

УДК 616-021.3

Т. М. Алексеева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ТИМОДЕПРЕССИН В ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЙ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Среди аутоиммунной патологии идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) занимают особое место ввиду трудностей диагностики в части случаев тяжелого течения болезни, а также отсутствия достаточно эффективных методов лечения. ИВМ — группа аутоиммунных заболеваний с преимущественным системным поражением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием симметричной слабости проксимальных мышц, поражением центральной и периферической нервной системы, полиморфной висцеральной патологией [1–4]. Основными представителями ИВМ являются дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). В группу ИВМ входят также ювенильный ДМ, миозит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), опухолями, миозит с клеточными включениями (МКВ) и другие, более редкие формы [1, 4, 6, 7]. Предметом нашего изучения были ДМ и ПМ.

Многолетний опыт изучения этой проблемы свидетельствует о клинической неоднородности ПМ и других вариантов ИВМ [5–7]. Существуют как тяжелые формы заболевания — с грубыми двигательными нарушениями, так и более легкие варианты — с минимальными парезами и субклиническим вариантом течения. Эти различия обусловлены различием патогенеза отдельных вариантов ИВМ [1, 8]. Недостаточная изученность патогенеза ИВМ и отсутствие дифференцированного подхода к терапии ИВМ приводят к низкой эффективности применяемых методов лечения. Неблагоприятный прогноз при многих формах ИВМ часто определяется наряду с тяжелым прогрессирующим поражением поперечно-полосатой мускулатуры несовершенством применяемых методов лечения и токсическим воздействием лекарств [9, 10].

Согласно данным литературы, приняты два направления в лечении ИВМ: терапия, подавляющая иммунореактивность (иммуносупрессивная), и терапия, способствующая регуляции иммунитета [5, 10, 11]. Оба эти направления терапии можно считать иммуномодулирующими. Основное место занимает иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикостероидные (ГКС) и цитостатические (ЦС) препараты, однако она показана далеко не при всех формах ИВМ, к тому же имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний. Медикаментозная иммуномодулирующая терапия, предполагающая применение интерферона, внутривенного иммуноглобулина, иммуномодулирующих средств (вобэнзима и флогэнзима, галавита, бестима и др.), при лечении ИВМ используются недостаточно [5, 11].

Таким образом, в медицинской проблеме изучения ИВМ остаются не решенными актуальные вопросы разработки новых эффективных методов лечения. Мы считаем весьма перспективным и патогенетически обоснованным применение иммуномодулирующей терапии при ИВМ, особенно иммунорегуляторных препаратов, не обладающих

гормональными эффектами. С этой целью для лечения отдельных форм ИВМ был использован тимидепрессин.

Фармакопрепарат тимидепрессин — синтетический пептид, состоящий из D-аминокислотных остатков глутаминовой кислоты и триптофана. Он обладает иммуносупрессивным эффектом, неспецифически ингибируя реакции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [12]. По сравнению с известными иммунодепрессантами тимидепрессин имеет свои преимущества: это низкомолекулярный неиммуногенный пептидный препарат, он обладает высокой избирательностью действия на предшественники гемопоэза в костном мозге, обладает высокой биодоступностью, стабильностью в организме и длительностью действия, он эффективен в низких дозах, не имеет побочных эффектов, присущих всем известным иммунодепрессантам, нетоксичен, обладает широким терапевтическим интервалом доз. До нашего исследования препарат не применяли для лечения ИВМ.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинированной терапии с включением препарата тимидепрессин на клиническое течение, электрофизиологические и иммунологические показатели у пациентов с ИВМ, которая была проведена в рамках открытого рандомизированного постмаркетингового исследования.

Материалы и методы исследования. Обследовано 30 пациентов с различными формами ИВМ с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания. Средний возраст пациентов составил $44,3 \pm 14,2$ года. В основную группу вошли 15 больных с ИВМ в возрасте от 19 до 79 лет, комплексное лечение которых было дополнено тимидепрессинном, среди них 5 больных с ДМ и 11 — с ПМ. Группу сравнения включала 15 пациентов с ИВМ, получавших симптоматическую терапию.

Критериями включения в исследование были: стадия обострения легких и средне-тяжелых форм ИВМ, возраст от 18 до 80 лет, давность заболевания более 1 года, обострения более 2-х раз в год, отсутствие результатов или кратковременные ремиссии после различных видов иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения из исследования: тяжелые формы ИВМ, использование другого вида иммуносупрессивной терапии на момент проведения исследования, наличие декомпенсированной хронической патологии, нарушение режима лечения, осложненный аллергологический анамнез.

