ОБЗОРЫ

Респираторные нарушения при полимиозите/дерматомиозите

О.А. Антелава[1], И.Б. Бондаренко[2], Н.В. Чичасова[1], Е.Л. Насонов[1,3]

[1]Кафедра ревматологии ФППОВ; [2]кафедра терапии и профболезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

[1,2]119048, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2; [3]115522, Москва, Каширское ш., 34А.

***Идиопатические воспалительные миопатии** (ИВМ) – редкие аутоиммунные заболевания, характеризующиеся воспалительным поражением скелетной мускулатуры. К наиболее распространенным ИВМ относят: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), которые характеризуются клинико-иммунологической неоднородностью и различным ответом на лечение. Наиболее часто встречающимся системным проявлением при ПМ/ДМ является поражение дыхательной системы. Развивающиеся при этом респираторные нарушения весьма разнообразны и могут опережать симптомы мышечной патологии.*

***Ключевые слова:** идиопатические воспалительные миопатии; полимиозит; дерматомиозит; антисинтетазный синдром; глюкокортикоиды.*

***Контакты**: Ольга Алексеевна Антелава; antelavao@gmail.com*

***Для ссылки:** Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Респираторные нарушения при полимиозите/дерматомиозите. Современная ревматология. 2014;(1):31–38.*

Respiratory disorders in patients with polymyositis/dermatomyositis

O.A. Antelava[1], I.B. Bondarenko[2], N.V. Chichasova[1], E.L. Nasonov[1,3]

[1]Division of Rheumatology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians; [2]Division of Therapy and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; [3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

[1,2]Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119048 Russia; [3]Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are rare disorders characterized by inflammatory lesions in skeletal muscles. These diseases include polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), and inclusion body myositis, which exhibit clinico-immunological heterogeneity and give different response to therapy. The most frequent manifestation in PM/DM patients is respiratory system dysfunction. The developing respiratory disorders are varied and may outpace the presentation of muscle pathology.

***Keywords**: idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis; dermatomyositis; antisynthetase syndrome; glucocorticoids.*

Contacts**: Olga Antelava; **antelavao@gmail.com

***Reference:** Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/dermatomyositis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):31–38.*

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-31-38

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – хронические аутоиммунные заболевания скелетной мускулатуры неизвестной этиологии, относящиеся к системным заболеваниям соединительной ткани, характеризуются воспалительным поражением скелетной мускулатуры. На основании клинических, гистопатологических и иммунологических особенностей выделяют три основных подтипа ИВМ: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями. К ИВМ также относят перекрестные синдромы миозита с другими заболеваниями соединительной ткани (overlap-синдромы) и миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями. В последние годы в эту группу все чаще включают клинический амиопатический дерматомиозит (clinically amyopathic dermatomyositis – CADM), для которого характерны типичные для ДМ кожные изменения без мышечной патологии [1].

Ведущими клиническими синдромами при ПМ/ДМ являются: мышечный (слабость проксимальных отделов верхних и нижних конечностей и мышц шеи) и кожный (эритема на лице, груди, плечах, спине, коже тыльной поверхности пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов, параорбитальный гелиотропный отек). Основными лабораторно-инструментальными характеристиками, отражающими выраженность мышечного повреждения, являются: уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, спонтанная активность при проведении игольчатой электромиографии, некроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация в мышечном биоптате.

Несмотря на множество разработанных ***диагностических критериев ИВМ***, общепризнанными и наиболее часто цитируемыми остаются критерии A. Bohan и J.B. Peter (1975) [2]. Позже предложены критерии M.C. Dalakas и R. Hohlfeld (2003) [3], основанные на иммуногистохимических особенностях ИВМ. Открытие миозит-специфических аутоантител послужило основанием для включения их в диагностические критерии и выделения клинико-серологических синдромов [4, 5].

ИВМ относятся к редким заболеваниям, их частота варьирует в различных популяциях – от 2 до 10 новых случаев на 1 млн кавказоидов в год. Однако данные о распространенности и заболеваемости могут возрастать при улучшении осведомленности врачей и расширении возможностей лабораторных исследований. Заболеваемость ПМ/ДМ имеет бимодальное возрастное распределение с пиками в

Рис. 1. *Рентгенограмма грудной клетки больного с острым началом миозит-ассоциированного ИЗЛ, позитивного по anti-Jo1. Определяются двусторонние базальные альвеолярные затемнения [1]*

возрасте 5–15 и 45–55 лет, хотя ИВМ может наблюдаться в любом возрасте. Соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:1,0 соответственно [6–10].

