

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІДІОПАТИЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ
МІОПАТІЙ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Яцишин Роман Іванович	ректор Івано-Франківського Національного медичного університету;
Гріценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питання якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	завідувач кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Навчально-наукового інституту «Європейська медична школа» Міжнародного європейського університету (за згодою)
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;

Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);
Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Чопяк Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Бойко Ярина Євгенівна	професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного

медичного університету імені Данила
Галицького

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна
начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Державного підприємства «Державний експертний
центр Міністерства охорони здоров'я України»,
заступник голови робочої групи з методологічного
супроводу

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту
Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру
медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що
розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України
(<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є
членом**

Guidelines International Network (Міжнародна
мережа настанов)



Рецензенти

Мяловицька Олена Анатоліївна
професор кафедри внутрішньої медицини
навчально-наукового центру «Інститут біології
та медицини» Київського національного
університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н.;

Станіславчук Микола
Адамович

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н.,
професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи

Скорочення

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Сфера застосування та призначення

Базові поняття

Потреба в настанові

Цільова аудиторія

Сфери, які не охоплюються настановою

Залучення зацікавлених сторін

Строгість процесу розробки

Вибір ключових питань

Пошук літератури — обсяг і стратегія пошуку

Критерії прийнятності

Методи, використані для формулювання рекомендацій

Політика щодо оновлень

Введення та класифікація

Клінічні прояви

Діагностичні дослідження

Лабораторні показники включаючи антитіла при міозитах

Електрофізіологічні ознаки

Візуалізація м'язів

Біопсія м'язу

Гістопатологія

Лікування

Ініціація терапії

Що робити коли терапія неефективна або частково ефективна

Початок терапії другої лінії

Вибір терапії другої лінії

Зменшення шкідливих наслідків лікування

Лікування IBM

Нефармакологічне лікування

Довгостроковий прогноз і смертність

Майбутні напрямки

Література

СКОРОЧЕННЯ

ВВІГ - внутрішньовенні імуноглобуліни

ВМН - верхня межа норми

ДМ - дерматоміозит

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ІЗЛ - інтерстиціальне захворювання легень

ІЗМ - ідіопатична запальна міопатія

ІФН - інтерферон

ІФН-1 - інтерферон першого типу

кДНК - комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота

КК - креатинкіназа

КТ - комп'ютерна томографія

МСА - міозит специфічні антитіла

ПЕТ - позитронно-емісійна томографія

ПМ - поліоміозит

ПМЛ - прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

РКД - рандомізовані клінічні дослідження

СЧВ - системний червоний вовчак

ШП-ІЗЛ - швидко прогресуюче інтерстиціальне захворювання легень

ARS - anti-aminoacyl-tRNA synthetase (аміноацил-тРНК-синтетаза)

ASS - myositis associated with antisynthetase syndrome (міозит, пов'язаний з антисинтетазним синдромом)

BSR - British Society for Rheumatology (Британська асоціація ревматології)

cN-1A - cytosolic 5'-nucleotidase-1A (цитозольна 5'-нуклеотидаза-1A)

COX - cytochrome oxidase (цитохром оксидаза)

csDMARDs - conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (звичайні синтетичні хворобо-модифікуючі антиревматичні препарати)

CTDs - connective tissue diseases (хвороби сполучної тканини)

CYC - cyclophosphamide (циклофосфамід)

DEXA - dual-energy X-ray absorptiometry (двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія)

DLCO - diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю)

DMARDs - disease-modifying antirheumatic drugs (хворобо-модифікуючі антиревматичні препарати)

ЕМ - electron microscopy (електронна мікроскопія)

HMGCR - 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза)

HRQoL - health related quality of life (якість життя, пов'язана із здоров'ям)

IBM - inclusion body myositis (міозит з внутрішньоклітинними включеннями)

IMNM - immune mediated necrotizing myopathy (імуноопосередкована запальна некротична міопатія)

IFNCK - interferon-regulated chemokine (інтерферон-регульовані хемокіни)

IFNGS - interferon gene signature (генна сигнатура інтерферону)

JAK - Janus kinase (янус-кіназа)

MAA - myositis-associated antibodies (міозит-асоційовані антитіла)

MAC - complement membrane attack complex (мембранно-атакуючий комплекс комплементу)

MDA-5 - melanoma differentiation antigen-5 (антиген диференціації меланоми-5)

MGUS - monoclonal gammopathy of undetermined significance (моноклональна гаммапатія невизначеного значення)

MHC-1 - major histocompatibility complex-1 (головний комплекс гістосумісності-1)

MxA - myxovirus A (міксовірус А)

NHSE - national health service of England (національна служба здоров'я Англії)

NICE - national institute for health and care excellence (національний інститут здоров'я та досконалості догляду)

NPPEAG - national plasma products expert advisory group (національна експертна консультативна група з плазмових продуктів)

NXP2 - nuclear matrix protein 2 (білок ядерної матриці 2)

PCP - pneumocystis pneumonia (пневмоцистна пневмонія)

PD-1 - programmed death inhibitor (інгібітор програмованої смерті-1)

PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome (синдром задньої зворотної енцефалопатії)

RTX - rituximab (ритуксимаб)

SRP - signal recognition particle (частинки розпізнавання сигналу)

TDP43 - Tar DNA-binding protein 43 (тар ДНК-зв'язуючий білок 43)

TGF- β - transforming growth factor beta (трансформуючий фактор росту бета)

TILF1 - transcriptional intermediary factor 1 (фактор-посередник транскрипції 1)

TLCO - lung transfer factor for carbon monoxide (фактор переносу монооксиду вуглецю в легенях)

TNF- α - tumor necrosis factor - α (фактор некрозу пухлин-альфа)

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ МІОПАТІЙ. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ.

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

Дана клінічна настанова (КН) є результатом адаптації для системи охорони здоров'я України настанови Британської асоціації ревматологів *British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy 2022*, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям, підліткам та дорослим пацієнтам з запальними ідіопатичними міопатіями та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Так як в “*British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy*” не розкрито питання діагностики та диференційної діагностики ідіопатичних запальних міопатій, членами робочої групи було вирішено взяти за основу КН публікацію *Autoimmune Myopathy: Update on evaluation and treatment 2018*, що розкриває питання діагностики.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з запальними міопатіями має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічних та патогістологічних форм міопатій, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану

пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

Сфера застосування та призначення

Базові поняття

Ідіопатична запальна міопатія (ІЗМ) — це мультисистемний аутоімунний стан, що характеризується запаленням м'язів (міозитом), інтерстиціальним захворюванням легень (ІЗЛ) і шкірними проявами з частотою до 19 випадків на 1 000 000 людино-років для дорослих і до 4 випадків на 1 000 000 людино-років у дітей. Розрахункова поширеність у Великобританії (для ІЗМ у дорослих) становить 10 000 [1, 2].

Потреба в настанові

Немає суворо розроблених рекомендацій щодо ІЗМ, що охоплюють ювенільну та дорослу хворобу. Засвоєння ключових досліджень щодо лікування та формування практичних рекомендацій, заснованих на доказах, допоможе клініцистам оптимізувати лікування та покращити результати.

Цільова аудиторія

Цільовою аудиторією є клініцисти, які лікують пацієнтів з ІЗМ, включаючи дитячих і дорослих ревматологів, неврологів, дерматологів, пульмонологів, онкологів, гастроентерологів і кардіологів.

Медсестри, які працюють з ревматологами та неврологами, фізіотерапевти, ерготерапевти, ортопеди, логопеди, фармацевти-ревматологи та психологи також знайдуть ці рекомендації доречними.

Сфери, які не охоплюються настановою

Діагностика, класифікація та дослідження підозрюваного ІЗМ не розглядаються. Міозит з внутрішньоклітинними включеннями не охоплюється.

Залучення зацікавлених сторін

Керував проектом виконавчий комітет (J.B.L., A.G.S.O., H.C., N.M., L.M.). Було скликано міждисциплінарну робочу групу за участю ревматологів (D.I., H.G., H.T., N.Mc., A.P., P.G., S.T., H.C., P.K., P.M.M., A.G.S.O.), дитячих ревматологів (C.Pi., C.Pa., N.Ma., K.W., L.M., T.A.), неврологи (J.B.L., M.H.), дитячий невролог (S.Sp.), медична сестра (P.L.), фармацевт (O.A.), дерматолог (S.M.), дитячий дерматолог (R.M.), фізіотерапевти (V.C., S.M., W.J.G.) і колишній лікар загальної практики/спеціаліст з ревматології (J.J.). Протягом усього процесу був наданий доступ для неспеціалістів (пацієнтам/родичам) (P.T., Y.T., J.S., P.R.). Процес створення настанови був поінформований рекомендованим методологом EULAR (PMM), а пошук літератури проводився експертами Центру ревматичних захворювань, Kings College London (J.G., K.V., M.Y.).

Строгість процесу розробки

Ця настанова була розроблена відповідно до Протоколу створення клінічних настанов BSR з використанням методології AGREE II (Оцінка настанов для дослідження та оцінки II).

Вибір ключових питань

Починаючи з березня 2018 року, виконавчий комітет і робоча група погодили обсяг настанови та створили ключові запитання, структуровані за допомогою PICO (пацієнт або населення, втручання, порівняння, результат). Кожне питання було розділено на цілеспрямовані клінічні питання під час аналізу доказів і процесу формулювання рекомендацій.

Пошук літератури — обсяг і стратегія пошуку

Взявши за основу ключові питання, було здійснено пошук літератури за допомогою Ovid (див. «Терміни пошуку» у Додатковому матеріалі S1, доступному на сайті Rheumatology онлайн). Були включені результати пошуку та додаткові посилання, визначені вручну, до жовтня 2020 року. Докази, опубліковані після жовтня 2020 року, не були включені, оскільки це було межею відповідності вимогам. Потенційним обмеженням цієї настанови є те, що відповідна література може бути опублікована з жовтня 2020 року; дані або інформація з цих досліджень не можуть бути включені в процес формування рекомендацій.

Критерії прийнятності

Були включені опубліковані рецензовані клінічні дослідження, що стосуються будь-якого підтипу ІЗМ, за винятком міозиту з внутрішньоклітинними включеннями. Звіти/серії випадків були обмежені тими, що описували результати для трьох або більше суб'єктів. Оглядові статті, редакційні статті, матеріали конференцій та існуючі клінічні настанови були виключені. Статті не англійські були виключені, якщо не було опубліковано переклад. Фундаментальні наукові дослідження без чіткого клінічного застосування були виключені. Тези доповідей були переглянуті двома авторами, щоб визначити відповідність цим критеріям (блок-схема PRISMA, показана на додатковому малюнку S1, доступна на сайті Rheumatology онлайн).

Методи, використані для формулювання рекомендацій

Повний текст кожної прийнятної роботи було розглянуто двома експертами з використанням методології класифікації рекомендацій, оцінки, розвитку та оцінювання (GRADE). Кожне посилання було класифіковано за якістю: висока (A), помірна (B) або низька/дуже низька (C). Розбіжності вирішував третій суддя. Всього для формування рекомендацій було використано 213 робіт. Дивись додаткову таблицю S1 (доступну на сайті

Rheumatology онлайн), щоб дізнатися більше про доказову базу, яка сприяє рекомендаціям. Було створено проекти рекомендацій і класифіковано як застосовні до всіх пацієнтів, як для дорослих, так і для дітей. Процес, описаний Шотландською мережею міжвузівських настанов (SIGN) [3], використовувався для узагальнення якості сукупності доказів для кожної рекомендації: висока (A), помірна (B), низька (C) або дуже низька (D) за методикою GRADE. Зміст, формулювання, сила рекомендації (сильна=1, умовна=2) і якість підтверджуючих доказів для кожної рекомендації піддавалися формальному процесу досягнення консенсусу за допомогою поєднання особистих зустрічей та онлайн-опитувань. Стійкість згоди (SoA) для завершених рекомендацій була визначена за допомогою простої подвійної системи голосування для кожного та представлена у відсотках. Автори могли вільно утримуватися від голосування в тих областях, де вони не відчували себе клінічно компетентними, при цьому відсоток відображав тих, що проголосували. Лише рекомендації з SoA >80% були включені до настанови.

Політика щодо оновлень.

Вимоги щодо оновлень розглядатимуться Робочою групою зі стандартів, аудиту та настанов BSR відповідно до принципів, викладених у протоколі створення клінічних настанов BSR.

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Введення та класифікація

Аутоімунні міопатії включають п'ять основних патологій, а саме: дерматомиозит (ДМ), поліміозит (ПМ), міозит, пов'язаний з антисинтетазним синдромом (ASS), імуноопосередкована некротична міопатія (IMNM) та міозит з внутрішньоклітинними включеннями (IBM). Хоча кожен з цих станів має унікальні клінічні та гістопатологічні характеристики, усі вони мають спільний імуноопосередкований компонент (Таблиця 1). Ці стани можуть виникати ізольовано або можуть бути пов'язані із системними злужисливими новоутвореннями чи захворюваннями сполучної тканини (синдроми перекриття), і всі вони часто пов'язані з аутоантитілами.

Точну частоту та поширеність аутоімунних міопатій визначити дуже важко через використання різних діагностичних критеріїв, які використовувались в епідеміологічних дослідженнях. Критерії Бохана та Пітера 1975, які використовуються в багатьох попередніх дослідженнях, не

вимагають біопсії м'язів, мають тенденцію переоцінювати частоту ПМ, і передували відкриттю IBM або IMNM, як окремих захворювань [2, 3]. З того часу були запропоновані різні переглянуті діагностичні критерії аутоімунних міопатій, які враховують клінічні ознаки, аутоантитіла та гістопатологію [4–8]. Одні критерії включали зважену систему оцінки ймовірності запальної міопатії [7], однак вони не були додатково валідовані за допомогою контролю та включали лише осіб із тривалістю захворювання понад 6 місяців, обмежуючи можливість узагальнення для осіб із більш гострим проявом.

Клінічні прояви

ДМ може виникнути в будь-якому віці. Захворюваність вища у жінок порівняно з чоловіками, подібно до більшості аутоімунних захворювань [9]. Слабкість може проявлятися відносно гостро протягом кількох днів або тижнів, або вона може проявлятися повільніше протягом кількох місяців. Зазвичай уражаються проксимальні відділи рук і ніг разом із тенденцією до раннього ураження згиначів шиї. Приблизно у 30% осіб слабкість м'язів ротоглотки та стравоходу призводить до дисфагії [10]. Дизартрія та слабкість лицьових м'язів можуть виникати, але нечасто [11]. Характерний висип, пов'язаний із ДМ, включає періорбітальний багрянний колір (геліотропний висип), папульозний еритематозний висип на кісточках пальців (папули Готтрона) та еритематозний макулярний висип на обличчі, шиї та передній частині грудей (V-знак) і на плечах та верхній частині спини (знак шалі), а також на розгинальних поверхнях ліктів, кісточок пальців і колін (знак Готтрона). Висип може розвинутися через кілька місяців після початку захворювання, але частіше він супроводжує або передує появі м'язової слабкості. Приблизно у 20% осіб характерний висип виникає за відсутності слабкості, форма ДМ, відома як аміопатичний ДМ або ДМ синус-міозит [12, 13]. Навпаки, у деяких людей спостерігається м'язова слабкість і класичні гістопатологічні ознаки при м'язовій біопсії, але ніколи не розвивається характерний висип, форма ДМ, яку називають адерматопатичним ДМ або синус-дерматитом при ДМ [14]. Calcinosis cutis (підшкірні відкладення кальцію) може виникати нечасто у дітей і дорослих із ДМ [15]. Прояви ДМ у дітей подібні до таких у дорослих.

ДМ також пов'язаний з численними системними ускладненнями, включаючи серцеві, легеневі, шлунково-кишкові та ревматологічні ураження, а також системними злоякісними новоутвореннями (при ДМ у дорослих). Потенційні ускладнення з боку серця включають порушення провідної системи та аритмії, перикардит, міокардит, ішемічну хворобу серця та застійну серцеву недостатність/діастолічну дисфункцію [16–20]. Інтерстиціальне

захворювання легенів (ІЗЛ) може виникати у 15–20% пацієнтів із ДМ, зазвичай проявляється сухим кашлем, задишкою, дрібним двобазальним хрипом при вдиху при обстеженні легенів і ознаками недостатності при тестуванні легеневої функції [21, 22]. Облітеруючий бронхіоліт з організованою пневмонією є набагато рідшим легневим ускладненням. Залучення вентиляційних м'язів і м'язів ротоглотки при ДМ також може призвести до значної слабкості та ризику аспіраційної пневмонії. Шлунково-кишкові ускладнення включають труднощі з ковтанням, як зазначено вище, аспірацію шлункового вмісту та затримку випорожнення шлунка, що, як вважають, пов'язане зі зниженням його перистальтики [23–26]. Ревматологічні ускладнення включають артралгії, артрити та контрактури суглобів.

Ймовірність виявлення злоякісних новоутворень підвищується у дорослих пацієнтів із ДМ приблизно до 10–15% протягом 2–3 років після первинної діагностики, причому більшість випадків трапляється в осіб старше 40 років [27, 28]. Ювенільний ДМ не пов'язаний з раком. Найпоширеніші види раку, пов'язані з ДМ у дорослих, включають гематологічний та лімфатичний рак (особливо неходжкінська лімфома, лейкемія та множинна мієлома), за якими йдуть солідні аденокарциноми легень, товстої кишки, сечового міхура, молочної залози, яєчників, шийки матки, підшлункової залози та стравоходу [27, 29]. Успішне лікування основного злоякісного новоутворення може призвести до покращення сили м'язів [30]. Особи з ДМ повинні пройти повний скринінг злоякісних новоутворень, який повинен включати детальний анамнез і фізикальне обстеження, включаючи обстеження молочних залоз, органів малого тазу, яєчок і передміхурової залози, якщо це необхідно. Базове обстеження повинно включати загальний аналіз крові, визначення рівня електролітів та функції нирок, електрофорез сироваткових білків з імунофіксацією та вільними легкими ланцюгами, аналіз сечі, комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу, ультразвукове дослідження органів малого тазу та мамографію у жінок, а також колоноскопію для пацієнтів віком старше 50 років або при наявності симптомів, що вказують на злоякісну пухлину шлунково-кишкового тракту, включаючи коливання стану випорожнень, тенезми, кровотечі з прямої кишки, мелену та/або втрату ваги. Позитронно-емісійна томографія корисна в осіб, у яких існує висока клінічна підозра на злоякісний процес, незважаючи на негативний початковий скринінг на рак.

