

Ware LB. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN. 2010; 5 (8): 1497–1505.

41. Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference - 13<sup>th</sup> Edition [Internet]. (дата обращения 25.03.2018). Available from: <https://www.elsevier.com/books/mosbys-diagnostic-and-laboratory-test-reference/pagana/978-0-323-39957-9>

42. B2M – Overview: Beta-2-Microglobulin (Beta-2-M), Serum [Internet]. (дата обращения 25.03.2018). Available from: <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Overview/9234>

43. Zeng X, Hossain D, Bostwick DG, Herrera GA, Zhang PL. Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin Is a Good Indicator of Proximal Tubule Injury: A Correlative Study with Renal Biopsies [Internet]. Journal of Biomarkers. 2014: 492838. doi: 10.1155/2014/492838.

44. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, O'Neill A, Murphy JFA, Molloy EJ. Renal function and novel urinary biomarkers in infants with neonatal encephalopathy. Acta Paediatr. Nephrol. Berl. Ger. 2015; 30 (11): 2037–2044.

45. Saeidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. Pediatr. Nephrol. Berl. Ger. 2015; 30 (11): 2037–2044.

46. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarijani F, Hosseini M. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017; 18 (1): 120.

47. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2007; 18 (2): 407–413.

48. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. Kidney Int. 2009; 75 (3): 285–294.

49. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier

F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch H, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN. 2008; 3 (3): 665–673.

50. Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, Matheis KA, Herget T, Dekant W, Hewitt P, Mally A. Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat models of acute and subchronic nephrotoxicity. Toxicology. 2010; 277 (1–3): 49–58.

51. Takashi M, Zhu Y, Miyake K, Kato K. Urinary 28-kD Calbindin-D as a New Marker for Damage to Distal Renal Tubules Caused by Cisplatin-Based Chemotherapy. Urol. Int. 1996; 56 (3): 174–179.

52. Eltounali SA, Moodley J, Naicker T. Role of kidney biomarkers [Kidney injury molecule-1, Calbindin, Interleukin-18 and Monocyte chemoattractant protein-1] in HIV associated pre-eclampsia. Hypertens. Pregnancy. 2017; 36 (4): 288–294.

53. Iida T, Fujinaka H, Xu B, Zhang Y, Magdeldin S, Nameta M, Liu Z, Yoshida Y, Yaoita E, Tomizawa S, Saito A, Yamamoto T. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron segment injuries. Clin. Exp. Nephrol. 2014; 18 (3): 432–443.

54. Serwin NM, Wiśniewska M, Jesionowska A, Skwirzyńska E, Marcinowska Z, Dołęgowska B. Serum levels of 12 renal function and injury markers in patients with glomerulonephritis. Pol. Arch. Med. Wewn. 2016; 126 (7–8): 483–493.

55. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. Kidney Int. 2001; 60 (5): 1645–1657.

56. Cen C, Aziz M, Yang W-L, Nicastro JM, Coppa GF, Wang P. Osteopontin Blockade Attenuates Renal Injury After Ischemia Reperfusion by Inhibiting NK Cell Infiltration. Shock Augusta Ga. 2017; 47 (1): 52–60.

57. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, Koralkar R, Pawar P, Shuaib F, Liwo A, Devarajan P, Ambalavanan N. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. J. Pediatr. 2011; 159 (6): 907–912.e1.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-135-146  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-135-146>

Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тухая

## ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЧАСТЬ 2: ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



В статье авторы представляют актуальную информацию о критериях оценки активности ювенильного дерматомиозита (ЮДМ) и современных подходах к его лечению. В клинической практике в настоящее время используют различные шкалы для оценки общей активности ЮДМ и тяжести поражения различных органов, в первую очередь мышц и кожи. Подробно изложены современные рекомендации по лечению ЮДМ – использование глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (метотрексат, ингиби-

### Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф., проф. каф. детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)  
Адрес: Россия, 199991, г. Москва, ул. В. Пироговская, 19  
Тел.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru  
Статья поступила 17.06.19, принята к печати 20.09.19.

### Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof., head of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: Russia, Moscow, 199991, V. Pirogovskaya str., 19  
Tel.: (916) 327-27-20, E-mail: n-cherny2011@mail.ru  
Received on Jun. 17, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

торы кальневрина, циклофосфамид, микофенолат мофетил, азатиоприн, гидроксихлорохин, внутривенный иммуноглобулин), генно-инженерных препаратов (ритуксимаб, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб, этанерцепт), а также новых перспективных препаратов, поддерживающей терапии. Описан современный алгоритм лечения ЮДМ.

**Ключевые слова:** ювенильный дерматомиозит, дети, шкалы оценки активности заболевания и тяжести поражения различных органов, глюкокортикостероиды, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, генно-инженерные препараты, поддерживающая терапия, алгоритм лечения.

**Цит.:** Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тихая. Ювенильный дерматомиозит: современные представления. Часть 2: оценка активности и лечение. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 135–146.

*N.S. Podchernyaeva, M.S. Konevina, M.I. Tikhaya*

## MODERN IDEAS ABOUT JUVENILE DERMATOMYOSITIS PART 2: ACTIVITY ASSESSMENT AND TREATMENT

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In the article the authors present relevant information on the criteria for assessing the activity of juvenile dermatomyositis (JDM) and modern approaches to its treatment. In clinical practice, various scales are currently used to assess the overall JDM activity and severity of damage to various organs, primarily muscles and skin. The article provides modern recommendations for JDM treatment: the use of glucocorticosteroids, disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, hydroxychloroquine, intravenous immunoglobulin), genetically engineered drugs (rituximab, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept), as well as promising new drugs and methods of maintenance therapy. The modern JDM treatment algorithm is described.

**Keywords:** juvenile dermatomyositis, children, scales for assessing the disease activity and severity of damage to various organs, glucocorticosteroids, disease-modifying antirheumatic medicines, genetically engineered drugs, maintenance therapy, treatment algorithm.

**Quote:** N.S. Podchernyaeva, M.S. Konevina, M.I. Tikhaya. Modern ideas about juvenile dermatomyositis. Part 2: activity assessment and treatment. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 135–146.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, обусловленное иммуноопосредованной васкулопатией и характеризующееся симметричной проксимальной мышечной слабостью в сочетании с типичными высыпаниями на коже (гелиотропная сыпь, папулы Готтрона), возможным вовлечением суставов, легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. С учетом отсутствия точных сведений об этиологии лечение ЮДМ основано на патогенетических принципах и предполагает подавление аутоиммунных реакций и активности воспаления. Цель лечения ЮДМ состоит в достижении и максимально длительном поддержании полной клинико-лабораторной ремиссии, что обеспечивает ребенку высокое качество жизни, позволяет расти и развиваться, дает возможность получить образование и достичь социальных успехов. Лечение должно начинаться немедленно после установления диагноза, для того чтобы предотвратить необратимое повреждение различных органов, способное привести к инвалидности и более неблагоприятному исходу. Протоколы лечения ЮДМ существенно варьируют в зависимости от активности заболевания, тяжести его проявлений, а также наличия и характера возможных осложнений, поэтому для определения

тактики лечения пациента необходимо вначале оценить эти параметры.

### Оценка активности ЮДМ и степени поражения различных органов

Экспертами Международной организации по клиническим испытаниям в детской ревматологии (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation – PRINTO) были определены основные параметры оценки активности ЮДМ [1] и на этой основе разработаны различные шкалы для оценки общей активности ЮДМ и тяжести поражения различных органов, в первую очередь мышц и кожи [2]. Их рекомендуют использовать при проведении клинических исследований и в практической работе, что позволяет более объективно оценивать состояние пациентов и судить о его динамике, определять эффективность проводимой терапии, а также обеспечивает сопоставимость результатов наблюдения в разных медицинских центрах.