Иммунопатогенез ИВМ полностью не расшифрован. Однако наличие Т- и В-клеток в биоптате мышечной ткани, аутоантител в сыворотке крови у большинства пациентов, признаков миозита при других аутоиммунных заболеваниях подтверждают иммуно-опосредованный генез заболевания у лиц с генетической предрасположенностью. Недавние исследования, выявившие значительные корреляции гаплотипов HLA класса II с клинической картиной и серологическими профилями в когорте пациентов ПМ/ДМ белой расы, позволяют обсуждать генетический компонент в иммунопатогенезе миозита. Определенную роль также играют внешние факторы (инсоляция, инфекции, вирусы) [11–13].

Гистологическая картина ПМ представлена мононуклеарной инфильтрацией CD8+ Т-клетками не-некротизированных миофибрилл. Присутствие на этих волокнах главного комплекса гистосовместимости I класса позволяет предположить, что мионекроз при ПМ опосредуется наличием на миофибриллах поверхностного антигена антиген-специфических Т-клеток. При ДМ преобладают гуморальные механизмы, и иммунологической мишенью являются кровеносные сосуды. Так, ДМ представляет собой комплемент-зависимую микроангиопатию, ведущую к разрушению капилляров, повышенной инфильтрации плазмой и воспалительными клетками в перифасцикулярных пространствах. Гиперэкспрессия CD4+ Т-и В-клеток вместе с активацией комплемента приводят к отложению в мышечных капиллярах мембран-атакующего комплекса.

К экстрамускулярным проявлениям ИВМ относятся *суставные* (неэрозивный ревматоидоподобный полиартрит), *конституциональные* (лихорадка, потеря массы тела), реже – *сердечно-сосудистые* поражения. Однако наиболее частой причиной неблагоприятного течения и смерти при ИВМ является поражение дыхательной системы (45–50%) [1, 14]. Изменения органов дыхания разнообразны, привлекают внимание не только ревматологов, но и пульмонологов, поскольку могут опережать картину мышечных расстройств (при антисинтетазном синдроме – АСС).

Первое описание аспирационной пневмонии у больных ДМ появилось в 1940 г. и принадлежит P.A. O'Leary и M. Waisman [15]. В дальнейшем были опубликованы сообщения [4, 16, 17] и о других вариантах поражения дыхательной системы, которые могут быть как непаренхиматозными, связанными со снижением вентиляции за счет миозита диафрагмы и межреберных мышц, так и паренхиматозными – интерстициальное заболевание легких – ИЗЛ (рис. 1) и реже – аспирационная или лекарственно-индуцированная пневмония (табл. 1) [1].

ИЗЛ может наблюдаться и при отсутствии явных клинических признаков мышечной слабости при ПМ/ДМ [18]. Среди других возможных нарушений, связанных с поражением легочной ткани, при ПМ/ДМ выделяют легочную гипертензию и диффузные альвеолярные геморрагии – редкие, но тяжелые осложнения, повышающие риск гибели больного [19]. В случае быстро прогрессирующего ИЗЛ описано развитие пневмомедиастинума и пневмоторакса [20, 21].

Так, *непульмонологической, или непаренхиматозной*, причиной одышки может служить дыхательная недостаточность, обусловленная поражением диафрагмы и межреберных мышц при отсутствии паренхиматозного поражения, что встречается редко (у 5% больных). Описано только 4 пациента с острой дыхательной недостаточностью на фоне непосредственно миозита дыхательной мускулатуры. Хроническая дыхательная недостаточность может развиваться у пациентов с тяжелым миозитом и выраженной одышкой в анамнезе [22–25]. A. Teixeira и соавт. [26] описали развитие тяжелой дыхательной недостаточности при ДМ на фоне поражения диафрагмы. Дыхательная недостаточность, связанная со слабостью диафрагмы, может служить дополнительным фактором, отягощающим соматическое и эмоциональное состояние больного, влияющим на нарушение сна.

Кардиологическая патология при ИВМ, как правило, наблюдается крайне редко (SRP-миопатия) или протекает субклинически. В то же время при оценке соматического состояния больного, необходимо учитывать, что одышка может быть проявлением не только дыхательной, но и сердечной недостаточности. Так, диастолическая дисфункция левого желудочка, коронарная недостаточность и арит-

Таблица **1**. *Респираторные поражения при ПМ/ДМ [1]*

Респираторные поражения	Возможные изменения	Распространенность, %
Паренхиматозные	Аспирационная пневмония	17
	Инфекционная пневмония	
	ИЗЛ	5–65
	Лекарственно-индуцированное ИЗЛ	
	Легочная гипертензия	
	Диффузные альвеолярные геморрагии	
	Пневмомедиастинум	
	Пневмоторакс	
Непаренхиматозные	Дыхательная недостаточность	<5

мия также способствуют появлению одышки. Имеются единичные описания развития миокардита и/или кардиомиопатии, нарушения проводимости и мерцательной аритмии при ИВМ [27, 28].

