммунную толерантность, изменяя конформацию клеточных протеинов и вызывая экспозицию криптоэпитопов, которые обычно скрыты от Т-клеток; ИА могут вызывать продукцию антител (АТ) и активировать аутореактивные В-клетки. Молекулярная мимикрия может играть важную роль в формировании аутоиммунитета, индуцированного инфекцией. Сходство патогенов и протеинов хозяина может приводить к перекрестному взаимодействию между патоген-специфическим иммунным ответом и собственными антигенами. Так, при ЮДМ иммунный ответ формируется против протеина 5М стрептококка группы А и миозина скелетных мышц. Выявлена гомология между гистидил-тРНК синтетазой, аланил-тРНК-синтетазой и вирусными антигенами (Эпштейна-Барр вирус, аденовирус, вирус гриппа). Отмечено сходство между аутоантигеном PL-12, тропомиозином и кератином, т.е. возможно поражение не только мышц, но и соединительной ткани. Профилирование экспрессии генов выявило сигнатуру интерферонов I типа (ИФ-1), что может быть связано с вирусным воздействием [8].

Результаты эпидемиологических исследований подтвердили значение интенсивного УФО для возникновения ДМ, установив ассоциацию заболеваемости ДМ с близостью территории к экватору [11]. Продемонстрировано, что даже кратковременное воздействие УФО может способствовать появлению клинических и серологических проявлений ЮДМ у пациентов-кавказоидов носителей АТ к промежуточному транскрипционному фактору-1 γ (анти-p155/140) [12].

По данным G. Мамугова и соавт. [13], у 63,8% больных в течение 2 лет после начала ДМ отмечаются рецидивы, которые провоцируются теми же факторами внешней среды, что и дебют ДМ.

Патогенез ЮДМ окончательно не установлен, вероятно его развитие происходит с участием как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. В настоящее время принято считать, что центральную роль в патогенезе играет васкулопатия [14]. Характер данной микроангиопатии остается до конца неясным, но очевидно, что это комплексный процесс, в начальной стадии представленный васкулитом, вызванным ИФ-1 и другими цитокинами, а в последующем

невоспалительной окклюзивной васкулопатией с уменьшением количества функционирующих капилляров [15]. В биоптатах мышц обнаруживают не только инфильтраты из иммунных клеток, но и депозиты компонентов С5b-9, что указывает на иммунокомплексный характер процесса.

Предполагают, что процесс начинается с повреждения эндотелия сосудов эндомизия. АТ или другие факторы активируют С3 компонент комплемента, формируя С3b и С4b фрагменты, что приводит к образованию С3bNEO и мембраноатакующего комплекса и их отложению в сосудах эндомизия. Вследствие этого возникает воспаление и появляются микроинфаркты, обуславливающие формирование мышечной атрофии [5]. Вероятно, сходные механизмы определяют поражение кожи и внутренних органов.

Поскольку ЮДМ ассоциируется с наличием аутоантител, предполагается, что они могут активировать комплемент, запуская высвобождение провоспалительных цитокинов, увеличивая экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и миграцию В- и CD4+ Т-лимфоцитов и плазмацитоидных дендритных клеток в мышечную ткань [16–18]. ИФ-1, продуцируемые активированными дендритными клетками, в свою очередь, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, повышают экспрессию молекул ГКГ I и II классов и молекул адгезии, способствуя миграции Т-клеток [18]. Определенную роль в патогенезе играют Т-хелперы субтипа 17 (Th17), которые индуцируют ИЛ6 и ИЛ17, что коррелирует с выраженностью интерферонового ответа и активностью заболевания. В настоящий момент считают, что ИФ-1 играют основную роль в патогенезе ЮДМ [19].

Аутоантитела и фенотипы ЮДМ

Значимым достижением последних лет является идентификация у больных ИИВМ различных аутоантител, которые принято разделять на два класса:

- миозит-специфические АТ (МСА), направленные против ядерных и цитоплазматических антигенов, вовлеченных в процесс транскрипции генов, транслокации белков и антивирусный ответ;
- миозит-ассоциированные АТ (МАО), которые определяются при overlap-синдромах и включают анти-PmScl, анти-U1 RNP, анти-La (SSB), анти-Ro (SSA), анти-Sm.

ИИВМ являются весьма гетерогенной группой заболеваний, имеющих различное течение и исход. Благодаря недавним исследованиям удалось выделить относительно гомогенные подгруппы, поскольку появились данные, подтверждающие наличие связей между генотипом, серотипом и клиническим фенотипом [15]. Сформировано представление о различных фенотипах ЮДМ, при которых профиль АТ, морфологические изменения, выраженность характер-

Аутоантитела при ЮДМ и других ИИВМ у детей и ассоциированные клинические фенотипы [21–24]