ПМ також частіше зустрічається у жінок порівняно з чоловіками [31]. Реальна захворюваність на ПМ невідома через описані раніше обмеження діагностичних критеріїв, які використовуються на сьогоднішній день у багатьох епідеміологічних дослідженнях. Пацієнти з ПМ, як правило, у віці

старше 20 років мають симетричну слабкість проксимальних м'язів у верхніх і нижніх кінцівках, хоча залучення дистальних м'язів також може спостерігатися, але в меншій мірі. Також повідомляють про підвищену чутливість м'язів і міалгію, а також про труднощі з ковтанням. Серцеві прояви, включаючи аномалії провідної системи та серцеву недостатність, повідомляють до 30% пацієнтів. Як і ДМ, ПМ також пов'язаний із підвищеним ризиком злоякісних новоутворень [28]. Частота легеневих ускладнень, у тому числі ІЗЛ, подібна до ДМ. Цікаво, що ІЗЛ має тенденцію зустрічатися рідше у випадках ПМ або ДМ, які асоціюються зі злоякісністю [32].

Синдроми “перекривання” міозитів виникають, коли аутоімунна міопатія (ДМ або ПМ) виникає в поєднанні з іншими розладами сполучної тканини, зазвичай змішаними захворюваннями сполучної тканини, системним червоним вовчаком, синдромом Шегрена, склеродермією або ревматоїдним артритом [33]. Приблизно у 15% пацієнтів при первинному зверненні клінічні ознаки захворювання сполучної тканини відсутні, хоча присутні антитіла, що перекриваються. У таких пацієнтів клінічні ознаки ураження сполучної тканини зазвичай виникають під час подальшого спостереження [33]

Міозит, пов'язаний з ASS, — це категорія міозитів, асоційованих з антитілами проти аміноацил-тРНК-синтетази (ARS), найчастіше - проти Jo1. Першими симптомами у цих пацієнтів зазвичай є ІЗЛ з конституціональними симптомами, включаючи лихоманку та втрату ваги, неерозивний артрит, феномен Рейно та зміни шкіри, відомі як «руки механіка» [34–37]. Супутня поява еритематозного висипу може призвести до помилкового діагнозу ДМ у багатьох пацієнтів. ASS важливо розпізнати через високу поширеність ІЗЛ (50–60%), яку дуже важко лікувати.

IMNM становить до 20% усіх аутоімунних міопатій і може проявлятися гострою або більш прихованою слабкістю проксимальних м'язів верхніх і нижніх кінцівок, яка прогресує з часом, а також слабкістю м'язів обличчя [38–40]. IMNM асоціюється з антитілами проти 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (HMGCR) і проти частинок розпізнавання сигналу (SRP), і, ймовірно, є інші, які ще належить відкрити. Повідомлялося, що частота анти-HMGCR антитіл у IMNM коливається від 22 до 61% [41, 42]. Антитіла до HMGCR були виявлені у 60% пацієнтів із IMNM, які отримували статини [39]. Важливо відрізнити анти-HMGCR міопатію від більш поширеної токсичної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. Остання покращується після припинення прийому статину, тоді як анти-HMGCR міопатія для покращення стану потребує імунотерапії (обговорюється нижче). Анти-HMGCR антитіла також були зареєстровані у дітей і дорослих, які не отримували терапію статинами та з наявним раком [43]. Слід зазначити, що IMNM, зокрема анти-

HMGR міопатія, може проявлятися у дітей і імітувати спадкову кінцівко-поясну м'язову дистрофію. Тому важливо оцінити наявність антитіл до HMGR у дітей і дорослих із підозрою на спадкову кінцівко-поясну м'язову дистрофію, у яких не виявлено мутації, оскільки IMNM піддається лікуванню [42, 44]. Хоча більшість анти-HMGR міопатій мають гістопатологічні ознаки IMNM, іноді виникає ендомізіальне запалення, що свідчить про ПМ. Повідомлялося, що антитіла до SRP спостерігаються у 16% пацієнтів з IMNM [41] і пов'язані з важким і агресивним захворюванням, яке може бути важко адекватно контролювати [41, 45, 46]. Анти-SRP міопатія частіше зустрічається у жінок [47]. Деякі дослідження показали, що у молодих пацієнтів з антитілами проти SRP може бути підвищений ризик серцевих ускладнень [48]. Анти-SRP міопатія, як правило, асоціюється з більш вираженою слабкістю та вищим ризиком ураження легенів або дисфагії порівняно з анти-HMGR міопатією [40, 49]. Також може виникати слабкість аксіальних м'язів, наприклад, що проявляється падінням (звисанням) голови [47, 50].

IMNM також може спостерігатися при захворюваннях сполучної тканини (наприклад, змішане захворювання сполучної тканини та склеродермія) і як паранеопластичні ускладнення (найчастіше рак легенів або шлунково-кишкові аденокарциноми) або може бути ідіопатичним, що виникає за відсутності специфічного міозиту або міозит-асоційованих антитіл або раку [50, 51]. Обстеження на наявність злоякісних новоутворень необхідне для всіх пацієнтів, подібно до ДМ і ПМ. Слід зазначити, що нещодавні методи імунотерапії раку, а саме інгібітори програмованої смерті-1 (PD-1) (пембролізумаб і ніволумаб), також були пов'язані з численними нервово-м'язовими ускладненнями, включаючи важку некротизуючу імуноопосередковану міопатію, яку важко лікувати, незважаючи на агресивну імунотерапію [52–55].

IBM, найпоширеніша міопатія в осіб старше 50 років, частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. Як правило, проявляється в осіб віком 40 років і старше з повільним початком прогресуючої, асиметричної, проксимальної та дистальної атрофії та слабкості зі схильністю до пошкодження чотириголового м'яза стегна, згиначів зап'ястя, пальців і тильних згиначів стопи (рис. 1) [56]. За оцінками, від 35 до 50% пацієнтів впродовж 14 років потребуватимуть інвалідний візок [56, 57]. Дисфагія зустрічається принаймні у 60% пацієнтів і може бути основною скаргою, яка за 7 років передуює виникненню слабкості в кінцівках [58, 59]. Генералізована сенсорна полінейропатія відзначається у 20% пацієнтів [60]. IBM також асоціюється з саркоїдозом, а також з вірусними інфекціями, включаючи гепатит С та ВІЛ [61–64]. Відомо, що IBM не пов'язана з легневими

ускладненнями, серцевими проявами або підвищеним ризиком системних злоякісних новоутворень, можливо, за винятком гранулоцитарного лейкозу (див. нижче) [65].



Мал. 1. Характерний розподіл слабкості та атрофії при міозиті з внутрішньоклітинними включеннями. (а) Атрофія чотирьохголового м'язу (б) Асиметрична атрофія м'язів-згиначів передпліччя з асиметричною слабкістю глибоких згиначів пальців (включаючи довгий згинач великого пальця) > поверхневих згиначів пальців (пацієнта попросили стиснути пальці в кулак включаючи великі пальці)

Діагностичні дослідження

Лабораторні показники, включаючи антитіла при міозитах

Активність сироваткової креатинкінази (КК) підвищена приблизно у 70% пацієнтів із ДМ [16, 66]. Приблизно в 10% випадків у пацієнтів з нормальним КК відмічається підвищення рівня альдолази в сироватці [67, 68]. КК завжди підвищена при ПМ, міозиті, асоційованому з ASS та IMNM. У IBM сироваткові креатиніни є нормальними або лише помірно підвищеними, зазвичай менше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми. Примітно, що

сироваткова КК не корелює з тяжкістю клінічної слабкості при будь-якому з міозитів.

Антитіла до міозиту включають як міозит-специфічні антитіла (МСА), так і міозит-асоційовані антитіла (МАО). МСА в основному присутні виключно при наявності аутоімунної міопатії, тоді як МАО пов'язані з міозитом, але також зустрічаються при інших аутоімунних ревматологічних станах (синдроми перекриття міозиту).

Корисність МСА при аутоімунних міопатіях стає все більш визнаною, включаючи 1) діагностику та характеристику аутоімунних міопатій, 2) керування додатковим обстеженням і скринінгом, 3) прогнозування відповіді на лікування та 4) визначення прогнозу (Таблиця 1). МСА включає антитіла АРС, антитіла SRP та специфічні антитіла до ДМ (а саме анти-Мі-2, анти-MDA5, анти-TIF1- γ та анти-NXP2). Серед антитіл до АРС антитіла до Jo-1 (проти гістидил-тРНК-синтетази) є найбільш поширеними та тісно пов'язані з ASS, включаючи ІЗЛ (66% пацієнтів), артралгії (56%), лихоманку (27%), феномен хвороби Рейно (40%) та “руки механіка” (31%) [34]. Рідше зустрічаються антитіла до АРС включають анти-PL-12 (анти-аланіл), анти-PL-7 (анти-треоніл), анти-EJ (анти-гліцил), анти-OJ (анти-ізолейцил), анти-KS (анти-аспарагініл), анти-Zo (анти-фенілаланіл), анти-На (або анти-YRS, анти-тирозил), анти-SC (анти-лізил), анти-JS (анти-глутамініл), анти-триптофаніл і анти-SAE (анти-малий убіквітиноподібний модифікатор, активуючий фермент) [35].

ДМ-специфічні антитіла виявляють у 60–70% хворих на ДМ [69]. Анти-Мі-2 антитіла виявляються у 7-30% пацієнтів із ДМ і, як правило, пов'язані з гострим початком класичного ДМ, особливо серйозними шкірними проявами на початковому етапі, хорошою відповіддю на терапію, сприятливим прогнозом і зниженим ризиком злоякісних новоутворень порівняно з іншими пацієнтами з ДМ [70–73]. Антитіла, спрямовані проти білка 5 диференціації меланоми (MDA-5), зустрічаються приблизно у 15% пацієнтів із ДМ [74, 75]. Антитіла до MDA-5 зазвичай асоціюються з мінімальним ураженням м'язів (аміопатичний або гіпоміопатичний ДМ), важкою васкулопатією, часто з виразками пальців і швидко прогресуючою ІЗЛ [74–77]. Антитіла, спрямовані проти транскрипційного проміжного фактора 1- γ (TIF1- γ), також відомі як антитіла проти p155/140, мають поширеність від 14 до 31% при ДМ та чітко передбачають ризик злоякісних новоутворень, демонструючи 89% специфічності та 78% чутливості для діагностики онкології з позитивною прогностичною цінністю 58% і негативною прогностичною цінністю 95% [78–80]. Крім того, ці антитіла пов'язані з особливо серйозними шкірними проявами, включаючи гіперкератозні папули на долонях, ураження

псоріатичного типу та гіпопігментовані та телеангіектатичні ділянки шкіри [81]. Антитіла проти білка ядерної матриці 2 (NXP-2), ще одне антитіло проти p140, також відоме як anti-MJ, виявляються приблизно у 30% пацієнтів із ДМ і пов'язані з більш молодим віком початку, вираженою м'язовою слабкістю, підшкірним кальцинозом, гарною відповіддю на лікування та підвищеним ризиком злоякісних новоутворень [82–86]. Антитіла до SRP і HMGCR обговорюються вище.

МАО включають анти-Ro, анти-La, анти-Sm, анти-PM-Scl або анти-U1-рибонуклеопротеїн (RNP). Як зазначалося вище, поява МАО у пацієнта з міозитом свідчить про синдром перекриття міозиту.

Антитіла, націлені на цитозольну 5'-нуклеотидазу 1A (сN-1A), виявляють приблизно у 70% осіб з ІВМ; можуть допомогти відрізнити ІВМ від інших аутоімунних міопатій. Це антитіло має чутливість 70% і специфічність 92% для діагностики ІВМ [87, 88]. Однак антитіла до сN-1A також виявляються у 20% пацієнтів із синдромом Шегрена та системним червоним вовчаком за відсутності міопатії, а також у пацієнтів із ДМ або ПМ, а також у здорових добровольців [89, 90]. Існує також зв'язок між ІВМ та певними аутоімунними захворюваннями, включаючи синдром Шегрена, саркоїдоз та лімфопроліферативні захворювання (хронічний лімфолейкоз/лімфоцитоз) [63, 65], а також менш специфічними аутоімунними антитілами, включаючи анти-Ro, анти-La, антинуклеарні антитіла, антиревматоїдний фактор, анти-Smith та анти-RNP, також повідомлялося у 20% пацієнтів з ІВМ [60, 91, 92].

У нещодавньому дослідженні, присвяченому зв'язку між ІВМ та лімфолейкозом/лімфоцитозом, було виявлено, що майже 60% пацієнтів із ІВМ мають аномальні клональні популяції великих зернистих Т-лімфоцитів, що відповідають критеріям Т-клітинного великозернистого лімфолейкозу, порівняно з 14% пацієнтів відповідного віку з ДМ, ПМ або ІМNM та 0% контрольної групи відповідного віку [65]. Знижене співвідношення клітин CD4+ до CD8+, підвищена кількість периферичних клітин CD8+ та лімфоцитів у крові значно корелювали з експресією великих зернистих лімфоцитів, виявлених за допомогою проточної цитометрії. Гістопатологія м'язів виявила велику зернисту лімфоцитарну інвазію м'язів у всіх хворих на ІВМ, при цьому ступінь інвазії клітин CD8+ при м'язовій біопсії прямо корелює з розміром популяції великих зернистих лімфоцитів периферичної крові. Було виявлено, що клітини які проникають в міоцити, експресують молекулу CD57 - маркер Т-клітин агресивності. Це дослідження показало, що аутоімунна експансія Т-клітин у ІВМ може розвинути в неопластичний розлад, а також може пояснити стійкість цього розладу до стандартної імунної терапії (лікування ІВМ обговорюється нижче).

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

(VI) Чи корисний аналіз аутоантитіл у людей з ІЗМ?

Пацієнтів слід перевірити на аутоантитіла до міозиту (1, В, 100%).

Специфічні до міозиту антитіла та аутоантитіла, пов'язані з міозитом, можуть полегшити діагностику, визначити фенотип захворювання та прогноз, а також можуть допомогти підібрати лікування [34, 35]. Інтерпретацію результатів імуноблоту слід проводити в контексті загальної клінічної картини пацієнта. Титри аутоантитіл не слід використовувати для моніторингу активності захворювання.

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Електрофізіологічні ознаки

Характерні електрофізіологічні знахідки у пацієнтів із запальною міопатією включають: 1) підвищення спонтанної активності, про що свідчать потенціали фібриляції та позитивні гострі хвилі; 2) низькоамплітудні, короткочасні, поліфазні потенціали дії рухової одиниці; 3) знижене рекрутування (міопатичний тип рекрутування рухових одиниць). При хронічному захворюванні можуть спостерігатися високоамплітудні, довготривалі потенціали рухових одиниць, якщо є розщеплення волокон з регенерацією, а також зменшення здатності м'язів активувати швидкі моторні одиниці, якщо є помітна атрофія м'язових волокон, яка може імітувати нейрогенний процес. Приблизно в однієї третини пацієнтів з ІВМ спостерігається змішана картина високих, збільшеної тривалості, поліфазних моторних одиниць, а також малої амплітуди, короткої тривалості, поліфазних моторних одиниць із раннім рекрутуванням, що може призвести до помилкової діагностики захворювання рухових нейронів [60, 93, 94]. Крім того, дослідження нервової провідності можуть продемонструвати ознаки легкої аксональної сенсорної нейропатії до 20% пацієнтів з ІВМ [60].

Візуалізація м'язів

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) скелетних м'язів може виявити ознаки набряку (активне запалення), які найкраще оцінити на послідовностях візуалізації відновлення інверсії тау (STIR). Однак ці ознаки часто є неспецифічними для запальних міопатій, а також можуть спостерігатися при токсичних міопатіях, рабдоміолізі, м'язових дистрофіях і іноді при гострих нейрогенних захворюваннях [95, 96]. В одному дослідженні в 10 з 17 пацієнтів із встановленим ІВМ на МРТ була відмічена особлива картина фіброзно-жирової інфільтрації та атрофії широкого проміжного та широкого медіального м'язів у вигляді градієнту від дистальної до проксимальної частини (з відносним зменшенням до проксимального кінця) [97]. Крім клінічного обстеження, МРТ також може бути корисною для визначення оптимального м'яза для біопсії [98, 99].

Біопсія м'яза

У всіх пацієнтів з аутоімунною міопатією для діагностики слід розглядати м'язову біопсію. У пацієнтів із характерними клінічними ознаками ДМ для встановлення діагнозу може бути достатньо біопсії шкіри. У пацієнтів з МСА та характерними клінічними ознаками ДМ або ASS біопсія м'язів може не знадобитися. Подібним чином при ІВМ наявність антитіл проти сN-1A є дуже специфічною для захворювання, особливо за наявності характерних клінічних ознак, тому досвідчений клініцист може відмовитися від біопсії м'язів у таких випадках.

Вибір оптимального м'яза для біопсії ґрунтується на клінічному обстеженні. В ідеалі м'яз має бути помірно слабким (4 ступінь за шкалою Medical Research Council). Дуже слабкі м'язи через обмежену діагностичну ефективність біопсії можуть показати неспецифічні кінцеві фіброзно-жирові зміни. ЕМГ або МРТ можуть бути особливо корисними для вибору оптимального місця для біопсії м'язів у випадках, коли у пацієнтів є слабкі м'язи.

