

# Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома

О.А. Антелав<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра ревматологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. акад. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Наиболее тяжелым подтипом полимиозита и дерматомиозита (ПМ/ДМ) является антисинтетазный синдром (АСС), ассоциированный с наличием специфических иммунологических маркеров в сыворотке крови – антисинтетазных антител (анти-Jo1, анти-PL7, анти-PL12 и др.). АСС имеет определенные фенотипические особенности, отличающие его от группы ПМ/ДМ в целом. Наибольшее клиническое значение придается интерстициальному поражению легких, определяющему терапевтическую тактику и прогноз. Кроме того, течение болезни у некоторых пациентов с АСС отличается не только от такового при ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы с АСС, что свидетельствует о клинической неоднородности последнего и имеет как научный, так и практический интерес.

**Ключевые слова:** полимиозит, дерматомиозит, болезнь-модифицирующие препараты, антисинтетазные антитела.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Антелав [antelavao@mail.ru](mailto:antelavao@mail.ru)

Для ссылки: Антелав ОА, Насонов ЕЛ. Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома. Современная ревматология. 2013;(3):41–6.

[Antelava OA, Nasonov EL. The phenotypic features and clinical heterogeneity of antisynthetase syndrome. Modern Rheumatology. 2013;(3):41–6.]

## The phenotypic features and clinical heterogeneity of antisynthetase syndrome

O.A. Antelava<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Antisynthetase syndrome (ASS) associated with the presence of serum specific immunological markers, such as antisynthetase antibodies (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, etc.) is the most severe subtype of polymyositis and dermatomyositis (PM/DM). ASS has certain phenotypic features that differentiate it from the PM/DM group as a whole. The greatest clinical importance is attached to the interstitial lung lesion that determines therapeutic tactics and prognosis. In some patients with ASS, the course of the disease also differs not only from that in PM/DM as a whole, but also directly within a subgroup with ASS, which suggests the clinical heterogeneity of the latter and is of scientific and practical interest.

**Key words:** polymyositis, dermatomyositis, disease-modifying drugs, antisynthetase antibodies.

**Contact:** Olga Alekseyevna Antelava [antelavao@mail.ru](mailto:antelavao@mail.ru)

**Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)** представляют собой гетерогенную группу приобретенных мышечных заболеваний, характеризующихся поражением скелетной мускулатуры. Основными представителями этой группы являются **полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями** [1–5].

Ведущие проявления ПМ/ДМ – поражение скелетной мускулатуры, связанное с аутоиммунным воспалением и приводящее к некрозу мышечной ткани, а также характерный кожный синдром (при ДМ). Прогрессирование болезни при отсутствии лечения приводит к обездвиженности, поражению мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода – к дисфонии и дисфагии. Слабость дыхательных мышц способствует гиповентиляции (5% случаев ПМ/ДМ), формированию ателектазов, повышая риск и осложняя течение пневмонии, у 17% больных на фоне дисфагии развивается аспирационная пневмония.

Лабораторно-инструментальные показатели мышечно-го повреждения – высокий уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) и характерные для воспалительной миопатии изменения при электромиографическом (ЭМГ) исследовании игольчатыми электродами.

Основу лечения ПМ/ДМ составляют глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с болезнь-модифицирующими препаратами (БМП), спектр которых постоянно расширяется благодаря внедрению новых технологий [3–6]. Тем не менее у некоторых пациентов, имеющих один из клинико-иммунологических подтипов ПМ/ДМ – антисинтетазный синдром (АСС), наблюдается определенная резистентность к терапии.

**Эпидемиология АСС.** Если общая заболеваемость ИВМ колеблется от 6 до 10 на 100 тыс. населения (1,27), то частота анти-Jo1-позитивных пациентов составляет 1,2–2,5, в среднем – 1,5 случая на 100 тыс. населения [4]. Средний возраст пациентов, страдающих АСС, – 50 лет (22–74 года) [7, 8]. Соотношение количества женщин и мужчин, по данным разных исследований, варьирует от 2:1 до 13:1 [9]. Более тяжелое течение АСС и интерстициального поражения легких (ИПЛ) отмечается в афроамериканской популяции [8].

Позитивность по анти-Jo1-антителам более характерна для пациентов с ПМ, чем с ДМ, или с «перекрестными синдромами» (57% против 28%) [9].

