

Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0001

© А.Б. Сумароков

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Сумароков Александр Борисович – ORCID 0000-0001-8115-851X. Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;2(47):5–9.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0001

Абстракт

Индукцированная статинами аутоиммунная миопатия – редкое осложнение липидснижающей терапии. Эта патология выделена из других форм миопатий и описана в последние несколько лет. Представлен обзор типов статин-индуцированной аутоиммунной миопатии.

Ключевые слова: статины, побочные явления, аутоиммунная некротизирующая миопатия.

Autoimmune necrotizing statin-induced myopathy

A.B. Sumarokov

National Medical Research Center of Cardiology named after akad. E.I. Chazov" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Statin-Induced Autoimmune Myopathy is a very rare complication of lipid-lowering therapy with statins. This pathology distinguished from other myopathy forms and described during last years. Review of types statin-induced autoimmune myopathy is presented.

Keywords: statins, side effects, autoimmune necrotizing myopathy.

Применение статинов широко используется в лечении дислипидемии у больных сердечно-сосудистой патологией и в первичной профилактике. Статины обычно хорошо переносятся больными, хотя 10-20% лиц, получающих препараты, отмечают мышечные боли, которые могут быть связаны с миотоксичностью статинов. Можно выделить несколько степеней статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) [1], обычно в виде мышечных болей. Миалгии обычно достаточно легко переносятся, иногда проходят самостоятельно, не несут угрозы жизни больному. Однако в редких случаях их симптоматика нарастает, отмечаются симптомы более выраженных проявлений миотоксичности: в виде миозита/миопатии, болей в симметричных проксимальных группах конечностей. При миопатии наблюдается некроз мышечных волокон, вплоть до наиболее выраженной степени миотоксичности – рабдомиолиза. Поражение мышечной ткани встречаются

в нескольких вариантах: в виде последствия миотоксического эффекта и еще более редкого варианта миопатии, имеющего отличия в механизмах развития, – аутоиммунной некротизирующей статин-индуцированной миопатии (АНСИМ), при которой в патологический процесс включаются механизмы иммунного ответа. АНСИМ относится к числу крайне редких осложнений терапии статинами; представления о самостоятельном значении данной патологии сформировались к началу 2010 годов, когда была открыта и установлена роль антител к HMG-CoA-редуктазе [2]. Не исключено, что ранее данная патология рассматривалась среди случаев рабдомиолиза. Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия несколько отличается от миопатии вследствие токсичности статинов по течению, реакции на лечение, хотя клинически различия минимальны и установить итоговый диагноз не удастся без привлечения серологических данных. При АНСИМ

наблюдается влияние совокупности аутоиммунных процессов, приводящих к повреждению мышечной ткани. Подозрение на АНСИМ должно возникнуть у терапевта/невролога/ревматолога/кардиолога, наблюдающего больного, который предъявляет жалобы на слабость мышц бедра и плеча, боли в мышцах, получающего при этом терапию статинами. Большое значение для диагноза, помимо серологических показателей, имеет наблюдение

за течением заболевания после отмены статинов. При миотоксическом варианте болезни отмена статина ведет к исчезновению симптоматики, в то время как при аутоиммунном варианте миопатии необходимо применение иммуносупрессивных средств (табл. 1). Заболевание имеет три серологических подтипа: анти-HMGCR-антитела, анти-сигнализующие частицы антитела (анти-SRP), серонегативная АНСИМ [3, 4].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз миотоксической и аутоиммунной форм статин-индуцированной миопатии [5–7]

	Миотоксическая форма статин-индуцированной миопатии	Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия
Частота	7-29% принимающих статины	2 / миллион в год Часто
Миалгии. Слабость проксимальных мышц	Не доминирует в жалобах	Часто
КФК (ед/л)	Норма или повышено	Часто >1,0
Генетические факторы риска	Полиморфизм гена SLCO1B1	Ген HLA-DRB1 11: 01
Прогноз после прекращения приема	Миалгии исчезают при отмене статина	Дальнейшее развитие болезни
HMGCR-антитела	Отсутствуют	Присутствуют
Электромиограмма	Ирритация	Признаки фибрилляции
МР исследование мышц	Возможен отек. Режим: T1-гиперинтенсивность	Отек мышц
Биопсия мышц	Вариативная картина	Некроз, дегенерация и регенерация
Различия в тактике лечения	Отмена статинов	Отмена статинов, иммуносупрессия

Примечания: МР – магнитно-резонансное исследование; SLCO1B1 – ген, кодирующий полипептид-переносчик органических анионов, участвующий в транспорте статинов в гепатоциты; ген HLA-DRB1 относится к семейству генов, кодирующих строение человеческого лейкоцитарного антигена (HLA).