Все пациенты основной группы на фоне симптоматической терапии, включающей антигипоксанты (бемитил, эссенциале), вазоактивные средства (инстенон, мексидол, актовегин), метаболические препараты, получили 2 курса тимидепрессина по 1 мл 0,01 %-ного раствора в/м ежедневно в течение 10 дней с пятидневным перерывом.

В работе использовались следующие методы: клинические, биохимические, иммунологические, электронейромиография, статистические.

Методика клинического исследования включала оценку общего состояния пациента, кожных покровов, неврологический осмотр и исследование мышечной системы с установлением формулы двигательных расстройств и особенностей синдрома мышечного поражения для каждой формы ИВМ. Исследование мышечной силы проводили посегментно с оценкой по пятибалльной шкале. Оценку степени выраженности мышечных болей осуществляли методом описательных определений.

Активность сывороточных ферментов — креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли фотометрическим методом, основанном на оптическом тесте Варбурга.

Исследованы следующие показатели иммунитета: Т-лимфоциты (CD3⁺), Т-хелперные клетки (CD4⁺), Т-цитотоксические клетки (CD8⁺), клетки, несущие рецепторы

к ИЛ-2 (CD25⁺), натуральные киллеры (CD16⁺), иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺), В-лимфоциты (CD20⁺), иммуноглобулины классов А, G, М, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), спонтанный и активированный синтез провоспалительных цитокинов — α -интерферона (ИФНа сп., ИФНа акт.), γ интерферона (ИФН γ сп., ИФН γ акт.), интерлейкина 8 (ИЛ-8 сп. и ИЛ-8 акт.), фактора некроза опухоли α (ФНО α сп., ФНО α акт.) и противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10 сп., ИЛ-10 акт.). Для характеристики клеток воспаления оценивали способность нейтрофильных гранулоцитов к спонтанному и индуцированному синтезу кислородзависимых радикалов (по НСТ-тесту).

Классическую игольчатую электромиографию (ЭМГ) проводили на нейромиографе Viking Select (Viasys — USA) с использованием программы количественного анализа потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Исследовали мышцы в состоянии покоя — анализировали активность введения, спонтанную активность мышечных волокон с полуколичественной оценкой потенциалов фибрилляций и позитивных острых волн по общепринятой четырехбалльной системе. О состоянии двигательной единицы (ДЕ) судили по параметрам ее потенциала: морфологии, амплитуде, средней длительности, количеству фаз, длительности спайка [13]. Для определения наличия и степени невралного поражения у пациентов с ИВМ использовали методику стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) с анализом параметров М-ответов и невралных потенциалов — суммарных потенциалов действия нервов и определением скорости прохождения импульсов по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. ЭНМГ-исследование проводили на электронейромиографе «Nikolet Select».

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [14] с использованием пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft®, Inc., USA).

Критериями оценки влияния комбинированной терапии с включением препарата тимодерпрессин на течение ИВМ были:

- 1) клинические: степень выраженности кожного синдрома, уровень миалгий, изменение мышечной силы, выраженность полиневритического синдрома;
- 2) электрофизиологические: наличие и степень выраженности спонтанной активности, количество полифазных ПДЕ как наиболее значимые критерии активности процесса; амплитуда и длительность ПДЕ;
- 3) иммунологические: содержание Т-лимфоцитов и субпопуляций, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов основных классов, ЦИК, уровни синтеза про- и противовоспалительных цитокинов.

Пациенты наблюдались клинически ежедневно, ЭМГ и иммунологическое исследование проводили до и через 1 месяц после курса лечения.

Результаты исследования. В процессе лечения тимодерпсином побочных эффектов не выявлено, все пациенты переносили препарат хорошо.

У всех пациентов с ДМ до лечения кожный синдром был представлен в виде эритематозной сыпи с типичной локализацией, у одной больной эритема сопровождалась отеком подкожной клетчатки. Через месяц после лечения эритема и отек значительно уменьшились у всех 4-х пациентов, а у одной больной трансформировались в хронические изменения в виде пигментации кожи.