Пульмонологические, или паренхиматозные, нарушения при ПМ/ДМ весьма разнообразны. Инфекционные осложнения, в том числе аспирационная пневмония, встречаются более чем у 26% пациентов, что, учитывая иммуносупрессивную терапию, приводит к увеличению смертности в течение первого года болезни [1]. По данным I. Marie и соавт. [29], обследовавших 156 больных ПМ/ДМ, развитие инфекционных осложнений выявлено у 33% пациентов. При этом первое место занимали легочная инфекция – пневмония, в том числе аспирационная (19%), оппортунистические инфекции (11,5%) и сепсис (2%). В 50% наблюдений выявлены *pneumocystis jiroveci* и *candida albicans*, в то время как *pseudomonas* и *staphylococcus* встречались практически у всех больных пневмонией [30]. Факторами, увеличивающими риск развития пневмонии при ПМ/ДМ, являются дисфагия, лимфопения, гипопротеинемия, слабость респираторных мышц и цитостатическая терапия [1].

ИЗЛ – наиболее распространенное экстрамускулярное поражение при ПМ/ДМ и в той или иной степени выраженности наблюдается у большинства (около 65%) пациентов [1]. Тяжесть ИЗЛ является определяющим прогностическим фактором течения ПМ/ДМ. По данным M. Fathi и I.E. Lundberg [31], из 90 anti-Jo1-позитивных пациентов 77 (86%) отвечали клиническим и рентгенологическим критериям ИЗЛ. Миозит-ассоциированное ИЗЛ может предшествовать клинической картине миозита (при АСС) или развиваться позднее. Клинически миозит-ассоциированное ИЗЛ может протекать бессимптомно или иметь хроническое либо острое быстро прогрессирующее течение. По данным I. Marie и соавт. [32], из 36 пациентов с ИЗЛ у большинства (57%) наблюдалось хроническое течение, 26% не имели клинических симптомов ИЗЛ на момент установления диагноза, а у 17% дыхательная недостаточность присутствовала в дебюте заболевания. При этом у 42% больных развитие ИЗЛ наблюдалось одновременно с кожной и мышечной симптоматикой и у 19% предшествовало клиническим проявлениям ПМ/ДМ. Наиболее распространенными симптомами были одышка и кашель. По данным разных авторов, острое развитие ИЗЛ возможно как на фоне мышечного синдрома, так и без него [33]. В проспективном исследовании M. Fathi и соавт. [34] признаки ИЗЛ обнаружены у 11 из 17 (65%) пациентов с ПМ/ДМ, при этом у 18% ИЗЛ протекало субклинически. По мнению авторов, миозит-ассоциированное ИЗЛ при ДМ более резистентно к лечению, чем при ПМ, и чаще ассоциируется с гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения [1, 35].

Неблагоприятными предикторами течения миозит-ассоциированного ИЗЛ являются [1, 36–40]:

- наличие anti -Jo1-антител;
- суставной синдром;
- амиопатический вариант течения болезни;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- микроангиопатия и дигитальные инфаркты;
- наличие острого фиброзирующего альвеолита (по типу синдрома Хаммена–Рича) в дебюте заболевания;
- снижение форсированной жизненной емкости легких менее чем на 60–45% в начальный период болезни;
- наличие anti-Ro/SSA-аутоантител в сыворотке крови;
- нейтрофильный альвеолит по результатам бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ);
- гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии.

Наиболее ***распространенным гистологическим подтипом ИЗЛ при ПМ/ДМ*** является *неспецифическая интерстициальная пневмония* [1, 41], выделяют также другие гистологические подтипы, включающие *обычную интерстициальную пневмонию*, диффузное альвеолярное повреждение и организующуюся пневмония. Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит при ПМ/ДМ наблюдается редко [42].

Данные о распространенности легочной гипертензии при ПМ/ДМ малочисленны из-за ограниченного числа исследований [43, 44]. У пациентов с ПМ/ДМ, чаще женщин, как правило, наблюдаются одышка при физической нагрузке, снижение функциональной остаточной емкости легких или изолированное снижение диффузионной емкости легких и картина гипертрофии легочной артерии в аутопсийном материале [45]. По мнению M. Kalluri и C.V. Oddis [1], для установления диагноза легочной гипертензии эхокардиографического исследования недостаточно, повышение давления в легочной артерии должно быть подтверждено при катетеризации сердца. Развитию легочной гипертензии, резистентной к вазодилатирующим препаратам, способствует прогрессирующий легочный фиброз. В связи с неблагоприятным прогнозом в таких случаях обсуждается вопрос о трансплантации легких.