Аутоантитела	Частота выявления при миозите с ювенильным началом	Клинические проявления
Миозит-специфические АТ обнаруживают у 45–55% пациентов при миозите с ювенильным началом		
Anti-TIF- γ (anti-p155/140) — АТ к промежуточному транскрипционному фактору 1 γ	18–35%	Распространенные кожные высыпания, фоточувствительность, эрозивно-язвенное поражение кожи, выраженная мышечная слабость, диффузная липодистрофия Хроническое течение заболевания
Anti-NXP-2 (MJ) – АТ к протеину нуклеарного матрикса	15–23%	Начало заболевания в более раннем возрасте, выраженное поражение мышц, судороги в мышцах, атрофия, контрактуры, дисфагия и дисфония, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (кровотечение), тяжелое поражение кожи с распространением на область туловища Кальциноз Инвалидизация, неблагоприятный исход
Anti-Mi2 (NuRD) – АТ к нуклеосома-ремоделирующей деацетилазе	3–4%	Классическая сыпь (папулы Готтрона, гелиотропная сыпь), тяжелое поражение мышц, дисфагия, высокие уровни КФК Хорошо отвечают на стандартную терапию Благоприятный прогноз
Anti-MDA5 (CADM-140) — АТ к цитозольному сенсору патогенов – протеину 5, ассоциированному с дифференцировкой меланомы	6%	Более распространены у пациентов в восточной Азии, ассоциированы с амиопатическим миозитом, быстро прогрессирующей ИБЛ, высокой летальностью У кавказоидов ассоциированы с умеренно выраженным поражением мышц, ИБЛ, артритом, язвами на коже и слизистой оболочке полости рта
Anti-SAE – АТ к малым убиквитиноподобным модификаторам, активирующим ферменты	1%	Вначале амиопатический вариант (кожные проявления предшествуют мышечным) Редко поражение легких
Anti-aminoacyl tRNA synthetases – АТ к тРНК-синтетазам – Anti-Jo1 (anti-histidyl) – Anti-PL7 (anti-theronyl) – Anti-PL12 (anti-alanyl) – Anti-EJ (anti-glycyl) – Anti-OJ (anti-isoleucyl) – Anti-KS (anti-asparaginylyl) – Anti-Ha (anti-tyrosyl) – Anti-Zo (anti-phenylalanyl)	5–8% 2–3% 2–3% 2–3% 2–3% 2–3% 2–3% 2–3%	Антисинтетазный синдром: миозит, ИБЛ, лихорадка, синдром Рейно, неэрозивный артрит, «рука механика» Липоатрофия Наблюдается у детей старшего возраста Высокий уровень смертности Благоприятный ответ на ритуксимаб Anti-Jo-1: более высокая частота миозита, артралгий и «руки механика» Другие АТ: более высокая частота кожных изменений, лихорадки и ИБЛ
Anti-SRP – АТ к сигнал-распознающей частице	2%	Некротизирующий аутоиммунный миозит Выраженная слабость Поражение сердца Встречается у детей старшего возраста Хроническое течение Может быть резистентен к стандартной терапии
Anti-HMGCR – АТ к 3-гидрокси-3-метилглутарил-козим А редуктазе	1%	Ювенильный полимиозит Высокий риск мышечной слабости и дисфагии
Миозит-ассоциированные АТ обнаруживают у 16–20% пациентов при миозите с ювенильным началом		
Anti-PmScl – АТ к нуклеолярному мультипротеиновому комплексу	5%	Перекрестные синдромы (overlap syndromes), наиболее часто с чертами склеродермии Риск ИБЛ, артрита, синдрома Рейно
Anti-U1RNP – АТ к U1 рибонуклеопротеину	2%	Перекрестные синдромы с полимиозитом Старший возраст Умеренная слабость
Anti-Ro (SSA) – АТ к рибонуклеопротеинам 52 или 60 Kd	6% при ЮДМ 14–25% при перекрестных синдромах	Артралгии, синдром Рейно, ИБЛ, мышечно-скелетные проявления Ассоциированы с плохим прогнозом из-за прогрессирующего нарушения функций при долгосрочном наблюдении Могут обнаруживаться вместе с другими МСА, в особенности с АТ к тРНК-синтетазам
Anti-La(SSB) – АТ к рибонуклеопротеину	2–12% при перекрестных синдромах с миозитом	Не выявлено значимых ассоциаций

ных клинических проявлений и прогноз существенно варьируют [1, 20]. Частота выявления различных МСА и МАА у детей и их клиническое значение представлены в табл. 1.

Наиболее часто у детей выявляют anti-TIF- γ (anti-p155/140), которые ассоциированы с ЮДМ хронического течения с тяжелым поражением кожи и липодистрофией [25].

Вторыми по частоте являются anti-MJ (NXP-2). Наличие этих АТ значимо ассоциировано с риском развития кальциноза, распространенность которого наибольшая у детей раннего возраста (4 года и младше) [26]. Фенотип ЮДМ с этим видом АТ характеризуется тяжелым поражением мышц, дисфагией, эрозивно-язвенным поражением ЖКТ с кровотечениями, хроническим течением и неблагоприятным прогнозом [1, 26].

Третьими по частоте выявления среди МСА являются anti-MDA-5 (CADM-140), которые ассоциированы с быстро прогрессирующей интерстициальной болезнью легких (ИБЛ), артритом, язвенным поражением и высоким уровнем смертности в японской популяции [27]. Эти АТ обнаруживают у 54% японских детей с ЮДМ, их высокие титры ассоциированы с повышенными уровнями ИЛ18, ИЛ6 и ферритина и очень тяжелой формой ИБЛ [28], при этом у больных ЮДМ в США эти АТ выявляют лишь в 7–8% случаев и ИБЛ отмечается редко.

У детей с anti-Mi-2 ЮДМ проявляется классическими симптомами, пациенты хорошо отвечают на стандартную терапию, прогноз благоприятный [1, 29].

В отличие от взрослых АТ к антигенам тРНК-синтеза обнаруживают менее, чем у 5% детей [29]. Для антисинтеза синдрома характерно сочетание полимиозита с ИБЛ, лихорадкой, «рукой механика», синдромом Рейно и артритом. Антисинтеза синдром встречается преимущественно у детей старшего возраста и определяет высокий риск летального исхода [22].

Наличие anti-SRP и anti-HMGCR характерно для детей с тяжелыми некротизирующими миопатиями, плохо поддающимися лечению [30, 31].

У подростков с миозитом и МАА обычно имеют место перекрестные синдромы [22]. Следует отметить, что возможно одновременное обнаружение каких-либо МСА и МАА у одного и того же пациента.

Определение фенотипа имеет большое практическое значение, поскольку позволяет прогнозировать последующее течение заболевания и ответ на лечение.