Установлено, что у 91% больных, позитивных по анти-Jo1-антителам, выявляется HLA-DR3 и у 80% – HLA-DQ2 [4, 10, 11].

Таблица 1. Диагностические критерии классического ПМ/ДМ и АСС

Классический ПМ/ДМ	АСС
<p>А. Bohan, J.V. Peter, 1975 [1, 2]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Специфическое поражение скелетной мускулатуры: симметричная проксимальная слабость мышц плечевого и тазового пояса, нарастающая в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев</li> <li>2. Характерные кожные изменения</li> <li>3. Игольчатая ЭМГ (уменьшение длительности и амплитуды потенциалов, спонтанная активность)</li> <li>4. Гистологические изменения (некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон)</li> <li>5. Повышение уровня мышечных ферментов: КФК, миоглобина, альдолазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ</li> </ol>	<p>J. Solomon и соавт., 2011 [4]</p> <p><b>Большие критерии:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ИПЛ (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств)</li> <li>2. ПМ или ДМ, согласно критериям А. Bohan и J.V. Peter [1, 2]</li> </ol> <p><b>Малые критерии:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Артриты</li> <li>2. Феномен Рейно</li> <li>3. «Рука механика»</li> </ol>

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

**История описания АСС.** Об ассоциации ПМ/ДМ с экстрамускулярными проявлениями известно с 50-х годов прошлого века, однако до 1990 г. четкое выделение подтипов ПМ/ДМ как синдрома не существовало [10]. Только в 1990 г. С. Marguerie и соавт. [7] описали 29 пациентов с ПМ/ДМ, имеющих дополнительные клинические признаки (феномен Рейно, артриты, ИПЛ, одышку, лихорадку), у которых были выявлены антисинтетазные антитела: анти-Jo1, анти-PL7 или анти-PL12).

Аутоантитела обнаруживают в сыворотке 50% пациентов с ПМ/ДМ.

Присутствие миозит-ассоциированных антител наблюдается не только при ПМ/ДМ, но и при других ревматических заболеваниях. К ним относятся антинуклеарные антитела (АНА), анти-SSA/Ro-антитела и анти-U1-рибонуклеопротеидные (анти-U1-RNP) антитела, которые при ПМ/ДМ обнаруживаются у 52, 12 и 11% пациентов соответственно [10]. Anti-PM/Scl-антитела определяются примерно у 8% пациентов с заболеванием, имеющим фенотипические черты ПМ и системной склеродермии [12, 13].

Термин «миозит-специфические антитела» отражает их сущность – специфичность. Они маркируют определенные клинические фенотипы внутри ПМ/ДМ. Так, анти-Mi2-антитела обнаруживаются у 4–14% больных, связаны с диффузными кожными изменениями и хорошей стероидреспонсивностью [12, 14, 15]. Anti-SRP-аутоантитела определяются у 4% пациентов, ассоциированы с тяжелым миозитом, возможным вовлечением сердца, удовлетворительным инициальным ответом на ГК, но с последующей стероидрезистентностью и плохим прогнозом [15–19].

Позитивность по антисинтетазным антителам (anti-aminoacyl-tRNA synthetases), действующим преимущественно против цитоплазматических ферментов, катализирующих образование аминоксил-тРНК из аминокислот и родственных т-РНК, сопряжена с симптомокомплексом, получившим название «антисинтетазный синдром», который, помимо миозита, включает острое начало, лихорадку (35%), симметричный ревматоидоподобный неэрозивный артрит (75%), феномен Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика» и ИПЛ [17–22].

На сегодняшний день известны следующие антисинтетазные антитела: анти-Jo1-антитела, анти-PL7, анти-PL12, анти-KS, анти-OJ, анти-EJ, анти-Zo, антитела к тирозил-тРНК-синтетазе и др. [4]. Наиболее изучены анти-Jo1-антитела, составляющие до 75 % от всех антисинтетазных антител.

В 2011 г. J. Solomon и соавт. [4] предложили предварительные критерии АСС, учитывающие наличие антисинтетазных антител в сочетании с 2 или 1 большим и 2 малыми критериями (табл. 1).