Для оценки мышечной силы эксперты PRINTO рекомендуют использовать шкалы CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) или MMT (Manual Muscle Test) (<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm>), которые прошли проверку на практике и подтвердили свою надеж-

ность, несмотря на некоторые особенности трактовки результатов СМАС у детей в возрасте до 9 лет [3]. СМАС включает 14 тестов для оценки силы мышц, их функционального состояния и выносливости [4]. Полная шкала ММТ предполагает оценку 26 групп мышц с обеих сторон, что очень трудоемко, поэтому в практической работе рекомендуют использовать упрощенную шкалу ММТ8 (оценку 8 осевых, проксимальных и дистальных мышц с одной стороны) [5].

Для оценки состояния кожных покровов можно использовать шкалу САТ (Cutaneous Assessment Tool), которая была апробирована на большой группе пациентов с ЮДМ, или ее сокращенную версию [6]. Более проста в использовании модифицированная шкала CDASI-2 (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index – version 2), которая предполагает оценку трех показателей активности (эритема, шелушение, эрозии/изъязвление), двух признаков повреждения (пойкилодермия, кальциноз) и таких признаков активности/повреждения, как пятна Готтрона, околоногтевые изменения и алопеция [7]. Результативность CDASI и САТ при ЮДМ сопоставима, обе они рекомендованы для применения в широкой клинической практике [8]. С указанными шкалами можно ознакомиться на сайте <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/othertools/index.cfm>.

Для общей (глобальной) оценки активности ЮДМ рекомендована шкала MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool), которая детально оценивает активность заболевания на основании состояния мышц, кожи и других органов (ЖКТ, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, общих симптомов) и имеет высокую надежность. Кроме того, в практической работе можно использовать шкалу DAS (Disease Activity Score), которая оценивает поражение мышц и кожи, но менее чувствительна и специфична для оценки пациентов с наиболее тяжелыми вариантами заболевания. При длительном мониторинге рекомендуется использовать визуальную аналоговую шкалу врача VAS (Visual Assessment Score), которая включает наиболее полную информацию о пациенте (анамнез, результаты обследования, анализа крови и терапии) [4] (<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/abouttools/index.cfm>).

Для оценки функционального состояния ребенка предлагают использовать шкалу CHAQ (Childhood Assessment Questionnaire), а для оценки качества жизни – шкалу CHQ (Child Health Questionnaire) [4].

Как отмечалось, целью лечения ЮДМ является достижение ремиссии. Экспертами PRINTO определены признаки клинически неактивного заболевания [9]. У пациентов должны наблюдаться как минимум 3 из 4 показателей: КФК $\leq$ 150 Ед/л, СМАС $\geq$ 48, ММТ $\geq$ 78 и итог общей оценки врача PGA (Physician global assessment)  $\leq$ 0,2. Поскольку 3 из 4 показателей этой шкалы специфичны для мышц, возможна недооценка степе-

ни поражения кожи, поэтому в обязательном порядке должна быть применена шкала PGA и ее результаты учтены [10].

## Лечение

ЮДМ является относительно редким заболеванием, ввиду этого рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), касающиеся его лечения, очень малочисленны. В основном в публикациях отражен опыт отдельных медицинских центров или исследователей. В последние годы предприняты попытки создания рекомендаций с целью стандартизации протоколов лечения детей с ЮДМ [11]. Наиболее обоснованными, на наш взгляд, являются рекомендации, разработанные экспертами Международного альянса по детскому артриту и ревматологическим исследованиям (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance – CARRA), обобщившие опыт по лечению ЮДМ различных медицинских центров Северной Америки [12–14], и результаты европейского консенсуса, представленные организацией «Единый центр и точка доступа к детской ревматологии в Европе» (The Single Hub and Access point for Pediatric Rheumatology in Europe – SHARE) [15]. По общему мнению экспертов, лечение ЮДМ предполагает назначение глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с базисными иммуносупрессивными препаратами. Такая комбинация позволяет использовать меньшие суточные и кумулятивные дозы ГК, что снижает риск развития тяжелых, а также потенциально необратимых осложнений, сопряженных с их длительным использованием в больших дозах. Немедикаментозное лечение подразумевает фотопротекцию, физиотерапию, ортопедическую помощь, лечебную физкультуру и др.

### Глюкокортикоиды

Введение ГК в широкую клиническую практику в 50–60-х годах XX века радикально изменило прогноз при многих ревматических заболеваниях, в т.ч. и при ЮДМ [16, 17]. Хотя плацебо-контролируемые исследования оценки эффективности ГК никогда не проводились, общепризнано, что они улучшают мышечную силу, способствуют нормализации уровней ферментов «мышечного распада», снижают активность заболевания и риск инвалидизации, повышают выживаемость [7, 18].

ГК и в настоящее время выбирают в качестве препаратов для лечения ЮДМ [19, 20], но, несмотря на длительный опыт их применения, единое мнение относительно оптимальных доз, методов введения и длительности терапии окончательно не сформировано [21]. По мнению экспертов CARRA, начальная доза ГК при лечении ЮДМ должна составлять 2 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут по преднизолону); через 8 недель ее следует уменьшить до 1,5 мг/кг/сут, через 14 недель – до 1 мг/кг/сут, через 22 недели – до 0,5 мг/кг/сут, через 36 недель – до 0,2 мг/кг/сут, а через 50 недель ГК следует отменить [22]. Эксперты SHARE рекомендуют начинать лече-

ние ЮДМ с пероральной дозы ГК 1–2 мг/кг/сут (по преднизолону), но не ограничивают длительность ГК-терапии, оставляя это на усмотрение лечащего врача [15].

Согласно рекомендациям PRINTO пероральную дозу ГК можно уменьшить в течение первых 2 месяцев от начала лечения с 2 до 1 мг/кг/сут при снижении индекса активности ЮДМ PRINTO/ACR/EULAR на 50–94%; в течение последующих 4 мес доза может быть уменьшена с 1 до 0,2 мг/кг/сут при дальнейшем снижении активности заболевания на 8–68%; еще через 18 мес ГК могут быть отменены [23]. По данным литературы, диапазон мнений относительно длительности терапии ГК достаточно широк, рекомендованный срок варьирует в пределах от 4 до 24 мес [22].

По данным ретроспективного нерандомизированного исследования, более агрессивная стартовая терапия ГК в дозах 5–30 мг/кг/сут внутривенно или перорально не продемонстрировала значимого преимущества по сравнению со стандартной (ГК в дозах 1–2 мг/кг/сут перорально) при оценке результатов по шкалам DAS и ROM, правда исходное состояние пациентов, получавших более агрессивную терапию, было более тяжелым [24].

Лечение ЮДМ многие эксперты, в т.ч. SHARE и PRINTO, рекомендуют начинать с внутривенного введения мегадоз метилпреднизолона (МП) (до 30 мг/кг/сут) [13–15, 24, 25]. Считают, что высокодозная пульс-терапия (ПТ) ГК имеет преимущества в среднесрочной перспективе, в т.ч. и экономические [26], в силу ряда причин: всасывание ГК, применяемых перорально, может быть нарушено у пациентов с проксимальной васкулопатией кишечника [27]; период полураспада стероидов у детей уменьшен [28]; воздействие на клетки ГК в низкой концентрации в плазме, которая достигается при пероральном приеме, и высокой при внутривенном введении, различно [29].

Однако не все специалисты разделяют эту точку зрения. По данным опроса, проведенного в Германии и Австрии, в лечении ЮДМ интермиттирующую ПТ МП врачи использовали в 59%, а в лечении тяжелого ЮДМ – у 74% больных [30]. Интермиттирующий режим ПТ МП предполагает внутривенное введение МП в дозах 20–30 мг/кг (не более 1000 мг/сут) ежедневно в течение 3 последовательных дней, затем инфузии МП через 2 и 4 недели, а в последующем каждые 4–6 нед в течение 6–12 мес [31]. Сторонники этой схемы указывают на сходную эффективность интермиттирующей ПТ МП с высокодозной пероральной терапией ГК при меньшем количестве побочных реакций, хотя имеются работы, в которых большая эффективность ПТ МП подвергается сомнению [32–34].