Гістопатологія

Патогномонічною гістологічною ознакою ДМ є перифасцикулярна атрофія. Однак це, як правило, спостерігається лише в 50% випадків у дорослих, оскільки воно часто відсутнє у тих, хто мав біопсію на ранній стадії захворювання. Виявляється периваскулярний і перимізіальний запальний інфільтрат, що складається з макрофагів, дендритних клітин, В-лімфоцитів, CD4+ Т-лімфоцитів. Більшість CD4+ клітин є плазматичними дендритними клітинами з надлишковою експресією інтерферона-1, який вважається токсичним для периферичних м'язових волокон і сусідніх капілярів [100].

Імуногістохімічне фарбування виявляє експресію антигену головного комплексу гістосумісності-1 (МНС-1) та інтерферон-альфа/бета-індукованого білку резистентності міксовірусу А (МхА), експресованого на м'язових волокнах, особливо в перифасцикулярних областях [100]. Одне нещодавнє дослідження показало, що саркоплазматична експресія МхА має чутливість 71% і специфічність 98% для діагностики ДМ, тобто є більш чутливим маркером порівняно з периферичною атрофією або відкладенням МАС на капілярах (чутливість 47% і специфічність 98%, чутливість 35% і специфічність 93% відповідно) [101]. На відміну від ПМ та ІВМ, при ДМ зазвичай не спостерігається інвазії некротичних м'язових волокон. При електронній мікроскопії в ендотеліальних клітинах можна побачити тубулоретикулярні включення.

ПМ, як правило, характеризується гістологічною варіабельністю розмірів і форми волокон, змішаними ділянками некротичних і регенеруючих м'язових волокон, а також ендомізіальним і периваскулярним запаленням, що складається в основному з CD8+ Т-клітин і макрофагів, які оточують і іноді проникають в ненекротичні м'язові волокна і експресують основний антиген МНС-1 [102, 103].

При ASS-асоційованому міозиті типові гістопатологічні знахідки включають відкладення плазматичних дендритних клітин і макрофагів у перимізіальній і периваскулярній областях, відкладення МАС на капілярах, а також ознаки фрагментації та пошкодження перимізіальної сполучної тканини з позитивним фарбуванням на лужну фосфатазу [104]. Подібно до ДМ, спостерігається перифасцикулярна атрофія, хоча порівняно з ДМ відмічається тенденція до більшого перифасцикулярного некрозу міоцитів і відкладення МНС-1 і МАС. Повідомлялося про експресію антигену HLA-DR в міоволокнах у понад 80% пацієнтів з ASS-асоційованим міозитом порівняно з 24% пацієнтів із ДМ, причому периферична експресія спостерігалася виключно при ASS-міозиті, що свідчить про роль виявлення антигену HLA-DR у диференціації цих діагнозів [105].

ІМNM, як правило, гістологічно характеризується наявністю розсіяних некротичних м'язових волокон, які піддаються міофагоцитозу, і незначного запалення, локалізованого на некротичних волокнах [106]. Проте приблизно у 20% пацієнтів із міозитом, асоційованим з анти-SRP-антитілами, можна побачити помітний лімфоцитарний інфільтрат [47]. Крім того, у 30% пацієнтів з анти-HMGCR міопатією можна спостерігати помітні лімфоцитарні відкладення з розсіяними ендомізіальними CD4+ та CD8+ клітинами у 50% пацієнтів [38, 106, 107]. Можна спостерігати дифузну експресію МАС і МНС-1 на сарколемі ненекротичних м'язових волокон (частіше спостерігається у

пацієнтів з антитілами проти HMGCR порівняно з пацієнтами з антитілами проти SRP) і відкладення MAC на малих кровоносних судинах [40, 46]. Також відзначено потовщення базальних мембран капілярів (трубчатостовбурових капілярів) [108]. Алель DRB1 11:01 людського лейкоцитарного антигену (HLA) MHC класу II є сильним імуногенетичним фактором ризику розвитку аутоантитіл проти HMGCR, тоді як HLA B 5001 і HLA DQA1 0104, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку аутоантитіл проти SRP [109–111].

Гістологічно IBM характеризується ендомізіальним запаленням, що складається з CD8+ Т-клітин і макрофагів, які проникають у ненекротизовані м'язові волокна, що експресують антиген MHC-1, подібно до того, як при ПМ. Те, що допомагає відрізнити IBM від ПМ, - це наявність вакуолей з окантовкою та цитоплазматичних включень у м'язових волокнах; однак вони не виявляються у 20-30% при будь-яких м'язових біопсіях IBM. Також можна спостерігати мітохондріальну патологію, про яку свідчить збільшена кількість нерівних червоних волокон і СОХ-негативних м'язових волокон, порівняно з пацієнтами з ДМ, ПМ або контрольною групою відповідного віку, а також невеликі відкладення амілоїду в рідкісних випадках (< 1%) м'язових волокон за допомогою фарбування конго червоним. Імуногістохімічне фарбування на Tag ДНК-зв'язуючий білок-43 (TDP-43) є дуже специфічним для IBM, тоді як фарбування на р62 (що демонструє цитоплазматичні агрегати) є дуже чутливим для IBM [112]; р62 зазвичай частіше використовується в більшості міопатологічних лабораторій. Під час електронної мікроскопії інколи в м'язових волокнах можна спостерігати внутрішньоядерні та цитоплазматичні тубулофіламенти, хоча їх важко знайти [60].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

(VII) Як слід проводити скринінг на наявність онкологічної патології у пацієнтів з ІЗМ?

1-специфічно для дітей. Рутинний скринінг на онкологічну патологію не є виправданим при ІЗМ з ювенільним початком (1, В, 100%).

2-специфічно для дорослих. Ризик раку слід враховувати для всіх пацієнтів, а скринінг особливо слід проводити для тих, хто має такі фактори ризику (1, В, 100%):

- літній вік на початку
- чоловіча стать
- дисфагія
- некроз шкіри

- резистентність до імуносупресивної терапії
- швидкий початок хвороби
- позитивні аутоантитіла до TIF1-гамма
- позитивні аутоантитіла до NXP2
- негативні на відомі міозит-специфічні аутоантитіла

Існує зв'язок між ІЗМ у дорослих і злоякісністю. Докази, що стосуються ефективного скринінгу раку, обмежені, але вказують на користь КТ грудної клітки, черевної порожнини та таза для пацієнтів із групи ризику: з позитивним антитранскрипційним проміжним фактором-1с (анти-TIF1-с). Пухлинні маркери та ПЕТ/КТ-сканування 18F-FDG можна розглянути у деяких пацієнтів. На відміну від ІЗМ у дорослих, ІЗМ з початком у юнацькому віці не пов'язаний з раком, а література складається лише з поодиноких випадків. Рутинний скринінг раку при ІЗМ з ювенільним початком не рекомендується, якщо немає підозри на рак, що лежить в основі.

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Лікування

Мета лікування міозиту має полягати в тому, щоб повернути пацієнту нормальну силу і функції та звести до мінімуму екстрем'язове залучення, уникаючи побічних ефектів лікування. Існує кілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень пацієнтів з міозитом. Кокранівський систематичний огляд 2012 року, наприклад, ідентифікував лише 10 рандомізованих контрольованих досліджень, які охопили 258 пацієнтів, придатних для включення, жодне з яких не продемонструвало переваги пероральної імуносупресивної терапії другого ряду над плацебо [113]. Відповідно, рекомендації щодо лікування здебільшого ґрунтуються на невеликих неконтрольованих дослідженнях, ретроспективних серіях випадків та висновках експертів.

Імунотерапія є основою лікування ДМ, ПМ, міозиту, асоційованого з ASS, і IMNM, а пацієнти з IBM, навпаки, зазвичай не реагують на імунотерапію (Таблиця 2). Підхід до терапії подібний для ПМ, ДМ, ASS та IMNM: призначають кортикостероїди як лікування першої лінії. Основним винятком є анти-HMGCR-міопатія, при якій пацієнти можуть відповідати на монотерапію ВВІГ як на лікування першої лінії [114]. Багатьом пацієнтам буде потрібно додавання препарату другого ряду із-за недостатнього ефекту

кортикостероїдів або значні побічні ефекти. Іноді пацієнтів, які мають відносні протипоказання до кортикостероїдів (наприклад, пацієнтів із погано контрольованим діабетом, остеопорозом), можна лікувати традиційним препаратом другого ряду (про це йдеться нижче). Пацієнтам, які не відповідають на терапію першої та другої лінії, можуть знадобитися препарати третього ряду, іноді з одночасним використанням трьох препаратів (наприклад, кортикостероїди, пероральний стероїдозберігаючий препарат і ВВІГ або ритуксимаб).

Ініціація терапії

Хоча жодне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження не оцінювало ефективність кортикостероїдів у пацієнтів з міозитом, вони вважаються ефективними препаратами першої лінії [8, 115, 116]. Рекомендовано починати терапію у пацієнтів з щоденно високої дози преднізону (від 0,7 до 1 мг/кг/добу, максимум до 60 мг на добу). Пацієнтам із вираженою м'язовою слабкістю (наприклад, неможливість ходити або дисфагією) або мультисистемним ураженням (наприклад, ІЗЛ, міокардит, виражений шкірний висип) можна провести 3–5-денний курс внутрішньовенного введення метилпреднізолону (1 г/добу) до початку перорального преднізону.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстровано в Україні тільки у формі ректальних супозиторіїв. В Україні замість преднізону використовується преднізолон.

Існують альтернативні стратегії для пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів, спричинених стероїдами: наприклад, хворих на цукровий діабет, остеопороз (або пацієнтів із підвищеним ризиком, наприклад, жінки в постменопаузі), ожиріння або нервово-психічні розлади. Ми вважаємо за краще використовувати високі дози преднізону, але також негайно розпочати прийом препарату другого ряду, щоб сприяти більш швидкому зниженню рівня преднізону (див. нижче). Пацієнти з легким перебігом захворювання та сприятливими прогностичними факторами можуть натомість розпочинати лікування з низької дози преднізону, поступово збільшуючи дозу доки не буде очевидної відповіді.

Отримані дані обсерваційних досліджень підтверджують роль ВВІГ як монотерапії першої лінії у пацієнтів з ІМNM і при протипоказаннях до стероїдів. Описана одна серія випадків із трьох пацієнтів із ІМNM, пов'язаною з експозицією статинів і позитивними антитілами до HMGCR, які відмовилися

від стероїдів і отримували лікування ВВІГ (2 г/кг на місяць) як монотерапію [114]. Після 2-3 циклів ВВІГ у двох із трьох лікованих пацієнтів клінічні симптоми ІМНМ не спостерігались, була констатована повна м'язова сила під час обстеження, а у третього стан покращився, але відмічалась тривала помірна слабкість згиначів стегна. КК знизився у всіх пацієнтів. Повідомлялося, що ще чотири пацієнти з ІМНМ (аутоантитіла неуточнені) відповіли на ВВІГ як монотерапію першої лінії [8]. Для підтвердження цих висновків необхідні додаткові проспективні дослідження.

У деяких випадках для адекватного контролю захворювання достатньо монотерапії преднізоном. Початкову дозу преднізону слід підтримувати без поступового зменшення, доки сила не нормалізується або досягне плато, а КК не повернеться до нормального діапазону. Зазвичай це вимагає, щоб пацієнт залишався на високих дозах преднізону протягом 2-4 місяців. Коли сила нормалізується або досягне плато, ми зазвичай зменшуємо добову дозу преднізону на 10 мг кожні 4 тижні до 20 мг/день, потім на 5 мг кожні 4 тижні до 10 мг/день. Якщо можливо, після цього ми зменшуємо дозу на 1–2,5 мг кожні 4 тижні. З нашого досвіду, більш швидке зниження часто призводить до рецидиву та неминучого повторного збільшення дози.

Зміни в дозі стероїдів повинні зумовлюватися насамперед рівнем м'язової сили пацієнта під час клінічного обстеження. Більшість пацієнтів потребуватимуть постійної невеликої дози преднізону для підтримки тривалого контролю: мета цього полягає в тому, щоб знайти найменшу ефективну дозу, яка забезпечує адекватний контроль захворювання. Підвищення рівня КК у сироватці крові саме по собі не вимагає посилення лікування, але може свідчити про ймовірність наростання слабкості. У таких випадках наша практика полягає в тому, щоб тимчасово підтримувати стабільну дозу преднізону та уважно спостерігати за пацієнтом щодо змін при обстеженні. Пацієнти з ІМНМ зазвичай мають стійко підвищений КК. У одній когорті, навіть серед пацієнтів, які досягли повної м'язової сили під час лікування, 55% продовжували мати рівень КК вище 500 МО/л [43]. У пацієнтів із посиленням слабкості після початкового покращення моніторинг показників ЕМГ може бути корисним на додаток до оцінки динаміки КК. Пацієнти з активним міозитом зазвичай мають підвищення КК і підвищену активність при введенні голчастого електроду або спонтанну активність, помітну на голковій ЕМГ. Пацієнти з атрофією волокон 2 типу, пов'язаною із застосуванням кортикостероїдів, мають нормальну або навіть знижену активність при введенні голчастого електроду на ЕМГ.

Що робити коли терапія неефективна або частково ефективна?

Якщо немає реакції на кортикостероїди, першим кроком є перегляд діагнозу. М'язову дистрофію іноді можна сплутати з міозитом на основі подібної клінічної картини та наявності запалення при м'язовій біопсії. При дисферлінопатії, кальпаїнопатії та фаціоскапулогумеральної м'язовій дистрофії (FSHD) часто спостерігаються запальні клітинні інфільтрати, очевидні при біопсії [117]. Для прикладу, в одному когортному дослідженні у 25% пацієнтів з дисферлінопатією спочатку неправильно був поставлений діагноз ПМ внаслідок наявності ознак запалення за даними м'язової біопсії та швидкого клінічного прогресування симптоматики або наявності болю [118]. Подібним чином у пацієнтів з IBM спочатку часто діагностують ПМ, враховуючи подібні гістопатологічні характеристики, описані вище. Оцінка цитохромоксидазонегативних волокон, експресії MHC1 на сарколемі волокон і включень p62, а також тестування сироватки на наявність антитіл проти cN-1A є особливо корисним у таких випадках.

Однак, більш поширеною є ситуація, коли відповідь на лікування лише часткова. Нормалізація сили може бути неможливою у пацієнтів із хронічним нелікованим або агресивним захворюванням, у яких вже відбулося значне жирове заміщення м'язів. Тому ініціація терапії одразу після початку захворювання має вирішальне значення перш ніж виникнуть незворотні пошкодження. У ретроспективному аналізі 113 пацієнтів із запальною міопатією жоден з них із початком лікування більше ніж через 18 місяців після появи симптомів не мав повної відповіді на лікування (тобто повернення до нормальної сили та зниження КК до нормального діапазону) [119]. Анти-SRP міопатія особливо агресивна; атрофія та жирова заміна м'язів частіше виявляються на початку захворювання, ніж при іншій патології [120]. У одній когорті зі 100 пацієнтів з анти-SRP міопатією ступінь слабкості та атрофії м'язів (а не тривалість симптомів) на час ініціації терапії мали предиктивний характер по відношенню до результатів лікування через 2 роки [47].

Коли пацієнт має часткову відповідь на лікування, слід розрізнити активність захворювання, яка піддається лікуванню, та незворотне пошкодження м'язів, яке не реагує на лікування. Сироватковий КК та ЕМГ можуть допомогти, як описано вище. МРТ м'язів стегна також може допомогти в розпізнанні, оскільки послідовності T1 можуть продемонструвати жирову інфільтрацію. У невеликому дослідженні пацієнтів з анти-SRP-антитілами виявлено, що наявність помітної жирової інфільтрації на МРТ стегна корелювала з поганою відповіддю на терапію [121]. Як обговорювалося вище (див. «Візуалізація м'язів»), посилення сигналу STIR може

ідентифікувати міоєдему, що свідчить про триваюче запалення, яке може піддаватися терапії [122].

Початок терапії другої лінії

В одному дослідженні 55% пацієнтів мали слабку відповідь або серйозні побічні ефекти при монотерапії кортикостероїдами [123]. Таким чином, багато пацієнтів потребуватимуть лікування додатковим препаратом, але існує невизначеність щодо оптимального часу для початку терапії другої лінії. Рекомендовано додати препарат другого ряду, якщо спостерігалася неповна відповідь на високу дозу преднізону через 2–4 місяці або якщо у пацієнта стався рецидив під час поступового зниження дози преднізону.

У деяких пацієнтів може бути доцільним розпочати препарат другого ряду на початку захворювання разом із преднізоном. Рекомендовано це робити у пацієнтів із значною слабкістю м'язів на початку захворювання, мультисистемним ураженням (наприклад, ІЗЛ, міокардит) або у пацієнтів із протипоказаннями до кортикостероїдів. Крім того, з'являється все більше доказів обсерваційних досліджень того, що тестування на аутоантитіла може допомогти визначити очікування щодо клінічного перебігу захворювання та відповіді на терапію (див. таблицю 2). Порівняно з пацієнтами з іншими аутоантитілами або серонегативними пацієнтами, особи з анти-Mi-2 антитілами можуть потребувати найнижчої дози преднізону для адекватного контролю захворювання, рідко потребують препарату другого ряду та рідко відчувають рецидив під час поступового зниження терапії преднізолоном [124]. Навпаки, анти-Jo-1 антитіла були пов'язані зі слабкою відповіддю на преднізон окремо та підвищеною потребою в препаратах другого ряду [125, 126]. У когорті з 40 пацієнтів з різними ARS антитілами до 83% з них потребували додаткової імунотерапії, окрім преднізону, впродовж у середньому 40 місяців спостереження [37]. Пацієнти з ASS та ІЗЛ особливо ймовірно будуть резистентними до монотерапії кортикостероїдами. У одному одноцентровому ретроспективному дослідженні всі 17 пацієнтів з антитілами до Jo-1 та ІЗЛ або не відповіли на монотерапію преднізоном, або мали рецидив захворювання протягом 12 місяців після початку терапії [127].

