

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.А. Игнатенко¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2},
И.В. Канишева¹, М.Р. Шаймурзин³

¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

² — ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³ — Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк, Украина

СЛУЧАЙ ОСТРОЙ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

N.T. Vatutin^{1,2}, G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin^{*1,2},
I.V. Kanisheva¹, M.R. Shajmurzin³

¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

² — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

³ — Hospital of Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation, Donetsk, Ukraine

The Case of Acute Steroid-Induced Myopathy in the Patient with Autoimmune Thrombocytopenia

Резюме

Статья посвящена одному из частых побочных эффектов терапии глюкокортикоидов — стероидной миопатии. Приводятся сведения о патогенетических особенностях развития миопатии при применении глюкокортикоидов, описываются наиболее типичные клинические проявления, а также результаты диагностических методов с оценкой роли измерения уровней ферментов, электромиографии, ультразвукового исследования мышечной ткани, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Приводится описание развития мышечной слабости у 49-летней больной, которой в связи с выявленной первичной иммунной тромбоцитопенией был назначен метилпреднизолон в суточной дозировке 88 мг. Через неделю терапии больная начала отмечать появление и нарастание мышечной слабости, ограничивающей движение и самообслуживание. После ряда выполненных исследований и, в частности, электромиографии, был предположен стероидный генез миопатии. После отмены глюкокортикоидов и назначения препаратов кальция, витамина D и анаболических средств, состояние больной стало улучшаться, и она была выписана из клиники.

Ключевые слова: тромбоцитопения, метилпреднизолон, глюкокортикоиды, побочные эффекты, стероидная миопатия, лечение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.05.2020 г.

Принята к публикации 21.06.2020 г.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г. и др. СЛУЧАЙ ОСТРОЙ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 314-321. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-314-321

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Abstract

The article concerns one of the common adverse effects during treatment — steroid myopathy. The information about pathogenic specifics of myopathy development in administration of glucocorticoids, the most typical clinical manifestations are described, and results diagnostic methods with estimation of a role of enzyme level evaluation, electromyography, ultrasound study of the muscle tissue, computer and magnetic resonance tomography. There is description of muscle weakness development in 49-year old woman who has been receiving methylprednisolone 88 mg/day due to revealed thrombocytopenia. One week after the treatment was started the patient experienced onset and progression of muscle weakness limiting her motion and self-maintenance. After performing of investigation including electromyography steroid genesis of myopathy was suggested. The patient's condition began to improve after discontinuation of glucocorticoids and administration of calcium supplements, vitamin D, and anabolics, and the patient was discharged.

Key words: *thrombocytopenia, methylprednisolone, glucocorticoids, adverse effects, steroid myopathy, treatment*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.05.2020

Accepted for publication on 21.06.2020

For citation: Vatutin N.T., Ignatenko G.A., Taradin G.G. et al. The Case of Acute Steroid-Induced Myopathy in the Patient with Autoimmune Thrombocytopenia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 314-321. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-314-321

dsDNA — двухцепочечная ДНК, MRC — Medical Research Council Weakness Scale, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГК — глюкокортикоиды, ДЕ — двигательная единица, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЦ3-I — легкая цепь 3 белка I, МП — метилпреднизолон, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПДЕ — потенциал двигательных единиц, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, УПС — система убиквитин-протеасомы, ЦП — цветовой показатель крови, ЭНМГ — электронейромиография

Введение

Миопатия, индуцированная приёмом глюкокортикоидов (ГК), впервые была описана Harvey Williams Cushing в 1932г. в качестве одного из проявлений синдрома Кушинга [1]. Встречается это осложнение ГК терапии при синдроме Кушинга довольно часто — от 42 до 83% случаев [2]. Хотя любой длительно применяемый ГК может вызвать миопатию, наиболее часто она возникает при использовании фторированных ГК, таких как дексаметазон, триамцинолон и бетаметазон [3]. Описаны также случаи стероид-индуцированной миопатии при применении нефторированных ГК (преднизолон, метилпреднизолон (МП), гидрокортизон) [4]. Миопатия при синдроме Кушинга значительно поражает проксимальные отделы нижних конечностей, и её устранение может занимать от месяцев до нескольких лет. Следует отметить, что миопатия несколько чаще встречается при эктопическом, чем при надпочечниковом синдроме Кушинга, а её распространенность среди мужчин значительно выше, нежели у женщин [2].

Патогенез

Избыток ГК влияет на структуру и функцию скелетных мышц с помощью различных механизмов. ГК вызывают атрофию мышечных волокон II типа посредством как антианаболического, так и катаболического действия [5]. Во-первых, стероиды ингибируют транспорт аминокислот в мышечную

клетку [6], что ограничивает внутриклеточный синтез белка [3]. Во-вторых, ГК блокируют стимулирующее действие инсулина, инсулиноподобного фактора роста I и аминокислот (в частности, лейцина) на фосфорилирование eIF4E-связывающего белка 1 и рибосомного белка S6 киназы 1 — двух факторов, которые играют ключевую роль в анаболическом механизме путём контроля стадии иницирования трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [7].