Как упоминалось выше, АСС имеет определенные фенотипические особенности, отличающие его от группы ПМ/ДМ в целом. Если классический дебют ПМ/ДМ характеризуется прогрессирующим нарастанием мышечной слабости или кожным синдромом, то при АСС в начале болезни могут наблюдаться лихорадка, артриты/артралгии или нарастающая одышка.

Примечательно, что мышечное поражение может быть более «мягким» и следовать за другими клиническими проявлениями. Когда объем движений страдает минимально (рис. 1), необходим тщательный целенаправленный осмотр, поскольку сам пациент может не обращать на это внимание, связывая слабость с общей усталостью, а наличие «руки механика» и эритемы Готтрона (рис. 2) – с работой, например, с химикатами, «плохими» стиральными порошками и т. д. В таком случае клинические проявления определяются при тестировании и внимательном анализе лабораторной картины и анамнеза.

Согласно данным литературы, мышечная слабость предшествует развитию ИПЛ только у 12–31% пациентов с АСС, тогда как ИПЛ предшествует развитию миозита у 37–56%; одновременное развитие миозита и ИПЛ наблюдается примерно у 50% пациентов. Замечено, что у больных с АСС с сохранной мышечной силой чаще развивается быстропрогрессирующая интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) [23, 24], в таких случаях говорят об «амиопатическом» варианте («amyopathic») АСС, возможно, наиболее неблагоприятном прогностически [4].

По данным Т. Mozaffar и А. Pestronk [25], наблюдаются и гистологические отличия мышечных биоптатов. Так, если для пациентов без АСС характерны преимущественно эндомизиальные и периваскулярные очаги воспаления, то у анти-Jo1-положительных пациентов воспалительные макрофагальные инфильтраты преобладают в перимизиальной соединительной ткани и признаки васкулита встречаются значительно реже.

Поражение дыхательной системы, впервые описанное в 1950 г. как наиболее тяжелое экстрамускулярное проявление ПМ/ДМ, определяет прогноз болезни и является одной из основных причин заболеваемости и смертности. ИПЛ может прогрессировать от медленно развивающегося легочного фиброза (с постепенным развитием дыхательной недостаточности) до острого фиброзирующего альвеолита (рис. 3) [17–22, 26, 27].

**Клиническая картина ИПЛ при АСС.**

Симптомы представлены в основном одышкой и непродуктивным кашлем. Характерным аускультативным признаком является конечно-инспираторная крепитация в заднебазальных отделах, которая при прогрессировании болезни может захватывать все большую поверхность легких и прослушиваться в течение всей фазы вдоха [21].

ИПЛ относится к рестриктивным легочным заболеваниям. Функциональные легочные тесты демонстрируют снижение легочного compliance и статических легочных объемов: общей емкости легких (TLC), функциональной остаточной емкости (FRC) и остаточного объема (RV). Одним из ранних признаков ИПЛ является снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO), которое наиболее тесно связано с клиническими симптомами и протяженностью патологического процесса по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Выраженное снижение DLCO ( $\leq 50\%$ ) может быть ассоциировано с развитием легочной гипертензии [4, 21].

К характерным признакам при КТВР грудной клетки относятся нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, фокальные очаги снижения прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», утолщение бронхиальных стенок. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах [21, 28].

КТВР-признаки отражают морфологическую картину: ретикулярный паттерн соответствует фиброзу, а симптом «матового стекла» – клеточной инфильтрации, в последнем случае наблюдаются лучшая стероидреспонсивность и более благоприятный прогноз [21].

Морфологическая картина при ИПЛ в основном соответствует неспецифической интерстициальной пневмонии (nonspecific interstitial pneumonia – NSIP) с областями консолидации или без них и обычной интерстициальной пневмонии (usual interstitial pneumonia – UIP) с нарушением архитектоники легочной ткани, фиброзом, формированием сотовых изменений. Зоны сотовой дегенерации представлены грубой соединительной тканью [4, 21, 24, 29]. Другие морфологические типы, такие как организирующаяся пневмония и диффузное альвеолярное повреждение, наблюдаются менее чем у 20% пациентов [7, 23, 24, 30].

Характерными находками при бронхоальвеолярном лаваже являются лимфоциты преимущественно CD8-положительных клеток [4, 7, 23, 24, 30].