Клинические и биохимические особенности этой редкой патологии сближают данное заболевание с группой системных аутоиммунных воспалительных миопатий (АВМ), включающих дерматомиозит, полимиозит, миозит, ассоциированный с антисинтетазным синдромом, иммуноопосредованную некротизирующую миопатию и миозит с включениями [3, 6, 8, 9]. Все перечисленные подтипы заболевания имеют собственную, но близкую клиническую картину и различаются серологической и гистопатологической картиной, течением, прогнозом, степенью ассоциации с онкозаболеваниями, реакцией на терапию. Объединяет их в одну группу аутоиммунный компонент в патогенезе. Ранее эти заболевания, вероятно, относили к системным болезням соединительной ткани. В последнее время в этой группе сформировалось представление о самостоятельном значении АНСИМ. В настоящее время АНСИМ рассматривается как заболевание, механизмы которого лежат на стыке ревматологии, неврологии и кардиологии, близки к онкологии из-за частого обнаружения

неопластических проблем в этой группе больных. Прием статинов может выступить в качестве триггера аутоиммунной патологии [10, 11]. Терминология в классификации данных заболеваний еще не сформировалась окончательно. Предложено применять термин «аутоиммунная миопатия (миозит)», заменяющий «идиопатические воспалительные миопатии» [10]. В публикации 2010 года [12] были сформулированы особенности этой патологии и отличия АНСИМ от других нейромышечных заболеваний воспалительной природы. Эти особенности выражались в отсутствии улучшения состояния после прекращения терапии статинами, в эффективности иммуносупрессивной терапии, к которой приходилось прибегать при часто отмечаемых рецидивах после ее прекращения, что указывало на иммунный компонент в механизме патологии. Этим заболеванием отличается от другого более частого вида – миотоксической статин-индуцированной миопатии. Основное отличие в механизме статин-индуцированной миотоксической формы патологии и аутоиммунного варианта

индуцированной статинами миопатии заключается в последнем случае в образовании аутоантител к HMG-CoA-редуктазе – ключевому ферменту, участвующему в обмене холестерина. Образование антител к HMG-CoA-редуктазе не всегда связано с приемом статинов, но в большинстве случаев АНСИМ они определялись и служили триггерами патологического процесса [4, 11]. В тоже время у больных, имевших самостоятельно (без лечения) проходящие САМС, они определяются редко.

Так, подобные антитела не были обнаружены ни у одного из 1966 участников одного из подисследований ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [2]. В настоящее время идентифицировано несколько подгрупп миозит-ассоциированных антител [13]. Серологически при АНСИМ выделяют несколько вариантов: миопатию анти-HMG-CoA-редуктазы, анти-сигналраспознающую миопатию и серонегативную АНСИМ (табл. 2).

Таблица 2. Критерии аутоиммунной некротизирующей миопатии (ENMC, 2017)* [14]

Вариант аутоиммунной миопатии	Серологические критерии	Морфологические критерии (биопсия мышц) или МРИ	Клинические критерии
Анти-SRP миозит	Анти-SRP антитела	Не требуется для диагностики	Высокий уровень КФК
Анти-HMGRC миозит	Анти-HMGRC антитела	Не требуется для диагностики	Слабость проксимальных мышц рук и ног
Антителонегативная АНСИМ	Нет специфических для миозита антител	– Некроз волокон – Различные стадии некроза, миофагоцитоз, регенерация – Лимфоцитарные инфильтраты	

Примечания: * Индуцированная лекарствами или токсинами; подтипы миопатии исключены. SRP – сигналраспознающий миозит; КФК – креатинфосфокиназа; HMGRC – 3-гидрокси-3-метилглутарилл-коэнзим А редуктаза, МРИ – магнитно-резонансное исследование.

Клиническая картина при заболевании АНСИМ. Больные АНСИМ, как и при других вариантах индуцированных статинами миопатий, отмечают прогрессирующую слабость симметричных проксимальных мышц конечностей, голени и плеча, боли и значительно повышенный уровень креатинфосфокиназы – выше 5 значений верхней границы нормы (ВГН). Мышечная слабость иногда затрагивает мышцы грудной клетки и корпуса, может возникнуть дисфагия, одышка, потеря веса. На начальной стадии больной не может отвести руки в сторону, затруднен подъем по лестнице. При физикальном осмотре может наблюдаться уплотнение и болезненность мышц, их ригидность. Рефлексы и кожная чувствительность сохранены. Кожные симптомы, характерные для дерматомиозита, отсутствуют. Со стороны легких и сердечно-сосудистой системы статус определяется сопутствующими заболеваниями. Клиника АНСИМ на начальных стадиях своих проявлений может ошибочно рассматриваться как непереносимость статинов. В этой ситуации характерно, что замена одного статина другим не приносит облегчения больному. Ключевым клиническим признаком, позволяющим подозревать аутоиммунный вариант миопатии, является анализ течения заболевания: отмена липидснижающего препарата, в отличие