У большинства наших пациентов (13 из 15 больных) имели место миалгии различной степени выраженности: 5 пациентов жаловались на очень сильные боли, 5 — на сильные, у двух пациентов были умеренные и у одной — легкие мышечные боли. Через 3–4 недели после проведенного курса терапии тимодерпсином у большинства больных

(13 человек — 86,7 %) миалгии достоверно уменьшились или купировались ($p<0,01$), сохраняясь лишь у двух пациентов. В группе сравнения болевой синдром на фоне симптоматической терапии уменьшился незначительно (рис. 1).

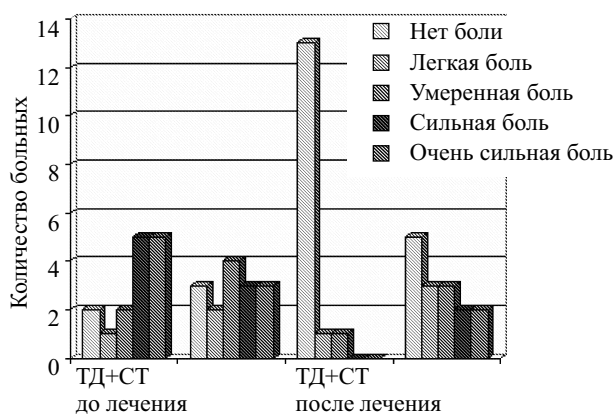


Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне лечения тимидепрессином и симптоматической терапии

Поскольку основным клиническим синдромом при ИВМ является синдром поражения мышц, и главное проявление заболевания — это мышечная слабость, была подробно проанализирована динамика парезов в различных мышечных группах. Увеличение мышечной силы в пределах и более 1 балла является признаком эффективности изучаемого метода лечения согласно рекомендациям протоколов по иммуномоделирующим методам лечения ДМ и ПМ [10]. До терапии пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий мышечной силы

в разных мышечных группах ($p>0,05$), преобладали парезы проксимальных и дистальных отделов рук и проксимальных отделов ног в пределах 3–4 баллов.

После курса лечения тимидепрессином достоверно выросла сила в отдельных группах мышц: в проксимальных отделах рук ($p<0,01$) и ног ($p<0,001$), снизилась мышечная утомляемость (табл. 1, рис. 2). У больных контрольной группы достоверно увеличилась сила лишь в проксимальных отделах рук ($p<0,05$).

Таблица 1

Динамика мышечной силы по группам мышц у пациентов с ИВМ на фоне дифференцированной терапии, $\bar{X} \pm \sigma$

Группа мышц	I группа Симптоматическая терапия + ТД, баллы (n=154)		II группа Симптоматическая терапия, баллы (n=15)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Глазные, мимические	4,9±0,49	4,9±0,24	4,7±0,35	4,8±0,31
Мышцы шеи	4,7±0,59	4,9±0,49	4,5±0,46	4,5±0,39
Проксимальные отделы рук	4,0±0,67	4,7±0,58**	3,8±0,66	4,3±0,54*
Дистальные отделы рук	4,5±0,71	4,6±0,78	4,3±0,46	4,4±0,31
Проксимальные отделы ног	4,0±0,87	4,6±0,85***	3,9±0,50	3,9±0,46
Дистальные отделы ног	4,8±0,53	4,9±0,49	4,5±0,35	4,6±0,27

Примечание. Здесь и далее уровень значимости различий показателей до и после терапии в пределах одной группы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. $\bar{X}$ — среднее арифметическое значение показателя в выборке, σ — стандартное отклонение среднего арифметического.

У пациентов исследуемых групп до лечения были выявлены симптомы поражения периферической нервной системы, преимущественно в виде чувствительных расстройств по полиневритическому типу и не имели статистически значимых различий по основным показателям ($p > 0,05$).

При неврологическом обследовании пациентов через месяц после курса тимодепрессина установлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика в виде уменьшения распространенности полиневритического синдрома. Как видно из табл. 2, у 6 пациентов после терапии тимодепрессином полностью исчезли клинические признаки полиневритического синдрома, в остальных случаях уменьшилась распространенность чувствительных поражений периферической нервной системы. В контрольной группе пациентов степень выраженности полиневритического синдрома осталась прежней (см. табл. 2).

Клинические результаты изучения эффективности тимодепрессина подтверждены данными ЭМГ-исследования. У 13 пациентов (86,7 %) ИВМ уменьшилась выраженность спонтанной активности мышечных волокон и количества полифазных ПДЕ ($p < 0,05$), что является наиболее значимыми критериями снижения активности воспалительного процесса в мышечной ткани. Изменений амплитуды и длительности ПДЕ на фоне терапии тимодепрессином не отмечали.