По мере углубления знаний об АСС, расширения его диагностических возможностей выделяются клинические особенности не только этой группы пациентов по сравнению с популяцией больных ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы АСС.

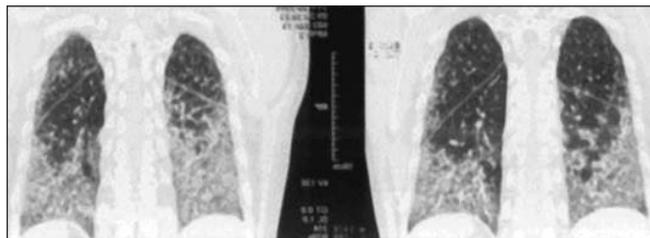
В последние годы отмечается, что течение болезни у некоторых пациентов с АСС отличается не только от наблюдае-



**Рис. 1.** Маловыраженная слабость проксимальных мышц плеча (а), *m. gluteus medius* (б), *m. quadriceps femoris* (в)



**Рис. 2.** Эритема Готтрона



**Рис. 3.** ИПЛ

мого при ПМ/ДМ в целом, но и непосредственно внутри подгруппы АСС. Выделена подгруппа больных с тяжелым ИПЛ, серонегативным по Jol-антителам. Исходя из этого можно обсуждать так называемый анти-Jol-негативный синдром, подразумевая, что эти пациенты могут быть положительными по

## О Б З О Р

Таблица 2. Фенотипические подтипы некоторых антисинтеазных антител [4]

Наиболее важные данные о пациентах	Anti-Jo1 (n=308)	Anti-PL12 (n=69) [7, 29, 33, 38, 41]	Anti-PL7 (n=21)	Anti-QJ (n=9)	Anti-KS (n=6)	Anti-EJ (n=1)	Anti-Zo (n=1)
Средний возраст, годы	50	52 (22–87)	15–68	53	51	57	49
ИПЛ, %	84	95	84	55	100	100	100
Легочная гипертензия	–	Чаше, чем при наличии анти-Jo1	–	–	–	–	–
«Рука механика», %	20	16–20	–	–	–	–	–
Лихорадка, %	35	45	–	–	–	–	–
Артрит, %	75	–	–	–	–	–	–
Мышечный синдром, %	78–100	60–100 [7, 38, 47] 0–50 [29, 33, 38]	84	100	0	100	100
КФК, АСТ, АЛТ	Повышены, реже норма	Ниже, чем при наличии анти-Jo1	–	–	–	–	–
Феномен Рейно, %	50	40–100	–	–	–	–	–
Прогноз	Зависит от тяжести ИПЛ и ответа на терапию						

*Примечание.* (–) данные отсутствуют.

другим антисинтеазным антителам (анти-PL7, анти-PL12, анти-QJ, анти-EJ, анти-KS, анти-Zo, антитела к тирозил-ТРНК-синтетазе и др.), маркирующим более тяжелое ИПЛ в сочетании с возможно более «мягким» течением мышечного синдрома. Например, у пациентов с амиопатическим вариантом течения болезни анти-Jo1-антитела встречаются гораздо реже, чем другие антисинтеазные антитела [31].

Клиническая неоднородность внутри группы АСС подтверждена результатами многоцентрового ретроспективного исследования В. Hervig и соавт. [32], завершено в 2012 г., которое включало 233 больных с антителами анти-Jo1 (n=160), анти-PL7 (n=25) и анти-PL12 (n=48). Примечательно, что частота ИПЛ и миозита была связана со специфичностью антисинтеазных антител. Отмечено более близкое фенотипическое (клиническое) сходство у пациентов с анти-PL7- и анти-PL12-антителами в отличие от пациентов с анти-Jo1. Так, ИПЛ чаще наблюдалось у пациентов с анти-PL7- и анти-PL12-антителами (80 и 88%) по сравнению с больными, позитивными по анти-Jo1 (67%;  $p=0,014$ ), тогда как миозит в этих случаях присутствовал реже (44 и 47% против 74% соответственно,  $p<0,001$ ). Выживаемость пациентов также сопряжена с разновидностью антисинтеазных антител и значительно ниже у пациентов с анти-PL7/PL12 по сравнению с пациентами с анти-Jo1 ( $p=0,012$ ).