Стимулирующий эффект ГК на мышечный протеолиз обусловлен активацией главных клеточных протеолитических систем [8]: системы убиквитин-протеасомы (УПС), лизосомальной системы (аутофагия) и кальций-зависимой системы протеиназ (кальпаины). Увеличение выведения 3-метилгистидина и белков внеклеточного матрикса мышечной ткани свидетельствует о том, что вызванное ГК разрушение белка затрагивает, главным образом, миофибрилярные его формы [9]. Запуск этого механизма ГК обеспечивают стимуляцией выделения нескольких компонентов УПС, которые влияют на присоединение убиквитина к белку-мишени [10], или непосредственно ответственных за деградацию белка протеасом [11]. Эта активация транскрипции гена связана с увеличением частоты убиквитинирования белка и усилением протеолитической активности самой протеасомы [12]. С помощью блокирования различных протеолитических путей было выявлено, что ГК стимулируют не только УПС-зависимый протеолиз, но также и кальций-зависимое и лизосомальное расщепление белка [8]. Роль лизосомальной системы, называемой также аутофа-

гий, в атрофическом эффекте ГК подтверждается увеличением экспрессии катепсина L [13] и усиленной трансформацией легкой цепи 3 белка I (ЛЦ3-I), ассоциированного с микротрубочками, в ЛЦ3-II, которая является индикатором аутофагии [14] в мышцах животных, подвергавшихся воздействию ГК. Так как протеасома не разрушает интактные миофибриллы, считается, что актин и миозин должны отделиться от миофибрилл прежде чем они смогут разрушиться под воздействием УПС. Таким образом, для превращения актомиозина и миофибрил белков в субстраты, разрушаемые УПС, необходима активация каспазы-3 [15].

Еще один побочный эффект терапии ГК — гипокалиемия, развивающаяся в результате экскреции калия почками, может способствовать развитию мышечной слабости, а при длительном приёме — атрофии скелетных мышц [16].

Атрофия скелетных мышц характеризуется уменьшением размера мышечных волокон. Было установлено, что ГК вызывают атрофию быстро сокращающихся мышечных волокон II типа (в частности Пх и Пв) с меньшим или незначительным воздействием на волокна I типа [17]. Следовательно, гликолитические мышцы (напр., передняя большеберцовая мышца) более чувствительны к ГК, чем окислительные мышцы (напр., камбаловидная мышца). В мышцах со смешанным типом волокон в большей степени атрофируются мышцы II типа. Механизм такой мышечной специфичности может осуществляться за счет более высокой экспрессии ГК-рецепторов в передней большеберцовой мышце, чем в камбаловидной [18].

Клиническая картина

ГК-индуцированная миопатия может возникать в острой и хронической формах. При хронической миопатии мышечная слабость развивается постепенно и, как правило, безболезненно [19, 20]. Слабость развивается преимущественно в проксимальных отделах конечностей, причём больше поражаются мышцы нижних конечностей, чем верхних; мышцы тазового пояса поражаются значительно чаще, чем плечевого; как правило, нет вовлечения мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами, и сфинктеров [19]. В патологический процесс может вовлекаться дыхательная мускулатура. Хроническая миопатия может приводить к мышечной атрофии, которая проходит медленно до нескольких недель и даже месяцев после отмены ГК [4]. У пациентов, которые принимают стероиды менее четырех недель, редко возникает описываемое осложнение, так как его развитие, как правило, коррелирует с дозой и длительностью лечения ГК. Использование преднизолона или эквивалентного препарата в дозе менее 10 мг в сут редко приводит к развитию стероидной миопатии. Более высокие дозы ГК прово-

цируют стремительное развитие клинических проявлений мышечной слабости, которые могут наблюдаться в течение двух недель от начала терапии [21]. Клиническое ведение таких пациентов осложняется тем, что практически нет методов точного определения начала миопатического процесса до развития его клинических проявлений [22, 23].

Диагностика

Альтернативным подходом к полуколичественной оценке мышечной силы является прямое количественное определение изометрической мышечной силы [24]. Её измерение является простым, достоверным и надежным методом, который имеет сильную предсказательную связь с функциональными возможностями мышечной системы. При измерении изометрической силы оценку полученных параметров производят в сравнении с нормативными данными для определенного пола, возраста и степени физической активности [25]. Следует отметить, что более распространенные ручные динамометры позволяют оценивать силу мускулатуры кистей и предплечий, что может быть не информативно при первичных миопатических процессах, когда в первую очередь поражаются проксимальные группы мышц. Несмотря на то, что в основе мышечной слабости пациентов со стероидной миопатией могут лежать не только мышечные, но и нервные механизмы [26], предполагается, что систематическое включение динамометров с использованием современных моделей в рутинные обследования пациентов может быть полезным для диагностики и мониторинга миопатического процесса [23].