На фоне лечения тимодепрессином выявлена динамика иммунологических данных. До лечения у больных ИВМ наблюдали сниженное по сравнению со здоровыми число лимфоцитов, $CD4^+$ клеток и умеренное повышение $CD8^+$ клеток (табл. 3). Также у больных выявлена тенденция к повышению В-лимфоцитов и естественных киллеров, повышенная активность клеток воспаления — нейтрофильных гранулоцитов — по спонтанному НСТ, уровня IgA, М, ЦИК. У части больных был значительно усилен синтез ИФНа. Наряду с повышением спонтанного синтеза ИФН γ обнаружены очень высокие показатели как спонтанного, так и активированного синтеза других провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 и ФНО α , а также противовоспалительного ИЛ-10. Все выявленные изменения свидетельствовали о высокой активности хронического воспалительного процесса, в котором участвуют Т-хелперы

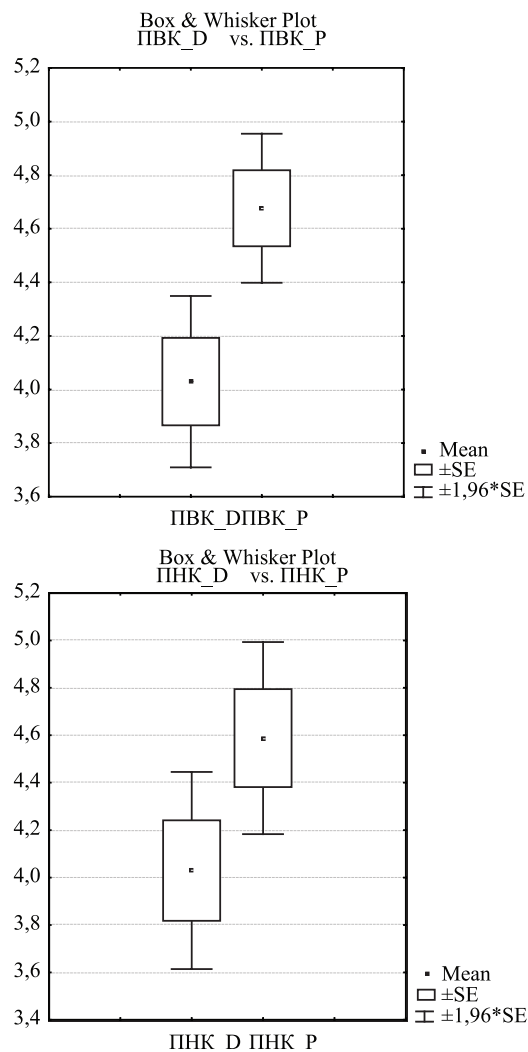


Рис. 2. Динамика мышечной силы проксимальных отделов рук и ног у пациентов с ИВМ после курса лечения тимодепрессином

1-го типа и фагоцитарные клетки, и о компенсаторном напряжении Т-хелперов 2-го типа, возможно, Т-регуляторов, что подтверждает повышенный синтез ИЛ-10.

Таблица 2

**Динамика полиневритического синдрома у пациентов
с ИВМ на фоне терапии тимопрепессинном**

Полиневритический синдром локализация		Опытная группа (n=15)		Контрольная группа (n=15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Отсутствует	Абс. число	4	10	8	8
	%	26,7	66,7*	53,3	53,3
Имеется, в том числе:	Абс. число	11	5	7	7
	%	73,3	33,3*	46,7	46,7
верхние конечности	Абс. число	0	1	1	1
	%	0	6,7	6,7	6,7
нижние конечности	Абс. число	5	3	2	2
	%	33,3	20,0	13,3	13,3
верхние и нижние конечности	Абс. число	6	1	4	4
	%	40,0	6,7	26,7	26,7

*Уровень значимости различий относительных величин до и после терапии в пределах одной группы при $p < 0,05$.