J. Solomon и соавт. [4] предлагают фенотипическую характеристику подтипов некоторых антисинтеазных антител (табл. 2).

Для пациентов, позитивных по анти-PL12-антителам, характерны более высокий уровень тяжелого легочного поражения, легочной гипертензии, дисфагии и низкий уровень биохимических маркеров [4, 33–35]. Среди пациентов, которым было проведено морфологическое исследование, более чем у 50% обнаружена картина UIP [34]. Сведения о наличии мио-

патического синдрома противоречивы: согласно более ранним исследованиям (1986–1990), мышечная слабость была описана у 60–100% больных, однако по последним данным (2009–2010), миозит наблюдается только у 0–50% пациентов. Более того, согласно исследованиям М. Hirakata и соавт. [36] и А.В. Friedman и соавт. [37], среди больных с амиопатическим вариантом АСС 60% были позитивными по анти-PL12-антисинтеазным антителам. Примечательно, что у 75% пациентов этой подгруппы выявляются также миозит-ассоциированные антитела, в том числе анти-U1-RNP и анти-Sm, которые редко встречаются у анти-Jo1-позитивных пациентов [38, 39].

К фенотипическим чертам анти-PL7-позитивных пациентов также относят более высокую частоту ИПЛ и меньшую частоту мышечных поражений, чем у анти-Jo1-негативных пациентов. Более того, в группе пациентов с ИПЛ, негативных по анти-Jo1-антителам, у 77% определяются анти-PL7-антитела и только у 42% – миозит [29, 40].

Единичные описания пациентов, позитивных по другим антисинтеазным антителам, не позволяют с уверенностью обсуждать их фенотипические особенности, однако свидетельствуют о присутствии ИПЛ. У 2 из 4 пациентов, позитивных по анти-KS-антителам, которым была проведена биопсия легких, диагностирована NSIP, у 2 – UIP. В единственном описанном случае позитивности по анти-Zo-антителам также поставлен диагноз NSIP [4]. Пациентка, позитивная по анти-EJ-антителам, имела ДМ.

**Терапия АСС.** Вопрос терапии АСС остается актуальным. Очевидна необходимость включения БМП в лечение этой категории пациентов. Недостаточная эффективность монотерапии ГК при АСС продемонстрирована Y. Koreeda и соавт. [23].

Согласно результатам проспективного наблюдения А. Schnabel и соавт. [42], включавшего 20 пациентов с

ПМ/ДМ и ИПЛ, у 10 из них отмечена стабилизация и у 10 — быстрое прогрессирование легочной симптоматики, которое было остановлено при подключении циклофосаида. I. Tillie-Leblond и соавт. [43] указывают на положительную динамику ИПЛ при АСС у 72% пациентов на фоне ГК в сочетании с иммуносупрессивной терапией и на прогрессирование ИПЛ у 28% больных, а также сообщают о его рецидивировании на фоне монотерапии ГК. Один пациент погиб от дыхательной недостаточности. Примечательно, что существенных различий в ответе на терапию между пациентами с острым и подострым началом ИПЛ не отмечалось.

Исследование R. Stanciu и соавт. [44] также свидетельствует о необходимости подключения БМП. Ретроспективный анализ (1998–2008) данных 48 пациентов с АСС (33 женщин и 15 мужчин, средний возраст — 43 года), позитивных по анти-Jo1-антителам, как и ожидалось, определил характерный для АСС симптомокомплекс: ИПЛ (80%), миозит (81%), артрит (77%), феномен Рейно (48%) и «рука механика» (21%). Монотерапию ГК (1-я группа) получали 14 (29%) пациентов, ГК в сочетании с БМП (2-я группа) — 34 (71%). У последних был более высоким уровень КФК (60–70 Ед/л по сравнению с 11–21 Ед/л;  $p=0,002$ ) и чаще выявляли «руку механика» ( $p=0,02$ ). ИПЛ и более низкие показатели жизненной емкости легких были характерны для пациентов 2-й группы (57,5 и 70% соответственно;  $p=0,02$ ) и являлись прогностически неблагоприятными факторами обострения.