При пункционной биопсии наиболее часто выявляется атрофия преимущественно мышечных волокон II типа и явное отсутствие признаков некроза и регенерации [23]. Также может наблюдаться и атрофия окислительных (I тип) мышечных волокон, но в меньшей степени. При усугублении либо коррекции избытка ГК соответственно изменяются данные биопсии: фактически, при тяжелой стероидной миопатии и в мышечных волокнах I типа наблюдается уменьшение размера и содержания липидных капель, тогда как после коррекции гормональных нарушений или отмены ГК наблюдается восстановление мышечных волокон. Стоит, однако, отметить, что вышеописанные изменения могут быть также обнаружены и при других состояниях, характеризующихся преимущественной атрофией мышечных волокон II типа, таких как старческая инволюция мышечной ткани, невропатические процессы, истощение мышц при хронических заболеваниях. Поэтому чувствительность этого исследования довольно высокая, а специфичность низкая.

У большинства пациентов со стероидной миопатией при выполнении игольчатой электронейромиографии (ЭНМГ) могут отсутствовать какие-либо

изменения, у некоторых больных наблюдается только небольшое снижение амплитуды потенциала двигательных единиц (ПДЕ) [3, 23].

Первая двигательная единица (ДЕ), которая принимает участие в произвольном сокращении, состоит из мышечных волокон I типа (медленные ДЕ). Поскольку эти мышечные волокна поражаются не так сильно, как волокна II типа, наблюдается незначительная электрофизиологическая дисфункция. Если же пациента просят увеличить силу сокращения, чтобы задействовать также ДЕ, состоящие из волокон II типа (быстрые ДЕ), отклонения происходят, однако, они могут быть не замеченными. Фактически, когда задействуются быстрые ДЕ, одновременно активируется слишком много медленных ДЕ, создавая перекрытие ПДЕ и, тем самым, обуславливая потерю информации. Однако, когда заболевание становится достаточно выраженным, и приводит к поражению мышечных волокон I типа, возникают отклонения, которые могут наблюдаться и при низкой силе сокращения [23]. Следует отметить, что подобные электрофизиологические нарушения могут также наблюдаться при некоторых других физиологических (длительная иммобилизация) или патологических (старение, нервно-мышечные расстройства, лекарственно-индуцированная миопатия) состояниях, которые сопровождаются уменьшением объёма мышечных волокон. Именно поэтому исследование обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

Khaleeli A.A., et al. (1983) продемонстрировали у пациентов с синдромом Кушинга повышение соотношения 3-метилгистидина к креатинину в моче и снижение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме [27]. Возможным объяснением наблюдаемых явлений может быть усиленное разрушение мышечного белка (повышение соотношения 3-метилгистидина к креатинину) и снижение синтеза мышечного белка (уменьшение уровней КФК и миоглобина в сыворотке крови). Однако в настоящее время нет надежного биомаркера (в крови или моче), который был бы информативен в клинической практике для верификации стероидной миопатии, а также мониторинга её динамики и реакции на терапевтические вмешательства [23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым и информативным методом диагностики воспалительных миопатий и наблюдения за динамикой их состояния [19, 28]. Например, МРТ применима в диагностике и выраженности саркопении, так как исследуется не только размер мышцы, но и инфильтрация мышцы жиром [29, 30]. К сожалению, пока не проведено исследований для определения эффективности МРТ в диагностике и мониторинге стероидной миопатии [23]. Альтернативным методом измерения размера мышц является ультразвуковое исследование: несмотря на его простоту, достоверность, надежность [31, 32] и тот

факт, что этот метод ранее был принят для количественной оценки изменений размера мышц при различных физиологических и патологических состояниях [33, 34], пока имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению нарушений мышечной ткани, вызванных ГК, с применением ультразвукового исследования [35].

Диагностика стероидной миопатии является непростой задачей. У пациентов, не страдавших ранее неврологическими или нервно-мышечными заболеваниями, появление мышечной слабости на фоне приема ГК является главным поводом для исключения этого осложнения стероидной терапии, даже если эта слабость появляется достаточно рано (в первые 1-2 недели лечения и даже дни). В диагностике стероидной миопатии значение имеют данные анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования, хотя роль последних является скорее вспомогательной, чем диагностической. В качестве демонстрации особенностей диагностики стероид-индуцированной миопатии приводим своё клиническое наблюдение.

Клинический случай

У пациентки 49 лет в октябре 2018г. после эмоциональной нагрузки возник неосложненный гипертонический криз при артериальном давлении (АД) 165/95 мм рт.ст., который сопровождался головной болью, шумом в ушах, учащенным сердцебиением и носовым кровотечением. Ранее подъемов АД пациентка не отмечала. При лечении гипертонического криза в терапевтическом отделении по месту жительства больная прошла базовое обследование, где по результатам общеклинического анализа крови была выявлена тромбоцитопения ($55 \times 10^9/\text{л}$). После стабилизации значений АД женщина была направлена в гематологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. На момент обращения в отделение гематологии (22.10.2018г.), уровень тромбоцитов составлял $46 \times 10^9/\text{л}$. Поставлен основной диагноз «Первичная иммунная тромбоцитопения, впервые установленная»; сопутствующий диагноз — «Гипертоническая болезнь 2 степени, II стадии, умеренный риск». Проводилась терапия гемостатическими препаратами (дицинон, аскорбиновая кислота), затем была начата терапия ГК (МП в дозе 1 мг/кг/сут, т.е. 88 мг/сут). Суточная доза была распределена следующим образом: 32 мг утром, 32 мг днем и 24 мг вечером. Кроме того, следует отметить, что незадолго до поступления в гематологическое отделение, со слов пациентки, у неё резко снизилась масса тела, примерно на 10 кг, без каких-либо идентифицируемых причин. Уже спустя неделю терапии МП пациентку начала беспокоить мышечная слабость. Согласно результатам общего анализа крови, уровень тромбоцитов достиг нормальных значений ($205 \times 10^9/\text{л}$). Сниже-