Таблица 3

**Иммунологические показатели у пациентов
с ИВМ на фоне лечения тимопрепессинном, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$**

Показатель иммунитета		Контрольная группа (n=15)	Опытная группа (n=15)		p^*
			До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты		5,9 [5,0; 6,5]	6,2 [5,5; 8,4]	6,9 [5,1; 7,4]	>0,05
Лимфоциты	%	38,0 [35,0; 42,0]	34,0 [30,0; 45,0]	36,0 [27,0; 44,0]	>0,05
	Абс. число	2,176 [2,080; 2,268]	2,244 [1,632; 2,590]	2,300 [1,900; 2,700]	>0,05
CD3 ⁺	%	66,0 [64,0; 69,0]	67,0 [62,0; 70,0]	69,0 [67,0; 70,0]	<0,05
	Абс. число	1,414 [1,229; 1,613]	1,296 [1,122; 1,822]	1,600 [1,300; 1,900]	>0,05
CD4 ⁺	%	41,0 [35,0; 43,0]	37,0 [34,0; 40,0]	39,0 [38,0; 43,0]	>0,05
	Абс. число	0,914 [0,728; 0,952]	0,756 [0,587; 1,010]	1,000 [0,700; 1,100]	>0,05
CD8 ⁺	%	28,0 [25,0; 29,0]	30,0 [26,0; 32,0]	30,0 [23,0; 32,0]	>0,05
	Абс. число	0,583 [0,522; 0,605]	0,561 [0,408; 0,815]	0,700 [0,600; 0,700]	>0,05
CD20 ⁺	%	15,0 [15,0; 17,0]	15,0 [12,0; 18,0]	15,0 [11,0; 18,0]	>0,05
	Абс. число	0,339 [0,282; 0,375]	0,273 [0,227; 0,389]	0,300 [0,200; 0,400]	>0,05

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6
CD25 ⁺	%	13,0 [12,0; 15,0]	12,0 [11,0; 15,0]	13,0 [11,0; 15,0]	>0,05
	Абс. число	0,302 [0,258; 0,335]	0,302 [0,190; 0,354]	0,300 [0,200; 0,400]	>0,05
CD16 ⁺	%	10,0 [10,0; 12,0]	10,0 [8,0; 12,0]	11,0 [9,0; 13,0]	>0,05
	Абс. число	0,214 [0,204; 0,255]	0,216 [0,162; 0,261]	0,200 [0,200; 0,300]	>0,05
ИРИ		1,54 [1,34; 1,68]	1,17 [1,06; 1,48]	1,50 [1,20; 1,70]	>0,05
НСТ	сп.	27,0 [21,0; 30,0]	23,0 [12,0; 40,0]	27,0 [19,0; 39,0]	>0,05
	акт.	54,0 [51,0; 63,0]	48,0 [43,0; 59,0]	57,0 [48,0; 74,0]	>0,05
JgA, г/л		1,78 [1,78; 1,86]	1,89 [1,78; 1,90]	1,90 [1,70; 2,00]	>0,05
JgM, г/л		1,17 [1,06; 1,17]	1,17 [1,17; 1,32]	1,20 [1,20; 1,30]	>0,05
JgG, г/л		13,50 [12,95; 14,85]	14,78 [13,91; 15,09]	14,80 [14,40; 15,60]	>0,05
ЦИК		120,0 [105,0; 130,0]	65,0 [50,0; 115,0]	58,0 [35,0; 80,0]	>0,05
ИФН α	сп.	2,0 [0,0; 8,0]	3,0 [1,0; 14,0]	16,5 [6,0; 21,0]	0,07
	акт.	137,0 [120,0; 266,0]	273,0 [204,0; 386,0]	300,0 [252,0; 421,0]	>0,05
ИФН γ	сп.	40,0 [0,0; 50,0]	73,0 [64,0; 115,0]	75,0 [31,0; 100,0]	0,09
	акт.	632,0 [521; 1011,0]	574,0 [440,0; 717,0]	650,0 [500,0; 713,0]	>0,05
ИЛ-8	сп.	75,0 [53,0; 85,0]	2713,0 [2040,0; 3390,0]	1675,0 [1007,0; 2360,0]	<0,01
	акт.	1990,0 [1728,0; 2067,0]	3153,0 [2627,0; 3568,0]	2397,0 [1618,0; 2580,0]	>0,05
ФНО α	сп.	45,0 [29,0; 55,0]	440,0 [298,0; 612,0]	257,0 [102,0; 462,0]	<0,001
	акт.	188,0 [109,0; 214,0]	736,0 [508,0; 962,0]	594,0 [422,0; 732,0]	>0,05
ИЛ-10	сп.	54,0 [41,0; 70,0]	326,0 [204,0; 462,0]	359,0 [217,0; 500,0]	>0,05
	акт.	333,0 [256,0; 362,0]	675,5 [446,0; 816,0]	672,0 [451,0; 810,0]	0,08

* p — уровень значимости различий показателей до и после терапии.

