

## Рекомендации по лечению идиопатических воспалительных миопатий.

Е.Л. Насонов, О.А. Антелава по поручению группы экспертов АРР.

**Идиопатические воспалительные миопатии** — группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ); миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие более редкие заболевания [1-4]

М 33.1 –первичный идиопатический дерматомиозит

М 33.2 - первичный идиопатический полимиозит

М 33.6 - миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями

М 33.9 - полимиозит/дерматомиозит неуточненный.

### Основные цели фармакотерапии ПМ/ДМ

- достижение **полного клинического ответа** (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне терапии) или **ремиссии** (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне отмены терапии) (**уровень доказательности В**),
- снижение риска комарбидных инфекций ГК) (**уровень доказательности С**)
- выявление и своевременное лечение пациентов с наибольшим риском висцеральных осложнений (интерстициального поражения легких (ИПЛ))

**Поддержано рекомендациями АРР [1]**

*Комментарий.* Оценка эффективности терапии должна основываться на клинических (стандартизированные индексы мануального мышечного тестирования (ММТ), лабораторных показателях (динамика уровня «мышечных» ферментов: КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ), а также данных инструментального исследования (игольчатая электромиография). В случае наличия ИЗЛ – проведение КТ грудной клетки и функциональных легочных тестов в динамике.

**Поддержано рекомендациями International Myositis Assessment and Clinical Studies Group - (IMACS) [4-7]**

## Общие рекомендации

1. Лечение пациентов ПМ/ДМ должно проводиться врачами-ревматологами.
2. В случае наличия **ИПЛ** с синдромом фиброзирующего альвеолита (СФА) по типу Хаммана-Рича при антисинтеазном синдроме (АСС) – с привлечением пульмонологов и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (**уровень доказательности В**)
3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут спровоцировать **обострение болезни**: отказаться от пребывания на солнце, от курения, от контактов и инфекционными больными, избегать физических и психо-эмоциональных перегрузок.
4. Следует рекомендовать пациентам исключить факторы, **повышающие риск развития побочных эффектов терапии ГК**: не употреблять сладкие продукты, включая мед и сладкие фрукты, повышающие риск развития стероидного сахарного диабета, также, исключение острой пищи, применение гастропротекторов с целью предотвращения язвенных осложнений (**уровень доказательности С**)
5. Все пациенты нуждаются в **активной профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза**. Подбор антиостеопоретической терапии зависит от результатов денситометрического исследования и оценки дополнительных факторов риска остеопороза (менопауза, эндокринные заболевания). В зависимости от исходных данных минеральной плотности костной ткани назначаются препараты кальция в сочетании с витамином Д, или эти же препараты в сочетании с бисфосфонатами.
6. У пациентов ПМ/ДМ следует **избегать внутримышечных инъекций**, проведение которых, затрагивая мышечную ткань, может способствовать как формированию постинъекционных кальцинатов, так быть причиной ложноположительных результатов уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Поддержано рекомендациями АРР [1] и IMACS [4-7]

**Основное место в лечении ПМ/ДМ занимают глюкокортикоиды (ГК)  
и иммуносупрессивные препараты.**

**Ведущая роль в лечении ПМ/ДМ отводится ГК [1-3, 8- 12].**

**Основные принципы лечения ГК:**

- **Раннее начало** терапии (в течение первых 3-х месяцев от начала симптомов) ассоциируется с благоприятным прогнозом.
- **Адекватная инициальная доза**: в зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут.

- **Ежедневный** прием ГК.
- Суточную дозу ГК в начале лечения следует делить на 3 приема (оценивая ее переносимость), однако в течение первой половины дня; затем перевести пациента на прием полной дозы **ГК в утренние часы**.

**Комментарии:** - в случае «плохой» переносимости одномоментного приема полной дозы ГК (например, резкое повышение АД) возможно ее разделение на несколько приемов, которые должны проводиться, в среднем, до 12 часов дня.

- **Оценка эффективности** терапии проводится через 2-4 недели от начала терапии ГК. Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы.
- В случае **отсутствия положительной динамики** - увеличить дозу ГК до 1,5 мг/кг/сут.