от миопатии вследствие токсичности статинов, не приводит к ремиссии болезни. Оборвать болезнь может применение иммуносупрессивной терапии. Процесс чаще имеет подострое течение, однако клиника может развиться даже спустя десять лет после начала терапии статинами. Окончательное оформление диагноза при этой аутоиммунной форме патологии базируется на положительных данных серологии и биопсии мышц, анализе течения болезни, подтверждении атрофии мышц с помощью магнитно-резонансного исследования, биопсии, возможно, ультрасонографии мышц. При биопсии наблюдается картина сочетания некроза и регенерации клеток с незначительным числом клеточных инфильтратов [4, 8].

Дифференциальный диагноз у больных с подобной клиникой следует проводить с системными коллагенозами – полимиозитом, дерматомиозитом, а также с антисинтетазным синдромом, миозитом с включением частиц, индуцированным лекарствами миозитом, паранеопластическим синдромом, другими видами миастении и АНСИМ. Лечение после подтверждения аутоиммунной природы заболевания заключается в отходе от терапии статинами и в применении иммунокоррекции на индивидуальной основе (кортикостероиды, иммуносупрессоры, в/в иммуноглобулин, ритуксимаб). Заболевание

является потенциально излечимым, но требует ранней агрессивной иммунотерапии. Терапия, ограничивающаяся только применением кортикостероидов, недостаточна, так как в этом случае наблюдаются частые рецидивы [15]. Необходимая длительность проведения иммуносупрессивной терапии может превышать [16].

Аутоиммунный вариант статин-индуцированной миопатии (АНСИМ) в последнее время нашел отражение в ряде опубликованных за последние 2-3 года клинических наблюдениях, которые обобщены в таблице 3. Все больные имели дислипидемию и получали до появления симптомов заболевания липидснижающую терапию статинами. В этих наблюдениях преобладали больные старше 50 лет, 6 из 7 – женщины. У всех отмечалась гиперлипидемия, которую лечили статинами: аторвастатин в 6 наблюдениях, одна больная до развития симптоматики получала симвастатин. Дозировка аторвастатина у 4 больных составляла 40 мг/сутки и больше, длительность предшествующей заболеванию терапии колебалась от полугода до 5 лет. О степени некротического поражения мышечной ткани судили по данным магнитно-резонансного исследования

или биопсии. В клиническом наблюдении №5 было установлено наличие воспалительного изменения миокарда, ранее не описанного при статин-индуцированной миопатии.

Заключение

Статин-индуцированные аутоиммунные некротизирующие миопатии – крайне редкие состояния; исходя из характера жалоб, с проблемами таких больных чаще встречаются неврологи и ревматологи. Однако осведомленность в этом вопросе врачей, наблюдающих больных на терапии статинами, безусловно важна.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Таблица 3. Обобщенные данные о пациентах из опубликованных в 2019–2021 годах клинических наблюдениях АНСИМ

№	Автор, год, ссылка	Пол и возраст больного	Предъявляемые жалобы и их давность	Коморбидность	Статин, длит-ть приема	Пик КФК (ед/Л)	Антитела к HMGCR	Морфология: биопсия или МРТ	Исход болезни, срок выздоровления
1	Irvine 2019 [17]	Ж/54	Слабость в ногах. 1 месяц	Диабет, АГ	А, 40 мг/с, 5 лет	11189	+ 109 ед	** отек мышц	3 месяца. Терапия снята
2	Abushrar 2020 [18]	Ж/73	Слабость мышц, дисфагия. 3 недели	Диабет, АГ	Симва неск. лет, Доза – НД	12000	+ >200 ед	*некрозы атрофия	Умерла от сепсиса в больнице
3	Gawey 2020 [19]	Ж/55	Нарастающая слабость мышц, поседение. 7 месяцев	АГ, перемежающаяся хромота	А, Доза НД 4 года	9259	++	НД	Рецидив через 6 недель
4	Paul 2021 [20]	Ж/43	Слабость в руках и ногах, боли. 4-5 месяцев	Диабет, мигрень	А, 40 мг/сут, 5 лет	8000	+ 7000 ед	** отек мышц	8 недель. Терапия снята
5	Aimal 2021 [21]	М/73	Одышка, боли и слабость рук и ног. Несколько месяцев	ИБС, ХБП, ИВР, ***	А, 80 мг/сут, 6 мес	29200	+ 59 ед	**отек мышц, картина миозита; миокардит	4 недели. Терапия продлена
6	Jayatilaka 2021 [22]	Ж/73	Одышка, боли в ногах	НД	А, 20 мг/сут, 1 год	12635	+ НД	** отек мышц, миозит (?)	Терапия продлена
7	Nemati 2021 [23]	Ж/56	Генерализованная слабость. 3 недели	АГ	А, 40 мг/сут, 3 года	17144	+ 458 ед	* некрозы	2 недели. Терапия продлена