Не вызывает сомнения определяющая роль выраженности легочной патологии при АСС как показания для более агрессивной терапии у этих пациентов, возможности которой расширяются в связи с внедрением новых биологических препаратов. В последние годы в лечении ПМ/ДМ все более широкое признание находит анти-В-клеточная терапия, основным показанием к которой является тяжелое, резистентное к традиционной терапии ИПЛ у пациентов с АСС. Данные литературы свидетельствуют о положительном лечебном и стероид-сберегающем эффекте ритуксимаба (РТМ) [45–52].

**Прогноз и выживаемость при АСС.** Данные о прогнозе и выживаемости у пациентов с АСС и ИПЛ несколько проти-

воречивы, что можно объяснить временем проведения исследований, а точнее диагностическими и терапевтическими возможностями. В сообщениях об исследованиях, выполненных в 1974 и 1999 гг., указано на положительный ответ на терапию ГК у 30–40% пациентов, на стабилизацию легочной симптоматики у 20–40% [53, 54].

В целом при ПМ/ДМ на фоне адекватной терапии отмечаются стабилизация и положительная динамика клинической картины. При АСС наиболее часто наблюдаются быстропрогрессирующие торпидные к терапии варианты течения ИПЛ [55]. Наличие «руки механика» при АСС часто сопряжено с развитием резистентного к терапии ИПЛ.

Смертность при АСС связана с дыхательной недостаточностью и составляет около 10% в пределах 4 лет болезни и 21% — 5 лет, что значительно выше аналогичного показателя при ПМ/ДМ без АСС — 7% [4]. Вместе с тем W.W. Douglas и соавт. [54] считают, что 5-летняя выживаемость пациентов с идиопатическим ИПЛ не отличается от таковой при ПМ/ДМ с ИПЛ (не принимая во внимание позитивность по антисинтетазным антителам) и составляет 60%.

Согласно данным I. Marie и соавт. [56], средняя продолжительность жизни больных с ИПЛ составляет 53 мес, 1-годичная — 94,4%, 3-летняя — 90,4% и 5-летняя — 86,5%. Подключение иммуносупрессивной терапии позволяет добиться купирования легочной симптоматики у 20% и ее положительной динамики у 55% пациентов. У 25% больных с прогрессированием ИПЛ отмечены более высокий уровень нейтрофилии при проведении БАЛ и картина UIP в легочных биоптатах [56–59].

Таким образом, АСС является наиболее тяжелым подтипом ПМ/ДМ и представляет наибольший интерес для ревматологов и пульмонологов, что связано с трудностями ранней диагностики и терапии болезни. ИПЛ занимает центральное место в клинической картине АСС и определяет прогноз заболевания. Стероидрезистентность (или недостаточная эффективность лечения) требует одновременного назначения БМП. Наиболее эффективным и обнадеживающим препаратом на сегодняшний день является РТМ, однако это предположение нуждается в дальнейшем изучении.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;(292):344–7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;(292):403.
- Антелова ОА. Идиопатические воспалительные миопатии. Ревматология национального руководства. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;502–17. [Antelava OA. Idiopatische vospalitel'nye miopatii. *Revmatologiya natsional'noe rukovodstvo.* Under edition of Nasonova EL, Nasonovoy VA. Moscow: GEOTAR-Media, 2008;502–17.]
- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011;(37):100–9.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;(362):971.
- Plotz PH, Dalakas M, Leff RL et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Int Med.* 1989;111–43.
- Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990;77(282):1019–38.
- Mileti LM, Streck ME, Niewold TB et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheum.* 2009;15(5):254–5.
- Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M et al. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity.* 2006;39(3):243–7.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(6):360–74.
- Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. *Hum Immunol.* 1981;3(2):181–6.
- Lega JC, Cottin V, Fabien N et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheum.* 2010;37(5):1000–9.
- Mahler M, Raijmakers R, DKhnrich C et al. Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen. *Arthr Res Ther.* 2005;7(3):704–13.
- Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):79–83.
- Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheum.* 2004;16(6):692–9.
- Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthr Rheum.* 1990;33(9):1361–70.
- Антелова ОА, Тарасова ГМ, Сажина ЕГ и

