

Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности

О.А. Антелева

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Контакты: Ольга Алексеевна Антелева
antelavao@mail.ru

Contact: Olga Alekseevna Antelava
antelavao@mail.ru

Поступила 29.08.12

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. Она включает полимиозит/дерматомиозит (ПМ/ДМ); ювенильный ДМ (ЮДМ); миозит, ассоциирующийся с болезнями соединительной ткани; миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями, — паранеопластический (ПНП) миозит — и некоторые другие нозологические формы [1, 2].

Паранеопластическим синдромом называют клинико-лабораторные проявления, обусловленные неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем, продукцией эктопической опухолью биологически активных веществ и не связанные непосредственно с локальным ростом первичной или метастатической опухоли [3].

Особенности миозита, ассоциированного со злокачественными опухолями, на сегодняшний день остаются малоизученными.

Очевидна клиническая значимость данной проблемы, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах, до появления отчетливой специфической симптоматики, могут проявляться признаками классического ДМ, что ведет к позднему распознаванию онкопатологии.

Опираясь на многолетнее наблюдение пациентов с ПМ/ДМ, мы попытались выделить особенности дебюта, клинической картины, течения болезни и стероид-респонсивности у больных с сопутствующей онкопатологией, отличающие их от классических вариантов течения ПМ/ДМ.

М33.6 — Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями. Ассоциация ПМ/ДМ со злокачественными опухолями впервые описана в 1916 г., однако предположение о наличии между ними причинной взаимосвязи было выдвинуто только в 1935 г. [4]. Заболеваемость ПМ/ДМ в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год. ПНП миозит, по разным данным, составляет от 8 до 20% от всех случаев ПМ/ДМ. Считается, что частота выявления злокачественных новообразований при ПМ/ДМ в 12 раз выше, чем в популяции. Соотношение мужчин и женщин 1:1 [1].

Согласно данным литературы, возможность выявления новообразования у боль-

ных ДМ значительно выше, чем при ПМ. Так, в результате проведения ретроспективного анализа за период с 1997 по 2007 г. (1012 пациентов с ДМ и 643 с ПМ) установлено, что частота выявления опухоли при ДМ составляет 9,4%, в то время как при ПМ — 4,4% [5]. Исследование M.W. So и соавт. [6], проведенное в 2011 г., демонстрирует более высокий процент обнаружения новообразования при ДМ (23,5), в то же время для ПМ эти показатели приблизительно совпадают (3,8%).

Известно, что вероятность выявления опухоли при ПМ/ДМ возрастает после 40 лет; после 50 лет она достигает 71% у женщин и 24% у мужчин [3, 6]. Тем не менее онконастороженность необходима в каждой возрастной группе, поскольку и в молодом возрасте возможно развитие опухолевого процесса, в первую очередь — яичников [5].

Факторами, сопряженными с высоким риском выявления злокачественных новообразований при ПМ/ДМ, называют пожилой возраст, наличие дисфагии, а также отсутствие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и более низкие значения трансаминаз, чем при ПМ/ДМ, не связанных с опухолью [6].

Мнения о «привязанности» ПНП-миозита к определенной локализации опухоли расходятся. Обычно выделяют рак легкого, молочной железы, яичников, матки, толстой кишки, желудка, предстательной железы, лимфомы. Однако строгого распределения по частоте выявления определенных опухолей при ПНП-миозите не существует [3, 6].

Хронология возникновения ПНП-миозита по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. Злокачественный процесс может манифестировать до появления клинических признаков ПМ/ДМ, одновременно с ними или после их возникновения. Большинство злокачественных новообразований выявляются в течение первого года после начала миозита, однако вероятность обнаружения опухоли сохраняется более 5 лет [6].

Морфологически пораженная мышечная ткань практически не отличается от таковой при идиопатическом ПМ/ДМ: выявляются воспалительные инфильтраты и некроз мышечных волокон [3, 7].

Основные патогенетические механизмы развития ПНП-синдрома в целом связывают с реакцией иммунной системы на опухолевый, иммунологически чужеродный антиген, с продукцией опухолевыми клетками биологически активных веществ, токсическим действием опухолевых субстанций на ткани, вызываемыми опухолью обменными нарушениями, потреблением растущей опухолью компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности здоровых тканей. Возникновение ПНП-миозита, в частности, может быть связано с иммуновоспалительными реакциями иммунокомплексного либо аутоиммунного типа на метастазирующие злокачественные клетки или поступающие в кровотоки опухолевые антигены, возможно, перекрестно реагирующие с антигенами нормальных тканей; образование в нормальных тканях неоантигенов под влиянием циркулирующих продуктов жизнедеятельности неоплазмы [3, 7].

Связь злокачественных новообразований с ПНП-ДМ подтверждается также некоторой регрессией миозита после радикального удаления опухоли и повторным появлением тех же симптомов при метастазировании [3, 7].