ние дозы МП производилось по следующей схеме: на 8 мг 1 раз в 5 дней, однако это спровоцировало уменьшение уровня тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$), из-за чего была восстановлена изначальная доза (88 мг/сут), которую пациентка принимала в течение двух месяцев. При этом нарастала мышечная слабость, появился тремор в руках, ухудшилась память и внимание.

Пациентка поступила в Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ 18.12.2018г. спустя два месяца приёма МП в дозе 88 мг/сут с жалобами на невозможность самообслуживания из-за выраженной мышечной слабости. Кроме того, она отмечала значительное уменьшение объема ног и частые запоры. При объективном осмотре отмечалась гиперемия кожи лица и воротниковой зоны. Отсутствовали признаки геморрагического синдрома, лимфаденопатия. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем отклонений выявлено не было. Электрокардиограмма и данные эхокардиографического исследования без особенностей. АД — 154/96 мм рт.ст. на обеих руках. Неврологический статус (21.12.2018): в сознании, ориентирована верно. Глазодвигательных расстройств не выявлено. Функция бульбарных и мимических мышц не нарушена. Слабости мышц шеи, аксиальных мышц не выявлено. Нарушений функции дыхательной мускулатуры нет. Мышечная сила в руках — 5 из 5 баллов (MRC — Medical Research Council Weakness Scale), в проксимальных отделах нижних конечностей — 2 из 5 баллов, в дистальных отделах нижних конечностей — 3 из 5 баллов. Гипотрофия мышц бедер. Мышечный тонус снижен. Глубокие рефлексы снижены. Миалгического синдрома нет. Функция тазовых органов не нарушена. Учитывая скудную информацию о состоянии больной до поступления в клинику, было высказано несколько версий о причинах тромбоцитопении и нарастающей слабости, снижения мышечной силы. В связи с этим, пациентке проводились исследования, направленные на исключение заболеваний системы кроветворения (неоднократно общий анализ крови, миелограмма), аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит/полимиозит, антифосфолипидный синдром), инфекционных заболеваний, включая вирусные инфекции. Наличие системного заболевания аутоиммунной природы было наиболее вероятной в первое время наблюдения за больной, учитывая тромбоцитопению и слабость, развившуюся спустя короткое время после обнаружения снижения уровня тромбоцитов. При этом рабочим диагнозом оставалась иммунная тромбоцитопения, впервые выявленная, основываясь на повторных результатах общего анализа крови со снижением количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием других очевидных иницирующих и/или лежащих в основе причин тромбоцитопении [36].

В общем анализе крови от 19.12.2018: Нб — 160 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель крови (ЦП) — 1,0, лейкоциты — 8,4 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 3 мм/ч, миелоциты — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 84%, моноциты — 2%, лимфоциты — 11%, гематокрит — 43%, тромбоциты — 136 г/л, ретикулоциты — 0,9%. В биохимических анализах от 19.12.2018: общий билирубин — 15,47 моль/л (прямой — 3,86, непрямой — 11,61 моль/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 21 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 34 Ед/л, общий белок — 75,0 г/л, мочевины — 8,32 ммоль/л, креатинин — 89,64 мкмоль/л, ревматоидный фактор — 9,49 U/мл, С-реактивный белок (СРБ) — 1,3 мг/л, K^+ — 4,3 ммоль/л, Na^+ — 138 ммоль/л, Cl^- — 97 ммоль/л, Ca^{2+} ион. — 1,23 ммоль/л. В общем анализе мочи от 19.12.2018: реакция кислая, белка нет, глюкозы нет, эритроциты — 1 в препарате, лейкоциты — 2-4 в п/з, эпителий плоский — небольшое кол-во, эпителий переходный — 0-3 в п/з. Помимо этого, при анализе гликемического профиля зарегистрирована гипергликемия (10.01.2019г.: глюкоза крови натощак 8:00 — 5,9 ммоль/л, 12:00 — 9,3 ммоль/л, 16:00 — 14,08 ммоль/л; 15.01.2019г.: глюкоза крови натощак — 6,2 ммоль/л; 18.01.2019г. — 6,45 ммоль/л; 23.01.2019г. — 6,3 ммоль/л). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 6,6%. Лактатдегидрогеназа — 696 Ед/л (референсные значения 135-214 Ед/л), КФК — 5,5 Ед/л (<167 Ед/л).