Пневмомедиастинум и пневмоторакс, которые являются результатом повреждения альвеол/везикул, считаются редкими осложнениями при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ), однако описано их развитие в дебюте ПМ/ДМ. Сообщается, что из 62 пациентов с ДБСТ, имевших пневмомедиастинум, у 80% был ДМ, при этом почти у половины из них амиопатический. Развитие пневмоторакса наблюдалось у 7 больных, которым проводилось дренирование с последующей плевроэктомией. При этом умерли 3 больных, остальные 4 имели благоприятный исход и невыраженные нарушения при исследовании функции внешнего дыхания [21]. Смертность при подобной патологии составляет 34%, выживаемость – 55% в течение 2 лет. Подчеркивается необходимость настороженности в отношении указанных угрожающих жизни осложнений при амиопатическом варианте течения болезни.

Медикаментозное поражение легких. Некоторые цитотоксические препараты, применяемые для лечения ревматических заболеваний, могут послужить причиной ИЗЛ. Так, описано развитие острого интерстициального пневмонита на фоне терапии циклофосфамидом (ЦФ), который был купирован после отмены препарата. Возникновение пневмонита и необратимых фиброзных изменений возможно на фоне длительной терапии низкими дозами метотрексата (МТ). Такие нарушения наблюдаются у 2–7% пациентов с ДБСТ и характеризуются одышкой, кашлем, конституциональными симптомами [46, 47].

Диагностика миозит-ассоциированного ИЗЛ

Исследование функции внешнего дыхания необходимо как для оценки состояния больного, так и для определения прогноза. Рестриктивные нарушения характеризуется снижением общей емкости легких, функциональной остаточ-

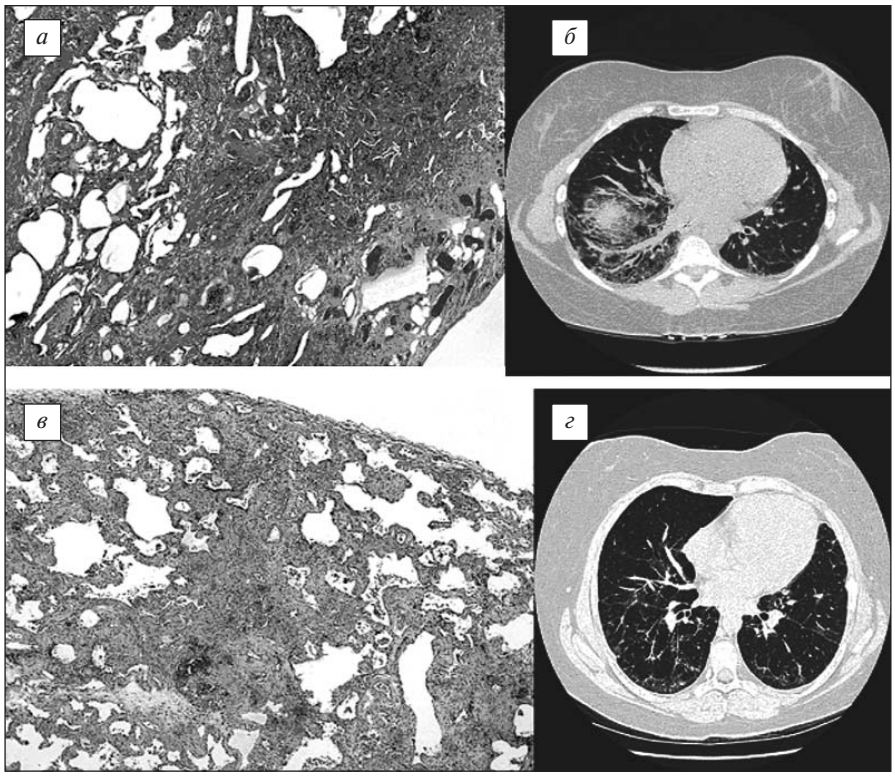

Рис. 2. *Биопсия легкого (а, в) и КТВР (б, г) больного с миозит-ассоциированным ИЗЛ [1]*

а – обычная интерстициальная пневмония (очаги фибробластов, слабовыраженный воспалительный инфильтрат, фиброз и кистозные изменения); б – базальные периферические изменения по типу «сотового легкого», утолщение перегородок; в – диффузное альвеолярное повреждение (отеки, белковый экссудат и воспалительные клетки в интерстиции и альвеолярных пространствах); г – очаговые периферические затемнения по типу «матового стекла» в нижних долях

ной емкости, форсированной жизненной емкости, форсированного экспираторного объема за 1 с, диффузионной способности угарного газа и нормальным или повышенным соотношением форсированного экспираторного объема за 1 с и форсированной жизненной емкости легких.