Через месяц после курса тимопрепарата достоверно повысилось содержание Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) (рис. 3). Наблюдали тенденцию к повышению образования ИФН α и снижению ИФН γ (рис. 4). Достоверно уменьшился уровень синтеза ИЛ-8 ($p < 0,01$) и ФНО α ($p < 0,001$), а также увеличилась способность к синтезу ИЛ-10 ($p = 0,08$), что указывает на снижение активности воспаления (см. табл. 3, рис. 5).

Обсуждение. Изменения как клинико-электрофизиологических данных, так и иммунологических показателей свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса. Наиболее значимой причиной этого можно считать подавление уровня ответа Тх1 и Т-цитотоксических клеток, о чем свидетельствует ослабление выработки ИФН γ , за счет чего уменьшилось его активирующее влияние на клетки воспаления. Возможно, повышенный синтез ИЛ-10 — противовеса активности воспаления — можно так же расценить как признак увеличения дифференцировки Тх0 в Т-регуляторные клетки или Тх2, что также может приводить к снижению активности воспалительного процесса. Это подтверждается изменением содержания и синтеза основных провоспалительных цитокинов у наших пациентов после лечения тимопрепаратом.

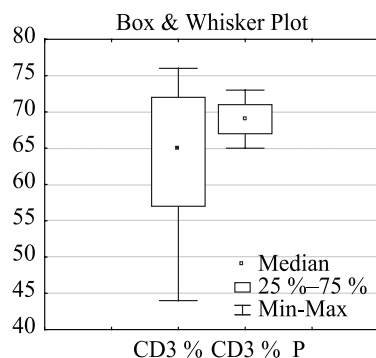


Рис. 3. Динамика содержания Т-лимфоцитов до и после терапии тимодепрессином

Таким образом, нами апробировано новое применение тимодепрессина — а именно, при ИВМ, и показано, что препарат оказывает при данной патологии иммуномодулирующее действие, сопровождающееся положительным клиническим эффектом. Результаты исследования дают основание сделать выводы, имеющие как научную, так и практическую значимость:

- Тимодепрессин является препаратом выбора в комплексном лечении больных легкими и среднетяжелыми формами ИВМ, особенно у лиц, впервые получающих иммуносупрессивную терапию или не имеющих результатов от стандартных иммуносупрессивных препаратов.

- На фоне терапии тимодепрессином значительно снижается активность воспалительного процесса в мышцах, на что указывает уменьшение спонтанной

активности и количества полифазных ПДЕ на ЭМГ.

- Тимодепрессин оказывает иммуномодулирующее действие: снижает активность аутоиммунного воспаления, о чем свидетельствует изменение уровня синтеза провоспалительных цитокинов и противовоспалительного ИЛ-10.

- В процессе лечения тимодепрессин

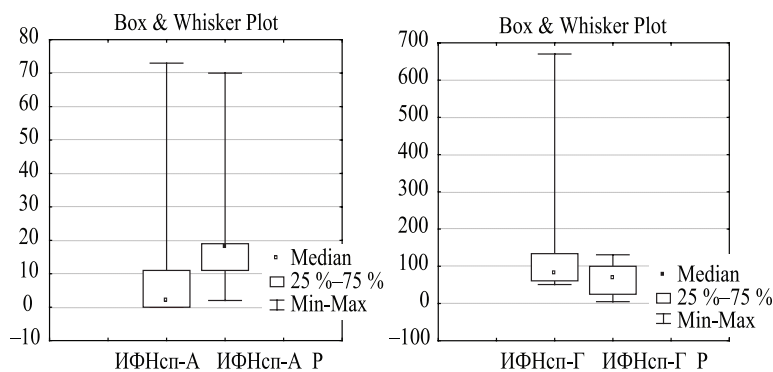


Рис. 4. Динамика уровня образования ИФН α и ИФН γ до и после терапии тимодепрессином