Выполнена стерильная пункция. В миелограмме: костный мозг клеточный, встречались единичные фигуры митоза и отмечалась очаговость кроветворения в эритроидном ростке, мегакариоцитарный росток сохранен. Профиль антинуклеарных антител от 20.12.18: антинуклеарные антитела не обнаружены. Антитела к двухцепочечной ДНК (dsDNA), антинуклеарные антитела (анти-Sm, Scl-70, Jo-1, PCNA, к нуклеосомам, к гистонам, к рибосомальным белкам) не обнаружены. Антитела к кардиолипину IgG — 3,2 Ед/мл, IgM — 1,6 Ед/мл, антикоагулянты волчаночного типа (скрининг) — отрицательный (СО=0,98). Антитела к ВИЧ, вирусным гепатитам, к вирусу простого герпеса I и II типов (IgM) и цитомегаловирусу (IgM) к не обнаружены.

Больная осмотрена эндокринологом, выставлен диагноз стероид-индуцированный сахарный диабет. На догоспитальном этапе у пациентки, со слов больной, уровень гликемии был в пределах нормы, хотя документальных данных, подтверждающих эугликемию, не предоставлено.

При выполнении ЭНМГ обследования признаков поражения невральное и синаптическое уровня выявлено не было (параметры М-ответа и сенсорного потенциала периферических нервов нижних конечностей в пределах нормы; декремент/инкремент М-ответа не получен). Результаты игольчатой ЭНМГ свидетельствовали в пользу миогенного поражения: в мышцах перонеальной группы зарегистрирова-

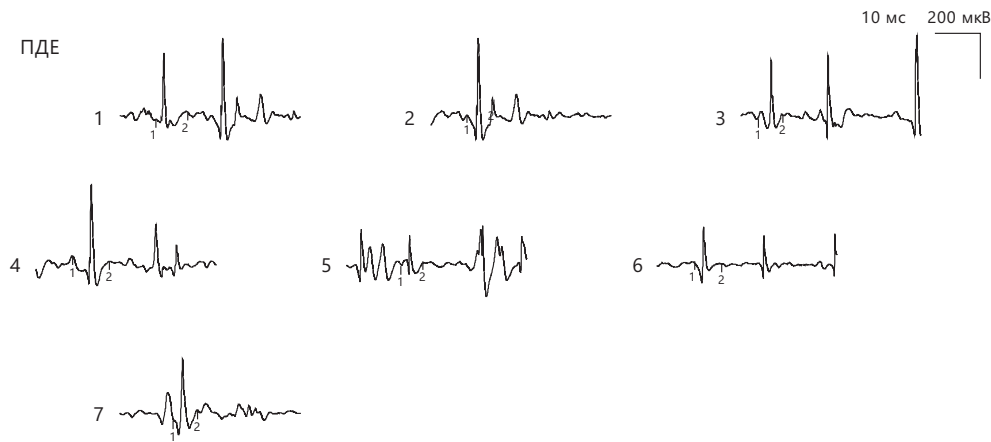


Рисунок 1. Количественная электронейромиография

Figure 1. Quantitative electromyography

лев./left, Tibialis anterior, Peroneus, L4 L5 s1

Примечание: ПДЕ — потенциал двигательной единицы.

Note: MUP — motor unit action potential.

Описание. Иллюстрация миогенной перестройки потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по данным игольчатой электронейромиографии, где отмечается снижение длительности и амплитуды потенциалов у наблюдаемой пациентки

Description. The illustration of myogenic restructuring of motor unit potentials (MUP) according to data of needle electromyography indicating decrease in duration and amplitude of potentials in the observed patient

на спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции (+++), в состоянии минимального сокращения отмечено уменьшение длительности ПДЕ на 36,6% с патологическим снижением амплитуды ПДЕ на 52%. В мышцах медиальной группы бедра зафиксирована фибрилляторная (спонтанная) активность (+++), при дозированном сокращении мышцы регистрировалось уменьшение длительности ПДЕ на 47,9%, при патологическом снижении амплитуды ПДЕ на 56,1% (Рис. 1).

Наличие у пациентки запоров и болезненной дефекации при дообследовании (осмотр хирурга, фиброколоноскопии) было объяснено наличием копростазов, связанного с длительным неконтролируемым использованием стероидов, приведшим к парезу мускулатуры кишечника. На фоне проведения симптоматической терапии (диета, микроклизмы) отмечалось улучшение моторики кишечника.

Пациентке был установлен диагноз «Впервые диагностированная первичная иммунная тромбоцитопения; осложнения: стероидная миопатия, стероид-индуцированный сахарный диабет, гипотония кишечника с копростазом; сопутствующий: гипертоническая болезнь II стадии, степень АГ 2, риск 2 (средний)».

Одновременно с обследованием больной проводилось постепенное снижение дозы МП (по 4 мг в 3 дня) под контролем уровня тромбоцитов крови. Помимо этого, были назначены калия оротат, кальций и витамин D, анаболический препарат в инъекционной форме нандролон деканоат, антигипертензивная терапия (рамиприл, бисопролол), ингибитор протонной помпы (омепразол). Пациентке проводились лечебная гимнастика, упражнения лечебной физкультуры.