**Примечание:** при ПМ/ДМ положительная динамика: нарастание и восстановление мышечной силы, нормализация лабораторных показателей развивается медленнее, чем при других ревматических заболеваниях.

**Комментарии:** - отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует повторного проведения дифференциального диагноза с фенотипически схожими нозологиями, включающими в клинической картине миопатический синдромам, в т.ч., пересмотра морфологического материала [10-12].

- **Длительность инициальной дозы ГК** составляет, в среднем, 2,5-3 месяца.
- **Снижение дозы ГК** начинается при нормализации уровня КФК в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при и-ЭМГ, нарастании мышечной силы, объема движений и проводится под строгим клинико-лабораторным контролем. Доза ГК постепенно снижается по ¼ дозы от исходной в месяц, в среднем, по ½ - ¼ таблетки в 5-7-10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности болезни. Чем ниже доза ГК, тем медленнее ее снижение.
- **Поддерживающая доза ГК** индивидуальна: 5-10, реже 15 мг/сутки и зависит от клинико-иммунологического подтипа болезни, возраста больного. При ЮДМ известны случаи клинико-лабораторной ремиссии на фоне длительной отмены терапии. Полная отмена ГК у взрослых пациентов, как правило, ведет к обострению болезни, даже если они несколько лет находились в состоянии полного клинического ответа.

**Поддержано рекомендациями APP [1] и IMACS [4-6,10,11]**

**Пульс-терапия ГК** у взрослых пациентов **не является** основополагающей при ПМ/ДМ и не служит поводом для применения меньших (не адекватных) доз ГК назначаемых внутрь, как в острый период болезни, так и при ее обострении.

Показания к проведению пульс-терапии ГК, представлены ниже, в разделе, посвященном лечению синдромов, сопутствующих ПМ/ДМ.

**Потенциальные показания к подключению иммуносупрессивной терапии [9-16]:**

- Принадлежность больных к клинико-иммунологическим подтипам ПМ/ДМ, особенностью которых является заведомо «плохой ответ» на терапию ГК: АСС с фиброзирующим альвеолитом, у пациентов антител к SRP
- Язвенно-некротический васкулит
- Обострение заболевания при снижении дозы ГК
- Развитие стероидрезистентности у больных, ранее получавших неадекватно малые дозы ГК
- Неэффективность ГК в течение 3-х месяцев
- Тяжелые побочные эффекты ГК, лимитирующие назначение адекватной дозы ГК (неконтролируемые сахарный диабет или артериальная гипертензия, острая язва желудка, множественные остеопоретические переломы)

**Поддержано рекомендациями APP [1] и IMACS [4-6,10,11] (Уровень доказательности A/B)**

**Рекомендации по применению иммуносупрессивных и биологических препаратов**

сгруппированы ниже соответственно наиболее тяжелым синдромам по органам и системам с учетом международного опыта и в соответствии с версией APP [1] и IMACS [4-7, 10]

**Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) с синдромом фиброзирующего альвеолита (СФА) при АСС [17-21]**

1. Наиболее тяжелым и недостаточно контролируемым монотерапией ГК при ПМ/ДМ синдромом является АСС, маркеруемый выявлением миозит-специфических антисинтетазных антител (анти Jo-1, анти PL-7, анти PL-12 и др.) в сыворотке крови. Плохой прогноз определяется вовлечением в патологический процесс легочной ткани - ИПЛ с развитием фиброзирующего альвеолита.
2. **Объем терапии и выбор препарата** (в сочетании с ГК) определяется **тяжестью ИПЛ** (по данным КТ и функциональных легочных тестов – форсированной жизнен-

ной емкости легких (ЖЕЛ), диффузионная способность легких (DLCO) и с учетом **анамнеза** (ранее применяемые иммуносупрессивные препараты).

3. Основное место в лечении ИПЛ занимает **циклофосфамид (ЦФ)**, назначаемый внутривенно в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> -750 мг/м<sup>2</sup> мг в месяц в сочетании с ГК (**уровень доказательности А**).