Клинические проявления

Наиболее характерными проявлениями ЮДМ являются кожный и миопатический синдромы, однако у значительной части пациентов их появлению предшествуют лихорадка (чаще субфебрильная), снижение массы тела, изменение поведения (раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность).

Кожный синдром отмечается у 95% больных ЮДМ, имеет большое значение для диагностики ЮДМ, и, как показывает практика, кожные изменения более, чем у половины пациентов предшествуют поражению мышц [5]. Варианты поражения кожи при ДМ/ЮДМ чрезвычайно

многообразны, имеют различную специфичность и встречаются с различной частотой [32]. Согласно современной классификации, выделяют 6 различных типов кожных изменений при ДМ: патогномоничные, характерные, сопутствующие, менее частые, редкие, недавно описанные, неспецифические [21].

Патогномоничными для ЮДМ/ДМ считают папулы Готтрона и признак Готтрона. Папулы Готтрона представляют собой эритематозно-лиловые высыпания в виде выпуклых папул или бляшек с поверхностным гиперкератозом и шелушением на коже разгибательных поверхностей пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей (реже стоп). Эти изменения разрешаются, оставляя депигментацию, атрофию и рубчики.

Признак Готтрона – это эритематозные или лиловые пятна или бляшки на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, реже лодыжек [33].

Характерной для ЮДМ является гелиотропная сыпь – симметричные эритематозные высыпания с лиловым оттенком (оттенок цветка гелиотропа) с признаками воспаления в периорбитальной области, на коже верхних век до бровей и реже нижних век («дерматомиозитные очки») часто в сочетании с выраженным отеком периорбитальной клетчатки. Нередко отмечается усиление сосудистого рисунка на верхних веках, подчеркивающих его край. Возможно распространение сыпи на кожу щек, переносья, назолабиальных складок, ушных раковин и др. Эритематозные или лиловые высыпания в виде пятен и бляшек могут распространяться на кожу задней поверхности плеч, шеи, верхней трети спины (симптом «шали»), в некоторых случаях на латеральную поверхность рук. Так называемый «V-симптом» предполагает появление эритематозных пятен или атрофических бляшек на коже передней поверхности шеи и груди (зона декольте). У детей чаще младшего возраста эритематозные высыпания могут располагаться на коже волосистой части головы, напоминая себорейный дерматит или псориаз, сопровождающиеся алопецией.

Характерны изменения в виде гипертрофии и неровности кутикулы, периногтевых телеангиэктазий, мелких околоногтевых инфарктов.

Сопутствующие кожные изменения при ДМ включают: пойкилодерму (ограниченные участки гипо- и гиперпигментации, телеангиэктазии и поверхностной атрофии с типичным расположением в зонах, подвергающихся солнечному облучению – верхней части груди и разгибательной поверхности рук); периорбитальный отек и отечность лица; признак «кобуры» (сетчатая, ливедо-подобная или линейная макулярная лиловая эритема на боковых поверхностях бедер и над тазобедренными суставами ниже большого вертела).

Менее частые кожные проявления включают кальциноз кожи и везикулобуллезные, эрозивно-язвенные или некротические высыпания, ассоциированные с кожным васкулитом. Очаги

некроза нередко формируются в области углов глазных щелей и над мелкими суставами кистей, локтевыми и коленными суставами, на подушечках пальцев, ушных раковинах. Васкулит мелких сосудов кожи более свойствен больным с ювенильным ДМ и проявляется петехиями, пурпурой, уртикароподобными элементами, сетчатым ливедо, язвами на коже и слизистой оболочке полости рта (типично на слизистой оболочке твердого нёба).

К редким проявлениям ДМ относят «руку механика» (лихеноидные папулы с гиперкератозом и шелушением на радиальной и ульнарной поверхности большого, III и V пальцев кистей), фолликулярный гиперкератоз, жгутиковую эритему, панникулит, муциноз, эритродермию, поражение слизистой оболочки полости рта.

К числу недавно описанных кожных поражений относят «обратные» папулы Готтрона (папулы на ладонной поверхности межфаланговых суставов с атрофией и гиперкератозом), язвы на пальцах и папулы Готтрона/признак Готтрона с изъязвлением. Недавно опубликованы сообщения о своеобразных высыпаниях, похожих на невусы вдоль линий Блашко при ЮДМ [34].

Неспецифические проявления включают фоточувствительность, синдром Рейно, кожный зуд.

Кальциноз является одним из характерных проявлений ЮДМ. Кальцинаты представляют собой отложения кальция карбоната, которые в виде отдельных узелков, более крупных опухолевидных образований или пластин располагаются под кожей, в подкожно-жировой клетчатке, в мышцах и межмышечных фасциях, связках и сухожилиях [33]. Наиболее часто кальцинаты формируются вокруг локтевых и коленных суставов, а также в мышцах конечностей [35]. Кальциноз возникает обычно в течение 5 лет после начала заболевания, но в некоторых случаях может развиваться и в более поздние сроки.

Факторами риска развития кальциноза являются [24]:

- мужской пол;
- более юный возраст начала заболевания (частота кальциноза у детей составляет в среднем 40% (10–70%) против 10–20% у взрослых) [36, 37];
- носительство аллелей ФНО α -308A или ИЛ1 α -889C;
- наличие анти-NXP2 АТ;
- позднее начало лечения;
- высокий изначально уровень креатининфосфокиназы;
- длительное повышение «мышечных» ферментов в крови;
- сохраняющаяся высокая активность заболевания спустя 6 мес после установления диагноза;
- значительная продолжительность заболевания.

Кальцинаты могут вызывать болевые ощущения в т.ч. из-за развития перифокального

воспаления, ограничивать движения в суставах, при повреждении кожи над ними и проникновении инфекции – нагнаиваться. Некоторые поверхностно расположенные некрупные кальцинаты могут отторгаться или спонтанно рассасываться, но в большинстве случаев кальцинаты длительно сохраняются, со временем могут увеличиваться в размерах и количестве.