Состояние больной постепенно улучшалось, а при восстановлении стула и стабилизации режима питания больная быстро пошла на поправку. Наточной дозе МП 8 мг отмечалось резкое снижение количества тромбоцитов (до $39 \times 10^9/\text{л}$) без признаков геморрагического синдрома. Было принято решение о дальнейшем снижении дозировки ГК при ежедневном контроле общего анализа крови. Однако в дальнейшем количество тромбоцитов стало постепенно увеличиваться: 04.02. — $85 \times 10^9/\text{л}$, 06.02. — $97 \times 10^9/\text{л}$ и 07.02.2019 — $155 \times 10^9/\text{л}$. Глюкоза крови натощак — 5,6 ммоль/л, АД — 138/90 мм рт.ст. на обеих руках. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии со следующими рекомендациями: контроль уровня тромбоцитов; при снижении уровня тромбоцитов менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома — сосудукрепляющая терапия; при снижении уровня тромбоцитов менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагического синдрома — внутривенный иммуноглобулин (терапия первой линии); терапия второй линии — спленэктомия; ромиплостим, элтромбопаг; терапия третьей линии — ритуксимаб, иммуносупрессивные средства [37].

Обсуждение и заключение

Описанный выше случай интересен в нескольких аспектах. Несмотря на то, что назначенный по поводу тромбоцитопении МП не относится к фторированным ГК, его назначение в дозе 88 мг/сут и менее (при снижении дозировки) привело к клинически выраженной стероидной миопатии. В литературе имеются описания ГК-индуцированной миопатии

как осложнения терапии МП [16]. Описывается случай развития острой миопатии после перорального приёма МП в течение двух дней: 24 мг в первый день терапии и 20 мг — во второй. Лечение было прекращено из-за появившихся миалгий и выраженной сонливости [38]. Приводится даже случай развития стероидной миопатии после однократной дозы преднизолона (40 мг), назначенного по поводу обострения хронического обструктивного заболевания легких [39]. В нашем случае первые проявления миопатии (мышечная слабость) начали беспокоить пациентку спустя неделю терапии МП. На основании анализа собственных данных и результатов литературного поиска ранних проявлений стероидной миопатии (менее 14 дней) [40] можно сделать вывод, что терапия ГК любой длительности, включая одиночные дозы в течение одного дня и возможно даже нескольких часов, может привести к острой миопатии, обусловленной ГК.

В вопросе верификации диагноза мы считаем, что мышечные симптомы были связаны с назначением ГК. Хотя при поступлении в клинику обсуждались версии вторичной иммунной тромбоцитопении, как синдрома при системном заболевании соединительной ткани [41], однако отсутствие каких-либо дополнительных проявлений, наряду с отрицательными анализами иммунологического исследования, ставило под сомнение вторичную природу тромбоцитопении. И главное, начало миопатии совпало с инициацией ГК терапии, а полное исчезновение жалоб со стороны мышечной системы пришлось на время отмены ГК и последовавшего лечения. При обсуждении причины появления мышечных симптомов с учётом длительной терапии МП мы допускали и гипокалиемию, как нередкое осложнение лечения ГК [42]. Однако нормальный уровень калия в период максимальной выраженности мышечной слабости исключил гипокалиемию из числа обсуждаемых причин.

Таким образом, приведенный случай ещё раз демонстрирует характерное осложнение терапии ГК в виде стероидной миопатии. В таких случаях, постановка точного диагноза требует повышенного внимания врача общей практики, терапевта, гематолога и ревматолога. Необходимо проводить тщательное изучение анамнеза заболевания и обследование, способное объективно оценить функциональное состояние мышечной системы для обоснованного и своевременного изменения тактики ведения пациентов, первым шагом которой является отмена ГК и, при необходимости, перевод на иную иммуносупрессивную терапию.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): генерация идеи и общей подачи случая, ведение больного, окончательное утверждение рукописи

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): интеграция авторского состава, окончательное редактирование и утверждение рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части и заключения рукописи

Канишева И.В.: сбор и анализ клинико-лабораторных данных больной, написание обзорной части, клинических данных и результатов исследований

Шаймурзин М.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>): проведение и оформление результатов электромиографического исследования, участие в написание рукописи

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): generation of the idea and general manuscript presentation, case management, the final approval of the manuscript

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): integration of the author team, the final editing and approval of the manuscript

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): search and analysis of literature data, writing of the review part and the conclusion

Kanisheva I.V.: collection and an analysis of clinical and laboratory data, writing of the review, clinical data and results of investigations