Слабость дыхательных мышц может привести к снижению общей емкости и форсированной жизненной емкости легких, максимального экспираторного и инспираторного давления [24] при нормальных форсированном экспираторном объеме за 1 с и форсированной жизненной емкости, диффузии и альвеолярно-артериальном градиенте по O_2. Неблагоприятным является снижение параметров, отражающих силу респираторных мышц (максимальное экспираторное и инспираторное давление), на 30% по сравнению с нормой и форсированная жизненная емкость <55% [25].

Рентгенологические методы диагностики

Результаты, полученные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), хорошо коррелируют с морфологической картиной легочной ткани (рис. 2) [1].

Наиболее часто при КТВР у больных с ПМ/ДМ выявляются ретикулярные нарушения и/или изменения по типу «матового стекла» с/без зон консолидации. Эти изменения, как правило, соответствуют морфологической картине неспецифической интерстициальной пневмонии [1, 48]. Такие изменения являются прогностически более благоприятными, что связано с потенциальной респонсивностью к терапии [49]. Изменения по типу «сотового легкого» свидетельствуют о фиброзе и хуже поддаются противовоспалительной терапии [50, 51]. По данным K. Kurasawa и соавт. [52], из 32 больных ПМ/ДМ острая легочная манифестация, лихорадка с преобладанием при КТВР картины «матового стекла» наблюдались у 15 (47%) позитивных по anti-Jo1-антителам пациентов. Подострое начало болезни было у 17 (53%) больных, негативных по анти-Jo1-антителам, при этом КТВР-картина у них, как правило, характеризовалась бронхоэктазами, изменениями по типу «сотового легкого» и преобладанием нейтрофилов по данным БАЛ. Эффективность терапии была более высокой и более продолжительной у пациентов с острым началом заболевания.

При наличии классической КТВР-картины нет необходимости в морфологическом исследовании. Однако в случае возникновения диагностических трудностей, требующих проведения биопсии, предпочтителен трансбронхиальный доступ в связи с мозаичностью поражения легочной ткани [1, 53].

При проведении БАЛ у стероидрезистентных больных наблюдалось увеличение числа CD8+ и CD 25+ Т-клеток по сравнению со стероид-респонсивными, в то время как соотношение CD4/CD8 существенно не различалось у этих пацентов [54].

Биомаркеры миозит-ассоциированного ИЗЛ

Наиболее важным предиктором миозит-ассоциированного ИЗЛ является позитивность по антисинтетазным антителам, в том числе по anti-Jo1. ИЗЛ у таких больных встречаются примерно в 70% случаев [4, 31]. Клинические ассоциации у пациентов, позитивных по другим антисинтетазным антителам, аналогичны и включают в себя определенный симптомокомплекс – АСС. Хотя основная клиническая симптоматика у этих больных схожа, в последние годы отмечено, что течение болезни у некоторых пациентов отличается внутри подгруппы АСС (табл. 2). Так, внимание ученых привлекла группа пациентов, серонегативных по Jo1-антителам, с классическим клиническим симпомокомплексом АСС, тяжелым ИЗЛ и незначительно выраженной мышечной слабостью, что позволило обсуждать наличие так называемого anti-Jo1-негативного синдрома. У пациентов с амиопатическим вариантом течения болезни анти-Jo1-антитела встречаются гораздо реже, чем другие антисинтетазные антитела. Подразумевается, что эти пациенты могут быть позитивны по другим антисинтетазным антителам (anti-PL7, anti-PL12, anti-QJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Zo, антитела к тиро-

Таблица **2**. *Клинический профиль миозит-специфических антител [1]*

Антитела	Антиген	Клинический профиль	Распространенность, %
Антисинтетазные:			
anti-Jo1	Histidyl-tRNA- synthetase	АСС	20
anti-PL7	Threonyl-tRNA- synthetase	АСС, ИЗЛ, слабо выраженный миозит	5–10
anti-PL12	Alany-ltRNA- synthetase;	АСС, ИЗЛ>миозит	1–5
anti-EJ	Glycyl-tRNA- synthetase	АСС, ИЗЛ>миозит	<5
anti-OJ	Isoleucyl-tRNA- synthetase	АСС, ИЗЛ>миозит	1–5
anti-KS	Asparaginyl-tRNA- synthetase	АСС, ИЗЛ>миозит	1–5
anti-YRS	Tyrosyl-tRNA- synthetase	АСС	<1
anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA- synthetase	АСС, рецидивирующее ИЗЛ	1
Другие миозит-специфические:			
anti-SRP	SRP-intracytoplasmic protein	Острый некротический миозит;	<1
anti-Mi2	Translocation helicase protein	кардиомиопатия, ДМ с выраженными кожными изменениями, низкий риск ИЗЛ, хороший ответ на лечение	<10
anti-CADM-140	RNA-helicase-MDA 5	Амиопатический ДМ, тяжелое ИЗЛ	Неизвестна

зил-т-РНК-синтетазе и др.). Обращено внимание на более тяжелое ИПЛ в сочетании с «мягким» течением мышечного синдрома у данной группы больных[1, 55].