**Комментарии:** необходим контроль уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. При уменьшении числа лейкоцитов менее  $2,5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов – менее  $100 \times 10^9$ /л и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности. Для профилактики геморрагического цистита (может развиться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) перед терапией ЦФ и в течение 72 часов после его применения рекомендован обильный питьевой режим (до 3-х литров в сутки) и применение средств, подщелачивающих мочу. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается (**уровень доказательности В**).

4. Длительность ЦФ должна быть не менее 6 месяцев (**уровень доказательности С**)
5. Контроль эффективности ЦФ осуществляется по динамической оценке (1 раз в 6 месяцев) форсированной ЖЕЛ, показателей DLCO (**уровень доказательности А**), а также данных КТ легких.
6. При агрессивном течении СФА при выраженном снижении ЖЕЛ и DLCO, а также, в случае неэффективности ранее применяемой терапии ЦФ, целесообразно применение ритуксимаба [22, 23].
7. Применение мофетила микофенолата (ММФ) рассматривается в качестве терапии «второго» ряда при ИПЛ в случае невозможности применения ЦФ или РТМ [25]

## Дисфагия

1. Нарушение глотания (дисфагия) является фактором риска аспирационной пневмонии, течение и терапия которой осложняется иммуноскомпроментированностью пациентов, связанной с терапией высокими дозами ГК и цитостатиков [12].
2. Рекомендовано проведение пульс-терапии ГК (метипред 1000мг) N 3 в сочетании с пероральным приемом ГК в адекватной дозе.

3. Тяжелая дисфагия является потенциальным показанием для применения внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) [26].

**Комментарии:** - наличие дисфагии у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска (уровень доказательности С).

### **Язвенно-некротический васкулит**

Наличие язвенно-некротического васкулита является показанием для проведения пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 600-800-1000 мг в месяц в сочетании метилпреднизолоном 500-1000мг.

### **Кожный синдром**

Кожный синдром при ДМ в сочетании с проксимальной мышечной слабостью отражает активность болезни и, как правило, контролируется ГК в адекватных дозах в острый период болезни.

При **резистентном кожном синдроме**, сохраняющемся на фоне восстановления мышечной силы, рекомендуется применение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин по 200–400 мг/сут), топических стероидов [14, 25, 27-30].

**Комментарии:** - наличие резистентного кожного синдрома и/или язвенно-некротического васкулита у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска. (уровень доказательности С).

### **Лихорадка или субфебрилитет**

1. Встречается редко, главным образом при АСС с острым началом болезни.
2. Контролируется ГК и не требует дополнительной терапии.

(уровень доказательности В).

**Комментарии:** - при появлении субфебрилитета (или лихорадки) у пациентов на фоне лечения ГК в период клинико-лабораторной положительной динамики – исключение присоединения сопутствующей инфекции.

- необходимо учитывать атипизм течения инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии [31].

### **Поражение суставов**

1. Наличие артрита при ПМ/ДМ может присутствовать в начале болезни. Артриты входят в состав симптомокомплекса АСС, хорошо контролируются ГК и не требуют дополнительного лечения [20].

2. Сгибательные контрактуры, как правило, локтевых, реже коленных суставов, развиваются в острый период ПМ/ДМ и обусловлены воспалительным поражением мышечной ткани, а не непосредственным поражением суставов. Дополнительного медикаментозного лечения не требуется.

*(уровень доказательности С).*

### **Кальциноз мягких тканей [32-34]**

1. Кальциноз мягких тканей наиболее часто присутствует (и более агрессивен) при ЮДМ
2. Появление множественных кальцинатов, как правило, сопутствует острому течению ПМ/ДМ. Кальцинаты сохраняются на фоне снижения активности болезни, даже при достижении клинико-лабораторной ремиссии и наиболее выражены при ЮДМ.
3. При ЮДМ, с целью снижения риска развития кальциноза и его распространенности применяется пульс-терапия ГК в дозе 1-2 мг/кг/сут.
4. Хирургическое лечение малоэффективно, поскольку повышает риск присоединения вторичной инфекции и может спровоцировать появление новых кальцинатов.
5. В качестве медикаментозной терапии применяют бисфосфонаты (ксидифон, фосамакс, фосаванс и др.), однако полного контроля над процессом гетеротопического кальцийобразования не достигается.
6. Для лечения кальциноза применяется, также динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ ), образующей комплексные соединения с различными катионами, в т.ч.с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и способствует выделению их с мочой [35].
7. Имеются данные об эффективном предотвращении прогрессирования кальциноза при применении внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) в течение 2 дней каждый месяц в сочетании с метилпреднизолоном [34].