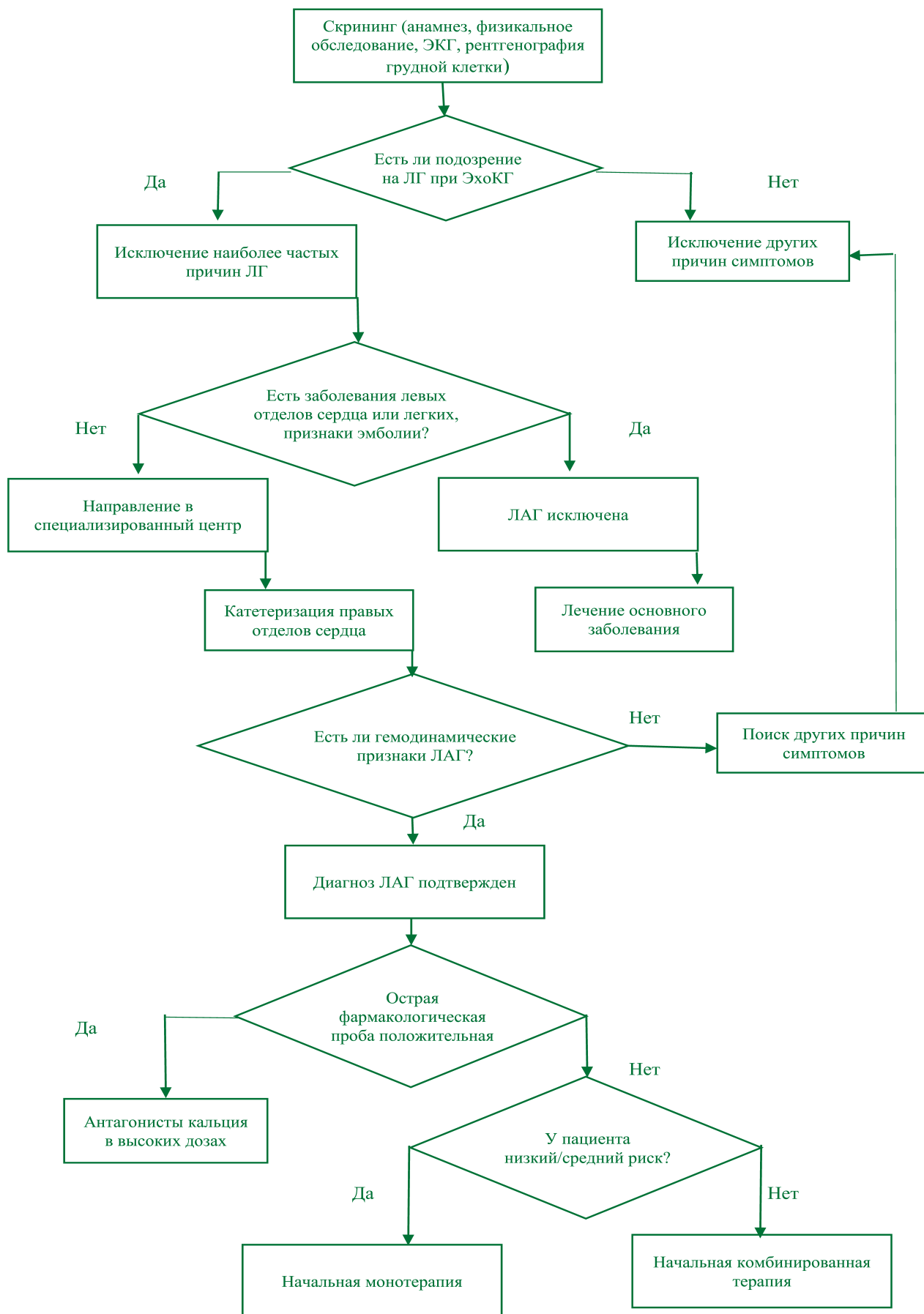
Shajmurzin M.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>): performing and data design of electromyographic investigation, participation in the manuscript writing

Список литературы/ References:

- Cushing H. The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestation. *J Neurosurg.* 1932; 21(4): 318-47. doi: 10.3171/jns.1964.21.4.0318.
- Pivonello R., Isidori A.M., De Martino M.C., et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(7): 611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
- Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(5): 913-6. doi: 10.4103/2230-8210.117215.
- Owczarek J., Jasińska M., Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep.* 2005; 57(1): 23-34. PMID: 15849374.
- Schakman O, Kalista S., Barbé C., et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(10): 2163-72. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.036.
- Kostyo J.L., Redmond A.F. Role of protein synthesis in the inhibitory action of adrenal steroid hormones on amino acid transport by muscle. *Endocrinology.* 1966; 79(3): 531-40. doi: 10.1210/endo-79-3-531.
- Liu Z., Li G., Kimball S.R., et al. Glucocorticoids modulate amino acid-induced translation initiation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(2): E275-81. doi: 10.1152/ajpendo.00457.
- Hasselgren P.O. Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(3): 201-5. doi: 10.1097/00075197-199905000-00002.
- Tiao G., Fagan J., Roegner V., et al. Energyubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is