Примечания: А – аторвастатин; АГ – артериальная гипертензия; ИВР – имплантация искусственного водителя ритма; Симва – симвастатин; ХБП – хроническая болезнь почек; НД – нет данных.

* морфология по данным биопсии; ** морфология по данным МРТ; *** в ходе обследования у больного был установлен диагноз миокардит.

Список литературы / References

1. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharm Ther.* 2014;96:470-476. doi: 10.1038/clpt.2014.121.
2. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):713-721. doi: 10.1002/art.30156.
3. Basarat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):72-78. doi: 10.1007/s11926-015-0548-6.
4. Day JA, Limaye V. Immune-mediated necrotizing myopathy: a critical review of current concepts. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:420-429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.002.
5. Tiniakou E. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:483-492. doi: 10.2147/TCRM.S197941.
6. Mobassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscular Diseases.* 2018;5:11-20. doi: 10.3233/JND-17028211.
7. Babu S, Li Y. Statin-Induced Autoimmune Myopathy. *J Neurological Sciences.* 2015;351:13-17. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.042.
8. Kurashige T. Anti-HMGCR myopathy: clinical and histopathological features, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33:554-562. doi: 10.1097/BOR.0000000000000832.
9. Mc Grath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeut.* 2018;15:976-994. doi: 10/s13311-018-00676-2.
10. Senecal J-L, Raynauld J-P, Troyanov Y. A New classification of Adult Autoimmune Myositis. *Amer Coll Rheumatol.* 2017;69(5):878-884. doi: 10.1002/art.40063.
11. Borges IBP, Silva MG, Misse RG, Shinjo SK. Lipid-Lowering agent triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int.* 2018;38:293-301. doi: 10.1007/s00296-017-3821-3.
12. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):185-190. doi: 10.1002/mus.21486. PMID: 19813188.
13. Ma X, Xu L, Li Y, Bu B. The Clinicopathological Distinction Between Seropositive and Seronegative Immune Necrotizing Myopathy in China. *Front Neurol.* 2021;12:670-784. doi: 10.3389/fneur.2021.6707845.
14. Pinal-Fernandes I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6.
15. Kassargian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mabler M, Milone M. Clinical features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):996-1003. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1207.
16. Ashton C, Junkestarff R, Bundell C, Hollingworth P, Needham P. Treatment and outcomes in necrotizing autoimmune myopathy: an Australian perspective. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):734-740. doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.013.
17. Irvine NJ. Anti-HMGCR Myopathy: A Rare and Serious Side Effects of Statins. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(5):785-788. doi: 10.3122/jabfm.2020.05.190450.
18. Abusharar SP, Moku P, Banks S, Khalid FM, Specht CS, Polimera HV. Immune mediated necrotizing myopathy: A rare complication of statin therapy. *Clin Pract.* 2020;10(2):1248. doi: 10.4081/cp.2020.1248.
19. Gaway B, Tannu M, Rim J, Sperling L, Henry TL. Statin-Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JACC Case Rep.* 2020;2(3):440-443. doi: 10.1016/j.jaccas.2019.12.019.
20. Paul M, Paul P, Dey D, Moazzem SW, Shamrin F. A Case of Statin-Associated Immune - Mediated Necrotizing Myopathy, Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin. *Cureus.* 2021;13(6):e16001. doi: 10.7759/cureus.16001.
21. Aimal M, Singh A, Kubba S, Hersbman M, Acharya T. Statin-Induced Triad of Autoimmune Myocarditis, Myositis, Transaminitis. *Case Rep Cardiol.* 2021;2021:6660362. doi: 10.1155/2021/6660362.
22. Jayatilaka S, Desai K, Rijal S, Zimmermann D. Statin-Induced Autoimmune Necrotizing Myopathy. *J Prim Care Community Health.* 2021 Jan-Dec;12:21501327211028714. doi: 10.1177/21501327211028714.
23. Nemati M, Srani M, Rudrangi R. Statin-Induced Autoimmune Myopathy. *Cureus.* 2021;13(2):e13576. doi: 10.7759/cureus.13576.