Липодистрофия отмечается у 10–30% больных ЮДМ [38, 39], возникает обычно в течение первых 5 лет после начала заболевания и характеризуется прогрессирующей локальной, парциальной (только на конечностях) или диффузной утратой подкожной жировой клетчатки. Наличие эритродермии у больных ЮДМ ассоциировано с парциальной и диффузной липодистрофией, при последней, кроме того, выявляют АТ к р155, а панникулит и дисфония обычно отмечаются у пациентов с локальной липодистрофией. Установлено, что у пациентов с липодистрофией высок риск развития кальциноза, мышечной атрофии и метаболических нарушений – инсулинорезистентности, диабета, гипертриглицеридемии, выраженность которых обычно пропорциональна потере жира. Диффузной липодистрофии нередко сопутствуют черный акантоз, гипертрихоз и низкий уровень лептина [40].

Поражение мышц определяет снижение толерантности к физической нагрузке, появление болей в мышцах, усиливающихся при пальпации и движении. Для ЮДМ характерно симметричное поражение в первую очередь проксимальных мышц конечностей, плечевого и тазового поясов, сгибателей шеи и мышц брюшного пресса. Больным трудно поднимать руки вверх над головой и удерживать их в этом положении, они не могут самостоятельно причесаться и одеться. Больные быстро устают при ходьбе, ходят с широко расставленными ногами, переваливаясь (утиная походка), часто падают, не могут встать со стула, а маленькие дети – с горшка, им трудно подниматься по лестнице, поднимать и удерживать ноги в положении лежа. Пациенты не могут оторвать голову от подушки, повернуться, садятся из положения лежа с помощью рук. В тяжелых случаях могут развиваться генерализованное поражение мышц и обездвиженность.

Редко наблюдается поражение глоточных мышц, что при ЮДМ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [41]. Поражение мышц глотки и проксимальных отделов пищевода приводит к нарушению глотания: ребенок поперхивается, затруднено проглатывание твердой пищи, жидкая может выливаться через нос. Дисфагия может привести к аспирации и развитию аспирационной пневмонии. Отмечается дисфония, проявляющаяся изменением тембра голоса, появлением гнусавости. При поражении мимических мышц наблюдается маскообразность лица, а при поражении жевательных

Критерии А. Bohan и J.B. Peter (1975) для ДМ и ПМ

1. Симметричная, обычно прогрессирующая слабость мышц конечностей в сочетании с дисфагией и слабостью дыхательной мускулатуры или при их отсутствии	
2. Признаки миозита по данным мышечной биопсии Некроз мышечных волокон I и II типа; фагоцитоз, дегенерация и регенерация мышечных волокон, изменение размеров мышечных волокон, эндомизиальные, перимизиальные, периваскулярные или интерстициальные мононуклеарные клетки	
3. Повышение в сыворотке уровней «мышечных» ферментов: креатинфосфокиназы, альдолазы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз (АСТ, АЛТ)	
4. ЭМГ-признаки миопатии – триада: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды	
5. Характерные для ДМ кожные проявления	
Достоверный ПМ – признаки 1–4 Вероятный ПМ – 3 из признаков 1–4 Возможный ПМ – 2 из признаков 1–4	Достоверный ДМ – сыпь + 3 любых критерия Вероятный ДМ – сыпь + 2 любых критерия Возможный ДМ – сыпь + 1 критерий

мышц нарушаются открывание рта и пережевывание пищи. При окулярном миозите появляются ограничение движений глазного яблока, птоз, описаны случаи диплопии [42].

Поражение межреберных мышц и диафрагмы приводит к развитию тяжелой дыхательной недостаточности. Описаны случаи псевдоабдоминального синдрома, как следствие поражения мышц передней брюшной стенки, с отеком, уплотнением и резкой болезненностью при дыхании и пальпации.

Исходом длительно текущего активного воспаления могут быть выраженная мышечная гипотрофия и необратимая мышечная слабость, что вместе с формированием сухожильно-мышечных контрактур приводит к инвалидизации ребенка.

Поражение суставов отмечается у 26–75% больных ЮДМ, характеризуется появлением артралгий или полиартрита с поражением крупных (коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные) и мелких (проксимальные межфаланговые кистей) суставов конечностей. Следует отметить, что выраженный суставной синдром может быть одним из первых или даже первым проявлением ЮДМ, что приводит к диагностическим ошибкам.

Поражение органов дыхания при ЮДМ связано с вовлечением в патологический процесс дыхательной мускулатуры и прогрессирующими интерстициальными изменениями в легких.

ИБЛ у детей встречается значительно реже, чем у взрослых, хотя ассоциирована с присутствием тех же типов АТ, в частности, АТ к MDA5 и АТ к tRНК-синтезазам [43] и сопровождается повышенным уровнем высокомолекулярного гликопротеина KL-6, продуцируемого пневмоцитами II типа и клетками бронхиального эпителия [44]. Частота ИБЛ у детей составляет 7–19% [45]. Клинически ИБЛ проявляется непродуктивным кашлем, одышкой, непостоянными хрипами при аускультации, нарастанием дыхательной недостаточности. При КТ в легких обнаруживают линейные ателектазы, микронодулярные изменения и изменения по типу

«матового стекла», утолщение стенок бронхола, бронхоэктазы, фиброз и участки консолидации [46]. Функциональные тесты выявляют как обструктивные, так и рестриктивные нарушения, причем наличие последних ассоциировано с более тяжелым повреждением легких в отдаленном прогнозе [47]. Больным с рестриктивными изменениями рекомендуют проводить функциональные диффузионные тесты для мониторинга состояния легких и оценки эффективности проводимой терапии. Прогностически неблагоприятно развитие диффузного альвеолита с образованием альвеолярно-капиллярного блока, быстрым развитием легочной недостаточности и летальным исходом.