*(уровень доказательности С).*

### **Традиционные иммуносупрессивные препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ [10-15]**

1. **Метотрексат** по 7,5–25 мг/нед внутрь или внутривенно (при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема препарата, особенно в высоких дозах).
2. **Азатиоприн** по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут)

3. **Циклоспорин А (Сандиммун)** по 2,5–5,0 мг/кг/сутки назначают пациентам с резистентными к ГК формами заболевания, в т.ч. при хроническом течении болезни, связанной с неадекватно малой инициальной дозой ГК [36,37] (**уровень доказательности С**).

4. **Микофенолата мофетил (ММФ)**. Имеются данные об эффективности ММФ при ИПЛ и резистентном кожном синдроме [38,39]. Прием начинают с дозы 1000 мг/сут (в 2 приема), постепенно титруя дозу до 2000 мг/сут под контролем показателей общего и биохимического анализов крови (**уровень доказательности С**).

**Примечание. Общие принципы лечения иммуносупрессивными препаратами:**

- *титрование дозы: назначение с небольшой дозы и постепенное ее повышение под контролем переносимости.*

- *контроль переносимости: оценка уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, активности АСТ, АЛТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов – менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности.*

- *при присоединении интеркуррентной инфекции, в т.ч. герпетической – временная отмена иммуносупрессивных препаратов до исчезновения ее признаков.*

5. Применение **внутривенного иммуноглобулина (ВИГ)** 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев является эффективным методом лечения ПМ/ДМ (особенно ЮДМ), резистентного к стандартной терапии. Положительный клиничко-лабораторный эффект, подтвержденный морфологически, доказан М.С. Dalakas в 1993 г. Потенциальным показанием для ВИГ является тяжелая дисфагия. Недостатком является кратковременность эффекта, требующая проведения повторных инфузий [10, 26, 40-43].

**(уровень доказательности В)**

**Плазмаферез** следует использовать главным образом у больных с тяжёлым, резистентным к другим методам лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГК и цитотоксическими препаратами.

**Новые направления терапии ПМ/ДМ. Биологические препараты.**

В настоящее время активно изучается роль и место биологической терапии в терапии ПМ/ДМ.

- 1 Применение в терапии ПМ/ДМ **ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  TNF- $\alpha$  (инфликсимаба)** не принесло желаемых результатов: поскольку он не способен контролировать активность болезни, в том числе ИПЛ, а также, увеличивают риск оппортунистических инфекций [10, 44].

- 2 Имеются данные об успешном применении этанерцепта в качестве стероидсберегающей терапии [17, 45, 46].

**Данные систематических обзоров РКИ [15,17]**

**(Уровень доказательности С)**

- 3 Применение блокаторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов (**абатацепта**) в сочетании с тиосульфатом натрия при ЮДМ с язвенно-некротическим васкулитом и прогрессирующим кальцинозом оказало положительный эффект в виде нарастания мышечной силы, восстановления целостности кожных покровов, снижения прогрессирования кальциноза, что позволило снизить поддерживающую дозу ГК [43].

**Данные систематических обзоров РКИ [15,17] (Уровень доказательности С)**

- 4 Особое место среди биологических препаратов, на сегодняшний день, применяемых при ПМ/ДМ, занимает использование анти В-клеточной терапии. Накоплен положительный опыт по применению **ритуксимаба (РТМ)** у пациентов с тяжелым мышечным поражением и при АСС с СФА, резистентных к ГК и применяемой ранее традиционной цитостатической терапии [22-24,47-49]. **(Уровень доказательности В)**

***Комментарии:** - Практически все авторы описывают высокую эффективность РТМ при ПМ/ДМ. Так, на фоне терапии РТМ (в сочетании с ГК) наблюдается положительная клинико-лабораторная динамика (уменьшение выраженности кожного синдрома, нарастание мышечной силы) [47-49].*