Монотерапія преднізоном рідко буває достатньою для пацієнтів з ІМNM. У одній когорті 90% пацієнтів потребували додавання препарату другої лінії протягом 6 місяців після початку лікування [50]. Насправді 56% цих пацієнтів потребували одночасного використання трьох препаратів для контролю активності захворювання. В іншій когорті пацієнти з анти-SRP міопатією мали значно меншу ймовірність успішного лікування за допомогою

монотерапії кортикостероїдами, ніж пацієнти з анти-НMGCR міопатією (8% пацієнтів з SRP проти 31% пацієнтів з анти-НMGCR, $p = 0,0048$) [40], подібно до показників у французькій когорті [8]. У інших обсерваційних дослідженнях показники неефективності стероїдів у пацієнтів, які приймали анти-НMGCR, становили від 92 до 100% [42, 128, 129]. Такі висновки змусили деяких експертів стверджувати, що препарати другого ряду слід використовувати більш систематично для цих пацієнтів. У 2016 році Європейський нейром'язовий центр (ENMC) скликав робочу групу з визначення та лікування ІМNM. Зібрана група експертів дійшла консенсусу, що пацієнтів з ІМNM слід лікувати як кортикостероїдами, так і препаратом другого ряду або негайно, або впродовж 1 місяця після звернення залежно від тяжкості захворювання та відповіді на лікування стероїдами [8]. Крім того, вони рекомендували додавати ВВІГ для всіх пацієнтів з міозитом анти-НMGCR протягом 6 місяців після звернення, а також додавати ритуксимаб для всіх пацієнтів з міозитом проти SRP впродовж 6 місяців, якщо інші заходи неефективні (див. нижче).

Вибір терапії другої лінії

На основі консенсусу експертів і обсерваційних досліджень, метотрексат, азатіоприн і мофетилу мікофенолат вважаються препаратами другого ряду, яким краще віддавати перевагу [8, 116, 130–133]. Ми використовуємо метотрексат як препарат другого ряду. Згідно з досвідом авторів, метотрексат має швидший час досягнення терапевтичного ефекту, ніж азатіоприн або мікофенолат, з очевидною відповіддю протягом 4 тижнів у деяких пацієнтів (таблиця 2). Ми схильні уникати метотрексат у пацієнтів з антитілами до ІЗЛ або ARS, які мають високий ризик розвитку ІЗЛ. Легенева токсичність, пов'язана з метотрексатом, може імітувати ІЗЛ, діагностичної та терапевтичної дилеми, яких, на нашу думку, краще уникати. Ми використовуємо мікофенолат як препарат вибору для пацієнтів з ASS або ДМ/ПМ пацієнтів з ІЗЛ. Ретроспективні дослідження свідчать про те, що мікофенолат є безпечним і ефективним засобом лікування ІЗЛ, а невеликі серії підтримують його використання саме у пацієнтів із ІЗЛ, пов'язаною з аутоімунною міопатією [134, 135].

Невелике рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з факторним дизайном за участю дорослих пацієнтів з міозитом не продемонструвало жодних переваг додавання метотрексату порівняно з монотерапією преднізоном, як окремо, так і в комбінації з циклоспорином [136]. У ретроспективному одноцентровому когортному дослідженні 160 пацієнтів із ПМ або ДМ пацієнти, які отримували метотрексат (у будь-який

момент хвороби), мали значно кращу 10-річну виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували азатіопрін [137]. Враховуючи, що це було ретроспективне обсерваційне дослідження, дисбаланс у відомих і невідомих спотворюючих факторах міг бути причиною певної різниці між пацієнтами, які отримували азатіопрін порівняно з метотрексатом; проте автори зробили поправку на початковий рівень КК, наявність ІЗЛ або наявність раку. Інші дослідження свідчать про подібну ефективність цих двох препаратів [119, 122].

ВВІГ є одним із небагатьох методів лікування, дані рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень підтверджують його використання у пацієнтів з аутоімунною міопатією [138]. У одному дослідженні 15 пацієнтів із дерматоміозитом були рандомізовані для прийому ВВІГ у дозі 2 г/кг/місяць або плацебо протягом 3 місяців з подальшою необов'язковою перехресною фазою ще 3 місяці. Пацієнти, які отримували ВВІГ, мали значне збільшення м'язової сили через 3 місяці. Включаючи перехресні результати, 9/12 пацієнтів, які отримували ВВІГ, відповідали заздалегідь визначеним критеріям значного покращення сили порівняно з 0/11 пацієнтів, які отримували плацебо. У огляді семи відкритих досліджень ВВІГ у пацієнтів з міозитом було оцінено, що у 71 - 100% пацієнтів була зареєстрована відповідь [139]. Триваюче міжнародне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження фази III Otagam (NCT02728752) незабаром може надати додаткові докази.

Через агресивну природу захворювання зростає інтерес до використання ВВІГ у пацієнтів з ІМNM. На додаток до повідомленого успіху ВВІГ як початкової монотерапії, як обговорювалося вище, лікування ВВІГ протягом перших 3 місяців було пов'язано з кращою клінічною відповіддю через 6 місяців ($p = 0,047$) у когорті пацієнтів з ІМNM в одному центрі, ретроспективно [50]. Консенсусні рекомендації ENMC припускають, що ВВІГ можна використовувати замість метотрексату або як доповнення до метотрексату, як терапію другої лінії [8]. Для пацієнтів, які відповідають на ВВІГ і залишаються залежними від нього, клінічної стабільності зазвичай можна досягти за допомогою підтримуючої дози 1 г/кг/місяць після перших 3 місяців [140].

Серія випадків свідчить про високий рівень відповіді на ритуксимаб серед пацієнтів з аутоімунними міопатіями — приблизно у 80% із 88 пацієнтів з ПМ та ДМ; також встановлено, що у 40 пацієнтів з ASS було покращення після застосування ритуксимабу [141]. Дослідження Rituximab in Myositis (RIM), найбільше рандомізоване проспективне подвійне сліпе дослідження пацієнтів з міозитом на сьогоднішній день, не продемонструвало переваг ритуксимабу на основі його первинного результату [142]. У дослідженні

використовувався рандомізований перехресний дизайн, у якому всі пацієнти отримували ритуксимаб: половина на початку дослідження, а половина після затримки на 8 тижнів. Вважається, що причиною статистичної невдачі дослідження є недоліки в дизайні, включаючи недооцінку ефекту плацебо та більший час до початку ефекту ритуксимабу, ніж очікувалося [143].

Деякі експерти стверджують про конкретну корисність ритуксимабу в пацієнтів з анти-SRP-антитілами. Остання робота підтверджує патогенетичне значення анти-SRP та анти-HMGCR антитіл у IMNM [144, 145] і було показано, що тяжкість захворювання корелює з титрами антитіл у пацієнтів з анти-SRP міопатією [146]. Хоча серія випадків припускає, що існує значне зниження титрів анти-SRP після прийому ритуксимабу [147], post-hoc аналіз дослідження RIM не показав значного зниження після прийому ритуксимабу [148]. Невеликі серії випадків пацієнтів з анти-SRP міопатією свідчать про часту, але не загальну відповідь [49, 147]. Консенсусні рекомендації ENMC свідчать про те, що ритуксимаб можна використовувати замість або на додаток до метотрексату як терапію другої лінії [8].

Ритуксимаб рідко викликає тривалу ремісію. Деякі клініцисти регулярно повторно вводять ритуксимаб з інтервалом у 6 місяців, але ми чекаємо, доки не з'являться ранні ознаки рецидиву, оскільки деякі пацієнти можуть отримувати клінічну користь протягом року або більше, перш ніж знадобиться повторна доза. Ретроспективні дані свідчать про те, що пацієнти можуть мати стійку відповідь від одного циклу (від менше 1 року до більше 2 років) [149].

Циклоспорин [127, 150–153] і такролімус [152, 154, 155], як правило, резервуються як препарати третьої лінії, головним чином, через їхні профілі побічних ефектів. Пацієнти, які отримували лікування, про які повідомлялося в літературі, як правило, мали або міозит, резистентний до багатьох інших імунодепресантів, або ІЗЛ. Циклоспорин і такролімус мають подібні профілі побічних ефектів, причому нефротоксичність і погіршення артеріальної гіпертензії є найпоширенішими побічними ефектами, які вимагають корекції дози або припинення прийому препарату. Через ризик серйозних побічних ефектів, включаючи безпліддя та подальшу вторинну злоякісність, а також через тягар моніторингу, необхідного під час терапії, циклофосфамід, як правило, резервується як останній варіант, і як правило, у пацієнтів із тяжкою ІЗЛ або системним васкулітом [156, 157].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy
Рекомендації

Рекомендації супроводжуються дужками з деталями GRADE та SoA (сила рекомендації, якість сукупності доказів, SoA).

(I) Як слід лікувати запалення скелетних м'язів (міозит)?

1. Високі дози глюкокортикоїдів слід використовувати для лікування активного м'язового запалення під час індукції лікування (1, B, 100%).

1a-специфічно для дорослих. Рекомендується пероральний преднізолон в дозі 0,5–1 мг/кг/добу, зазвичай 40–60 мг (1, B, 100%).

1b-специфічно для дітей. Преднізолон перорально в дозі 1–2 мг/кг/добу або метилпреднізолон внутрішньовенно у вигляді пульс-терапії 30 мг/кг/добу, максимальна рекомендована доза - 1 г на добу внутрішньовенно. (1, B, 100%).

1c-внутрішньовенне введення метилпреднізолону слід розглянути, особливо якщо є занепокоєння щодо шлунково-кишкового всмоктування. Застосування внутрішньовенного метилпреднізолону може сприяти посиленню терапевтичного ефекту та меншій токсичності порівняно з пероральним глюкокортикоїдом (2, B, 96%).

2-пероральний преднізолон слід зменшувати відповідно до клінічної відповіді (1, B, 100%).

3-для зменшення запалення м'язів, досягнення клінічної ремісії та зменшення стероїдного навантаження слід використовувати хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (1, C, 100%).

3a-специфічно для дітей. Слід прагнути до раннього повного контролю над м'язовою слабкістю та запаленням у ювенільному ІЗМ з метою покращення результатів і зменшення ускладнень, пов'язаних із захворюванням (1, B, 100%).

3b-специфічно для дітей. Комбінацію високих доз глюкокортикоїдів і метотрексату в більшості випадків слід використовувати як лікування першої лінії (1, B, 100%).

3c-специфічно для дітей. Комбінацію преднізолону та метотрексату, на відміну від преднізолону та циклоспорину, слід використовувати для лікування ІЗМ у юнацькому віці, оскільки це має більш сприятливий профіль побічних ефектів (1, B, 100%).

3d-спеціально для дітей. Мікофенолат мофетил слід розглядати як варіант лікування для покращення захворювання шкіри та м'язів (2, C, 100%).

3e-спеціально для дорослих. Метотрексат, азатіоприн, такролімус, циклоспорин і мофетил мікофенолат слід розглянути для лікування активного міозиту та тривалої підтримки ремісії захворювання (2, C, 96%).

4.-внутрішньовенне введення імуноглобуліну слід розглядати як засіб для лікування важкого та/або рефрактерного запалення м'язів (1, B, 100%).

5.-ведення ІЗМ має включати безпечну та відповідну програму вправ, яку проводить та контролює спеціаліст-фізіотерапевт та/або спеціаліст-ерготерапевт для покращення якості життя та функціонування (1, В, 100%).

6-ритуксимаб слід розглядати як варіант лікування рефрактерного міозиту та може бути особливо ефективним (2, А, 100%) у:

- а. Ювенільний початок захворювання
- б. Пацієнти з позитивним профілем аутоантитіл до міозиту
- в. Пацієнти з меншим тягарем ураження хворобою

7-Циклофосфамід слід розглядати як варіант лікування тяжкого та/або рефрактерного ІЗМ (1, В, 100%).

8-специфічно для дорослих. Абатацепт слід розглядати як варіант лікування при рефрактерному ІЗМ у дорослих (2, В, 100%).

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою абатацепт в Україні не зареєстровано.

Глюкокортикоїди мають вирішальне значення для індукції та підтримки ремісії міозиту. Дозу глюкокортикоїдів слід почати зменшувати, коли активність захворювання, враховуючи всі ознаки, суттєво покращується, зазвичай приблизно через 6 тижнів після початку лікування. Наявні докази відсутності доказових рекомендацій щодо швидкості зниження дози глюкокортикоїдів. Хоча дози на кілограм включені в рекомендації щодо юнацького захворювання, важливо зазначити, що можуть бути застосовані граничні дози. Ремісію без стероїдів можна досягти за допомогою DMARD та/або додаткового імуносупресивного/імуномодуючого лікування. Існують докази на підтримку використання звичайних синтетичних DMARDs (csDMARDs) (такролімус, азатіоприн, метотрексат, циклоспорин, мікофенолат мофетил) разом із глюкокортикоїдами на ранніх стадіях перебігу захворювання для індукції та підтримки ремісії, хоча в деяких випадках існують суперечливі результати [4–10]. Не існує доказів, які б дозволяли рекомендувати конкретні csDMARDs як препарати першого/другого/третього ряду для дорослих. DMARDs слід призначати та контролювати відповідно до існуючих рекомендацій BSR відповідно до віку [11, 12].

Фізичні вправи є безпечними та ефективними для людей з ІЗМ і можуть покращити якість життя та функціонування. Спеціалізована фізіотерапія та трудотерапія є важливими для лікування пацієнтів з ІЗМ і повинна враховуватися при наданні допомоги, щоб забезпечити відповідний доступ для всіх пацієнтів.

Існують докази, які дозволяють рекомендувати використання препаратів другої лінії, таких як СУС, ритуксимаб (RTX), ВВІГ і абатацепт, для пацієнтів

із стійким активним захворюванням, незважаючи на терапію глюкокортикоїдами та csDMARD. Проспективне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази III, завершене після кінцевої дати для включення доказів, продемонструвало ефективність ВВІГ [13].

СҮС є варіантом для важкого та/або рефрактерного ІЗМ. Слід розглянути шлях введення, оскільки внутрішньовенне (в/в) СҮС (пульс терапія), порівняно з пероральним СҮС, пов'язане з меншою кількістю побічних ефектів. СҮС зазвичай вводять у вигляді внутрішньовенних інфузій [14], знижуючи ризик лейкопенії, геморагічного циститу та гонадної токсичності [15, 16].

RTX та ВВІГ є варіантами лікування активного ІЗМ (наприклад, міозиту, дисфагії, рефрактерного захворювання шкіри), резистентного до імуносупресії на основі глюкокортикоїдів/csDMARD. В Англії RTX і ВВІГ можуть використовуватися лише згідно з правилами NHS England (NHSE) і повинні призначатися в спеціалізованих центрах [17, 18]. Рекомендації NHSE не застосовуються в Уельсі, Північній Ірландії та Шотландії. У Шотландії Національна експертна консультативна група з плазмових продуктів (NPPEAG) вказує ВВІГ як доречний для пацієнтів із резистентним або агресивним захворюванням [19]. Єдине проспективне дослідження з відстроченим початком лікування продемонструвало переваги абатацепту при ІЗМ у дорослих [20]. Для підтвердження ефективності потрібні подальші дослідження.

На момент формування консенсусу щодо рекомендацій було недостатньо доказів, щоб рекомендувати анти-TNF-альфа терапію для лікування міозиту. Також було недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання інгібіторів Янус-кінази (JAK) у лікуванні ІЗМ; однак опубліковані серії випадків є багатообіцяючими, і майбутні клінічні випробування можуть забезпечити більш сильну доказову базу [21–23].

(II) Як слід лікувати шкірні прояви, пов'язані з ІЗМ?

1-ритуксимаб слід розглядати для лікування шкірних захворювань, резистентних до імуносупресії на основі глюкокортикоїдів/csDMARD (2, B, 100%).

2-ВВІГ слід розглянути для лікування захворювань шкіри, резистентних до імуносупресії на основі глюкокортикоїдів/csDMARD (1, B, 100%).

3-уникання сонця та регулярне використання сонцезахисного крему широкого спектру дії з високим фактором слід розглянути, щоб зменшити ймовірність спалаху хвороби, що вражає шкіру або м'язи (2, C, 100%).

4-специфічно для дітей. Системні імуносупресивні препарати слід розглянути для лікування триваючої активності шкірного захворювання, включаючи зниження щільності капілярів нігтьової складки (2, С, 100%).

5-специфічно для дітей. У пацієнтів із стійким шкірним захворюванням слід розглянути можливість раннього лікування, щоб сприяти ремісії та зменшити розвиток кальцинозу (2, С, 100%).

Існує недостатньо доказів, які б дозволяли рекомендувати препарати для місцевого застосування для лікування шкірних проявів, характерних для ІЗМ; однак місцеве застосування такролімусу та глюкокортикоїдів можна розглядати одночасно за дерматологічними показами.

Докази, що стосуються лікування шкірних проявів, пов'язаних з ІЗМ, обмежені; однак дослідження вказують на здатність як ВВІГ, так і RTX лікувати шкірні прояви, резистентні до імуносупресії на основі глюкокортикоїдів/csDMARD.

Капілярні аномалії нігтьової складки у дітей з ІЗМ можуть відображати системну активність захворювання, і їх слід враховувати під час прийняття рішень щодо лікування [24].

Дослідження показують, що перебування на сонці пов'язане зі спалахами шкірного та нешкірного ДМ та юнацького-ДМ [25]. Таким чином, уникання сонця може бути частиною стратегії управління ДМ/юнацького-ДМ.

(III) Яким чином слід управляти ІЗЛ, пов'язаною з ІЗМ?

1-специфічно для дітей. Необхідно проводити рутинну оцінку легеневої функції, включаючи вимірювання дифузійної здатності легень або фактору переносу оксиду вуглецю в легенях (DLCO або TLCO) при ІЗМ з початком в юнацькому віці, оскільки порушення легеневої функції є частими і можуть бути безсимптомними (1, В, 100). %).