Нередко у детей с ЮДМ обнаруживают плеврит, при высокой степени активности процесса иногда сопровождающийся образованием экссудата.

Поражение мышц, участвующих в глотании и дыхании, сопряжено с риском развития аспирационных и гипостатических пневмоний.

Поражение сердца при ЮДМ наблюдается нечасто. Так, согласно данным многоцентрового исследования Ravelli и соавт. [48], кумулятивная частота поражения сердечно-сосудистой системы у 445 больных ЮДМ составила всего 2,9%.

Миокардит при ЮДМ наблюдается редко [49], однако в отдельных случаях он может явиться причиной летального исхода [50]. Значительно чаще у больных ЮДМ при отсутствии клинических проявлений выявляют изменения на ЭКГ (нарушения ритма и/или проводимости) [51]. По данным ЭХОКГ у части больных отмечается систолическая и диастолическая дисфункция, коррелирующая с выраженностью кожных проявлений, которая выявляется не только в активном периоде ЮДМ, но может сохраняться в течение длительного времени и в последующем [52, 53].

Перикардит при ЮДМ наблюдается нечасто и быстро купируется после начала лечения глюкокортикоидами.

Поражение органов желудочно-кишечного тракта. Нередко у детей при высокой актив-

Классификационные критерии идиопатических воспалительных миопатий и их основных подгрупп у взрослых и детей EULAR/ACR (2017)

Признаки	Счет		Определение
	При отсутствии мышечной биопсии	При наличии мышечной биопсии	
Возраст начала заболевания			
Возраст появления первых симптомов, расцененных как проявление данного заболевания, ≥ 18 и < 40 лет	1,3	1,5	Возраст появления первого симптома заболевания – от 18 до 40 лет
Возраст появления первых симптомов, расцененных как проявление данного заболевания, ≥ 40 лет	2,1	2,2	Возраст появления первого симптома, являющегося проявлением заболевания – 40 лет и старше
Мышечная слабость			
Симметричная, обычно прогрессирующая слабость проксимальных мышц верхних конечностей	0,7	0,7	Слабость проксимальных мышц верхних конечностей, выявленная с помощью мануальных или других объективных методов оценки мышечной силы, двусторонняя и обычно прогрессирующая со временем
Симметричная, обычно прогрессирующая слабость проксимальных мышц нижних конечностей	0,8	0,5	Слабость проксимальных мышц нижних конечностей, выявленная с помощью мануальных или других объективных методов оценки мышечной силы, двусторонняя и обычно прогрессирующая со временем
Мышцы-сгибатели шеи относительно слабее, чем мышцы-разгибатели шеи	1,9	1,6	Сила мышц-сгибателей шеи относительно меньше, чем разгибателей по данным мануальных или иных объективных методов оценки мышечной силы
Проксимальные мышцы ног относительно слабее, чем дистальные	0,9	1,2	Сила проксимальных мышц нижних конечностей относительно меньше, чем дистальных, по данным мануальных или иных объективных методов оценки мышечной силы
Кожные проявления			
Гелиотропная сыпь	3,1	3,2	Лиловые, сиреневые или эритематозные пятна на веках или в периорбитальной области, часто с периорбитальным отеком
Папулы Готтрона	2,1	2,7	Эритематозные или лиловые папулы на коже разгибательной поверхности суставов, иногда чешуйчатые. Могут быть над суставами пальцев кистей и стоп, над локтевыми, коленными суставами и лодыжками
Признак Готтрона	3,3	3,7	Эритематозные или лиловые непальпирующиеся пятнистые высыпания на коже разгибательной поверхности суставов
Другие клинические проявления			
Дисфагия или нарушение моторики пищевода	0,7	0,6	Затруднение глотания или объективные признаки нарушения моторики пищевода
Лабораторные признаки			
Наличие анти-Jo-1 (АТ к гистидил-тРНК синтетазе)	3,9	3,8	Положительные результаты тестов для выявления АТ, проведенных с помощью стандартизованных и утвержденных методик
Повышение в сыворотке крови уровней креатинфосфокиназы или лактатдегидрогеназы или аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы	1,3	1,4	Самые высокие показатели в течение заболевания (самые высокие абсолютные уровни ферментов) по сравнению с нормой
Морфологические изменения, выявленные при биопсии мышцы			
Инфильтрация эндомизия мононуклеарными клетками, окружающими миофибрилы без инвазии		1,7	В мышечных биоптатах выявляют мононуклеарные клетки в эндомизии, прилегающие к саркомере некротизированных мышечных волокон, при отсутствии явных свидетельств инвазии мышечных волокон
Перимизиальная и/или периваскулярная мононуклеарная инфильтрация		1,2	Мононуклеарные клетки расположены в перимизии и/или вокруг кровеносных сосудов перимизия или эндомизия
Перифасциальная атрофия		1,9	В мышечных биоптатах обнаруживают несколько слоев мышечных волокон в перифасциальной области более мелких, чем мышечные волокна, расположенных центрально
Вакуоли с очерченными краями		3,1	Вакуоли с очерченными краями голубоватые при окраске гематоксилином и эозином и красноватые при модифицированной окраске трихромом по Гомори

Сумма баллов у пациента не менее 5,5 или 6,7 с биопсией мышц (вероятность 55%) позволяет делать заключение о наличии «вероятной ИИВМ»; сумма баллов $\geq 7,5$ или $\geq 8,7$ при биопсии мышц (вероятность $\geq 90\%$) позволяет сделать заключение о наличии «определенной ИИВМ»; сумма баллов $< 5,3$ или $< 6,5$ при биопсии мышц (вероятность $< 50\%$) исключает ИИВМ, соответствующая показателю соответствует «определенной ИИВМ»; при сумме баллов соответствующей вероятности $\geq 50 - < 55\%$ делается заключение о «возможной ИИВМ»; чувствительность/специфичность 87/82% без биопсии, 93/88% – с биопсией.