Как известно, при идиопатическом ПМ/ДМ наблюдаются ассоциации определенных иммунологических маркеров (миозит-специфических антител) с характерным симптомокомплексом. Миозит-специфические антитела (например, к Jo-1, SRP, Mi-2 и другим антителам) присутствуют в сыворотках почти у 90% больных [1, 4, 7, 8]. До недавнего времени существовало мнение об отсутствии таковых при ПНП-миозите. Однако последние исследования позволяют обсуждать роль антител к протеину 155/140 как специфических маркеров ПНП-миозита, что имеет как диагностическое (облегчающее скрининг при онкопоиске), так и прогностическое значение [9–13]. Так, N. Ikeda и соавт. [14] отмечают, что из 18 пациентов, страдающих ПНП-ДМ, четверо (22%) были позитивны по антителам к протеину 155/140. В то же время у пациентов с идиопатическим ДМ (n=55) эти антитела не выявлялись [12, 14].

Кроме того, исследования роли антител к NXP2, ранее считавшихся маркерами ЮДМ, показали их ассоциацию с ПНП-миозитом. [15]. Принимая во внимание, что ЮДМ и ПНП-ДМ объединяет более выраженная и тяжелая картина васкулита, можно предположить связь этих антител с выраженностью кожных проявлений. Однако эти вопросы в настоящее время изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, одной из отличительных черт клинической картины ПНП-миозита является тяжелое течение васкулита. Обращает на себя внимание полиморфизм кожного синдрома, который может варьировать от эритемы, имеющей яркую малиновую окраску, до тяжелого язвенно-некротического васкулита. Характерна резистентность кожных проявлений к терапии глюкокортикоидами (ГК), когда на фоне лечения и восстановления мышечной силы (в том числе при успешном лечении опухоли) сохраняются изменения, вплоть до язвенно-некротического васкулита [16]. Так, представляет интерес описание 72-летнего пациента с ПНП-ДМ (аденокарцинома предстательной железы в сочетании с плоскоклеточной карциномой языка), дебютировавшим кожным синдромом, с дальнейшим развитием везикулобуллезного поражения;

при этом присоединение мышечной слабости наблюдалось спустя несколько месяцев, что не вполне типично для классического дебюта ДМ [17]. Кроме того, S.D. Girouard и соавт. [18] наблюдали 63-летнюю женщину, страдающую ПНП-ДМ (аденокарцинома яичников) с панникулитом (крайне редким при ДМ), представленным в виде узловатой эритемы на предплечьях, бедрах и ягодицах.

Распространено мнение о рефрактерности ПНП-миозита к лечению ГК и цитостатиками [3], которое, по нашему мнению, подлежит дискуссии.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей ПНП-миозита: его дебюта, клинико-лабораторной картины, течения, «ответа» на лечение ГК, а также выживаемости пациентов; выделение клинико-лабораторных факторов, наличие которых требует более тщательно онкопоиска.

Обследовано 222 пациента, наблюдавшихся на базе ФГБУ «НИИР» РАМН с 1996 по 2012 г. с достоверным диагнозом ИВМ, отвечающим критериям A. Bohan, J.V. Peter [19, 20]. У 110 (49,6%) из них был ДМ, у 29 (13,06%) – ПМ, у 22 (9,9%) ПНП-миозит, у 41 (18,5%) – антисинтетазный синдром, у 14 (6,3%) – ЮДМ и у 6 (2,7%) – амиопатический ДМ.

Пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее определения уровней: аспартатамино-трансферазы (АСТ; норма 8–38 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма 8–30 Ед/л), СОЭ (норма 2–15 мм/ч), антисинтетазных антител к Jo-1 (норма до 25 Ед/мл) и креатинфосфокиназы (КФК; норма до 195 Ед/л). Повышение уровня КФК от 195 до 500 Ед/л расценивалось как незначительное.

Всем пациентам проведено мануальное мышечное тестирование (ММТ) согласно рекомендациям Международной группы по оценке и клиническому исследованию миозита (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group – IMACS) [21], включающее тестирование проксимальных, дистальных мышц и мышц шеи по 10-балльной шкале оценки мышечной силы. Индекс оценки 24 мышц (ММТ24) в норме составляет 260 баллов, ММТ проксимальных мышц (ММТпр) – 160 баллов, индекс оценки 8 мышц (ММТ8) – 80 баллов, ММТ аксиальных мышц (ММТакс) – 20 баллов.

ПНП-миозит выявлен у 22 (9,9%) больных. При этом у 21 (95,5%) из 22 пациентов с ПНП-миозитом был ДМ и у 1 (4,5%) – ПМ. Группа пациентов с ПНП-миозитом включала 4 (18,2%) мужчин и 18 (81,8%) женщин. Длительность болезни (ПНП-миозит) на момент включения составляла в среднем $8,68 \pm 11,6$ мес, длительность наблюдения этих пациентов – $36,5 \pm 21,2$ мес. При ДМ опухоль была обнаружена в 16,03%, при ПМ – в 3,3% случаев.