2-специфічно для дорослих. Інтерстиціальне захворювання легень слід відстежувати у пацієнтів з високим ризиком (1, В, 100%).

3-специфічно для дорослих. При лікуванні швидко прогресуючого інтерстиціального захворювання легень (ШП-ІЗЛ):

а. Необхідно розглянути індукційну терапію високими дозами стероїдів (2, С, 96%).

б. Застосування циклоспорину або такролімусу разом із стероїдами слід розглянути у пацієнтів із ШП-ІЗЛ (2, С, 96%).

в. Терапію циклофосфамідом або ритуксимабом слід розглядати на ранніх стадіях, потенційно як частину індукційного режиму (2, С, 96%).

4-специфічно для дорослих. При лікуванні хронічного інтерстиціального захворювання легень, асоційованого з ІЗМ:

- a. Необхідно розглянути можливість імуносупресії за допомогою стероїдів з одним DMARD (азатиоприн, циклоспорин, такролімус, мікофенолат мофетил) або без нього (2, С, 100%).
- b. Ритуксимаб або циклофосфамід слід розглянути у резистентних до лікування пацієнтів (2, С, 100%).

Лікування ІЗЛ, пов'язане з ІЗМ, має здійснюватися разом із лікарями-спеціалістами з респіраторних захворювань. Ризик ІЗЛ підвищується з антисинтезним синдромом, наявністю аутоантитіл, асоційованих з антисинтезазою, аутоантитіл до протеїну 5, пов'язаних з диференціацією антимеланоми, в сполученні зі склеродермією. Методи скринінгу ІЗЛ включають звичайну рентгенографію грудної клітки, тести легеневої функції (включаючи DLCO) і, за показаннями, КТ високої роздільної здатності. Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати частоту скринінгу на ІЗЛ.

Недостатньо доказів для формування рекомендацій щодо фармакологічного лікування ІЗЛ, пов'язаної з ІЗМ, у пацієнтів дитячого віку.

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Зменшення шкідливих наслідків лікування

Забезпечуючи адекватний терапевтичний ефект, не менш важливо зменшити ризик, пов'язаний із імуносупресією та тривалим застосуванням кортикостероїдів. Разом з лікуючим лікарем пацієнта ми забезпечуємо регулярний моніторинг рівня глюкози в крові натще, рівня калію в сироватці крові та артеріального тиску під час терапії кортикостероїдами. Ми також рекомендуємо щорічні консультації офтальмологів. Щоб обмежити збільшення ваги, ми радимо пацієнтам дотримуватися дієти з низьким вмістом натрію та вуглеводів. Через ризик початкового остеопорозу ми проводимо базове сканування щільності кісткової тканини (DEXA) і повторюємо його щорічно, поки продовжується прийом стероїдів. Нижча початкова щільність кісткової тканини та більш висока добова доза кортикостероїдів є прогностичними ознаками перелому хребця, але навіть пацієнти з нормальною щільністю кісткової тканини мають підвищений ризик [158, 159]. Ми також призначаємо всім пацієнтам кальцій (500-600 мг двічі на добу або тричі на добу) і вітамін D (1000 МО/добу). Бісфосфонати можна розглянути у пацієнтів із зміненими результатами DEXA або у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку остеопорозу: наприклад, у жінок у постменопаузі. Пацієнтам, які

приймають препарати другого ряду, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку шкіри, слід рекомендувати користуватися сонцезахисним кремом і уникати впливу ультрафіолету. У пацієнтів з високим ризиком антитіл до ARS ми щорічно проводимо тестування легеневої функції.

Імуносупресивна терапія підвищує ризик зараження різними інфекціями. За 15 років спостереження в одній когорті пацієнтів з ПМ/ДМ 37% потрапили до лікарні з приводу тяжких інфекцій. Найбільш поширеною була аспіраційна пневмонія, але тяжкі опортуністичні інфекції виникали у 11,8% пацієнтів [160]. Відповідно ми рекомендуємо щеплення від пневмококової інфекції та щорічну вакцинацію проти грипу. Було доведено, що вакцинація проти грипу є безпечною та забезпечує адекватну імуногенність у пацієнтів із міозитом, які отримують імуносупресивну терапію [161]. Перед початком імуносупресивної терапії другої лінії ми також проводимо скринінг на туберкульоз і гепатити В і С. Не існує узгоджених рекомендацій щодо профілактики пневмоцистної пневмонії (PCP) у пацієнтів з міозитом, але деякі автори запропонували порогові значення загальної кількості лімфоцитів $< 800/\text{мкл}$ або кількість CD4⁺-лімфоцитів $< 200/\text{мкл}$ [162]. Наша практика полягає в тому, щоб рекомендувати імунопрофілактику пацієнтам, які отримують добову дозу преднізону понад 20 мг/добу разом із другим імуносупресивним засобом. Нарешті, у пацієнтів з міозитом під час лікування ритуксимабом, азатиоприном, мікофенолатом, циклоспорином, циклофосфамідом і ВВІГ повідомлялося про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ), спричинену реактивацією вірусу JC [163–165]. Додатковий ризик, пов'язаний з будь-яким одним агентом, залишається невизначеним у цій популяції, оскільки багато випадків спостерігалися у пацієнтів, які отримували декілька агентів, а про ПМЛ також повідомлялося у пацієнтів з міозитом, які отримували монотерапію преднізоном, і навіть без імуносупресивної терапії [163].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

(IV) Які заходи необхідно взяти для зниження ризику переломів у людей з ІЗМ?

1-специфічно для дорослих. Необхідно провести оцінку стану кісткової тканини незалежно від терапії глюкокортикоїдами та розпочати відповідне лікування (1, В, 100%).

Оцінка ризику переломів при ІЗМ є важливим, враховуючи використання глюкокортикоїдів, переважання осіб жіночої статі та середній

вік початку захворювання у дорослих [26]. Оцінку ризику переломів внаслідок ламкості слід проводити відповідно до вказівок NICE під час діагностики та кожного разу, коли змінюються фактори ризику [27]. Відмова від глюкокортикоїдів після досягнення ремісії може зменшити ризик переломів, пов'язаних із їх ламкістю. Дослідження, хоча й обмежені невеликими популяціями, припускають, що ризик виникнення переломів хребців при ювенільному-ДМ може бути і до значного впливу кортикостероїдів [28].

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Лікування ІВМ

На жаль, імунотерапія на сьогоднішній день була загалом неефективною для ІВМ. Пацієнти, які отримували лікування, часто мають знижену сироваткову креатинкіназу і навіть зменшення запалення при повторній біопсії м'язів, але це не корелює зі значущим клінічним покращенням [166]. Крім того, обсерваційне дослідження показало, що пацієнти, які отримували імуносупресивну терапію, мали більш серйозну інвалідність під час останнього візиту спостереження та мали більш швидке прогресування порушень ходьби [56]. Через відсутність об'єктивних доказів покращення та потенціал шкоди ми не рекомендуємо імуносупресивну терапію пацієнтам із ІВМ.

Міостатин і споріднені ліганди в сімействі TGF- β пригнічують диференціацію та ріст скелетних м'язів. Бімагрумаб є антагоністичним антитілом проти рецепторів активіну, які опосередковують передачу сигналів після міостатину. Незважаючи на багатообіцяючу перевірку концепції, яка продемонструвала збільшення об'єму м'язів стегна після внутрішньом'язової ін'єкції препарату [167], фаза II/III дослідження внутрішньовенного застосування не досягла первинного результату щодо ефективності (NCT01925209). Фолістатин — це ендогенна молекула, яка зв'язує активіни та блокує зв'язування з їхніми рецепторами, таким чином пригнічуючи шлях міостатину іншим способом. Нещодавно було повідомлено, що генна терапія з використанням вектора гAAV1 для доставки альтернативно сплайсованої ізоформи кДНК фолістатину в м'яз виявилася безпечною у відкритому дослідженні за участю шести пацієнтів з ІВМ, без побічних ефектів, пов'язаних із генною терапією [168].

Нарешті нещодавно було завершено фазу 2b дослідження рапаміцину. Рапаміцин є інгібітором mTOR і не тільки допомагає регулювати виживання

клітин, синтез білка та аутофагію, але також пригнічує ІЛ-2. Незважаючи на те, що первинний результат — сила чотириголового м'яза за результатами кількісного тестування м'язів — був негативним, у пацієнтів, які отримували лікування, через 1 рік спостерігалось значно менше заміщення м'язової тканини жиром, а інші клінічні показники покращилися. Повідомляється, що планується відкрите розширене дослідження [169].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою бімагромаб не зареєстровано в Україні.

Нефармакологічне лікування

Рекомендується мультидисциплінарний підхід до лікування, включаючи фізіотерапію, трудотерапію, логопедичну/ковтальну терапію та консультації інших фахівців, таких як ревматолог, дерматолог і пульмонолог, щоб обмежити інвалідність пацієнта та контролювати і лікувати позам'язове залучення. Вправи на розтяжку та пасивний діапазон рухів важливі для сильно ослаблених пацієнтів для запобігання контрактурам суглобів. Пацієнтам із труднощами при ходьбі можуть бути корисні допоміжні пристрої (такі як ортопедичні засоби для гомілковоступневого суглоба [AFO] або ортези для колінного/гомілковоступневого суглобів [KAFO]) і допоміжні засоби, такі як тростина або ходунки. Програми реабілітації також можуть навчити пацієнтів компенсаторним діям, які зменшують ризик падіння. Численні невеликі дослідження показали, що багато форм аеробних вправ і силових тренувань середньої інтенсивності безпечні для пацієнтів з міозитом і допомагають підтримувати або навіть покращувати силу [170, 171]. Невелике відкрите дослідження домашньої програми фізичних вправ для пацієнтів з ІВМ продемонструвало збільшення м'язової сили через 16 тижнів [172]. Ерготерапія корисна для тих, хто має функціональні порушення через слабкість верхніх кінцівок; можна рекомендувати шинування та допоміжні пристрої. Пацієнтів з дисфагією слід направити до логопеда. Динамічне зображення може продемонструвати анатомічну та фізіологічну природу дисфагії [173], а також можна навчити компенсаторним маневрам ковтання та модифікації дієти для покращення безпеки ковтання та підтримки харчування. Деяким пацієнтам з ІВМ може бути корисним ін'єкція ботулотоксину, розширення стравоходу або крікофарінгеальна міотомія залежно від характеру дисфагії [174].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

(VIII) Як слід змінити лікування ІЗМ під час вагітності та періоду грудного вигодовування?

1-тим, хто бажає завагітніти, слід порадити планувати зачаття, поки їх хвороба добре контролюється (1, B, 100%).

2-вагітність слід вести спільно з акушер-гінекологами та неонатологами (1, B, 96%).

3-потрібна підвищена пильність після пологів, оскільки пацієнти можуть мати ризик загострення захворювання (1, C, 96%).

Вагітність слід вести разом із акушер-гінекологами та неонатологами через нижчу середню вагу при народженні, підвищений ризик акушерських ускладнень, таких як прееклампсія та еклампсія, а також більшу тривалість госпіталізації під час пологів. Докази, хоча й обмежені, вказують на те, що гарний контроль ІЗМ пов'язаний із кращими результатами вагітності [36]. Зачаття слід планувати після досягнення ремісії захворювання з використанням препаратів, сумісних з вагітністю, відповідно до рекомендацій BSR щодо призначення препаратів під час вагітності та годування грудьми [37].

(IX) Як слід оцінювати та лікувати серцево-судинні захворювання, пов'язані з ІЗМ?

1-специфічно для дорослих. Пацієнти повинні проходити регулярну оцінку серцево-судинного ризику (1, C, 100%).

2-специфічно для дітей. Необхідно розглянути оцінку та лікування серцево-судинних факторів ризику, включаючи гіпертензію, ожиріння або метаболічні аномалії (ліпіди/резистентність до інсуліну) (2, C, 100%).

ІЗМ пов'язаний із збільшенням частоти гіпертензії, діабету, дисліпідемії, ожиріння та ішемічної хвороби серця (специфічної для дорослих), що є можливістю втручання для зниження серцево-судинного ризику [38, 39]; проте недостатньо доказів, щоб рекомендувати частоту скринінгу.

Мікрovasкулопатія та лікування глюкокортикоїдами вважаються відповідальними за розвиток артеріальної гіпертензії, що спостерігається у 25–50% пацієнтів із ювенільним-ДМ [40]. Дослідження виявили змінені серцево-судинні фактори ризику у пацієнтів з ювенільним-ДМ [41], які можуть призводити до підвищення ризику раннього атеросклерозу пізніше в зрілому віці [42].

(X) Як слід перевіряти ураження серця в ІЗМ?

1-специфічно для дорослих. Пацієнти повинні пройти скринінг на ураження серця; сироваткові маркери пошкодження серця, ЕКГ, ехокардіографію та МРТ серця (2, В, 100%).

2-специфічно для дорослих. Серцевий тропонін І (а не серцевий тропонін Т) слід використовувати як кращий сироватковий маркер для скринінгу та моніторингу ураження серця (1, В, 100%).

3-специфічно для дітей. Необхідно розглянути можливість скринінгу ураження серця у пацієнтів з ювенільним початком ІЗМ за допомогою ЕКГ та ехокардіографії (2, С, 100%).

Міозит серця асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності та смертності. Підвищені сироваткові маркери пошкодження серця можуть вказувати на ураження серця. Однак деякі «серцево-специфічні» маркери, зокрема серцевий тропонін Т, також можуть експресуватися та вивільнятися з регенеруючих скелетних м'язів, що потенційно може спричинити діагностичну неоднозначність. Рекомендується вимірювання серцевого тропоніну І. Повідомлялося про кілька серцевих аномалій, включаючи дисфункцію лівого шлуночка, аномалії ЕКГ і зниження варіабельності серцевого ритму [43, 44] у людей з ІЗМ.

(XI) Як слід перевіряти та лікувати дисфагію, пов'язану з ІЗМ?

1-слід розглянути рутинну оцінку дисфагії в усіх пацієнтів (2, С, 92%).

2-оцінка ковтання та залучення логопедів/гастроентерологів слід розглянути у пацієнтів з дисфагією (2, С, 100%).

3-слід розглянути терапію ВВІГ для активного захворювання та дисфагії, резистентних до інших методів лікування (2, С, 100%).

Дисфагія є поширеним явищем, впливає на якість життя та пов'язана із втратою ваги та аспіраційною пневмонією, яка може бути летальною. Дисфункцію ковтання не завжди можна передбачити при загальній м'язовій слабкості [45]. Ризик підвищується з позитивною анти-NXP2 або зляккісністю [46]. Клініцисти повинні регулярно перевіряти наявність симптомів, пов'язаних з дисфагією, і розглядати можливість раннього залучення логопедів, якщо це необхідно.

NHSE визнає дисфагію показанням до лікування ВВІГ [18]. ВВІГ та інша імуномодулююча терапія, включаючи глюкокортикоїди, csDMARDs (метотрексат, азатіоприн, циклоспорин, такролімус, мофетил мікофенолат, гідроксихлорохін), СУС та повідомлялося, що RTX покращує симптоми дисфагії та/або об'єктивну оцінку ковтання.

(XII) Як слід оцінювати та покращувати якість життя та психічне благополуччя людей з ІЗМ?

1-необхідно оцінити психологічне благополуччя та психіатричні супутні захворювання (1, С, 92%).

2-психологічне благополуччя та пов'язану зі здоров'ям якість життя слід регулярно оцінювати за допомогою інструменту, що відповідає віку (1, В, 100%).

3-слід розглянути фактори, що негативно впливають на якість життя, пов'язані зі здоров'ям (наприклад, ураження шкіри, свербіж, побічні ефекти стероїдів) (1, С, 96%).

4-специфічно для дітей. Фактори, що негативно впливають на якість життя дітей, пов'язану зі здоров'ям, включають біль, м'язову слабкість і поганий сон, і це потребує належної терапії (1, С, 95%).

5-індивідуально підібрані фізичні вправи та/або реабілітація повинні заохочуватися в усіх діапазонах активності захворювання з метою покращення психологічного благополуччя (1, В, 96%).

6-у відповідних випадках слід розглянути цілеспрямовані вправи, призначені спеціалістом-фізіотерапевтом та/або ерготерапевтом для покращення сили хвату через негативний вплив слабкої сили хвату на повсякденну діяльність та якість життя (2, С, 96%).

Значні дефіцити є очевидними в показниках якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL) як у дорослих, так і в молодих пацієнтів з ІЗМ. Докази свідчать про низку специфічних для ІЗМ факторів, які можуть негативно вплинути на якість життя людини, таких як активність захворювання, збільшення функціональних порушень і зниження м'язової сили [47]. HRQoL можна оцінити за допомогою таких інструментів, як опитувальник здоров'я дитини (CHQ-50) і коротке опитування з 36 пунктів (для дорослих) [48]. Слід розглянути можливість мінімізації функціональних порушень за допомогою спеціалізованої фізіотерапії та/або ерготерапії. Можна розглянути можливість виявлення таких проблем, як поганий настрій і тривога, а також запропонувати психологічне втручання якомога раніше, якщо це необхідно.

(XIII) Які міркування щодо управління ІЗМ слід враховувати для певних етнічних груп?

1. Під час обстеження пацієнтів слід враховувати етнічну приналежність; клінічні прояви, асоційовані аутоантитіла та основні фактори ризику можуть відрізнятися залежно від етнічної приналежності (2, С, 96%).

Групи етнічних меншин мають підвищений ризик захворювання, пов'язаного з аутоантитілами проти частинок розпізнавання сигналу (анти-SRP), підвищеного серцево-судинного ризику та більшого ризику ювенільного поліміозиту/ювенільної міопатії сполучної тканини. Показники кальцинозу вищі у темношкірих дітей з ювенільним-ДМ у когортах Північної Америки [49] та Південної Африки [50].