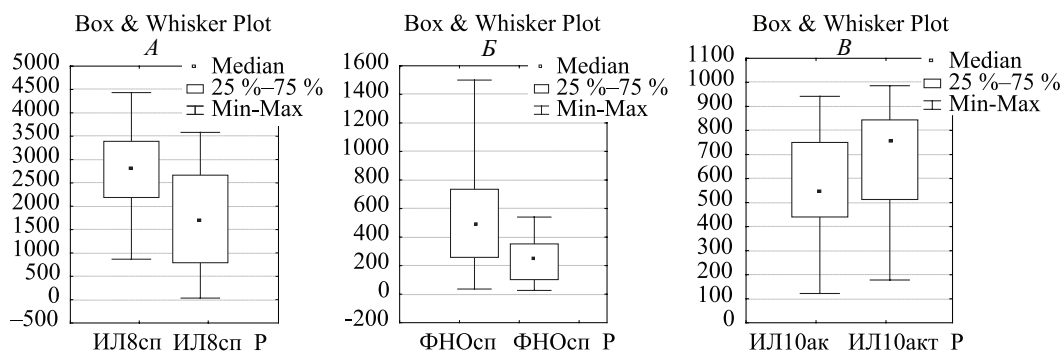


Рис. 5. Динамика уровня синтеза ИЛ-8 (А); ФНО α (Б) и ИЛ-10 (В) до и после терапии тимодепрессином

хорошо переносится больными, не оказывая побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его для лечения в амбулаторной практике.

Итак, выбор метода терапии при ИВМ определяется формой заболевания, характером течения и степенью тяжести. При хроническом течении заболевания, при клинических формах средней степени тяжести и легких целесообразно назначение иммуномодулятора тимопрессина. Иммуномодулирующую терапию тимопрессином обосновано проводить курсами с частотой 1 раз в 4–6 месяцев с последующим клинико-неврологическим, биохимическим, ЭМГ и иммунологическим контролем.

Summary

Alekseeva T. M. Thymopressin immunomodulator use in Idiopathic inflammatory myopathies therapy.

Idiopathic inflammatory myopathies (IM) are system autoimmune diseases in whose clinical picture the symptom development of atrophy and paralysis of predominantly hand and leg muscles prevails. The influence of the combined therapy with inclusion of thymopressin preparation on clinical current, electrophysiological and immunological parameters of 15 patients with IM is studied. The dynamics of clinical, electrophysiological and immunological data testifies the decrease of autoimmune inflammation activity. It is shown that thymopressin renders immunomodulation effect at the given pathology accompanied by positive clinical effect.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies, dermatomyositis, polymyositis, cytokines, thymopressin.

Литература

1. Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet*. 2003. Vol. 362. № 9388. P. 971–982.
2. Briemberg H. 10 most commonly asked questions about idiopathic inflammatory myopathies // *Neurologist*. 2005. Vol. 11. № 4. P. 250–253.
3. Gerami P., Schoppe J.M., McDonald L. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 54. № 4. P. 597–613.
4. Mielnik P., Wiesik-Szewczyk E., Olesinska M. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies // *Autoimmunity*. 2006. Vol. 39. № 3. P. 243–247.
5. Сайкова Л.А., Алексеева Т.М. Хронический полимиозит. СПб., 2000. 120 с.
6. Briani C., Doria A., Sarzi-Puttini P. Update on idiopathic inflammatory myopathies // *Autoimmunity*. 2006. Vol. 39. № 3. P. 161–170.
7. Dalakas M.C. Inflammatory disorders of muscle: progress of polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis // *Car. Opinion in Neurol.* 2004. Vol. 17. P. 561–567.
8. Salomonsson S., Lundberg I.E. Cytokines in idiopathic inflammatory myopathies // *Autoimmunity*. 2006. Vol. 39. № 3. P. 177–190.
9. Briani C., Doria A., Sarzi-Puttini P. Update on idiopathic inflammatory myopathies // *Ibid.* P. 161–170.
10. Choy E.M.H., Isenberg D.A. Treatment of dermatomyositis and polymyositis // *Rheumatology*. 2002. Vol. 41. P. 7–13.
11. Антелава О.А., Соловьев С.К., Хитров А.Н. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий (обзор литературы) // *Рус. мед. журн.* 2006. Т. 14. № 8. С. 627–629.

12. Поверенный А.М., Виноградова Ю.Е., Дейгин В.И. Геморегуляторные синтетические пептиды // Терапевт. архив. 2000. № 7. С. 74–76.
13. Barkhaus P.E., Nandedkar S.D., Sanders D.B. Quantitative EMG in inflammatory myopathy // Muscle Nerve. 1990. Vol. 13. P. 247–253.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2003. 312 с.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.