*- В случае применения РТМ при АСС с СФА, позитивный эффект наблюдался более, чем у 70% больных в виде увеличения показателей функции внешнего дыхания: увеличения показателей ЖЕЛ и DLCO, а также уменьшения инфильтратов по КТ грудной клетки.*

*- Максимальный эффект развивался через 12 недель после первой инфузии и коррелировал со снижением CD 20 + В клеток [22, 24,48].*

**Ведение пациентов ПМ/ДМ с хроническим течением болезни, связанным с неадекватно малой инициальной дозой ГК [43,50]**

1. Сложность ведения таких пациентов обусловлена развитием поствоспалительной фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани (при назначении не адекватной инициальной дозы ГК). В этом случае отсутствует (или минимален) воспалительный компонент (миозит), являющийся субстратом для проведения противовоспалительной терапии ГК.

2. Клинически - сохраняется проксимальная мышечная слабость, однако показатели активности болезни (уровень КФК, данные и-ЭМГ, биоптата мышечной ткани) не свидетельствуют в пользу текущего воспалительного процесса.
3. Присутствие фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани подтверждается при МРТ исследовании проксимальных отделов конечностей.
4. Повышение дозы ГК целесообразно при наличии, хотя бы минимальных, признаков воспаления мышечной ткани.
5. Хроническое течение болезни, связанное с неадекватно малой инициальной дозой ГК является потенциальным показанием для подключения иммуносупрессивной терапии (Циклоспорин А, ММФ, метотрексат, азатиоприн) .

### Реабилитационные мероприятия [1,10,17]

- Проводятся в зависимости от стадии заболевания
- В острую фазу **противопоказаны ЛФК и физические нагрузки, проводимые пациентами «через силу»**; допускаются только пассивные упражнения
- В стадию выздоровления - изометрические, а затем изотонические упражнения
- В хронической стадии - анаэробные упражнения

### Литература

1. Клинические рекомендации. Под редакцией Насонова Е.Л. М. ГЭОТАР - Медиа 2010
2. Dalakas, MC, Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362:971.
3. Bohan A., Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N. Engl. J. Med., 1975; 292, 403-407.
4. Isenberg D.A., Allen E., Farewell V., et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. Rheumatology (Oxford), 2004, 43, 1, 49-54.
5. Miller F.W., Rider LG, Chung YL, et al. International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group, Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology (Oxford), 2001, 40, 11, 1262-1273.
6. Lovell D.J., Lindsley C.B., Rennebohm R.M., et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Arthritis Rheum. 1999 42, 10, 2213-2219.
7. Антелава О.А. Оценка мышечной силы у больных идиопатическими воспалительными миопатиями. «Рекомендации по оценке активности, функционального состояния и качества жизни больных ревматическими заболеваниями». Ассоциация ревматологов России. Москва 2007, с 55-60.
8. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev. 2011 Nov;11(1):6-13. Epub 2011 Jun 28.

9. Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71 Suppl 2:i82-5.
10. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep 5. [Epub ahead of print]
11. Насонов Е.Л. Воспалительные заболевания мышц. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. 195-202. Москва. Литера. 2003.
12. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2011 Nov;11(1):6-13. Epub 2011 Jun 28.
13. Joffe, MM, Love, LA, Leff, RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94:379.
14. Антелава О.А., Соловьев С.К., Хитров А.Н, Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий (Обзор литературы). *Русский медицинский журнал* 2006, 14, 8 (260), 627-629.
15. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003643.
16. Brouwer, R, Hengstman, GJ, Vree Egberts, W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:116.
17. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD 003643.
18. Mozaffar, T, Pestronk, A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:472.
19. Bajocchi G, Piro R, Lombardini C, Cavazza A, Facciolongo N. Acute respiratory distress syndrome: an undercover antisynthetase syndrome: a case report and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):424-8. Epub 2012 Jun 26.
20. О. А. Антелава, И. Б. Бондаренко, Е. Л. Насонов. Фиброзирующий альвеолит как дебют полимиозита с тяжелым антисинтетазным синдромом. *Consilium medicum*, 2009, N 3, 81-83.
21. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Dankó K, Vencovsky J, Fisher B, Charles P, Dastmalchi M, Lundberg IE. Anti-PL-7 (Anti-Threonyl-tRNA Synthetase) Antisynthetase Syndrome: Clinical Manifestations in a Series of Patients From a European Multicenter Study (EUMYONET) and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jul;91(4):206-211.
22. Vandenbroucke E., Grutters J. C., Altenburg J., Boersma W. G. Bosch., et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Received: 27 October 2008, Accepted: 5.
23. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. *Neth J Med*. 2011 Oct;69(10):410-21.
24. Brulhart L, Waldburger J.M, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2006, 65, 974-975. Sem M., Molberg O., M. B. Lund, J. T. Gran. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome—a retrospective case series. *Rheumatology Advance Access published June 16, 2009. Rheumatology* 2009; 1 of 4.
25. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Место микофенолат мофетила при идиопатических воспалительных миопатиях. *Научно-практическая ревматология* 2006,3,38-41.
26. Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Dalakas M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. The effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):397-401. Epub 2012 Jun 26.
27. Euwer, RL, Sontheimer, RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:959.
28. Foulke G, Baccon J, Marks JG, Clarke JT. Antimalarial myopathy in amyopathic dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2012 Sep 1;148(9):1100-1.

29. Woo, TY, Callen, JP, Voorhees, JJ, et al. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:592.
30. Gelber, AC, Nousari, HC, Wigley, FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27:1542
31. Антелава О.А., Любимова Е.Г., Пальшина С.Г., Сажина Е.Г., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Развитие вторичной инфекции у пациентов с полимиозитом/дерматомиозитом. *Научно-практическая ревматология*, 2009, 3, 102-105.
32. Clemente G, Piotto DG, Barbosa C, Peracchi OA, Len CA, Hilário MO, Terreri MT. High frequency of calcinosis in juvenile dermatomyositis: a risk factor study. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Aug;52(4):549-553.
33. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther*. 2012 Mar-Apr;25(2):195-206. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01492.x.
34. Shahani L Refractory calcinosis in a patient with dermatomyositis: response to intravenous immune globulin. *BMJ Case Rep*. 2012 Aug 18;2012. pii: bcr2012006629. doi: 10.1136/bcr-2012-006629.
35. Исаева Л.А., Жвания М.А. Дерматомиозит у детей. Москва. «Медицина». 1978, 214.
36. Grau, JM, Herrero, C, Casademont, J, et al. Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21:381.
37. Qushmaq, KA, Chalmers, A, Esdaile, JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000; 27:2855.
38. Tausche A.K., Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatol.*, 2001,202,341–343.
39. Schneider C., Gold R., Schafers M., et al. Mycophenolat mofetil in the therapy of polymyositis associated with polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve*, 2002, 25,286-288.
40. Dalakas, MC, Illa I, Dambrosia, JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329:1993
41. Cherin, P, Pelletier, S, Teixeira, A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:467.
42. Marie, I, Hachulla, E, Levesque, H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999; 26:2706.
43. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012 Mar; 160 (3):520-2. Epub 2012 Jan 13.
44. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H. et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1670-7. Epub 2008 Feb 13.
45. Alexanderson H, Lundberg IE. Disease-specific quality indicators, outcome measures and guidelines in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6 Suppl 47):153-8.
46. Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2011 Sep;70(3):427-36. doi: 10.1002/ana.22477. Epub 2011 Jun 17.
47. Levine T. D. Rituximab in the Treatment of Dermatomyositis. An Open-Label Pilot Study. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005, 52, 2, 601–607.
48. Sánchez-Fernández SA, Carrasco Fernández JA, Rojas Vargas LM. Efficacy of rituximab in dermatomyositis and polymyositis refractory to conventional therapy. [Article in English, Spanish] *Reumatol Clin*. 2012 Jul 5. [Epub ahead of print]
49. Fernandez R.R., Rubio C.J., Sanchez D.C. et al. Rituximab in the treatment of Dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol* 2009, 27, 1015-1022.

50. Villalba, L, Hicks, JE, Adams, EM, et al. Treatment of refractory myositis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:392.