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Довгостроковий прогноз і смертність

Обсерваційні дослідження показують, що від 20 до 40% пацієнтів із ДМ та ПМ досягнуть тривалої ремісії (покращена та стабільна сила, нормальні сироваткові м'язові ферменти та відсутність залучення інших систем органів) без фармакологічної терапії [175–177]. Для решти пацієнтів перебіг захворювання буде або хронічним безперервним, або поліциклічним, з рецидивами після періодів ремісії. Рецидив під час скорочення терапії є поширеним явищем, але рецидив симптомів також може виникнути через багато років після припинення терапії, тому постійне спостереження є важливим. Багато пацієнтів із хронічним безперервним перебігом можуть повернутися до нормальних показників м'язової сили і підтримувати їх, але потребують постійного лікування. Навіть серед пацієнтів із нормальною м'язовою силою постійне сприйняття інвалідності є поширеним явищем, і пацієнти часто повідомляють про зниження якості життя [178, 37]. Пацієнти з ІВМ матимуть повільне, але безперервне прогресування слабкості протягом усього перебігу захворювання, що призведе до використання тростини в середньому через 10 років і використання колісного візка в середньому через 15 років після початку захворювання [57, 179]. Було показано, що пацієнти з початком захворювання у віці від 55 до 60 років потребують допоміжних засобів при ходьбі через значно коротший період часу, ніж у молодших пацієнтів [179, 180].

Рівень антитіл може краще визначати прогноз пацієнта, ніж результати гістологічного дослідження м'язів, що додатково підкреслює обмеження історичної схеми класифікації запальної міопатії. Як приклад, 16 із 100 пацієнтів з анти-SRP міопатією мали результати біопсії, що вказували на запалення м'язів, а не на типові зміни, що характерні для некротичної міопатії; ці відмінності в біопсії не були прогностично значущими для клінічного результату [47]. Антитіла до Jo-1 асоціювали зі зниженим ризиком ремісії

після фармакологічної терапії [175]. Пацієнти з SRP або антитілами HMGCR мають низькі показники повної відповіді на терапію. У японській когорті пацієнтів з антитілами SRP або HMGCR менше 20% пацієнтів позбулися симптомів або втратили працездатність через 2 роки [40]. У когорті пацієнтів із США 48% пацієнтів з анти-SRP міопатією досягли повної або майже повної сили після 4 років лікування, а 44% із 50 пацієнтів з анти-HMGCR міопатією досягли повної сили після 2 років лікування [43, 149]. Було показано, що пацієнти з анти-SRP і анти-HMGCR міопатією з молодшим віком початку мають значно меншу ймовірність повного відновлення сили, ніж пацієнти старшого віку [43, 47, 149]. Пацієнти з анти-HMGCR міопатією, які отримували статини, навпаки, показали, що краще реагують на лікування [181]. До 12% зареєстрованих пацієнтів із міопатією анти-SRP та анти-HMGCR під час тривалого спостереження досягли повної ремісії після імуносупресивної терапії [42, 43, 50, 128, 181], що спонукало деяких експертів рекомендувати не зменшувати дозу препаратів другого ряду або припиняти їх використання, до тих пір поки пацієнти не матимуть принаймні 2 роки добре контрольованого захворювання або мінімального, або повного припинення прийому кортикостероїдів [8, 182].

Незважаючи на те, що виживаність пацієнтів з міозитом з часом покращилася, дослідження показали, що ризик смертності у два-три рази вищий, ніж у загальній популяції [182, 183]. Рак, ураження серця, легеневі ускладнення та інфекції називають найпоширенішими причинами смерті [184]. У перехресній когорті з 831 пацієнта з ПМ (53%), ДМ (43%) і аміопатичним ДМ (4%) протягом середнього періоду спостереження 4,5 років ризик смерті був значно вищим у пацієнтів з ІЗЛ (HR 2,13, ДІ 1,06–4,25, $p = 0,03$) [185]. У пацієнтів без ІЗЛ показники виживаності через 1, 5 і 10 років становили 99, 95 і 90% відповідно. У пацієнтів з ІЗЛ показники виживаності через 1, 5 і 10 років становили 97, 91 і 81% відповідно. Цікаво, що мета-аналіз 2014 року, який включав 27 досліджень 3487 пацієнтів, не зміг виявити істотних відмінностей у смертності у пацієнтів з будь-якими аутоантитілами, навіть незважаючи на їх часто різні клінічні прояви [34]. Було показано, що пацієнти з ІВМ мають нормальну тривалість життя, але ускладнення захворювання — наприклад, дисфагія, що призводить до аспірації та пневмонії, і сильна слабкість, що призводить до падінь, — можуть сприяти смерті деяких пацієнтів [57, 186].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

(V) Які ключові прогностичні фактори та фактори лікування слід враховувати для дітей з ІЗМ?

1-специфічно для дітей. ІЗМ з ювенільним початком має проводитися спеціалістами-педіатрами, оскільки він відрізняється від ІЗМ у дорослих кількома параметрами, включаючи більшу присутність підшкірної кальцифікації, меншу ступінь важкості хвороби, відсутність асоціації з раком, підвищений ризик васкуліту та різні асоціації аутоантитіл (1, С, 95%).

2-специфічно для дітей. Коротший час встановлення діагнозу пов'язаний із покращенням результату захворювання, тому слід розглянути можливість раннього звернення до спеціалізованої служби (2, С, 100%).

3-специфічно для дітей. При використанні інструментів, які вимірюють м'язову силу, функцію та якість життя, слід враховувати вікові особливості (1, В, 100%).

4-специфічно для дітей. Медичні працівники повинні шукати ознаки перекриття захворювання сполучної тканини, яке пов'язане з підвищеним ризиком смертності (1, С, 89%).

5-специфічно для дітей. Пацієнти з ювенільним початком ІЗМ повинні бути оцінені на наявність кальцинозу (1, С, 100%).

Для оцінки м'язової сили, функції та якості життя слід використовувати відповідні вікові інструменти, такі як Оцінка дитячого міозиту, Опитувальник оцінки здоров'я в дитячому віці та Багатовимірний звіт про оцінку ювенільного дерматоміозиту [29, 30]. Існує значно вища смертність у пацієнтів із захворюваннями сполучної тканини, що перекриваються, порівняно з пацієнтами з ювенільним-ДМ [31]. Таким чином, пацієнтів слід ретельно обстежувати на предмет нашарування ознак захворювання сполучної тканини та ураження більш широкого кола органів. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком кальцинозу, включають молодший вік захворювання, особливо початок захворювання в дитинстві, затримку з діагностикою або затримку з початком лікування, важчий ступінь та триваліший перебіг захворювання й наявність аутоантитіла до білка антиядерної матриці 2 (NXP2) [32, 33]. Клінічне обстеження та рентгенографія можуть бути використані для ідентифікації кальцинозу.

Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment Emer R. McGrath & Christopher T. Doughty & Anthony A. Amato The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2018

Майбутні напрямки

З огляду на те, що велика частина наявних доказів отримана з обсерваційних досліджень, існує потреба в більш проспективних дослідженнях у пацієнтів з аутоімунними міопатіями. Нещодавня робота довела, що великі клінічні випробування можливі, незважаючи на рідкість цих захворювань, якщо використовуються багатоцентрові, мультидисциплінарні проекти [142, 187]. З'являється все більше доказів того, що механізми, опосередковані інтерфероном (ІФН) типу 1, є важливими в патогенезі ДМ. Гени, індуковані ІФН типу 1, є найбільшими диференціально активованими генами в м'язах при ДМ, і дослідження продемонстрували внутрішньоклітинну агрегацію білків, що підвищують регуляцію ІФН, при цьому ІФН- β відіграє особливо важливу роль [188–190]. У 2013 році було повідомлено про дослідження фази 1b сифалімумабу — моноклонального антитіла проти інтерферону- α — у пацієнтів із ПМ та ДМ. Вимірювання сигнатури гена IFN (IFNGS) було пригнічено як у крові, так і в м'язах після введення препарату, і пацієнти, у яких покращилися клінічні показники на $>15\%$ за ММТ, мали більший ступінь пригнічення IFNGS [191]. Фаза II дослідження сифалімумабу також була завершена для пацієнтів із СЧВ. Фармацевтична компанія з тих пір відмовилася від його розробки на користь аніфролумабу, моноклонального антитіла проти рецепторів інтерферону α/β , але на момент написання цієї статті не було випробувань цього препарату при міозиті. Випробування фази 2 вакцини IFN-Kinoid, яка індукує вироблення антитіл до IFN- α , наразі залучає пацієнтів (clinicaltrials.gov, NCT02980198).

Інгібітори янус-кінази (JAK), які мають пригнічувальну дію на передачу сигналів інтерферону, нещодавно були вивчені для використання при аутоімунних захворюваннях. Інтерферон- β , зокрема, блокує передачу сигналів на ці молекули - вихідні сигнальні перетворювачі. Тофацитиніб — пероральний інгібітор JAK 1/3, схвалений у США для лікування ревматоїдного артриту та псоріатичного артриту. Після того, як звіти про випадки свідчать про вражаючу відповідь на ліки у пацієнтів із ДМ, резистентним до кількох імуносупресивних терапій [192, 193], було розпочато випробування фази 1 пацієнтів з ІЗМ (clinicaltrials.gov, NCT300264).

Нещодавня робота була спрямована на ідентифікацію підгруп пацієнтів, які, швидше за все, отримають користь від терапії з пригнічення В-клітин. У аналізі пацієнтів з РІМ підвищена сигнатура IFN-регульованих хемокінів (IFNCK) у крові [194] або м'язах [195] корелювала з певними показниками клінічної відповіді. Подальша робота показала, що показники IFNCK відрізняються у пацієнтів з різними аутоантитілами як на початку лікування, так і після лікування ритуксимабом [196]. Наприклад, показники IFNCK були високими на початковому рівні та знижувалися після прийому ритуксимабу в

пацієнтів з ASS або антитілами проти Mi-2, тоді як показники IFNCK були високими на початковому рівні, але не знижувалися після прийому ритуксимабу в пацієнтів з TIF-γ. Навпаки, пацієнти з антитілами до SRP мали один із найнижчих показників IFNCK на початковому етапі, і не було значних змін після ритуксимабу. Це підкреслює, що патогенез аутоімунних міопатій неоднаковий і що механізм, за допомогою якого різні імуносупресивні терапії впливають на процес захворювання, також може бути неоднаковим. Нарешті, беліумаб, засіб, що пригнічує В-клітини, інгібуючи фактор активації В-клітин (BAFF), також вивчається у пацієнтів з аутоімунною міопатією (NCT02347891). Було показано, що експресія мРНК BAFF корелює з показниками активності захворювання [197].

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

Застосовання і корисність

На додатковому малюнку S2 (доступний на сайті Rheumatology онлайн [British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy | Rheumatology | Oxford Academic \(oup.com\)](#)) наведено огляд рекомендацій. У Великобританії не повинно бути жодних перешкод для реалізації. Заохочується використання інструменту аудиту (Додаткова таблиця S2, доступна на сайті Rheumatology онлайн [British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy | Rheumatology | Oxford Academic \(oup.com\)](#)). Ця настанова підкреслює обмежену високоякісну доказову базу, доступну для ІЗМ, з відносною відсутністю РКД або прямого порівняння методів лікування. Тому рекомендації базуються переважно на спостережних дослідженнях. Контрольовані дослідження мають вирішальне значення для подальшої оцінки перспективних методів лікування. Довгострокові результати, особливо пов'язані з серцево-судинними або цереброваскулярними ризиками, потребують кращого визначення. Не слід недооцінювати вплив ІЗМ на психічне здоров'я та якість життя. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути повністю включені у визначення пріоритетів для майбутніх досліджень ІЗМ.

Таблиця 1. Клінічні та діагностичні ознаки аутоімунних міопатій

Захворювання	вік початку	Стать	Висипка	Патерн слабкості	Креатинкін аза	Асоційовані антитіла	Біопсія м'язів	Клітинні інфільтрати	Асоційовані стани
ДМ	Дитячий та дорослий вік	Домінують жінки	Так	Проксимальна > дистальна	В нормі або підвищена (до 50 разів вище ВМН)	Anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1-γ, anti-NXP2	Перимізіальне та периваскулярне запалення; експресія ІФН-1 регулюючого білку (МНС-1, МхА) на м'язових волокнах; МАС депозити на капілярах	CD4 ⁺ дендритні клітини; В-клітини; макрофаги	Міокардит, ІЗЛ, онкологія, васкуліти, інші CTDs
ПМ	Дорослий вік	Домінують жінки	Ні	Проксимальна > дистальна	Підвищена (до 50 разів вище ВМН)		Ендомізіальне та периваскулярне запалення, МНС-1 експресія на м'язових волокнах	CD8 ⁺ Т-клітини; макрофаги; плазматичні клітини	Міокардити, ІЗЛ, інші CTDs
ASS	Дитячий та дорослий вік	Домінують жінки	Іноді	Проксимальна > дистальна	Підвищена (до > 10 разів вище ВМН)	Антисинтетазні антитіла: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-KS, anti-OJ, anti-EJ, anti-PL-12, anti-Zo, anti-Na, anti-SC, anti-JS	Перимізіальне та периваскулярне запалення; перимізіальна фрагментація з фарбуванням ЛФ; перимізіальне пошкодження м'язів та некроз	CD4 ⁺ дендритні клітини; В-клітини; макрофаги	Гіпертермія, артрити, ІЗЛ, феномен Рейно, руки механіка

IMNM	Дитячий та дорослий вік	Чоловіки і жінки хворіють однаково	Ні	Проксимальна > дистальна	Підвищена (в деяких випадках до 50 разів вище ВМН)	Anti-SRP, anti-HMGCR	Некротизовані м'язові волокна; мінімальні запальні інфільтрати; МНС-1 та МАС експресія на сарколемі некротизованих м'язових волокон	Макрофаги в некротизованих волокнах в процесі фагоцитозу	Онкологія, CTDs, кардити, анамнез використання статинів у позитивних на HMGCR антитіла
IBM	Старший дорослий вік (> 45 років)	Домінують чоловіки	Ні	Пошкоджені дистальні та проксимальні м'язи; переважне залучення згиначів пальців/зап'ястка, розгиначів колінних суглобів, тильних згиначів гомілковостопного суглобу	Нормальна або легко завищена (зазвичай < 10 разів від ВМН)	Anti-cN-1A	Ендомізіальне та периваскулярне запалення; облямовані вакуолі; амілоїдні депозити; МНС-1 експресія, p62, LC3, та TDP43 агрегати; EM 15–18 нм трубчасті нитки, розірвані червоні волокна та волокна з дефіцитом COX	CD8 ⁺ Т-клітини; в основному макрофаги в некротизованих волокнах в процесі фагоцитозу; плазматичні клітини, мієлоїдні дендритні клітини; великі гранулярні лімфоцити	Синдром Шегрена, синдром сухих очей або рота, саркоїдоз, MGUS, гранулярна лімфоцитарна лейкемія/лімфоцитоз

Джерело: змінено з дозволу з [1]

Скорочення: ВМН – верхня межа норми, ДМ -дерматоміозит; ПМ - поліміозит; ASS - антисинтетазний синдром; IMNM - імуноопосередкована некротична міопатія; IBM - міозит з тілеціями включення; MDA5, антиген диференціювання меланоми; TIF1 - фактор-посередник транскрипції 1; NXP2 - білок ядерної матриці 2; IFN-1 - інтерферон 1 типу; МНС-1 - головний комплекс гістосумісності 1; МАС-1 - антиген 1 комплексу мембранної атаки; ІЗЛ - інтерстиціальне захворювання легень; CTDs - захворювання сполучної тканини; ЛФ - лужна фосфатаза; SRP - частинка розпізнавання сигналу; HMGCR - 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза; cN-1A - цитозольна 5'-нуклеотидаза 1А; TDP-43 - Tag ДНК-зв'язуючий білок-43; COX - цитохромоксидаза; EM - електронна мікроскопія; MGUS - моноклональна гаммапатія невизначеного значення.