Высокодозная терапия ГК  $\text{per os}$  ( $\geq 1$  мг/кг/сут по преднизолону), по данным опроса, применялась в Германии и Австрии лишь у 21% больных с ЮДМ умеренной активности и у 40% больных с тяжелыми вариантами. Значительная

часть пациентов после ПТ МП получала ГК перорально в низких ( $\leq 0,2$  мг/кг/сут) или средних ( $0,2 < \text{доза ГК} < 1$  мг/кг/сут) дозах [30]. В настоящее время в этих странах широко используют 3 режима ГК терапии: интермиттирующую внутривенную ПТ МП в комбинации с низкими/средними дозами ГК (0,2–0,5 мг/кг/сут по преднизолону) или средними/высокими дозами ГК (0,5–2 мг/кг/сут, но не более 60–80 мг/сут по преднизолону); обычную высокодозную терапию ГК (2 мг/кг/сут, но не более 60–80 мг/сут по преднизолону) с или без однократной внутривенной ПТ МП в начале лечения [31].

Исследователи CARRA считают, что начальная терапия ЮДМ может начинаться как с ПТ ГК, так и сразу с орального приема ГК, оба режима активно используются [12, 22]. Но при отсутствии эффекта от оральной терапии ГК следует применять внутривенную ПТ МП [35].

Терапия ГК сопряжена с риском развития различных побочных эффектов, которые хорошо известны врачам, при этом особенно уязвимым контингентом являются дети с учетом незавершенного роста и развития, а также возрастных особенностей иммунной системы и надпочечников. Длительная ГК-терапия приводит к задержке роста и полового созревания, развитию медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга, артериальной гипертензии, катаракты, остеопороза, стероидной миопатии, психоза, нарушениям углеводного и липидного обмена и др., ввиду чего пациенты нуждаются в тщательном мониторинге и профилактических мероприятиях.

#### **Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП)**

Поначалу для лечения ЮДМ применяли только ГК, но с конца XX века к терапии стали активно добавлять и другие препараты. БМПП – это иммуносупрессивные препараты, которые назначают пациентам в качестве спарринг-партнеров ГК с целью повышения эффективности терапии и снижения риска развития тяжелых осложнений при длительном применении стероидов в высоких дозах.

*Метотрексат (МТ).* Согласно данным PRINTO во всем мире МТ является препаратом первой линии, который назначают пациентам с ЮДМ в дополнение к ГК или в качестве монотерапии [36]. Так, по данным ретроспективного исследования, обобщившего опыт лечения 490 детей с ЮДМ в Европе и Южной Америке [37], МТ принимали 50% пациентов.

Важность подключения МТ к терапии ЮДМ была впервые продемонстрирована в работе Ramana и соавт. [38], обобщившей опыт ревматологического центра, в котором стандартная монотерапия ГК была заменена на комбинированную с добавлением МТ в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю, что позволило быстрее уменьшать дозу преднизолона (на 10% в 2 недели вместо 10% в месяц). Таким образом, пациенты при комбинированной терапии получили существенно меньшую кумулятивную дозу ГК и длительность приема ГК была

сокращена с 27 до 10 мес, при этом результаты лечения обеих групп больных были сходными. Авторы отметили, что у пациентов, получавших ГК в сочетании с МТ, были менее значительное увеличение индекса массы тела, лучшие показатели роста и меньшая частота развития катаракты.

Несмотря на достаточно широкое использование МТ при ЮДМ, большинство публикаций все же отражает результаты применения этого препарата при лечении относительно небольших групп или отдельных больных. Результаты единственного РКИ, касающегося сравнительной эффективности монотерапии ГК и комбинаций ГК с МТ или ГК с циклоспорином А (ЦСа) при ЮДМ, были опубликованы PRINTO в 2016 г. [39]. Продемонстрировано, что комбинированная терапия ГК с МТ или ГК с ЦСа была более эффективной по сравнению с монотерапией ГК. Пациенты быстрее отвечали на лечение, благодаря чему его длительность удалось сократить до 29 мес, при этом длительность монотерапии ГК составляла 35,8 мес. Частота побочных реакций была меньшей при сочетании ГК с МТ, чем при сочетании ГК с ЦСа.

Основываясь на результатах клинических исследований и мнениях экспертов, в настоящее время комбинацию ГК с МТ рассматривают в качестве стандартной стартовой терапии больных ЮДМ. МТ рекомендуют предпочтительно вводить подкожно в дозе 15–20 мг/м<sup>2</sup> или 1 мг/кг (не более 30–40 мг) перорально 1 раз в неделю [15, 22]. Комбинированная терапия ГК с МТ позволяет добиться улучшения у 70% пациентов с ЮДМ, причем максимальный терапевтический эффект отмечается через 3 мес от начала лечения [39].

Лечение МТ длительное, обычно его продолжают и после достижения пациентами с ЮДМ ремиссии в течение не менее 1 года [20]. Побочные эффекты МТ в виде эрозивного стоматита, болей в животе, диспептических расстройств наблюдаются у 10–50% больных ЮДМ. Миелотоксический и гепатотоксический эффекты отмечаются значительно реже, они поддаются контролю при снижении дозы препарата [40]. Одним из редких, но тяжелых побочных эффектов МТ является «метотрексатозная пневмония» [41]. Это осложнение возникает преимущественно в течение первого года применения МТ, редко в более поздние сроки [42]. Патогистологические варианты «метотрексатозного легкого» включают гиперчувствительный пневмонит, интерстициальную, эозинофильную пневмонию, эозинофильный васкулит, поражение легких гранулематозного характера и др. Диагностическими критериями «метотрексатозного легкого» являются прогрессирующая одышка, лихорадка выше 38 °С, тахипноэ более 28 в мин, признаки интерстициального поражения при лучевой диагностике, лейкоцитоз >15·10<sup>9</sup>/л, отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа на микрофлору, рестриктивные нарушения функ-

ции внешнего дыхания со снижением диффузионной способности легких, PaO<sub>2</sub><50 мм рт. ст., верификация интерстициального процесса в легких по данным биопсии [43].

*Ингибиторы кальциневрина.* ЦСа, как и МТ, в течение многих лет применяется для лечения ЮДМ в сочетании с ГК [20]. Как было установлено в упомянутом выше РКИ, проведенном PRINTO [39], комбинированная терапия ГК с ЦСа (4–5 мг/кг/сут) была сопоставима по эффективности с терапией ГК в сочетании с МТ через 6 и 24 мес и превосходила монотерапию ГК, однако чаще сопровождалась развитием побочных эффектов.

В нескольких небольших исследованиях продемонстрировано, что ранняя комбинированная терапия ГК с ЦСа улучшает результаты функциональных тестов и прогноз больных дерматомиозитом (ДМ) с интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) [44–46]. Дозы ЦСа обычно составляют 3–5 мг/кг/сут. Рекомендуют проводить мониторинг в течение первых месяцев лечения для обеспечения в сыворотке концентрации препарата в пределах 90–150 мг/мл. С учетом нефро-, гепато- и миелотоксичности ЦСа пациенты, получающие этот препарат, нуждаются в тщательном динамическом контроле [47]. В частности, при повышении уровня креатинина в крови более чем на 30% от нормы лечение следует прекращать. Кроме того, в литературе имеются сообщения о случаях развития у пациентов, получающих ЦСа, синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES), характеризующегося преходящей неврологической симптоматикой (головными болями, судорогами, нарушениями сознания, кортикальной слепотой, очаговыми неврологическими симптомами, рвотой) и обратимыми изменениями белого вещества задних отделов головного мозга при нейровизуализации [48, 49].