ности процесса возникают эзофагит, гастродуоденит, энтероколит. Васкулит и тромбоз сосудов, кровоснабжающих органы ЖКТ, могут привести к мальабсорбции, развитию эрозивно-язвенного процесса, осложняющегося перфорацией и кровотечением (кровавая рвота, мелена). Наличие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ ассоциировано с высоким риском неблагоприятного исхода.

Поражение почек при ЮДМ выявляют редко. Почечный синдром бывает представлен преходящим мочевым синдромом, в отдельных случаях сопровождающимся нарушением функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности вследствие массивной миоглобинурии.

У детей с ЮДМ нередко отмечаются **эндокринные нарушения**: задержка роста, снижение минеральной плотности костей, замедление темпов полового развития, что, как считают, обусловлено как наличием тяжелого заболевания, так и длительной терапией глюкокортикоидами и иммуносупрессантами [24].

Описаны **атипичные варианты** ЮДМ. У детей редко встречается амиопатический ДМ, при котором высыпания на коже существуют более 6 месяцев, а миопатия клинически не выражена, хотя имеются повышение уровня ферментов мышечного распада и/или изменения электромиограммы и/или морфологические признаки поражения мышц или характерные изменения при МРТ [1]. Описаны также случаи «ДМ без дерматита», когда кожный синдром отмечается только в начале заболевания, а затем отсутствует.

ЮДМ может иметь различное **течение**. Выделяют моноциклическое (без рецидивов в течение 2–3 лет у 40%); полициклическое (с наличием рецидивов у 10–15%); пролонгированное хроническое (с длительно сохраняющейся активностью у 35–40%); язвенное (с выраженным васкулитом и кожными изъязвлениями – менее 10% случаев) [54].

Диагностика ЮДМ

Диагностика ЮДМ, по мнению многих авторов и по данным нашего центра, по-прежнему вызывает сложности у практикующих врачей. В большинстве случаев диагноз ЮДМ устанавливают в среднем спустя 6 мес от появления первых симптомов [33] и позже. Причинами поздней и ошибочной диагностики ЮДМ, на наш взгляд, являются: одновременное появление кожного и мышечного синдромов у пациента; сложность корректной трактовки признаков мышечной слабости у детей раннего возраста; различная выраженность кожных проявлений от едва заметного лилового оттенка век до тотального распространения лиловой эритемы на коже лица и конечностей; трудности проведения электромиографии (ЭМГ) у детей раннего возраста; низкая доступность МРТ для исследования мышц в широкой практике; отсутствие опыта у практических врачей в виду низкой частоты заболеваемости ЮДМ.

Для классификации и диагностики ДМ и полимиозита (ПМ) по-прежнему актуальны и широко используются в клинической практике критерии (табл. 2), которые были предложены в 1975 г. А. Bohan и J.V. Peter [55, 56].

В последующем по мере углубления представлений о ДМ и ПМ критерии неоднократно модифицировались. Так, К. Tahimoto и соавт. в 1995 г. [57] добавили к критериям А. Bohan и J.V. Peter еще 4 критерия: 1) мышечная боль (пальпаторная или спонтанная); 2) неструктивный артрит или артралгии; 3) признаки системного воспаления (температура тела выше 37°C в подмышечной области, повышение уровня СРБ или СОЭ > 20 мм/ч); 4) наличие анти-Jo-1-АТ (к гистидил-тРНК-синтетазе). Диагноз ДМ может быть установлен при наличии как минимум одного из кожных критериев в сочетании с 4 критериями ПМ.

В 2017 г. были опубликованы критерии ИИВМ, разработанные экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американского ревматологического колледжа (ACR) на основании большой базы данных медицинских центров со всего мира [58]. Как представлено в табл. 3, каждому признаку, имеющемуся у пациента, присвоен определенный балл, и сумма баллов позволяет на первом этапе делать заключение о наличии «определенного», «вероятного» и «возможного» диагноза ИИВМ. На основании критериев EULAR/ACR был разработан онлайн-калькулятор для диагностики ИИВМ (www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim).

На втором этапе при наличии у пациента симптомов, позволяющих на основании критериев EULAR /ACR (2017) предположить наличие



ИИВМ (вероятность $\geq 55\%$), следует воспользоваться алгоритмом для диагностики определенного заболевания из этой группы (см. рисунок).

ЮДМ следует *дифференцировать* с широким спектром заболеваний. При наличии кожных симптомов дифференциальный диагноз проводят с другими системными заболеваниями соединительной ткани: системной красной волчанкой, системной склеродермией, смешанным заболеванием соединительной ткани и перекрестными синдромами. Эритематозная сыпь с шелушением может быть при псориазе, экземе, грибковой инфекции и др.

При отсутствии кожных изменений следует исключить другие заболеваниями из группы ИИВМ: ювенильный ПМ, иммуноопосредованную некротизирующую миопатию, эозинофильный и гигантоклеточный миозит, макрофагальный миофасцит, гранулематозный миозит и др. [33].

Нередко возникает необходимость дифференцировать ЮДМ с прогрессирующими мышечными дистрофиями (Дюшена, Беккера, миотонической и др.), миастенией, врожденными миопатиями (митохондриальная миопатия и др.).

Поражение мышц может наблюдаться при различных инфекционных заболеваниях и быть обусловлено как прямым воздействием инфекционного агента и/или его токсина, так и иметь иммуноопосредованный характер и быть представлено локальными мышечными абсцессами, миозитом/ПМ, генерализованной миалгией, острым рабдомиолизом [59]. Среди вирусных инфекций наиболее часто поражение мышц наблюдается при гриппе (вирусы гриппа А и В). Вирус Коксаки В может вызывать плевродинию (болезнь Борнхольм). Поражение мышц возможно при инфекциях, вызванных ВИЧ, HTLV-I. При гепатитах В и С внепеченочные проявления включают иммуноопосредованный ПМ.