- regulated by glucocorticoids. *JCI Insight*. 1996; 97(2): 339–48. doi: 10.1172/JCI118421.
10. Bodine S.C., Latres E., Baumhueter S., et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001; 294(5547): 1704–8. doi: 10.1126/science.1065874.
11. Mitch W.E., Goldberg A.L. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New Engl J Med*. 1996; 335(25): 1897–905. doi: 10.1056/NEJM199612193352507.
12. Combaret L., Adegoke O.A., Bedard N., et al. USP19 is a ubiquitin-specific protease regulated in rat skeletal muscle during catabolic states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288(4): E693–700. doi: 10.1152/ajpendo.00281.2004.
13. Sacheck J.M., Ohtsuka A., McLary S.C., et al. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(4): E591–601. doi: 10.1152/ajpendo.00073.2004.
14. Yamamoto D., Maki T., Herningtyas E.H., et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve*. 2010; 41(6): 819–27. doi: 10.1002/mus.21621.
15. Wang X.H., Zhang L., Mitch W.E., et al. Caspase-3 cleaves specific 19 S proteasome subunits in skeletal muscle stimulating proteasome activity. *J Biol Chem*. 2010; 285(28): 21249–57. doi: 10.1074/jbc.M109.041707.
16. Büyükcamlı F., Calik M., Erkan M.K., et al. Hypokalemia and muscle paralysis after low-dose methylprednisolone. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(5): 573.e1–2. doi: 10.1016/j.ajem.2010.05.00.
17. Fournier M., Huang Z.S., Li H., et al. Insulin-like growth factor-I prevents corticosteroid-induced diaphragm muscle atrophy in emphysematous hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(1): R34–43. doi: 10.1152/ajpregu.00177.2002.
18. Shimizu N., Yoshikawa N., Ito N., et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 2011; 13(2): 170–82. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.001.
19. Pereira R.M., Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(1): 41–4. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025
20. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 10(2): 60–64. PMID: 23250613. Polunina A.G., Isaev F.V., Demyanova M.A. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 10(2): 60–64 [In Russian].
21. Miller M.L. Glucocorticoid-induced myopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(5): 913–6. doi: 10.4103/2230-8210.117215.
22. Minetto M.A., Rainoldi A., Jabre J.F. The clinical use of macro and surface electromyography in diagnosis and follow-up of endocrine and drug-induced myopathies. *J. Endocrinol. Invest*. 2007; 30(9): 791–6. doi: 10.1007/BF03350820.
23. Minetto M.A., D'Angelo V., Arvat E., et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018; 60(2): 219–23. doi: 10.1007/s12020-017-1472-5.
24. Maffiuletti N.A. Assessment of hip and knee muscle function in orthopaedic practice and research. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2010; 92(1): 220–9. doi: 10.2106/JBJS.I.00305.
25. Bohannon R.W. Measuring knee extensor muscle strength. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2001; 80(1): 13–8. doi: 10.1097/00002060-200101000-00004.
26. Baudry S., Lanfranco F., Merletti R., et al. Effects of short-term dexamethasone administration on corticospinal excitability. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46(4): 695–701. doi: 10.1249/MSS.0000000000000162.
27. Khaleeli A.A., Edwards R.H., Gohil K., et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983; 18(2): 155–66. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.
28. Lovitt S., Marden F.A., Gundogdu B., et al. MRI in myopathy. *Neurol. Clin*. 2004; 22(3): 509–538. doi: 10.1016/j.ncl.2004.03.008.
29. Zoico E., Corzato F., Bambace C., et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2013; 57(3): 411–6. doi: 10.1016/j.archger.2013.06.001.
30. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019; 20(2): 205–17. doi: 10.3348/kjr.2018.0479.
31. Cartwright M.S., Demar S., Griffin L.P., et al. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve*. 2013; 47(4): 515–21. doi: 10.1002/mus.23621.
32. Arts I.M., Pillen S., Schelhaas H.J., et al. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010; 41(1): 32–41. doi: 10.1002/mus.21458.
33. Atkinson R.A., Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., et al. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2010; 65(11): 1215–9. doi: 10.1093/gerona/g1q118.
34. Minetto M.A., Caresio C., Menapace T., et al. Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. *PM&R*. 2016; 8(5): 453–62. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.09.014.
35. Minetto M.A., Caresio C., Salvi M., et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(7): 757–68. doi: 10.1007/s40618-018-0979-9.
36. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168–86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
37. Witkowski M., Witkowska M., Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol*. 2019; 103(6): 531–41. doi: 10.1111/ejh.13319.
38. Khan M.A., Larson E. Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5: 82. doi: 10.1186/1752-1947-5-82.
39. Kumar S. Steroid-induced myopathy following a single oral dose of prednisolone. *Neurol India*. 2003; 51(4): 554–6. PMID: 14742950.
40. Haran M., Schattner A., Kozak N., et al. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM*. 2018; 111(5): 307–11. doi: 10.1093/qjmed/hcy031.
41. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565. doi: 10.1097/MD.0000000000005565.
42. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33(4): 289–94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006.

Алгоритм ведения пациента с подозрением на легочную гипертензию



Клинические рекомендации «Легочная гипертензия» (утв. Минздравом России)
 Дата сохранения: 23.07.2020 (<http://www.consultant.ru/>)