С учетом большей токсичности в настоящее время ЦСа рассматривают в качестве резервного препарата при неэффективности ГК в сочетании с другими БМПП и внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) [7, 18, 20].

*Такролимус,* другой препарат этой группы, по данным мета-обзора, в сочетании с ГК способствует улучшению прогноза, определяет более низкую частоту рецидивов и большую продолжительность ремиссий ДМ у взрослых [50]. Имеются сообщения об использовании такролимуса у детей с рефрактерным течением ЮДМ. Назначение препарата приводило к уменьшению выраженности кожных изменений и снижению общей активности, что позволяло быстрее начинать снижение дозы ГК. Препарат хорошо переносился больными [51, 52].

*Циклофосфамид (ЦФ)* представляет собой алкилирующий препарат, который стали применять при ЮДМ с конца 1990-х годов. В 2004 г. Р. Riley и соавт. [53] сообщили о значительном улучшении состояния 10 из 12 пациентов с тяжелым ЮДМ, рефрактерным к ГК, в сочетании с другими БМПП и ВВИГ. ЦФ вводили внутривенно в дозах 500–1000 мг/м<sup>2</sup> ежемесяч-

но 6–7 раз и затем 1 раз в 3 мес (суммарно 6–14 введений). Побочные эффекты включали нейтропению, *herpes zoster*, алопецию, локальную инфекцию вокруг кальциатов.

Исследование эффективности и безопасности ЦФ среди большого количества пациентов с ЮДМ в Великобритании также продемонстрировало значительное уменьшение тяжести кожного и мышечного поражения, а также общей активности заболевания через 6, 12 и 24 мес от начала терапии при хорошей переносимости препарата. ЦФ вводили в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> (не более 500 мг) трижды каждые 2 недели, затем 750 мг/м<sup>2</sup> (не более 1,2 г) каждые 3–4 недели, с учетом полученного эффекта всего 6–10 раз. Серьезных осложнений, в т.ч. инфекционных, не отмечалось, но необходимо оценить отдаленные результаты лечения [54, 55].

В настоящее время ЦФ рекомендуют использовать для лечения больных с тяжелыми вариантами ЮДМ с прогрессирующей ИБЛ, системным поражением или васкулопатией с эрозивно-язвенным поражением кожи или ЖКТ, а также пациентов резистентных к другим препаратам [7, 18, 20].

Наиболее частыми побочными эффектами ЦФ являются алопеция, лейкопения, геморрагический цистит, повышенный риск инфекции. У подростков может реализоваться гонадотоксический эффект, поэтому в некоторых странах девочкам-подросткам рекомендуют вводить агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона с целью овариальной протекции, а мальчикам-подросткам иметь банк-спермы [20].

*Микофенолат мофетил (ММФ)* в настоящее время рассматривают в качестве альтернативы ЦФ. Результаты двух ретроспективных исследований [56, 57] продемонстрировали обнадеживающие результаты относительно его эффективности и безопасности при ЮДМ. Рекомендованная стартовая доза ММФ составляет 600 мг/м<sup>2</sup>/сут с последующем увеличением до 1200 мг/м<sup>2</sup>/сут при хорошей переносимости. Максимальный эффект достигается через 2–3 мес от начала лечения. Побочные эффекты включают желудочно-кишечные расстройства, лейкопению, нефро- и гепатотоксичность и др.

*Азатиоприн (АЗА)* в терапевтической практике преимущественно используют в качестве альтернативы МТ для лечения взрослых больных ДМ [58]. В детской практике для лечения ЮДМ препарат не имеет широкого применения. Стартовая доза составляет 1 мг/кг/сут в течение 2 недель, а затем увеличивается при хорошей переносимости до 2 мг/кг/сут. Миелотоксичность, зависящая от активности тиопуридин-метилтрансферазы, и гепатотоксичность являются наиболее распространенными побочными эффектами АЗА [59].

*Гидроксихлорохин (ГХХ)* – антималярийный препарат – нередко применяют для лечения ЮДМ. Так, согласно регистру CARRA, его получали 52,2% больных [60], однако преимущества его включения в терапию окончательно

не установлены. По данным ретроспективных исследований, ГХХ может быть эффективен для лечения кожного синдрома у больных с нетяжелым ЮДМ [61].

Рекомендованные дозы препарата составляют 3–5 мг/кг/сут, но не более 400 мг/сут. Побочные эффекты ГХХ отмечаются редко, наиболее значимым является пигментная ретинопатия.

*Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ)* используют для лечения ЮДМ уже более 30 лет, имеются публикации о его эффективности в лечении отдельных пациентов и небольшого количества больных, в т.ч. не получавших системную терапию ГК [62]. Однако РКИ по оценке эффективности ВВИГ при ЮДМ у детей не проводились [35]. Результаты наиболее крупного ретроспективного исследования (78 пациентов), касающегося эффективности ВВИГ при ЮДМ, были опубликованы Lam и соавт. в 2011 г. [63]. Стероидорезистентные (не ответившие на системную терапию ГК в течение 6 недель) и стероидозависимые пациенты с ЮДМ получали ВВИГ в дозе 2 г/кг (не более 70 г) на введение 5 раз с интервалом в 2 недели. При наличии эффекта лечение продолжали в среднем в течение 2 лет, вводя препарат 1 раз в месяц, предусматривая урежение инфузий (через 6, 8 и 12 недель) после отмены ГК. Несмотря на то, что изначально у пациентов, получавших ВВИГ, отмечалась более высокая активность заболевания, они достигли сходной и даже меньшей активности по сравнению с пациентами контрольной группы, при этом лучшие результаты были получены в лечении стероидорезистентных больных. С учетом этих данных, ВВИГ предлагают использовать при отсутствии результатов стандартной терапии ГК с МТ, при стероидозависимости, а также в начальном периоде при тяжелых вариантах ЮДМ [35].

Эксперты CARRA предлагают включать ВВИГ в комплексную терапию ЮДМ умеренной активности, а также при лечении пациентов с персистирующим кожным синдромом [13, 22]. Эксперты SHARE также рекомендуют использовать ВВИГ в лечении больных ЮДМ с доминирующим кожным синдромом [15].

Рекомендуемые дозы ВВИГ составляют 2 г/кг, но не более 70 г. Препарат вводят внутривенно в течение 1 или 2 дней. Предложено два режима введения препарата: 3–5 инфузий с интервалом в 2 недели, затем ежемесячно в течение 2 лет либо изначально 1 раз в месяц [12, 63]. Внутривенное введение ВВИГ вызывает проблемы в связи с необходимостью госпитализации. Ввиду этого появились работы о возможности подкожного введения препаратов иммуноглобулинов. В частности, сообщается об успешном лечении пациента с рефрактерным ЮДМ, получавшего иммуноглобулин подкожно в дозе 240 мг/кг 1 раз в неделю (приблизительно 1 г/кг/мес) [64].

Непосредственные побочные эффекты ВВИГ включают головную боль, недомогание, чувство стеснения в груди, лихорадку, озноб, миалгии,

одышку, боль в спине, тошноту, рвоту, диарею, изменения артериального давления, тахикардию и анафилактические реакции, особенно у пациентов с дефицитом IgA или антителами (АТ) к IgA типа IgE [15]. Поздние побочные эффекты встречаются редко и включают острую почечную недостаточность, тромбоэмболические осложнения, асептический менингит, нейтропению и аутоиммунную гемолитическую анемию, кожные реакции, редко артрит [20].

### Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

ГИБП предназначены для воздействия на конкретные звенья иммунной системы и включают моноклональные АТ, растворимые рецепторы цитокинов и рекомбинантные антагонисты рецепторов. Ведущая роль цитокинов (ФНО $\alpha$ , интерферонов  $\alpha/\beta/\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ18, ИЛ23) и хемокинов (CXCL9/10/11/13, CCL2/3/4/8/19/21) в развитии воспаления при иммуновоспалительных миопатиях, в т.ч. при ДМ, становится все более очевидной, поэтому таргетная терапия ГИБП получает все большее распространение. С 2000 г. ГИБП стали применяться при миозитах у взрослых, а в последующем и у детей, но до настоящего времени все ГИБП при ЮДМ назначаются «off-label» [20].

По данным CARRA, в педиатрических ревматологических клиниках Северной Америки 61,5% респондентов использовали ГИБП в комбинации с другими препаратами для лечения по крайней мере одного пациента с ЮДМ с целью снижения частоты осложнений, в частности кальциноза, и при неэффективности комбинации ГК, МТ и ВВИГ. Наиболее часто применяли ритуксимаб, реже абатацепт, антагонисты ФНО $\alpha$  и тоцилизумаб [65].

*Ритуксимаб (РТХ)* представляет собой химерное моноклональное АТ мыши/человека, которое связывается с трансмембранным антигеном CD20, присутствующим только на В-клетках, и инициирует иммунологические реакции, опосредующие их лизис. РТХ широко применяется при лечении ревматических заболеваний у взрослых, имеются данные о применении этого ГИБП и у детей.

В 2013 г. С. V. Oddis и соавт. [66] опубликовали результаты РКИ по оценке эффективности РТХ у больных с рефрактерным ДМ/полимиозит (ПМ) и ЮДМ (RIM trial). РТХ детям вводили внутривенно дважды с интервалом в одну неделю (0-я и 1-я недели в первой группе, 8-я и 9-я недели во второй группе) в дозе 575 мг/м<sup>2</sup> при поверхности тела  $\leq 1,5$  м<sup>2</sup> и в дозе 750 мг/м<sup>2</sup> (до 1 г на инфузию) при поверхности тела  $>1,5$  м<sup>2</sup>. Статистически значимой разницы между результатами лечения с ранним или поздним (спустя 8 недель) подключением РТХ к комбинированной терапии ГК и БМПП выявлено не было, но существенное улучшение состояния, подтвержденное динамикой индекса DOI (International

Myositis Assessment and Clinical Studies Group preliminary definition of improvement), было отмечено у 83% пациентов обеих групп к моменту завершения исследования. При последующем анализе результатов у детей с рефрактерным ЮДМ был установлен более быстрый ответ на РТХ (11,7 недели у больных в группе с ранним назначением РТХ и 20,2 недели у больных в группе с поздним назначением РТХ) и лучший исход, чем у взрослых больных с ДМ/ПМ. Мультивариантный анализ показал, что диагноз «ЮДМ», низкий индекс повреждения и наличие миозит-специфических АТ являются предикторами клинического улучшения у пациентов с рефрактерным миозитом [67]. Полученные данные позволяют считать РТХ перспективным препаратом в лечении ЮДМ и надеяться на разрешение его широкого применения в практике.

С целью предупреждения побочных реакций, которые могут возникнуть в течение 24 ч после введения РТХ, рекомендуется введение 100 мг МП внутривенно, хлорфенамина и парацетамола за час до инфузии. Имеются сообщения об аллергических реакциях и интеркуррентных инфекциях у пациентов со стойкой гипогаммаглобулинемией. Возможно развитие поздней (через 3–6,5 мес) нейтропении, что сопряжено с риском развития тяжелой неоппортунистической инфекции и необходимостью применения антибиотиков и колониестимулирующего фактора [68].

*Антагонисты ФНО $\alpha$*  включают два класса препаратов: АТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб) и растворимые рецепторы (этанерцепт). Анализ большой группы пациентов с ЮДМ, получавших блокаторы ФНО $\alpha$ , опубликованный в виде абстракта, свидетельствует об их эффективности в лечении тяжелых вариантов ЮДМ [69].

Инфликсимаб, представляющий собой химерные мышино-человеческие IgG<sub>1</sub> моноклональные АТ к ФНО $\alpha$ , с учетом результатов нескольких исследований среди взрослых считают перспективным препаратом для лечения ДМ/ПМ [70–72]. Первое сообщение об успешном применении инфликсимаба у 5 детей с рефрактерным ЮДМ и кальцинозом было опубликовано Р. Riley и соавт. в 2008 г. [73], у всех пациентов было отмечено улучшение общего состояния, мышечной силы, амплитуды движений в суставах, у некоторых регресс кальциноза и кожного поражения при отсутствии серьезных побочных реакций.

Этанерцепт (гибридная димерная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 kD и соединенная с Fc-фрагментом человеческого IgG<sub>1</sub>) не продемонстрировал эффективности при ДМ у взрослых [74]. Результаты небольшого пилотного исследования, включившего 9 детей с резистентным ЮДМ, также не показали значительного улучшения мышечной силы или уменьшения выраженности кожного синдрома при лечении этанерцептом, при этом у некоторых пациентов наблюдалось ухудшение состояния [75].

Адалimumаб (рекомбинантное моноклональное АТ, пептидная последовательность которого идентична IgG<sub>1</sub> человека) селективно связывается с ФНО $\alpha$  и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами к ФНО $\alpha$ . Описаны случаи успешного применения адалimumаба при лечении ИБЛ у взрослых с ДМ, антисинтетазным синдромом и орбитальным миозитом [76–78]. В доступной литературе мы обнаружили лишь одно сообщение об успешном применении адалimumаба при рефрактерном ЮДМ [79].

Однако возможность широкого применения антагонистов ФНО $\alpha$  при миозитах вызывает большие сомнения ввиду того, что отмечены обострения при лечении инфликсимабом пациентов с иммуновоспалительными миопатиями [80] и даже возникновение случаев ЮДМ у ребенка и ДМ/ПМ у взрослых, получавших антагонисты ФНО $\alpha$  [81, 82].

Абатацепт (растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов – CTLA-4, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG<sub>1</sub> человека) с хорошими результатами был применен в лечении рефрактерного ПМ у взрослых [83, 84], а также у ребенка с рефрактерным ЮДМ с кальцинозом [85], что, безусловно, вызывает интерес. Проводится клиническое исследование по оценке эффективности этого препарата при ЮДМ (NCT02594735) [35].

Тоцилизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное АТ к человеческому рецептору ИЛ6) широко используют для лечения в первую очередь ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита. У больных ДМ и ЮДМ также было отмечено повышение уровня ИЛ6 в сыворотке, коррелирующее с активностью заболевания, что определило перспективу применения тоцилизумаба и при этой патологии [86]. Назначение тоцилизумаба взрослому больному ДМ, системной склеродермией и ревматоидным артритом привело к снижению активности заболеваний [87]. Однако назначение тоцилизумаба ребенку с ЮДМ, получавшему ГК и МТ, у которого развились синдром Рейно, склеродактилия и полиартрит, привело к улучшению только суставных проявлений [88].

**Новые перспективные препараты.** С учетом признания ключевой роли интерферонов I типа в развитии ЮДМ [89, 90], в качестве перспективных препаратов обсуждаются ингибиторы пути JAK-STAT [91, 92]. В 2019 г. опубликованы сообщения об успешном применении тофацитиниба у 2 больных ДМ с кальцинозом и ИБЛ [93], у 4 пациентов с ДМ и рефрактерным кожным синдромом [94].

В качестве возможных мишеней для воздействия при лечении миозитов рассматривают ИЛ17 [95] и ИЛ23 [96]. Представляет интерес диссоциативный стероидный препарат под названием «Vamorolone» [97]. Он похож по своей химической и трехмерной структуре на ГК, но

индуцирует снижение провоспалительной экспрессии генов при связывании с ГК-рецептором. Это различие может повысить его противовоспалительные эффекты при одновременном снижении типичных побочных действий ГК.