- др. Антисинтетазный синдром — наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология. 2009;(4):54–8.
- [Antelava OA, Tarasova GM, Sazhina EG et al. Antisynthetase syndrome is the most severe subtype of polymyositis/dermatomyositis: description of cases. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009;(4):54–8.]
18. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheum Rep*. 2011;(13):175–81.
19. Антелава ОА, Балабанова РМ, Сажина ЕГ и др. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. Российский медицинский журнал. 2009;17(21):1443–7.
- [Antelava OA, Balabanova RM, Sazhina EG i dr. Osobennosti debyuta i techeniya antisintetaznogo sindroma kak naibolee tyazhelogo podtipa polimiozita/dermatomiozita. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;17(21):1443–7.]
20. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheum*. 2010;(22):633–8.
21. Ананьева ЛП, Волков АВ, Смирнов АВ, Антелава ОА. Поражение органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007;(2):251–68.
- [Anan'eva LP, Volkov AV, Smirnov AV, Antelava OA. Porazhenie organov dykhaniya pri sistemnykh zabolvaniyakh soedinitel'noy tkani. In the book: *Respiratornaya meditsina*. Under edition of Chuchalina AG. Moscow: GEOTAR-Media; 2007;(2):251–68.]
22. Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Хитров АН, Насонов ЕЛ. Поражение дыхательной системы при полимиозите/дерматомиозите. Российский медицинский журнал. 2008;16,24(334):1633–7.
- [Antelava OA, Bondarenko IB, Khitrov AN, Nasonov EL. Porazhenie dykhatel'noy sistemy pri polimiozite/dermatomiozite. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;16,24(334):1633–7.]
23. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Int Med*. 2010;49(5):361–9.
24. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53–9.
25. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):472–8.
26. Guglielmi S, Merz TM, Guggen M et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J*. 2008;31(1):213–7.
27. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. *Arthr Rheum*. 1995;38(10):1519–23.
28. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009;103(11):1719–24.
29. Mileti LM, Streck ME, Niewold TB et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheum*. 2009;15(5):254–5.
30. Sauty A, Rochat T, Schoch OD et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1-antibodies. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2907–12.
31. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K et al. Prevalence of autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases (ARS) among patients who were diagnosed with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;(181):2354.
32. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012; [Epub ahead of print].
33. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E et al. Clinical manifestations of antisynthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):972–6.
34. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009;135(6):1550–6.
35. Handa T, Nagai S, Kawabata D et al. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Int Med*. 2005;44(4):319–25.
36. Hirakata M, Nakamura Y, Okano Y et al. Anti-alanyl tRNA synthetase (PL-12) antibodies are associated with interstitial lung disease in Japanese patients [abstract]. *Arthr Rheum*. 1995;(38):321.
37. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthr Rheum*. 1996;26(1):459–67.
38. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med*. 1990;88(3):241–51.
39. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies — an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheum*. 2000;19(5):371–7.
40. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990;77(282):1019–38.
41. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA Ala coexist and are associated with myositis. *J Exp Med*. 1986;163(5):1281–91.
42. Schnabel A, Reuter M, Biederer J et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthr Rheum*. 2003;32(5):273–84.
43. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53–9.
44. Stanciu R, Guiguet M, Musset L et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheum*. 2012;39(9):1835–9. DOI: 10.3899/jrheum.111604 Epub 2012 Aug 1.
45. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Int Med*. 1981;141(8):1005–10.
46. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012;178–89.
- [Antelava OA, Nasonov EL. Rituksimab v lechenii idiopaticheskikh vospalitel'nykh miopatiy. *Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab*. Under edition of Nasonova EL. Moscow: IMA-PRESS; 2012;178–89.]
47. Lambotte O, Kotb R, Maigne G et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheum*. 2005;(32):1369–70.
48. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;(65):974–5.
49. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheum Int*. 2009;(29):1499–502.
50. Frikha F, Rigolet A, Behin A et al. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1 antibodies: a report of two cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;(48):1166–8.
51. Sem M, Molberg O, Lund MB et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;(48):968–71.
52. Ball EMA, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;(49):1013.
53. Frazier AR, Miller RD. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest*. 1974;65(4):403–7.
54. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1182–5.
55. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):233–41.
56. Marie I, Hachulla E, ChOrin P et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthr Rheum*. 2002;47(6):614–22.
57. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheum*. 1999;26(7):1527–33.
58. Tanaka F, Origuchi T, Migita K et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Int Med*. 2000;39(5):428–30.
59. Yoshida T, Koga H, Saitoh F et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Int Med*. 1999;38(9):733–8.