Причина развития миозит-ассоциированного ИЗЛ с позитивностью по антисинтетазным антителам до конца не изучена. Предполагается наличие в легких протеолитически чувствительной конформации к гистидил-t-RNA-синтетазе, что объясняет развитие иммунного ответа на этот антиген в легочной паренхиме [56]. Обсуждается наличие гена рецептора Т-клеток в мышцах и легких, что может указывать на общий антиген-мишень в этих органах [57, 58]. К другим маркерам миозит-ассоциированного ИЗЛ относят антиэндотелиальные антитела, которые в исследовании D'Cruz и соавт. [59] определялись у 20 из 56 пациентов с ПМ/ДМ и у 10 из 15 с ИЗЛ. Показано, что концентрация KL-6, муцинозного гликопротеина, экспрессирующегося на пневмоцитах II типа и бронхиолярных эпителиальных клетках, снижается на фоне лечения как у взрослых, так и у детей с миозитом [60]. Описаны значительное увеличение в сыворотке пациентов с миозит-ассоциированным ИЗЛ уровня 19-го фрагмента цитокератина, структурного белка цитоскелета эпителиальных клеток бронхов, его корреляция с наличием диффузного альвеолярного повреждения и колебание уровня в зависимости от течения (прогрессирование или регресс) болезни [61].

В последние годы все чаще упоминается о тяжелом быстро прогрессирующем ИЗЛ при CADM, которое может обусловить фатальное течение болезни из-за устойчивости к агрессивной иммуносупрессивной терапии. Наличие anti-CADM-140/MDA5 у пациентов с ДМ (в том числе с CADM) ассоциируется с активностью заболевания и его прогнозом. Недавние исследования показали связь анти-MDA-5 с гипо- или амиопатическим вариантом течения ДМ, тяжелой васкулопатией, высоким риском ИЗЛ и возможность их использования в качестве маркера активности ИЗЛ при CADM [62]. Так, у 9 из 11 пациентов с САДМ отмечена нормализация уровня анти-MDA-5 и у 1 – его снижение (при этом у 6 из них были отменены ГК, а 4 получали низкую поддерживающую дозу ГК). Сохранение высокого уровня анти-MDA-5 в течение всего периода болезни наблюдалось у 1 пациента, который умер. По данным J.C. Hall и соавт. [63], MDA-5-аутоантитела обнаруживаются при ДМ с симметричным ревматоидоподобным полиартритом, имеющим фенотипическое сходство с АСС, но в отсутствие антисинтетазных антител. Однако в отличие от предыдущих авторов J.C. Hall и соавт. не выявили четкой связи с быстро прогрессирующим ИЗЛ.

По данным других авторов [64], позитивность по anti-PL12 ассоциирована в большей степени с тяжелыми быстро прогрессирующим ИЗЛ, чем с миозитом. Одной из возможных ассоциаций этих антител называют перикардит [65, 66].

Лечение миозит-ассоциированного ИЗЛ

Оптимальные стандартные схемы лечения не определены. Несомненной составляющей терапии остаются ГК, которые эффективны примерно у 50% больных [67]. Примечательно, что больные с миозит-ассоциированным ИЗЛ и нормальным уровнем КФК, как правило, устойчивы к терапии ГК и имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с повышенным уровнем КФК [68].

Раннее назначение агрессивной комбинированной терапии (ГК+иммуносупрессивные агенты) повышает возможность благоприятного прогноза при миозит-ассоциированного ИЗЛ. Препаратом выбора при остром ИЗЛ является ЦФ [69, 70]. При более «мягком» течении миозит-ассоциированного ИЗЛ применяют азатиоприн, МТ [71, 72], циклоспорин А (ЦСА) [73], внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [74], реже – такролимус [75]. ЦСА ингибирует интерлейкин 2 и пролиферацию Т-клеток, что обосновывает его применение на ранних этапах медленно прогрессирующего ИЗЛ. По мнению M. Kalluri и C.V. Oddis [1], такролимус является более мощным ингибитором активации Т-клеток и отличается лучшей переносимостью, чем ЦСА, что показано в ряде наблюдений, в том числе у больных, резистентных к этому препарату [76]. Микофенолата мофетил, являясь антиметаболитом, не только нарушает активацию Т-клеток с помощью инактивации инозин-монофосфат-дегидрогеназы, но и снижает активность фибробластов, пролиферацию и продукцию профибротических цитокинов, таких как TGFβ [77, 78].