Таблиця 2. Імунотерапія аутоімунних міопатій

Медикамент	Титрація	Важливі явища*	побічні	Безпека та моніторинг	Примітки
Преднізолон	<i>Стартова:</i> 0,7-1 мг/кг/день, до 60 мг/добу <i>Титрація:</i> Підтримувати основну дозу до покращення симптомів. Знижувати дозу на 5-10 мг/місяць до 20 мг/день, потім зменшувати дозу не більше 2,5-5 мг/місяць.	Гіперглікемія, підвищення ваги, затримка рідини, гіпокаліємія, гіпертензія, остеопороз, асептичний некроз кісток, психіатричні симптоми, інсомнія, глаукома, катаракта		- глюкоза в крові, електроліти, артеріальний тиск - щоріку огляд очей - щільність кісток	- у пацієнтів з важким перебігом хвороби метилпреднізолон 1 г в/в протягом 3-5 днів перед початком преднізолону
Метотрексат	<i>Стартова:</i> 5–7.5 мг перорально 1 раз/тиждень <i>Підвищення дози:</i> 2.5 мг/тиждень (доза біля 25 мг щотижня вимагає підшкірного введення) <i>Мета:</i> 15 мг/тиждень або вище <i>Максимум:</i> 50 мг/тиждень (при нирковій недостатності використовуються менші дози)	Фіброз легень, стоматит, алопеція, тератогенна малігнізація [†] , онкологія [‡] , шлунково-кишкова нетолерантність, гепатотоксичність, ниркова недостатність, лейкопенія		- призначення фолієвої кислоти 1 мг/день або фолінової кислоти - загальний аналіз крові, ниркові проби, печінкові проби щомісяця 3 місяці, потім кожні 3 місяці і під час кожної зміни дози - спірографія щоріку	- високі дози можуть бути розділені на 3 дози, що приймаються кожні 12 годин - доза повинна бути скоригована при нирковій недостатності - розгляньте альтернативне лікування при високому ризику ІЗЛ

Азатиоприн	<p><i>Стартова:</i> 50 мг/день <i>Підвищення дози:</i> до 100 мг/день після 1 тижня, потім по 50 мг/день кожні 2–4 тижні <i>Мета:</i> 2 мг/кг/день (зазвичай 150 мг/день) <i>Максимум:</i> 3 мг/кг/день</p>	<p>Ідіосинкратична реакція (гарячка, висип, біль у животі, нудота, блювота) в ~12% вимагає припинення терапії. Гепатотоксичність, шлунково-кишкова нетолерантність, лейкопенія, макроцитарна анемія, панкреатит, тератогенність[†], онкологія[‡]</p>	<p>- загальний аналіз крові та печінкові проби щомісяця під час збільшення дози, потім кожні 3–6 місяців. Корегуйте дозу до рівня лейкоцитів < 3500 та нейтрофілів < 1000. - запобігайте одночасного застосування алопуринолу</p>	<p>- пацієнти гомозиготні у відношенні недостатності тіопурину S-метилтрансферази мають ризик розвитку важкої гематологічної токсичності; позитивний ефект від рутиного скринінгу наразі невідомий - розділення дози на 2 рази/день може зменшити шлунково-кишкові побічні явища</p>
Мікофенолат мофетил	<p><i>Стартова:</i> 500 мг 2 рази на день <i>Підвищення дози:</i> до 1000 мг 2 рази на день після 1 тижня <i>Мета:</i> 1000 мг два рази на день <i>Максимальна доза:</i> 1500 мг 2 рази на день</p>	<p>Шлунково-кишкова нетолерантність (особливо діарея), лейкопенія, тератогенність[†], онкологія[‡]</p>	<p>- загальний аналіз крові та печінкові проби через місяць після початку терапії, потім кожні 3-6 місяців; при лейкопенії потрібно знизити дозу</p>	<p>- не рекомендовано перевищувати 500 мг два рази на день при нирковій недостатності - може бути препаратом вибору у пацієнтів з ІЗЛ, нирковою або печінковою дисфункцією</p>

ВВІГ	<p><i>Стартова:</i> 2 г/кг загальна доза, введення розділене на 2–5 днів, щомісяця протягом 3 місяців поспіль як пробна терапія <i>Підтримуюча:</i> 1 г/кг, введення розділене на 1–2 дня, кожні 4-8 тижнів</p>	<p>Інфузійна реакція (головний біль, гарячка, озноб, висип, гіпотензія), ниркова недостатність, серцева недостатність, артеріальний та венозний тромбоз (інсульт, інфаркт міокарду, тромбоз глибоких вен), гемолітична анемія, гостре ураження легень пов'язане з трансфузією, асептичний менінгіт</p>	<p>- використання добової дози 500 мг/кг або менше рекомендується при нирковій недостатності або ризику тромбоутворення; повільна інфузія може зменшити ризик</p>	<p>- скринінг на дефіцит IgA, але не обов'язково в ургентних ситуаціях при низькому рівні підозри; розгляньте у дорослих з повторними інфекціями - профілактичне застосування ацетамінофену, антигістамінних препаратів та в/в кортикостероїдів може знизити ризик інфузійних реакцій та головного болю</p>
Ритуксимаб	<p><i>Стартова:</i> 1000 мг двічі, застосовується з 2-х тижневим інтервалом. Альтернативно 375 мг/м² площі тіла щотижня на 4 дози <i>Підтримуюча доза:</i> кожні 6 місяців або більше</p>	<p>Гостра інфузійна реакції до 36%; висип, нейтропенія, тромбоцитопенія, гіпогаммаглобулінемія, аритмія</p>	<p>- загальний аналіз крові - важливість оцінки рівня CD20 залишається незрозумілою</p>	<p>- інфузійні реакції найбільш часто зустрічаються при перших інфузіях, зазвичай не серйозні</p>

Циклоспорин	4–6 мг/кг/день, розділено на дві добові дози	Нефротоксичність, гіпертензія, PRES, судоми, тремтіння, гепатотоксичність, гіперкаліємія, гіперурикемія, гіперліпідемія, онкологія [‡] , гіперплазія ясен, гіпертрихоз, гірсутизм	<ul style="list-style-type: none"> - часте вимірювання артеріального тиску, особливо при зміні дози - ниркова функція кожні 2 тижні протягом 3-х місяців, потім щомісяця - біохімічні показники, печінкові проби, загальний аналіз крові, сечова кислота - рівень препарату в сироватці для визначення токсичності 	<ul style="list-style-type: none"> - нефротоксичність та/або гіпертензія потребує корекції дози або частіше припинення вживання препарату - взаємодія з більшістю препаратів потребує корекції дози
Такролімус	0.1–0.2 мг/кг/день, розділені на дві добові дози	Нефротоксичність, гіпертензія, PRES, судоми, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіперглікемія, тремор, парестезія, гінекомастія, онкологія [‡]	<ul style="list-style-type: none"> - моніторинг артеріального тиску, біохімії, ниркової функції та печінкових проб часто впродовж ініціації терапії так як при циклоспорині - рівень препарату в сироватці (цільовий показник 5-15 нг/мл) 	<ul style="list-style-type: none"> - нефротоксичність та/або гіпертензія потребує корекції дози або частіше припинення вживання препарату - взаємодія з більшістю препаратів потребує корекції дози

Циклофосфамід	В/в: 0.5-1 г/м ² /місяць Перорально: 1-2 мг/кг/день	Геморагічний цистит, цитопенія, Hemorrhagic cystitis, cytopenia, передчасне виснаження яєчників, розлади шлунково-кишкового тракту, алопеція, тератогенність [†] , онкологія [‡]	- в/в гідратація перед в/в інфузією для профілактики геморагічного циститу; ретельне спостереження за аналізом сечі - загальний аналіз крові для спостереження за досягненням плато рівня лейкоцитів; відповідно додавання додаткової дози - електроліти та ниркова функція	- в/в введення є бажаним за оральний прийом з метою зниження ризику геморагічного циститу та вторинної малігнізації - перехід на альтернативну терапію якомога швидше (~ 6 місяців) з метою зменшення токсичності
---------------	---	--	---	--

синдром задньої оборотної енцефалопатії PRES.

*Усі агенти пов'язані з підвищеним ризиком інфікування. Перед початком терапії рекомендується перевірка на туберкульоз, гепатит В і гепатит С. Повідомлялося про випадки ПМЛ при застосуванні всіх препаратів (не обов'язково у пацієнтів з міозитом), часто при комбінованій терапії

†Ми рекомендуємо два способи контролю народжуваності для жінок дітородного віку

‡Рак шкіри та лімфома, особливо поширені для більшості агентів. Ми рекомендуємо пацієнтам уникати ультрафіолетового опромінення

Література

British Society for Rheumatology (BSR) guideline on management of pediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

- 1 Meyer A, Meyer N, Schaeffer M et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology* 2021;54:50–63.
- 2 Parker MJS, Oldroyd A, Roberts ME et al. Increasing incidence of adult idiopathic inflammatory myopathies in the City of Salford, UK: a 10-year epidemiological study. *Rheumatol Adv Pract* 2018;2:rky035.
- 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 – A Guideline Developer’s Handbook. 2011. https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf (10 February 2022, date last accessed).
- 4 Tomasova Studynkova J, Mann H, Jarosova K et al. OP0289 a prospective, randomized, open-label, assessor-blind, multicenter study of efficacy and safety of combined treatment of methotrexate + glucocorticoids versus glucocorticoids alone in patients with polymyositis and dermatomyositis (prometheus trial). *Ann Rheum Dis* 2014;73:171.
- 5 Ueno KI, Shimojima Y, Kishida D, Sekijima Y, Ikeda SI. Advantage of administering tacrolimus for improving prognosis of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1322–30.
- 6 Keyßer G, Zierz S, Kornhuber M. Treatment of adult idiopathic inflammatory myopathies with conventional immunosuppressive drugs: results of a retrospective study. *Z Rheumatol* 2019;78:183–9.
- 7 Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S et al. Prednisone versus prednisone plus cyclosporine versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomized trial. *Lancet* 2016;387:671–8.
- 8 Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:858–61.
- 9 Villalba L, Hicks JE, Adams EM et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392–9.
- 10 Newman ED, Scott DW. The use of low-dose oral methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1995;1:99–102.
- 11 Ledingham J, Gullick N, Irving K et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2017;56:865–68.
- 12 British Society for Rheumatology. Guidance on prescribing for children and young people. London. 2018. https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Guidelines/Paediatric%20guidelines/Guidance_prescribing_children_young_people_June_2018_BSR.pdf?ver=2019-02-06-161133-300 (1 Jun 2021, date last accessed).
- 13 Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and safety of octagam 10% in patients with dermatomyositis (“ProDERM Study”). *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e23677.

- 14 Deakin C, Campanilho-Marques R, Simou S et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:785–93.
- 15 De Groot K, Adu D, Savage COS; EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018–27.
- 16 Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62:9–21.
- 17 NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis (adults). 2016. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-the-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-adults.pdf> (10 February 2022, date last accessed).
- 18 NHS England. Updated Commissioning Guidance for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, hematology, neurology and infectious diseases in England. 2018. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/PSS9-Immunoglobulin-Commissioning-Guidance-CQUIN-1920.pdf> (10 February 2022, date last accessed).
- 19 NHS Scotland. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. 2012. <https://www.nppeag.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/06/Scottish-guidelines-v2.pdf> (10 February 2022, date last accessed).
- 20 Tjärnlund A, Tang Q, Wick C et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomized, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:55–62.
- 21 Ladislau L, Suárez-Calvet X, Toquet S et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain* 2018;141:1609–21.
- 22 Kim H, Dill S, O'Brien M et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:406–8.
- 23 Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY et al. Study of tofacitinib in refractory dermatomyositis: an open-label pilot study of ten patients. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:858–65.
- 24 Barth Z, Schwartz T, Flatø B et al. Association between nailfold capillary density and pulmonary and cardiac involvement in medium to longstanding juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:492–7.
- 25 Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology* 2017;56:1342–7.
- 26 Gupta L, Lawrence A, Edavalath S, Misra R. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:725–31.
- 27 NICE. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146> (10 February 2022, date last accessed).
- 28 Huber AM, Ward LM. The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: a review of current literature. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:49–63.

- 29 Rennebohm RM, Jones K, Huber AM et al. ; Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Normal scores for nine maneuvers of the childhood myositis assessment scale. *Arthritis Care Res* 2004;51:365–70.
- 30 Quiñones R, Morgan GA, Amoroso M et al. Lack of achievement of a full score on the childhood myositis assessment scale by healthy four-year-olds and those recovering from juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1697–701.
- 31 Huber AM, Mamyrova G, Lachenbruch PA et al. ; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res* 2014;66:732–40.
- 32 Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G et al. ; Juvenile Dermatomyositis Research Group. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology* 2014;53:2204–8.
- 33 Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group, UK and Ireland. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807–14.
- 34 Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016;280:8–23.
- 35 Tansley SL, Simou S, Shaddick G et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun* 2017;184:55–64.
- 36 Vánca A, Panyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int* 2007;27:435–9.
- 37 Flint J, Panchal S, Hurrell A et al. ; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. Guidelines BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids on behalf of the BSR and BHPR Standards. *Rheumatology* 2016;55:1693–7.
- 38 Párraga Prieto C, Ibrahim F, Campbell R et al. Similar risk of cardiovascular events in idiopathic inflammatory myopathy and rheumatoid arthritis in the first 5 years after diagnosis. *Clin Rheumatol* 2021;40:231–8.
- 39 Diederichsen LP, Diederichsen ACP, Simonsen JA et al. Traditional cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in adults with polymyositis and dermatomyositis: a Danish multicenter study. *Arthritis Care Res* 2015;67:848–54.
- 40 Gitiaux C, De Antonio M, Aouizerate J et al. Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2016;55:470–9.
- 41 Coyle K, Rother KI, Weise M et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in children with myositis. *J Pediatr* 2009;155:882–7.
- 42 Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2011;159:795–801.
- 43 Na SJ, Kim SM, Sunwoo IN, Choi YC. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J Korean Med Sci* 2009;24:715–21.
- 44 Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flatø B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1805–10.

- 45 Williams RB, Grehan MJ, Hersch M, Andre J, Cook IJ. Biomechanics, diagnosis, and treatment outcome in inflammatory myopathy presenting as oropharyngeal dysphagia. *Gut* 2003;52:471–8.
- 46 Labeit B, Pawlitzki M, Ruck T et al. The impact of dysphagia in myositis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:2150.
- 47 Apaz MT, Saad-Magalhaes C, Pistorio A et al. ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Health-related quality of life of patients with juvenile dermatomyositis: results from the pediatric rheumatology international trials organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Care Res* 2009;61:509–17.
- 48 Rider LG, Werth VP, Huber AM et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:S118–57.
- 49 Phillippi K, Hoeltzel M, B, Robinson A et al. Race, income, and disease outcomes in juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2017;184:38–44.e1.
- 50 Faller G, Mistry BJ, Tikly M. Juvenile dermatomyositis in South African children is characterized by frequent dystrophic calcification: a cross sectional study. *Pediatr Rheumatol* 2014;12:2.

Література

(Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and treatment)

1. AA Amato, JA Russell (eds): Neuromuscular Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Education; 2016, Table 33-1, p. 828.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med.* 1975;292:344–347. doi: 10.1056/NEJM197502132920706.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) *N Engl J Med.* 1975;292:403–407. doi: 10.1056/NEJM197502202920807.
4. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2004;14:337–345. doi: 10.1016/j.nmd.2004.02.006.
5. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734–1747. doi: 10.1056/NEJMra1402225.
6. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2013;23:1044–1055. doi: 10.1016/j.nmd.2013.08.007.
7. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017;76:1955–1964. 8
- . Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated

necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2018;28:87–99.

9. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County. *Minnesota. Arch Dermatol.* 2010;146:26–30.

10. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:139–147. doi: 10.1097/00005792-199905000-00001.

11. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol.* 1996;40:581–586. doi: 10.1002/ana.410400407.

12. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:597–613. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.041.

13. Stonecipher MR, Jorizzo JL, White WL, Walker FO, Prichard E. Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: dermatomyositis sine myositis? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:951–956. doi: 10.1016/0190-9622(93)70136-H.

14. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22:1852–1870.

15. Nielsen AO, Johnson E, Hentzer B, Kobayasi T. Dermatomyositis with universal calcinosis. A histopathological and electron optic study. *Journal of cutaneous pathology.* 1979;6:486–491. doi: 10.1111/j.1600-0560.1979.tb01175.x.

16. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:255–286. doi: 10.1097/00005792-197707000-00001.

17. Lundberg IE. The heart is dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006;45(Suppl 4):iv18–21. doi: 10.1093/rheumatology/ke1311.

18. Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Avina-Zubieta JA. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford, England).* 2016;55:461–469.

19. Lai YT, Dai YS, Yen MF, et al. Dermatomyositis is associated with an increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a Taiwanese population-based longitudinal follow-up study. *Br J Dermatol.* 2013;168:1054–1059. doi: 10.1111/bjd.12245.

20. Diederichsen LP, Simonsen JA, Diederichsen AC, et al. Cardiac Abnormalities in Adult Patients With Polymyositis or Dermatomyositis as Assessed by Noninvasive Modalities. *Arthritis care & research.* 2016;68:1012–1020. doi: 10.1002/acr.22772.

21. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Annals of rheumatic diseases.* 2004;63:297–301. doi: 10.1136/ard.2003.006122.

22. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis care & research*. 2002;47:614–622. doi: 10.1002/art.10794.
23. de Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 1983;26:961–968.
24. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *PLoS One*. 2016;11:e0154746.
25. Laskin BL, Choyke P, Keenan GF, Miller FW, Rider LG. Novel gastrointestinal tract manifestations in juvenile dermatomyositis. *The Journal of Pediatrics*. 1999;135:371–374. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70137-X.
26. Horowitz M, McNeil JD, Maddern GJ, Collins PJ, Shearman DJC. Abnormalities of gastric and esophageal emptying in polymyositis and dermatomyositis. *Gastroenterology*. 1986;90:434–439. doi: 10.1016/0016-5085(86)90944-3.
27. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16:89–98. doi: 10.1007/s40257-015-0120-1.
28. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a meta analysis study. *J Rheumatol*. 2015;42:282–291. doi: 10.3899/jrheum.140566.
29. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96–100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6.
30. Luu X, Leonard S, Joseph K-A. Dermatomyositis presenting as a paraneoplastic syndrome with resolution of symptoms following surgical management of underlying breast malignancy. *Journal of Surgical Case Reports*. 2015;2015:rjv075. doi: 10.1093/jscr/rjv075.
31. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Annals of rheumatic diseases*. 2009;68:1192–1196. doi: 10.1136/ard.2008.093161.
32. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164:1182–1185. doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2103110.
33. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:231–249. doi: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0.
34. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2014;13:883–891. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.

35. Witt LJ, Curran JJ, Streck ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clinical pulmonary medicine*. 2016;23:218–226. doi: 10.1097/CPM.0000000000000171.
36. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Current rheumatology reports*. 2011;13:175–81. doi: 10.1007/s11926-011-0176-8.
37. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA neurology*. 2017;74:992–999. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0934.
38. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63:713–721. doi: 10.1002/art.30156.
39. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle & nerve*. 2013;48:477–483. doi: 10.1002/mus.23854.
40. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016;87:1038–1044. doi: 10.1136/jnnp-2016-313166.
41. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62:2757–2766. doi: 10.1002/art.27572.
42. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in european patients with autoimmune necrotizing myopathies: Inconstant exposure to statin. *Medicine (United States)*. 2014;93:150–157.
43. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56:787–794.
44. Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56:287–293.
45. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:420–428. doi: 10.1136/jnnp.73.4.420.
46. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65:1635–1638. doi: 10.1136/ard.2006.052191.
47. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:61. doi: 10.1186/s13023-015-0277-y.
48. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:223–243. doi: 10.1097/MD.0b013e31829d08f9.
49. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal

Recognition Particle. *Arthritis care & research.* 2017;69:263–270. doi: 10.1002/acr.22920.

50. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA neurology.* 2015;72:996–1003. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1207.

51. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* 2016;139:2131–2135. doi: 10.1093/brain/aww054.

52. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 Inhibitor-associated Myopathies: Emerging Immune-mediated Myopathies. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997).* 2017.

53. Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA neurology.* 2017;74:1216–1222. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1912.

54. Haddox CL, Shenoy N, Shah KK, et al. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2017;28:673–675.

55. Vallet H, Gaillet A, Weiss N, et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2016;27:1352–1353. doi: 10.1093/annonc/mdw126.

56. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain.* 2011;134:3176–3184. doi: 10.1093/brain/awr213.

57. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain.* 2011;134:3167–3175. doi: 10.1093/brain/awr217.

58. Verma A, Bradley WG, Adesina AM, Sofferman R, Pendlebury WW. Inclusion of body myositis with cricopharyngeus muscle involvement and severe dysphagia. *Muscle & nerve.* 1991;14:470–3. doi: 10.1002/mus.880140514.

59. Riminton DS, Chambers ST, Parkin PJ, Pollock M, Donaldson IM. Inclusion body myositis presenting solely as dysphagia. *Neurology.* 1993;43:1241–1243. doi: 10.1212/WNL.43.6.1241.

60. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion of body myositis. Observations in 40 patients. *Brain.* 1989;112(Pt 3):727–747. doi: 10.1093/brain/112.3.727.

61. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016;86:211–217. doi: 10.1212/WNL.0000000000002291.

62. Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH, et al. Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients. *Neurology.* 2017;88:1454–1460. doi: 10.1212/WNL.0000000000003821.

63. Bouillot S, Coquet M, Ferrer X, et al. [Inclusion body myositis associated with sarcoidosis: a report of 3 cases]. *Annales de pathologie.* 2001;21:334–336.

64. Sanmaneechai O, Swenson A, Gerke AK, Moore SA, Shy ME. Inclusion of body myositis and sarcoid myopathy: coincidental occurrence or associated diseases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2015;25:297–300. doi: 10.1016/j.nmd.2014.12.005.
65. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain*. 2016;139:1348–1360. doi: 10.1093/brain/aww024.
66. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol*. 1985;12:1140–1148.
67. Carter JD, Kanik KS, Vasey FB, Valeriano-Marcet J. Dermatomyositis with normal creatine kinase and elevated aldolase levels. *J Rheumatol*. 2001;28:2366–2367.
68. Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:904–908. doi: 10.1136/jnnp.2008.161448.
69. Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, Corse AM, Mammen AL. The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2015;42:1448–1454. doi: 10.3899/jrheum.141443.
70. Roux S, Seelig HP, Meyer O. Significance of Mi-2 autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1998;25:395–396.
71. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46:1885–1893. doi: 10.1002/art.10358.
72. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011;147:391–398. doi: 10.1001/archdermatol.2011.52.
73. 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;70:360–374. doi: 10.1097/00005792-199111000-00002.
74. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60:2193–2200. doi: 10.1002/art.24621.
75. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:25–34. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.016.
76. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51:1278–1284.
77. Gil B, Merav L, Pnina L, Chagai G. Diagnosis and treatment of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): a case series and literature review. *Clinical rheumatology*. 2016;35:2125–2130. doi: 10.1007/s10067-015-2928-8.

78. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64:523–532. doi: 10.1002/art.33379.
79. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54:3682–3689. doi: 10.1002/art.22164.
80. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64:513–522. doi: 10.1002/art.33403.
81. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 gamma antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:449–455. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009.
82. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60:1807–1814. doi: 10.1002/art.24547.
83. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 gamma. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65:2954–2962. doi: 10.1002/art.38093.
84. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA dermatology*. 2014;150:724–729. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.10416.
85. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53:2204–2208.
86. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis research & therapy*. 2012;14:R97. doi: 10.1186/ar3822.
87. Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility. *Muscle & nerve*. 2014;50:488–492. doi: 10.1002/mus.24199.
88. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73:408–418. doi: 10.1002/ana.23840.
89. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis care & research*. 2016;68:66–71. doi: 10.1002/acr.22600.
90. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Annals of rheumatic diseases*. 2016;75:696–701. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206691.
91. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immune-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle & nerve*.

1998;21:115–117. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199801)21:1<115::AID-MUS15>3.0.CO;2-2.

92. Rojana-Udomsart A, Bundell C, James I, et al. Frequency of autoantibodies and correlation with HLA-DRB1 genotype in sporadic inclusion body myositis (s-IBM): a population control study. *Journal of neuroimmunology*. 2012;249:66–70. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.007.

93. Eisen A, Berry K, Gibson G. Inclusion body myositis (IBM): myopathy or neuropathy? *Neurology*. 1983;33:1109–1114. doi: 10.1212/WNL.33.9.1109.

94. Joy JL, Oh SJ, Baysal AI. Electrophysiological spectrum of inclusion body myositis. *Muscle & nerve*. 1990;13:949–951. doi: 10.1002/mus.880131010.

95. Finanger EL, Russman B, Forbes SC, et al. Use of skeletal muscle MRI in diagnosis and monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2012;23:1–10. doi: 10.1016/j.pmr.2011.11.004.

96. Charlot-Lambrecht I, Brochot P, Noblet H, Varoquier C, Eschard JP. Neurogenic muscle hypertrophy. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2009;76:401–403. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.10.014.

97. Tasca G, Monforte M, De Fino C, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle & nerve*. 2015;52:956–962. doi: 10.1002/mus.24661.

98. Tomasova Studynkova J, Charvat F, Jarosova K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46:1174–1179.

99. Pitt AM, Fleckenstein JL, Greenlee RG, Jr., et al. MRI-guided biopsy in inflammatory myopathy: initial results. *Magnetic resonance imaging*. 1993;11:1093–1099.

100. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005;57:664–678. doi: 10.1002/ana.20464.

101. Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology*. 2017;88:493–500. doi: 10.1212/WNL.0000000000003568.

102. Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology*. 2007;69:2008–2019. doi: 10.1212/01.WNL.0000291619.17160.b8.

103. Engel AG, Arahata K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: Phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 1984;16:209–215. doi: 10.1002/ana.410160207.

104. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighboring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:472–478. doi: 10.1136/jnnp.68.4.472.

105. Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, et al. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta neuropathologica communications*. 2014;2:154. doi: 10.1186/s40478-014-0154-2.

106. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle & nerve*. 2015;52:189–195. doi: 10.1002/mus.24642.
107. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2015;e124:2.
108. Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology*. 1991;41:936–939. doi: 10.1212/WNL.41.6.936.
109. O'Hanlon TP, Carrick JM, 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;85:111–127. doi: 10.1097/01.md.0000217525.82287.eb.
110. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis care & research*. 2012;64:1233–1237. doi: 10.1002/acr.20662.
111. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle & nerve*. 2015;52:196–203. doi: 10.1002/mus.24541.
112. Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, Margeta M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *Acta neuropathologica communications*. 2013;1:29. doi: 10.1186/2051-5960-1-29.
113. Pa G, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;8:CD003643.
114. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *NEJM*. 2015;373:1680–1682. doi: 10.1056/NEJMc1506163.
115. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato A. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32:595–628. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.007.
116. Mammen A. Autoimmune muscle disease. *Handbook of clinical neurology*. 2016;133:467–484. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00025-6.
117. Mammen AL. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29:618–622. doi: 10.1097/BOR.0000000000000441.
118. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, et al. Phenotypic Study in 40 Patients With Dysferlin Gene Mutations. *Archives of Neurology*. 2007;64:1176. doi: 10.1001/archneur.64.8.1176.
119. Joffe MM, Love La PD, Leff RL. Drug Therapy of the Idiopathic Inflammatory Myopathies : Predictors of Response to Prednisone , Azathioprine , and.

The American Journal of Medicine. 1993;94:379–387. doi: 10.1016/0002-9343(93)90148-I.

120. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: Extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Annals of rheumatic diseases*. 2017;76:681–687. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210198.

121. Zheng Y, Liu L, Wang L, et al. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particles. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54:1017–1024. doi: 10.1093/rheumatology/keu422.

122. Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Annals of rheumatic diseases*. 2012;71:i82–i85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200587.

123. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. *Neuromuscular Disorders*. 2010;20:382–389. doi: 10.1016/j.nmd.2010.03.011.

124. 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;70:360–374. doi: 10.1097/00005792-199111000-00002.

125. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senécal J-L. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis research & therapy*. 2007;9:R78. doi: 10.1186/ar2276.

126. 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. *Journal of Rheumatology*. 2012;39:1835–1839. doi: 10.3899/jrheum.111604.

127. Cavagna L, Caporali R, Abdi-ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2013;40:484–492. doi: 10.3899/jrheum.121026.

128. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle and Nerve*. 2010;41:185–190.

129. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2015;e96:2.

130. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:119–130. doi: 10.1007/s11940-010-0111-8.

131. Giannini M, Callen JP. Treatment of Dermatomyositis with Methotrexate and Prednisone. *Archives of Dermatology*. 1979;115:1251–1252. doi: 10.1001/archderm.1979.04010100055023.

132. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Long-term followup. Arthritis & Rheumatism*. 1981;24:45–48. doi: 10.1002/art.1780240107.

133. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): An alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology*. 2005;44:386–389. doi: 10.1093/rheumatology/keh499.

134. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2013;40:640–646. doi: 10.3899/jrheum.121043.
135. Morganroth PA, Kreider ME, Weth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis care & research*. 2010;62:1496–1501. doi: 10.1002/acr.20212.
136. Ibrahim F, Choy E, Gordon P, et al. Second-line agents in myositis: 1-year factorial trial of additional immunosuppression in patients who have partially responded to steroids. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54:1050–1055. doi: 10.1093/rheumatology/keu442.
137. Schioppa E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: Effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Research and Therapy*. 2012;14:1–9. doi: 10.1186/ar3704.
138. 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;329:1993–2000. doi: 10.1056/NEJM199312303292704.
139. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;46:488–508. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.014.
140. 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 and rheumatism*. 2002;46:467–474. doi: 10.1002/art.10053.
141. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: Personal experience and review of the literature. *Immunologic Research*. 2013;56:362–370. doi: 10.1007/s12026-013-8408-9.
142. 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 and rheumatism*. 2013;65:314–324. doi: 10.1002/art.37754.
143. De Visser M. The efficacy of rituximab in refractory myositis: The jury is still out. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65:303–306.
144. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Annals of Neurology*. 2017;81:538–548. doi: 10.1002/ana.24902.
145. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP and anti-HMGCR myopathies. *Neurology*. 2018;90:e507–e517. doi: 10.1212/WNL.0000000000004923.
146. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63:1961–1971. doi: 10.1002/art.30344.

147. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care and Research*. 2010;62:1328–1334. doi: 10.1002/acr.20219.

148. Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2016;55:991–999. doi: 10.1093/rheumatology/kev444.

149. Pinal-fernandez I, Parks C, Werner JL, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis care & research*. 2017;69:263–270. doi: 10.1002/acr.22920.

150. Danieli M, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis / dermat. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61:37–41. doi: 10.1136/ard.61.1.37.

151. 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;27:2855–2859.

152. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: A new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity*. 2005;38:383–392. doi: 10.1080/08916930500124023.

153. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clinical rheumatology*. 2011;30:1021–1028. doi: 10.1007/s10067-011-1713-6.

154. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52:2439–2446. doi: 10.1002/art.21240.

155. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999;353:1762–1763. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01927-3.

156. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology*. 2007;46:124–130. doi: 10.1093/rheumatology/kel112.

157. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *Journal of Rheumatology*. 2005;32:1719–1726.

158. Naganathan V, Jones G, Nash P, et al. Vertebral Fracture Risk With Long-term Corticosteroid Therapy: Prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160:2917–2922. doi: 10.1001/archinte.160.19.2917.

159. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48:3224–3229. doi: 10.1002/art.11283.

160. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious Complications in Polymyositis and Dermatomyositis: A Series of 279 Patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41:48–60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.003.
161. Shinjo SK, de Moraes JCB, Levy-Neto M, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: Immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine*. 2012;31:202–206. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.063.
162. Efthimiou P, Pokharna H, Kukar M, Hennessey K. PCP chemoprophylaxis is essential for lymphopenic dermatomyositis patients treated with immunomodulators. *Muscle & nerve*. 2011;43:918–919. doi: 10.1002/mus.21997.
163. Dastmalchi M, Laki J, Lundberg IE, Iacobaeus E. The Journal of Rheumatology Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Polymyositis : Case Report and Literature Review The Journal of Rheumatology is a monthly international serial edited by Earl D . Silverman featuring research article. The Journal of Rheumatology. 2012;39.
164. Belhassen-Garcia M, Rabano-Gutierrez A, Velasco-Tirado V, et al. Atypical Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Antisynthetase Syndrome. *Internal Medicine*. 2015;54:519–524. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2748.
165. Marie I, Guegan-Massardier E, Levesque H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in refractory polymyositis treated with rituximab. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22:e13–e14. doi: 10.1016/j.ejim.2011.01.001.
166. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology*. 1995;45:1302–1304. doi: 10.1212/WNL.45.7.1302.
167. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology*. 2014;83:2239–2246. doi: 10.1212/WNL.0000000000001070.
168. Mendell JR, Sahenk Z, Al-Zaidy S, et al. Follistatin Gene Therapy for Sporadic Inclusion Body Myositis Improves Functional Outcomes. *Molecular Therapy*. 2017;25:870–879. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.02.015.
169. Lilleker JB, Bukhari M, Chinoy H. Rapamycin for inclusion body myositis: targeting non-inflammatory mechanisms. *Rheumatology*. 2018:1–2.
170. Habers GEA, Takken T. Safety and efficacy of exercise training in patients with an idiopathic inflammatory myopathy—a systematic review. *Rheumatology*. 2011;50:2113–2124. doi: 10.1093/rheumatology/ker292.
171. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V, et al. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: A multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis Care and Research*. 2013;65:1959–1968. doi: 10.1002/acr.22068.
172. Johnson LG, Edwards DJ, Walters S, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The Effectiveness of an Individualized, Home-Based Functional Exercise Program for Patients With Sporadic Inclusion Body Myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2007;8:187–194. doi: 10.1097/CND.0b013e3181237291.

173. Olthoff A, Carstens PO, Zhang S, et al. Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. *Neurology*. 2016;87:2132–2138. doi: 10.1212/WNL.0000000000003337.
174. Darrow DH, Hoffman HT, Barnes GJ, Wiley CA. Management of dysphagia in inclusion body myositis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1992;118:313–317. doi: 10.1001/archotol.1992.01880030103021.
175. Bronner IM, van der Meulen MFG, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65:1456–1461. doi: 10.1136/ard.2005.045690.
176. Marie IHE, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors. *J Rheumatol*. 2001;28:22–30. doi: 10.1093/rheumatology/28.1.22.
177. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Visser M. Long-term follow-up of 62 patients with myositis. *J Neurol*. 2014;261:992–998.
178. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, et al. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology*. 2005;44:83–88. doi: 10.1093/rheumatology/keh404.
179. Cortese A, Machado P, Morrow J, et al. Longitudinal observational study of sporadic inclusion body myositis: Implications for clinical trials. *Neuromuscular Disorders*. 2013;23:404–412. doi: 10.1016/j.nmd.2013.02.010.
180. Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: Observations in 78 patients. *Neurology*. 2000;55:296–298. doi: 10.1212/WNL.55.2.296.
181. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody Levels Correlate with Creatine Kinase Levels and Strength in Anti-HMG-CoA Reductase-Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4087–4093. doi: 10.1002/art.34673.
182. Limaye V, Hakendorf P, Woodman RJ, Blumbergs P, Roberts-Thomson P. Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis. *Intern Med J*. 2012;42:191–198. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02406.x.
183. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clinical rheumatology*. 2006;25:234–239. doi: 10.1007/s10067-005-1164-z.
184. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Current rheumatology reports*. 2012;14:275–285. doi: 10.1007/s11926-012-0249-3.
185. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2016;194:733–737. doi: 10.1007/s00408-016-9896-x.
186. Price MA, Barghout V, Benveniste O, et al. Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2016;3:67–75. doi: 10.3233/JND-150138.
187. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus cyclosporine versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile

dermatomyositis: A randomised trial. *The Lancet*. 2016;387:671–678. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01021-1.

188. Suárez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, et al. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. *Journal of Pathology*. 2014;233:258–268. doi: 10.1002/path.4346.

189. Salajegheh M, Kong SW, Pinkus JL, et al. Interferon-Stimulated Gene 15 (ISG15) Conjugates Proteins in Dermatomyositis Muscle with Perifascicular Atrophy. *Ann Neurol*. 2010;67:53–63. doi: 10.1002/ana.21805.

190. Liao AP, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Interferon β is associated with type 1 interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Annals of rheumatic diseases*. 2011;70:831–836. doi: 10.1136/ard.2010.139949.

191. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- α monoclonal antibody, shows target neutralization of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Annals of rheumatic diseases*. 2014;73:256–262. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202794.

192. Kurtzman DJB, Wright NA, Lin J, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: An alternative treatment. *JAMA dermatology*. 2016;152:944–945. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0866.

193. Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;46:e19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.009.

194. Lopez De Padilla CM, Crowson CS, Hein MS, et al. Interferon-regulated chemokine score associated with improvement in disease activity in refractory myositis patients treated with rituximab. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33:655–663.

195. Nagaraju K, Ghimbovschi S, Rayavarapu S, et al. Muscle myeloid type I interferon gene expression may predict therapeutic responses to rituximab in myositis patients. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2016;55:1673–1680. doi: 10.1093/rheumatology/kew213.

196. Reed AM, Crowson CS, Hein M, et al. Biologic predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory myositis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:257. doi: 10.1186/s12891-015-0710-3.

197. López De Padilla CM, McNallan KT, Crowson CS, et al. BAFF expression correlates with idiopathic inflammatory myopathy disease activity measures and autoantibodies. *Journal of Rheumatology*. 2013;40:294–302. doi: 10.3899/jrheum.120555.