#### **Поддерживающая терапия**

С учетом потенциальной роли УФО в развитии обострений ЮДМ больным необходимо избегать инсоляции: находиться в помещениях в течение дня, использовать солнцезащитные кремы, носить одежду, максимально прикрывающую тело. Необходимо поддерживать адекватный уровень обеспечения пациентов витамином D, назначая холекальциферол с учетом уровня 25(OH)D в сыворотке, рекомендовать длительный прием препаратов кальция. Важным компонентом лечения больных ЮДМ являются физические упражнения. Недавние исследования показали, что физические упражнения безопасны для пациентов с ЮДМ и способствуют улучшению функций опорно-двигательного аппарата [98].

#### **Алгоритмы лечения ЮДМ**

На основании изложенного выше можно сделать заключение, что в настоящее время терапия выбора вновь диагностированного ЮДМ предполагает назначение ГК в высоких дозах (внутривенно, затем перорально) в сочетании с МТ. При непереносимости МТ его можно заменить на ММФ или ЦСа.

При отсутствии эффекта следует подключить ВВИГ, дополнить либо заменить МТ на ЦСа либо ММФ, добавить либо перейти на ГИБП.

Для лечения тяжелых вариантов ЮДМ Wu и соавт. [7], опираясь на рекомендации SHARE, предлагают к ГК и МТ подключать или вместо МТ использовать ПТ ЦФ в течение 3–6 мес; переходить либо подключать ГИБП (в первую очередь ритуксимаб, возможно антагонисты ФНО $\alpha$  и др.); комбинировать ГК с МТ, ЦСа и ВВИГ.

Для лечения нетяжелого ЮДМ с доминирующим кожным синдромом эксперты CARRA предложили 3 возможных протокола: а) монотерапия ГХХ; б) ГХХ в сочетании с МТ; в) ГХХ в сочетании с МТ и ГК [14]. При персистирующем кожном синдроме у больных с купированной миопатией рекомендуют: а) добавить ВВИГ; б) добавить ММФ; в) добавить ЦСа. Схемы В и С предполагают возможность продолжения терапии ГК, МТ и ВВИГ [13].

Определенные рекомендации по лечению кальциноза не разработаны. При прогрессировании кальциноза, согласно мнению европейских экспертов, необходимо усилить иммуносупрессивную терапию [99]. Положительная динамика у ряда пациентов была отмечена на фоне лечения бисфосфонатами (памидронат/алендронат), инфликсимабом, абатацептом, дилтиаземом, пробенецидом, ВВИГ, при локальном применении тиосульфата натрия [100, 101].

Таким образом, несмотря на достижения последних лет, лечение ЮДМ остается сложной задачей. Общепринятая терапия ГК в сочетании с

БМПШ и ВВИГ эффективна в большинстве случаев, однако сопряжена с риском развития серьезных побочных эффектов, что заставляет искать новые подходы к лечению. Совершенствование терапии невозможно без фундаментальных исследований, направленных на уточнение этиологии и патогенеза ЮДМ, выяснения причин его фенотипической неоднородности, механизмов резистентности к ГК и БМПШ. Расширение и углубление имеющихся данных о различных звеньях иммунитета позволят определить новые

мишени и ускорить введение в клиническую практику таргетных препаратов, попытки применения которых «off-label» активно предпринимаются специалистами разных стран.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

Podchernyaeva N.S.  0000-0002-7498-1636

Konevina M.S.  0000-0002-8994-6833

Tikhaya M.I.  0000-0002-4158-8782

## Литература

1. Rosina S, Varnier GC, Mazzoni M, Lanni S, Malattia C, Ravelli A. Innovative Research Design to Meet the Challenges of Clinical Trials or Juvenile Dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (5): 29.

2. Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica RJ, de Oliveira SK, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli A, Reed AM, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Saad Magalhaes C, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto N; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (5): 782–791.

3. Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, Hicks JE, Lindsley CB, Perez MD, Zemel LS, Wallace CA, Ballinger SH, Passo MH, Reed AM, Summers RM, White PH, Katona IM, Miller FW, Lachenbruch PA, Rider LG; Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (5): 1595–1603.

4. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller FW. 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), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (Suppl. 11): S118–157.

5. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, Feldman BM, Wright SJ, Lindsley CB, Pachman LM, Villalba ML, Lovell DJ, Bowyer SL, Plotz PH, Miller FW, Hicks JE. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010; 62 (4): 465–472.

6. Huber AM, Lachenbruch PA, Dugan EM, Miller FW, Rider LG, Group JDDACS. Alternative scoring of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis: results using abbreviated formats. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (3): 352–356.

7. Wu Q, Wedderburn LR, McCann LJ. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31 (4): 535–557.

8. Tiao J, Feng R, Berger EM, Brandsema JF, Coughlin CC, Khan N, EA Kichula, MA Lerman, S Lvovich, PJ McMahon, LG Rider, AI Rubin, LV Scalzi, DM Smith, AJ Taxter, JR Treat, RP Williams, SW Yum, J Okawa, VP Werth. Evaluation of the reliability of the cutaneous dermatomyositis disease area and severity index and the cutaneous assessment tool-binary method in juvenile dermatomyositis among paediatric dermatologists,

rheumatologists and neurologists. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (4): 1086–1092.

9. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulfraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VP, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (5): 686–693.

10. Almeida B, Campanilho-Marques R, Arnold K, Pilkington CA, Wedderburn LR, Nistala K, Juvenile Dermatomyositis Research Group. Analysis of published criteria for clinically inactive disease in a large juvenile dermatomyositis cohort shows that skin disease is underestimated. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (9): 2495–2502.

11. Varnier GC, Pilkington CA, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: novel treatment approach and outcomes. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018; 30: 650–654.

12. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B, Lindsley CB, Pachman M, Pilkington C, Reed AM, Rennebohm RM, Rider LG, Wallace CA, Feldman BM. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010; 62 (2): 219–225.

13. Huber AM, Kim S, Reed AM, Carrasco R, Feldman BM, Hong SD, Kahn P, Rahimi H, Robinson AB, Vehe RK, Weiss JE, Spencer C; Juvenile Dermatomyositis Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with persistent skin rash. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (1): 110–116.

14. Kim S, Kahn P, Robinson AB, Lang B, Shulman A, Oberle EJ, Schikler K, Curran ML, Barillas-Arias L, Spencer CH, Rider LG, Huber AM. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017; 15 (1): 1.

15. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, Lahdenne P, Magnusson B, Nistala K, Ozen S, Pilkington C, Ravelli A, Russo R, Uziel Y, van Brussel M, van der Net J, Vastert S, Wedderburn LR, Wulfraat N, McCann LJ, van Royen-Kerkhof A. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (2): 329–340.

16. Исаева Л.А., Жвания М.А. Дерматомиозит у детей. М.: Медицина, 1978: 232.

17. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47 (4): 505–511.

18. Griger Z, Nagy-Vincze M, Dankó K. Pharmacological management of dermatomyositis. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 20017 Oct; 10 (10): 1109–1118. DOI:10.1080/17512433.2017.1353910.

19. Kishi T, Bayat N, Ward MM, Huber AM, WU L, Mamyrova G, Targoff IN, Warren-Hicks WJ, Miller FW, Rider LG. Childhood Myositis Heterogeneity Study Group. Medications received by patients with juvenile dermatomyositis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 48 (3): 513–522.

20. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. 2017 Oct; 19 (5): 423–434. doi: 10.1007/s40272-017-0240-6.

21. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, Lindsley CB, Ota S, Pilkington C, Reed AM, Scuccimarri R, Feldman BM. Treatment approaches to juvenile

dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (9): 1953–1961.

22. Huber AM, Robinson AB, Reed AM. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2012; 64 (4): 546–553.

23. Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, Oliveira SK, Zulian F, Cuttica R, Fischbach M, Magnusson B, Pastore S, Marini R, Martino S, Pagnier A, Soler C, Staņevičha V, Ten Cate R, Uziel Y, Vojinovic J, Fueri E, Ravelli A, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr. Rheumatol.* Online J. 2019; 17 (1): 24.

24. Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N, Cawkwell G, Pachman LM. The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with juvenile dermatomyositis: a propensity score analysis. *Arthr. Rheum.* 2008; 59 (7): 989–995.

25. Romicka AM. Use of intravenous megadoses of methylprednisolone for treatment of dermatomyositis in children. *Pediatratria Polska.* 1995; 70 (3): 243–248.

26. Klein-Gitelman MS, Waters T, Pachman LM. The economic impact of intermittent high-dose intravenous versus oral corticosteroid treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2000; 13: 360–368.

27. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, Daru JA, Pachman LM. Pharmacokinetic study of oral prednisolone compared with intravenous methylprednisolone in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 222–226.

28. Johnson TN. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 59: 663–669.

29. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 61–98.

30. Hinze CH, Speth F, Oommen Prasad T, Haas J-P. Current management of juvenile dermatomyositis in Germany and Austria: an online survey of pediatric rheumatologists and pediatric neurologists. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16: 38.

31. Hinze CH, Oommen Prasad T, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, Lainka E, Brunner J, Fesq H, Foell D, Müller-Felber W, Neudorf U, Rietschel C, Schwarz T, Schara U, Haas J-P. Development of practice and consensusbased strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16: 40.

32. Laxer RM, Stein LD, Petty RE. Intravenous pulse methylprednisolone treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30 (3): 328–334.

33. Lang B, Dooley J. Failure of pulse intravenous methylprednisolone treatment in juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* 1996; 128 (3): 429–432.

34. Huppertz HI, Frosch M, Kuhn C, Christen HJ. Treatment of juvenile dermatomyositis (JDM) with highdose oral steroids or with steroid pulse therapy. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (9) (Suppl.): S264.

35. Huber AM. Update on the clinical management of juvenile dermatomyositis. Expert review of clinical immunology. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2018 Dec; 14 (12): 1021–1028. doi: 10.1080/1744666X.2018.1535901. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1535901.

36. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Guseinova D, Malattia C, Canhao H, Harel L, Foell D, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3142–3152.

37. Guseinova D, Consolaro A, Trail L, Ferrari C, Pistorio A, Ruperto N, Buoncompagni A, Pilkington C, Maillard S, Oliveira SK, Sztajn bok F, Cuttica R, Corona F, Katsicas MM, Russo R, Ferriani V, Burgos-Vargas R, Solis-Vallejo E, Bandeira M, Baca V, Saad-Magalhaes C, Silva CA, Barcellona R, Breda L, Cimaz R, Gallizzi R, Garozzo R, Martino S, Meini A, Stabile A, Martini A, Ravelli A. Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (1): 117–124.

38. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, Cameron B, Spiegel L, Schneider R, Laxer RM, Silverman ED, Feldman BM. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively

tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (11): 3570–3578.

39. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet.* 2016; 387 (10019): 671–678.

40. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88 (3): 197–200.

41. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (2): 373–381.

42. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, Young A. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open.* 2019; 5; 9 (5): 028466.

43. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Лекарственно-индуцированные изменения в легких. <https://radiomed.ru/publications/liz-lekarstvenno-indutsirovannye-izmeneniya-v-legkikh>.

44. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, Tabushi Y, Hanafusa T. Early intervention with corticosteroids and cyclosporine A and 2-h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 254–259.

45. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hata K, Yoshida S, Nagai K, Wakura D, Shoda T, Hanafusa T. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1021–1028.

46. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, Kishida D, Ikeda SI. Effective Use of Calcineurin Inhibitor in Combination Therapy for Interstitial Lung Disease in Patients With Dermatomyositis and Polymyositis. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23 (2): 87–93.

47. Fasano S, Alves SC, Isenberg DA. Current pharmacological treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 6: 1–12.

48. Dzudie A, Boissonnat P, Roussoulières A, Cakmak Mosbah K, Bejui FT, Obadia JF, Sebbag L. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine?: case reports. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (2): 716–720.

49. Cosottini M, Lazzarotti G, Ceravolo R, Michelassi MC, Canapicchi R, Murri L. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in non-transplant C. Papadopoulou, L. R. Wedderburn patient: a case report and literature review. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10 (4): 461–462.

50. 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 (12): 1322–1330.

51. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (11): 1469–1471.

52. Huber AM. Juvenile dermatomyositis: advances in pathogenesis, evaluation, and treatment. *Paediatr. Drugs.* 2009; 11 (6): 361–374.

53. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatol (Oxford).* 2004; 43 (4): 491–496.

54. Deakin C, Campanilho-Marques R, Simou S, Moraitis E, Pullenayegum E, Wedderburn L, Pilkington C. Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG). Analysis of efficacy and safety of cyclophosphamide in juvenile dermatomyositis using a large national UK cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (Suppl. 10): 1–4550.

55. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, Moraitis E, Wedderburn LR, Pullenayegum E, Pilkington CA; Juvenile Dermatomyositis Research Group. Efficacy and safety of cyclophosphamide treatment in severe juvenile dermatomyositis

shown by marginal structural modeling. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (5): 785–793.

56. *Dagher R, Desjonqueres M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B, Fischbach M, Guignonis V, Picherot G, Cimaz R.* Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (3): 711–716.

57. *Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM.* Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthr. Care Res.* 2010; 62 (10): 1446–1451.

58. *Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA.* Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol. Clin.* 2014; 32 (3): 595–628, vii.

59. *Castro C, Gourley M.* Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012; 4 (2): 111–120.

60. *Sterba Y, Wahezi D* and For the CARRA investigators. Cross-sectional evaluation of hydroxychloroquine (HCQ) therapy in children with juvenile dermatomyositis (JDM) enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. 2014 ACR/ARHP annual meeting, 2014; № 1315.

61. *Olson NY, Lindsley CB.* Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1989; 16 (12): 1545–1547.

62. *Levy DM, Bingham CA, Kahn PJ, Eichenfield AH, Imundo LF.* Favorable outcome of juvenile dermatomyositis treated without systemic corticosteroids. *J. Pediatr.* 2010; 156 (2): 302–307.

63. *Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM.* Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (12): 2089–2094.

64. *Inocencio J, Enriquez-Merayo E, Casado R, Gonzalez-Granado LI.* Subcutaneous Immunoglobulin in Refractory Juvenile Dermatomyositis. *Pediatrics.* 2016; 137 (4): pii: e20153537. doi: 10.1542/peds.2015-3537.

65. *Spencer CH, Rouster-Stevens K, Gewanter H, Syverson G, Modica R, Schmidt K, Emery H, Wallace C, Grevich S, Nanda K, Zhao YD, Shenoi S, Tarvin S, Hong S, Lindsley C, Weiss JE, Passo M, Ede K, Brown A, Ardalan K, Bernal W, Stoll ML, Lang B, Carrasco R, Agaiar C, Feller L, Bukulmez H, Vehe R, Kim H, Schmelting H, Gerstbacher D, Hoeltzel M, Eberhard B, Sundel R, Kim S, Huber AM, Patwardhan A; Pediatric Rheumatologist Collaborators.* Biologic therapies for refractory juvenile dermatomyositis: five years of experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017; 15 (1): 50.

66. *Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE; RIM Study Group.* Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthr. Rheum.* 2013; 65 (2): 314–324.

67. *Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, Miller FW, Rider LG, Harris-Love MO, Levesque MC; RIM Study Group, Oddis CV.* Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthr. Rheumatol.* 2014; 66 (3): 740–749.

68. *Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, Cantagrel A, Dougados M, Andres E, Meyer O, Carli P, Pertuiset E, Pane I, Maurier F, Ravaud P, Mariette X, Gottenberg JE.* Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open.* 2015; 1 (1): e000034.