Бактериальное поражение мышц может быть результатом проникновения инфекции из очага или гематогенной диссеминации с развитием миозита, ПМ или абсцессов *m. psoas*. Наиболее частыми ИА являются золотистый стафилококк, стрептококки групп А и В, клостридии и др. Грибковое поражение мышц может развиваться у пациентов с иммунодефицитом и быть вызвано *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsularum*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* и др. Характерна клиническая триада – лихорадка, сыпь, миалгии и болезненность мышц, при морфологическом

исследовании в мышцах обнаруживают множество микроабсцессов. Паразитарное поражение мышц отмечается при трихинеллезе, цистоцеркозе и токсоплазмозе. В крови обычно обнаруживается эозинофилия. При трихинеллезе могут наблюдаться периорбитальный отек и отек мышц лица, шеи и груди, что может привести к ошибочному диагнозу ЮДМ.

Необходимо исключить лекарственные миопатии, которые могут возникнуть на фоне лечения глюкокортикоидами, пеницилламином, циклоспорином, антималярийными средствами, статинами и др.; миопатии, развивающиеся на фоне некоторых эндокринных заболеваний (гипо- и гипертиреоз, поражение паращитовидных желез, надпочечниковая недостаточность, гиперальдостеронизм); миопатии при метаболических расстройствах (болезни накопления, дислипидемии, дефицит витамина D, нарушение обмена электролитов).


Заключение

ЮДМ – это относительно редкое аутоиммунное заболевание, которое может поражать не только кожу и мышцы, но и вызывать тяжелое поражение внутренних органов, в первую очередь легких, что определяет риск неблагоприятного исхода. Диагностика ЮДМ не вызывает проблем при наличии классического кожного синдрома и проксимального ПМ. Однако ввиду чрезвычайного многообразия кожных проявлений и сложности их трактовки, возможности моносиндромного дебюта ЮДМ с суставных, мышечных или нехарактерных кожных проявлений, трудностей проведения инструментального и морфологического исследований у детей особенно раннего возраста у значительной части пациентов диагноз устанавливается в поздние сроки. Исследования последних лет, позволившие выявить клинко-иммунологические ассоциации и сформировать представления о различных фенотипах ЮДМ, отличающихся как клиническими проявлениями, так и ответом на лечение и исходом, безусловно, будут способствовать совершенствованию диагностики и лечения этого тяжелого и многоликого заболевания.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии дополнительных источников финансирования и конфликта интересов.

Podchernyayeva N.S.  0000-0002-7498-1636

Konevina M.S.  0000-0002-8994-6833

Tikhaya M.I.  0000-0002-4158-8782

Литература

1. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. Intern. Med. 2016; 280: 24–38.

2. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2015; 54 (1): 50–63.

3. Rosina S, Varnier GC, Mazzoni M, Lanni S, Malattia C, Ravelli A. Innovative Research Design to Meet the Challenges of Clinical Trials for Juvenile Dermatomyositis. Current Rheumatology Reports. 2018; 20 (5): 29.

4. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. Neuromuscul. Disord. 2000; 10 (1): 1–9.

5. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov

N. Dermatomyositis: Current Concepts of Skin and Systemic Manifestations. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (4): 450–458.

6. Miller FW, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, Danko K, Wedderburn LR, Lundberg IE, Pachman LM, Reed AM, Ytterberg SR, Padyukov L, Selva-O'Callaghan A, Radstake TR, Isenberg DA, Chinoy H, Ollier WE, O'Hanlon TP, Peng B, Lee A, Lamb JA, Chen W, Amos CI, Gregersen PK; Myositis Genetics Consortium. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (12): 3239–3247.

7. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23 (5): 665–678.

8. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. *Discov. Med.* 2018 Feb; 25 (136): 75–83.

9. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, Tyrrell PN, Feldman BM. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (4): 526–529.

10. Limaye V, Smith C, Koszyca B, Blumbergs P, Otto S. Infections and vaccinations as possible triggers of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve.* 2017; 56 (5): 987–989.

11. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2285–2293.

12. Shah M, Targoff IN, Rice MM, Miller FW, Rider LG. Brief Report: Ultraviolet Radiation Exposure Is Associated With Clinical and Autoantibody Phenotypes in Juvenile Myositis. *Arthritis & Rheumatism.* 2013; 65 (7): 1934–1941.

13. Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A, Jones O, Pachman LM, Nickeson R, Lisa G, Criscone-Schreiber, Lawrence K, Junk, Frederick W, Miller, Katz JD. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology.* 2017; 56 (8): 1342–1347.

14. Papadopoulou C, McCan LJ. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 284.

15. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Pediatr. Drugs.* 2017; 19 (5): 423–434.

16. Page G, Chevrel G, Miossec P. Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells. *Arthr. Rheum.* 2004; 50 (1): 199–208

17. Suarez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, Querol L, Navas M, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. *J. Pathol.* 2014; 233 (3): 258–268.

18. Simon JP, Marie I, Jouen F, Boyer O, Martinet J. Autoimmune myopathies: where do we stand? *Front. Immunol.* 2016; 7: 234.

19. Baechler EC, et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol. Med.* 2007; 13: 59–68.

20. Deakin CT, Yasin NA, Simou S, Arnold KA, Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ, Varsani H, Holton JL, Jacques TS, Pilkington CA, Nistala K, Wedderburn LR. Muscle Biopsy Findings in Combination With Myositis-Specific Autoantibodies Aid Prediction of Outcomes in Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (11): 2806–2816.

21. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2017; 53 (3): 337–356.

22. Pachman LM, Khojah AM. Advances in juvenile dermatomyositis; myositis specific antibodies aid in understanding disease heterogeneity. *J. Pediatr.* 2018; 195: 16–27.

23. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, Wendy Thomson, Michael W. Beresford, Angela Midgley, Francesco Muntoni, Lucy R. Wedderburn, Neil J. McHugh. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J. Autoimmun.* 2017; 84: 55–64.

24. Wu Q, Wedderburn LR, McCan LJ. Juvenile dermatomyositis: latest advances. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2017; 31 (4): 535–557.

25. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, Kleiner D, James-Newton L, Targoff IN, Pandey JP, Carrick DM, Sebring N, O'Hanlon TP, Ruiz-Hidalgo M, Turner M, Gordon LB, Laborda J, Bauer SR, Blackshear PJ, Imundo L, Miller FW, Rider LG; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87: 70–86.

26. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, McHugh NJ; Juvenile Dermatomyositis

Research Group. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 2204–2208.

27. Kobayashi I, Okura Y, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, Ariga T. Anti-melanoma differentiation-associated Gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *Pediatr.* 2011; 158: 675–677.

28. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Naoko Nakano, Mari Miyoshi, Noriko Kinjo, Takuji Murata, Kenji Masunaga, Hiroaki Umebayashi, Tomoyuki Imagawa, Kazunaga Agematsu, Shinji Sato, Masataka Kuwana, Masafumi Yamada, Shuji Takei, Shumpei Yokota, Kenichi Koike, Tadashi Ariga. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54: 784–791.

29. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, Thomson W, Beresford MW, Midgley A, Muntoni F, Wedderburn LR, McHugh NJ. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J. Autoimmun.* 2017; 84: 55–64.

30. Rouster-Stevens KA, Pachman LM. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 927–929.

31. Tansley SL, Betteridge ZE, Simou S, Pilkington C, Wood M, Warriner K. A diagnostic and treatment challenge: the prevalence and clinical associations of anti-HMG-CoA reductase autoantibodies in a large UK juvenile-onset myositis cohort. *Rheumatology.* 2016; 55 (Suppl.): i132–133.

32. Sena P, Gianatti A, Gambini D. Dermatomyositis: clinicopathological correlations. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2018; 153: 256–264.

33. Huber AM. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Pediatr. Clin. North Am.* 2018 Aug; 65 (4): 739–756.

34. Takahashi Y, Murota H, Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, Katauma I. A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis? *Allergol. Int.* 2010; 59 (4): 425–428.

35. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 63–72.

36. Hoeltzel MF, Oberle EJ, Robinson AB, Agarwal A, Rider LG. The presentation, assessment, pathogenesis, and treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16 (12): 467.

37. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (7): 724–729.

38. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, Pilkington CA. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 (10): 1255–1260.

39. Singh S, Bansal A. Twelve years experience of juvenile dermatomyositis in North India. *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (6): 510–515.

40. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87 (2): 70–86.

41. Taieb A, Guichard C, Salamon R, Maleville J. Prognosis in juvenile dermatopolymyositis: a cooperative retrospective study of 70 cases. *Pediatr. Dermatol.* 1985; 2 (4): 275–281.

42. Исаева Л.А., Жваня М.А. Дерматомиозит у детей. М.: Медицина, 1978: 232.

43. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2014 Jul; 16 (4): R138.

44. Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, Joh K. Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease. *Mod. Rheumatol.* 2007; 17 (5): 413–417.

45. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 664–675.

46. Pouessel G, Deschildre A, Le Bourgeois M, Cuisset JM, Catteau B, Karila C. The lung is involved in juvenile dermatomyositis. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (10): 1016–1025.

47. Mathiesen PR, Buchvald F, Nielsen KG, Herlin T,

Friis T, Nielsen S. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (4): 644–649.

48. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C. Longterm outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62 (1): 63–72.

49. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open*. 2016; 2 (2): e000291.

50. Huber AM, Mamyrova G, Lachenbruch PA, Lee JA, Katz JD, Targoff IN. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66 (5): 732–740.

51. Na SJ, Kim SM, Sunwoo IN, Choi YC. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J. Korean Med. Sci. [Case Reports]*. 2009; 24 (4): 715–721.

52. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flato B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2014 Oct; 73 (10): 1805–1810.

53. Cantez Gross GJ, MacLusky I, Feldman BM. Cardiac findings in children with juvenile Dermatomyositis at disease presentation. *Pediatr. Rheumatol. Online*. 2017; 15 (1): 54.

54. Spencer CH, Hanson V, Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* 1984; 105 (3): 399–408.

55. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 (7): 344–347.

56. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 (8): 403–407.

57. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (4): 668–674.

58. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VF, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, Garcia-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG and the International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (12): 2271–2282.

59. Crum-Cianflone NF. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral myositis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2008; 21 (3): 473–494.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-227-234

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-227-234>

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, А.Ю. Щербина

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



В данном обзоре, посвященном аутовоспалительным заболеваниям, изложены основные сведения о механизмах развития, генетических аспектах, а также клиничко-лабораторные данные и терапевтические подходы к лечению различных групп аутовоспалительных заболеваний: инфламмасоматии, интерферонопатии I типа, релопатии, мультифакториальных заболеваний и других немногочисленных групп из ряда аутовоспалительных заболеваний.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, дети, инфламмасома, интерфероны, терапия.

Цит.: А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, А.Ю. Щербина. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 227–234.

A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, A.Yu. Shcherbina

AUTOINFLAMMATORY DISEASES

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна – к.м.н., научный сотрудник отдела оптимизации иммунодефицитов, врач отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6227,

E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья поступила 29.04.19,

принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Kozlova Anna Leonidovna – Ph.D., researcher of Immunodeficiency Optimization Department, doctor of Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1

Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6227,

E-mail: annamax-99@mail.ru

Received on Apr. 29, 2019,

submitted for publication on May 20, 2019.