Наиболее обнадеживающие результаты у пациентов с миозит-ассоциированным ИЗЛ получены при применении биологического агента ритуксимаба – моноклональные химерные антитела к CD20+антигену В-лимфоцитов [79].

Примечательно, что выживаемость при миозит-ассоциированном ИЗЛ сопоставима с таковой у больных неспецифической интерстициальной пневмоний независимо от позитивности по anti-Jo1. Так, по данным I. Marie и E. Hachulla [32], 1-, 3- и 5-и летняя выживаемость составляет 94, 90 и 87% соответственно Интересно сообщение H.D. Tazelaar и соавт. [80] о 17 больных с миозит-ассоциированным ИЗЛ, подтвержденным морфологически. Гистологическая картина неспецифической интерстициальной пневмонии имелась у 65% больных. В среднем за 3,4 года наблюдения 5 человек умерли, 1 проведена пересадка легких. При этом 5-летняя выживаемость составляла 50%. Во всех случаях причиной смерти была прогрессирующая дыхательная недостаточность. У остальных 11 пациентов наблюдалось улучшение на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии. Как уже упоминалось, гистопатологическая картина ИЗЛ имеет прогностическое значение. Так, у больных с неспецифической интерстициальной пневмонией и организующейся пневмонией, как правило, ответ на терапию и прогноз лучше, чем у больных с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии и диффузным альвеолярным повреждением.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть целесообразность активного обследования дыхательной системы у больных ПМ/ДМ, что обусловлено высокой частотой у таких пациентов респираторных нарушений, в том числе субклинических, наличием паренхиматозных и непаренхиматозных изменений, определяющих особенности патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary Manifestations of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. Clin Chest Med. 2010;31:501–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.008.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975;292(8):403–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197502202920807.
3. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362(9388):971–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14368-1.
4. 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. 1991;70(6):360–74.
5. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. Neurology. 2003;61(3):288–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.3.288.
6. Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A. Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960–76. Isr J Med Sci. 1980;16(3):197–200.
7. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/ dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. Ann Rheum Dis. 1993;52(12):857–61. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.12.857.
8. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, et al. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963–1982. J Rheumatol. 1990;17(10):1329–34.
9. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. J Intern Med. 1996;240(2):81–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.14843000.x.
10. Weitoft T. Occurrence of polymyositis in the county of Gavleborg, Sweden. Scand J Rheumatol. 1997;26(2):104–6. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/03009749709115827.
11. Chinoy H, Salway F, Fertig N, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):R13. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar1862.
12. O'Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in Caucasians. Medicine (Baltimore). 2005;84(6):338–49. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000189818.63141.8c.
13. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. Medicine (Baltimore). 2006;85(2):111–27. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000217525.82287.eb.
14. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28(4):859–90, viii.
15. O'Leary P.A., Waisman M. Dermatomyositis: A stady of forty cases. Arch Dermatol Syph. 1940;41:1001–19. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1940.01490120003001.
16. Torres C, Belmonte R, Carmona L, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity. 2006;39(3):205–15. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/08916930600622603.
17. Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(2):99–105. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-005-0061-4.
18. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthritis Rheum. 1996;26(1):459–67. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80026-6.
19. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(6):2037–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767555.
20. Korkmaz C, Ozkan R, Akay M, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2001;40(4):476–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.4.476.
21. Goff BL, Cherin P, Cantagrel A, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. Arthritis Rheum. 2009;61(1):108–18. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24372.
22. Sano M, Suzuki M, Sato M, et al. Fatal respiratory failure due to polymyositis. Intern Med. 1994;33(3):185–7. DOI: http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.33.185.
23. Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X, et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. Rheumatology (Oxford). 2000;39(8):914–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.8.914.
24. Martin L, Chalmers IM, Dhingra S, et al. Measurements of maximum respiratory pressures in polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1985;12(1):104–7.
25. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratorymuscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. Thorax. 1983;38(8):616–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thx.38.8.616.

26. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Neuromuscul Disord. 2005;15(1):32–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2004.09.006.
27. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology (Oxford). 2006;45 Suppl 4:iv18–21. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel311.
28. Stern R, Godbold JH, Chess Q, et al. ECG abnormalities in polymyositis. Arch Intern Med. 1984;144(11):2185–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1984.04400020097015.
29. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2005;53(2):155–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21083.
30. Hepper NG, Ferguson RH, Howard FM Jr. Three types of pulmonary involvement in polymyositis. Med Clin North Am. 1964;48:1031–42.
31. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(6):701–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000179949.65895.53.
32. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2002;47(6):614–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10794.
33. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009;60(7):2183–92. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24631.
34. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newlydiagnosed polymyositis and dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2004;63(3):297–301. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.006122.
35. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 2005;32(1):57–64.
36. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clin Rheumatol. 2009;28(6):639–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1110-6.
37. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(10):1282–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh723.
38. Vancsa A, Csipo I, Nemeth J, et al. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. Rheumatol Int. 2009;29(9):989–94. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-0884-9.
39. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, et al. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. Autoimmunity. 2006;39(3):249–53. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/08916930600623791.
40. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2103110.
41. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. Histopathology. 2004;44(6):585–96. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x.
42. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(9):1064–70.
43. Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis/dermatomyositis: clinical and hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. Lupus. 2009;18(11):1006–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/0961203309102822.
44. Yaqub S, Moder KG, Lacy MQ. Severe, reversible pulmonary hypertension in a patient with monoclonal gammopathy and features of dermatomyositis. Mayo Clin Proc. 2004;79(5):687–9. DOI: http://dx.doi.org/10.4065/79.5.687.
45. Denbow CE, Lie JT, Tancredi RG, et al. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. Arthritis Rheum. 1979;22(10):1088–92. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780221007.
46. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(6 Pt 1):1851–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970380.
47. Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, et al. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1983;26(10):1269–74. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780261015.
48. Bonnefoy O, Ferretti G, Calaque O, et al. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. Eur J Radiol. 2004;49(3):235–44. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0720-048X(03)00094-9.
49. Marder W, Mc Cune WJ. Advances in immunosuppressive therapy. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):398–417. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985612.
50. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. Chest. 2003;123(4):1096–103. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1096.
51. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.069237.
52. Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. Clin Exp Immunol. 2002;129(3):541–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01933.x.
53. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. Thorax. 1992;47(9):738–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.9.738.
54. Passadore I, Iadarola P, Di Poto C, et al. 2-DE and LC-MS/MS for a comparative proteomic analysis ofBALf from subjects with different subsets of inflammatory myopathies. J Proteome Res. 2009;8(5):2331–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1021/pr800943t.
55. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 1992 Jul;35(7):821–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350718.
56. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. Thorax. 1992;47(9):738–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.9.738.
57. Levine SM, Raben N, Xie D, et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2729–39. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22790.
58. Englund P, Wahlstrom J, Fathi M, et al. Restricted T cell receptor BV gene usage in the lungs and muscles of patients with idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum. 2007;56(1):372–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22293.
59. D'Cruz D, Keser G, Khamashta MA, et al. Antiendothelial cell antibodies in inflammatory myopathies: distribution among clinical and serologic groups and association with interstitial lung disease. J Rheumatol. 2000;27(1):161–4.
60. Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2000;59 (4):257–62. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.4.257.
61. Fujita J, Dobashi N, Tokuda M, et al. Elevation of cytokeratin 19 fragment in patients with interstitial pneumonia associat-

ed with polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol. 1999;26(11):2377–82.
62.Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. Rheumatology (Oxford). 2012 May;51(5):800–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker408. Epub 2011 Dec 30.
63. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, Christopher-Stine L. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Aug;65(8):1307–15. DOI: 10.1002/acr.21992.
64. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2233.
65. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al. 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):206–11. DOI: 10.1097/MD.0b013e318260977c. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318260977c.
66. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. J Rheumatol. 2007;34(5):1012–8.
67. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. J Rheumatol. 1999;26(7):1527–33.
68. Maccioni FJ, Colebatch HJ. Management of fibrosing alveolitis with polymyositis dermatomyositis. Aust N Z J Med. 1990;20(6):806–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb00428.x.
69. Al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol. 1989;16(12):1592–6.
70. Yoshida T, Koga H, Saitoh F, et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. Intern Med. 1999;38(9):733–8. DOI: http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.38.733.
71. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. J Rheumatol. 1998;25(7):1336–43.
72. Rowen AJ, Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. Respiration. 1983;44(2):143–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000194540.
73. Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol. 1987;14(5):1045–7.
74. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lung. 2009;187(3):201–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9146-6.
75. Bongartz T, Ryu JH, Matteson EL. Is tacrolimus effective for treating antisynthetase-associated interstitial lung disease? Nat Clin Pract Rheumatol. 2005;1(2):80–1. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0067.
76. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. Arthritis Rheum. 2005;52(8): 2439–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21240.
77. Roos N, Poulalhon N, Farge D, et al. In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. J Pharmacol Exp Ther, 2007;321(2):583–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1124/jpet.106.117051.
78. Hervier B, Masseau A, Mussini JM, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in a case of refractory antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine. 2009;76(5):575–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.02.004.
79. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the Treatment of Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis. A Randomized, Placebo-Phase Trial. Arthritis Rheum. 2013;65(2):314–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.37754.
80. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. Am Rev Respir Dis. 1990;141(3):727–33. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/141.3.727.