69. *Campanilho-Marques R, Deakin C, Simou S, et al.* Efficacy and safety of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (Suppl. 2): 140.

70. *Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG.* Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumour-necrosis-factor- $\alpha$ : preliminary observations. *Eur. Neurol.* 2003; 50 (1): 10–15.

71. *Keystone EC.* The utility of tumour necrosis factor blockage in orphan diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (Suppl. 2): ii79–83.

72. *Dold S, Justiniano ME, Marquez J, Espinoza LR.* Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (7): 1186–1188.

73. *Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray*

*KJ, Pilkington CA.* Effectiveness of infliximab in the treatment of juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (6): 877–880.

74. *Muscle Study Group.* A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* 2011; 70 (3): 427–436.

75. *Rouster-Stevens KA, Ferguson L, Morgan G, Huang CC, Pachman LM.* Pilot study of etanercept in patients with refractory juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2014; 66 (5): 783–787.

76. *Park JK, Yoo HG, Ahn DS, Jeon HS, Yoo WH.* Successful treatment for conventional treatment-resistant dermatomyositis-associated interstitial lung disease with adalimumab. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (11): 3587–3590.

77. *Da Silva TC, Zon Pretti F, Shinjo SK.* Adalimumab in anti-synthetase syndrome. *Joint Bone Spine.* 2013; 80 (4): 432.

78. *Hernández-Garfella ML, Garcia-García A, Cervera-Taulet E, Garcia-Villanueva C, Montero-Hernández J.* Adalimumab for recurrent orbital myositis in Crohn's disease: report of a case with a 3-year follow-up. *J. Crohns Colitis.* 2011; 5 (3): 265–266.

79. *Wang CR.* Successful Treatment of Refractory Juvenile Dermatomyositis With Adalimumab. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23 (3): 174–175.

80. *Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, Elvin K, Crow MK, Nennesmo I, Lundberg IE.* A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (12): 1670–1677.

81. *Liu SW, Velez NF, Lam C, Femia A, Granter SR, Townsend HB, Vleugels RA.* Dermatomyositis induced by anti-tumor necrosis factor in a patient with juvenile idiopathic arthritis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (10): 1204–1208.

82. *Brunasso AM, Aberer W, Massone C.* New onset of dermatomyositis/polymyositis during anti-TNF- $\alpha$  therapies: a systematic literature review. *Sci. World J.* 2014; 2014: 179180.

83. *Musuruana JL, Cavallasca JA.* Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011; 78 (4): 431–432.

84. *Kerola AM, Kauppi MJ.* Abatacept as a successful therapy for myositis—a case review. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (3): 609–612.

85. *Arabshali B, Silverman RA, Jones OY, Rider LG.* Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complication by ulceration and calcinosis. *J. Pediatr.* 2012; 160 (3): 520–522.

86. *Jung JY, Kim MY, Suh CH, Kim HA.* Off-label use of tocilizumab to treat nonjuvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16: 79.

87. *Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, Matsumoto O, Taira M, Moriyama M, Sumita Y, Yamaguchi S.* A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (10): 1907–1908.

88. *Cabrera N, Duquesne A, Desjonqueres M, Larbre JP, Lega JC, Fabien N, Belot A.* Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD Open.* 2016; 2: e000271.

89. *Baechler EC, Bilgic H, Reed AM.* Type I interferon pathway in adult and juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (6): 249.

90. *Lopez De Padilla CM, Crowson CS, Hein MS, Pendergraft RS, Strausbauch MA, Niewold TB, Ernst FC, Peterson E, Baechler EC, Reed AM.* Gene Expression Profiling in Blood and Affected Muscle Tissues Reveals Differential Activation Pathways in Patients with New-onset Juvenile and Adult Dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (1): 117–124.

91. *Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, Schalm S, Murias S, Dare JA, Brown D, Stone DL, Gao L, Klausmeier T, Foell D, de Jesus AA, Chapelle DC, Kim H, Dill S, Colbert RA, Failla L, Kost B, O'Brien M, Reynolds JC, Folio LR, Calvo KR, Paul SM, Weir N, Brofferio A, Soldatos A, Biancotto A, Cowen EW, Digiovanna JJ, Gadina M, Lipton AJ, Hadigan C, Holland SM, Fontana J, Alawad AS, Brown RJ, Rother KI, Heller T, Brooks KM, Kumar P, Brooks SR, Waldman M, Singh HK, Nickeleit V, Silk M, Prakash A, Janes JM, Ozen S, Wakim PG, Brogan PA, Macias WL, Goldbach-Mansky R.* JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (7): 3041–3052.

92. *Cinats A, Heck E, Robertson L.* Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018; 23 (3): 5–9.
93. *Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, Voll RE, Thiel J.* Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib – A report of two cases. *J. Autoimmun.* 2019; 100: 131–136.
94. *Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV.* Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (6): 1011–1015.
95. *Moran EM, Mastaglia FL.* The role of interleukin-17 in immune-mediated inflammatory myopathies and possible therapeutic implications. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24 (11): 943–952.
96. *Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, Kohsaka H.* Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 5498.
97. *Hoffman EP, Riddle V, Siegler MA, Dickerson D, Backonja M, Kramer WG, Nagaraju K, Gordish-Dressman H, Damsker JM, McCall JM.* Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids.* 2018; 134: 43–52.
98. *Habers GE, Bos GJ, van Royen-Kerkhof A, Lelieveld OT, Armbrust W, Takken T, van Brussel M.* Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training programme in children and adolescents with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (7): 1251–1262.
99. *Bader-Meunier B, Gitiaux C, Belot A, Brochard K, Mouy R, Ponce D, Bughin V, Jouen F, Musset L, Allenbach Y, Hachulla E, Maillard H, Meyer A, Bourrat E, Benveniste O,* on behalf of the French Network of rare autoimmune, autoinflammatory diseases FAI2R. French expert opinion for the management of juvenile dermatomyositis. *Archives de Pédiatrie.* 2019 Feb; 26 (2): 120–125. doi: 10.1016/j.
100. *Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF* for the CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatric Rheumatology.* 2017; 15: 71.
101. *Hoeltzel MF.* The Presentation, Assessment, Pathogenesis, and Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16 (12): 467.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-146-153  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-146-153>

В.А. Кузнецов<sup>1</sup>, А.А. Соколов<sup>2</sup>, Л.М. Малишевский<sup>1</sup>

## СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С УНИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФИЗИОЛОГИЕЙ

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, РФ



Гемодинамические особенности развития сердечной недостаточности, значительная анатомическая вариабельность и уникальные изменения электромеханических свойств сердца вследствие агрессивной тактики хирургического лечения являются существенным препятствием созданию единых критериев отбора для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) для пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). В обзоре представлены современные данные о применении СРТ у пациентов с ВПС с унивентрикулярной физиологией; дана сравнительная характеристика эффективности СРТ при различной морфологии системного желудочка; описаны особенности электрофизиологического субстрата для ресинхронизации у этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, сердечная ресинхронизирующая терапия, функционально единственный желудочек сердца.

**Цит.:** В.А. Кузнецов, А.А. Соколов, Л.М. Малишевский. Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с врожденными пороками сердца с унивентрикулярной физиологией. *Педиатрия.* 2019; 98 (5): 146–153.

### Контактная информация:

**Кузнецов Вадим Анатольевич** – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН  
 Адрес: Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111  
 Тел.: (982) 907-57-67, E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru  
 Статья поступила 5.12.18, принята к печати 20.09.19.

### Contact Information:

**Kuznetsov Vadim Anatolyevich** – MD., prof., honored worker of science of the Russian Federation, deputy director for scientific work of Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center  
 Address: Russia, 625026, Tyumen, Melnikayte str., 111  
 Tel.: (982) 907-57-67, E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru  
 Received on Dec. 5, 2018, submitted for publication on Sep. 20, 2019.