Средний возраст дебюта ПНП-миозита составлял около 56 (от 36 до 67) лет. При этом 21 (95,5%) пациент относился к возрастной подгруппе старше 40 лет, и только одна (4,5%) больная (именно у нее был ПМ) оказалась моложе 40 лет.

У 10 (45,5%) больных опухоль была обнаружена до манифестации клинической картины ПНП-миозита. При активном проведении онкопоиска среди больных с диагностированным ПМ/ДМ – у 12 (54,5%), причем у двух из них – спустя более 2 лет после постановки диагноза ДМ.

Наиболее часто встречалась опухоль яичников – 10 (45%), у 4 (18%) были опухоли молочных желез, еще у 4 (18%) – легких, у 2 (10%) – матки, и по одному (4,5%) больному наблюдалось с опухолями прямой кишки и желудка.

В дебюте ПНП-миозита у 18 (81%) пациентов основным клиническим проявлением была эритема, при этом у 3 (13,6%) – язвенно-некротический васкулит; еще у 3 (13,6%) – мышечный синдром и у одного (4,5%) – лихорадка.

Феномен Рейно наблюдался у 3 (13,8%) пациентов, лихорадка – у 7 (31,8%), снижение массы тела – у 16 (72,7%) больных.

Обращает на себя внимание (и соответствует данным литературы) более частое выявление дисфагии при ПНП-миозите (у 19 из 22, что составляет 86,4%), чем при идиопатическом ПМ/ДМ (у 144 из 200, что составляет 72%). Однако эти различия не имели статистической достоверности. У одного пациента кормление производилось при помощи назогастрального зонда.

По данным игольчатой электромиографии (иЭМГ) у всех обследованных пациентов с ПНП-миозитом (n=20) присутствовали изменения, свидетельствующие о текущем воспалительном процессе в мышечной ткани.

Мышечные индексы (ММТ8, ММТакс, ММТпрокс, ММТ24) до начала терапии ГК (табл. 1) и через 12 мес от ее назначения не отличались от соответствующих показателей ММТ при идиопатическом ПМ/ДМ.

Все пациенты с ПНП-ДМ были серонегативны по антителам к Jo-1, ИЗЛ у них также отсутствовало.

Схема назначения терапии (доза ГК и цитостатические препараты) при диагностированном злокачественном новообразовании согласовывалась с онкологами, в зависимости от планируемой тактики лечения больных (консервативное, хирургическое).

Средняя доза ГК составляла $57,35 \pm 17,31$ мг/сут (от 20 до 70 мг/сут). При этом адекватную дозу ГК (≥ 1 мг/кг в сутки) получали 14 (63,6%), < 1 мг/кг в сутки – 8 (36,4%) больных.

Основные показатели, отражающие активность болезни у пациентов с ПНП- и идиопатическим ПМ/ДМ в дебюте (до начала терапии ГК), представлены в табл. 1.

Можно видеть, что возраст начала болезни при ПНП-миозите достоверно отличался от такового при идиопатическом ПМ/ДМ, что свидетельствует о более высоком риске развития опухоли у пациентов старшего возраста.

Примечательно, что значения «мышечных» ферментов (КФК и лактатдегидрогеназы – ЛДГ) при ПНП-миозите достоверно ниже таковых при идиопатическом ПМ/ДМ. В то же время показатели, отражающие выраженность мышечной слабости, – ММТ – при ПНП- и идиопатическом миозите не различаются и свидетельствуют о тяжелом двигательном дефиците пациентов обеих групп. Таким образом, особенностью ПНП-миозита можно назвать диссонанс между клиническими и лабораторными показателями «активности» болезни.

В то же время достоверно более высокие значения СОЭ отражают наличие параллельно текущего тяжелого патологического процесса при ПНП-ДМ. Как известно, для идиопатического ПМ/ДМ высокие значения СОЭ не характерны.

Таблица 1 Основные показатели у пациентов с ПНП- и идиопатическим ПМ/ДМ в дебюте болезни (до начала терапии ГК), $M \pm \sigma$

Показатели	ПНП-миозит (n=22)	Идиопатический ПМ/ДМ (n=200)	p
Возраст дебюта, годы	$55,26 \pm 6,98$	$40,36 \pm 30,02$	$p < 0,0001$
Доза ГК, max, мг/сут	$57,35 \pm 17,31$	59,35	$p \geq 0,005$
КФК, Ед/л	$1893 \pm 1845,6$	3704 ± 3916	$p < 0,027$
АСТ, Ед/л	$120,90 \pm 88,67$	$272,54 \pm 769,49$	$p \geq 0,005$
АЛТ, Ед/л	$128,54 \pm 119,48$	$255,40 \pm 836,49$	$p \leq 0,005$
СОЭ, мм/ч	$31,65 \pm 15,16$	$17,35 \pm 10,9$	$p < 0,0001$
ЛДГ, Ед/л	$654,87 \pm 597,5$	$1273,3 \pm 1485,4$	$p \leq 0,004$
ММТакс, баллы	$15,98 \pm 2,07$	$15,67 \pm 5,45$	$p \geq 0,005$
ММТ8, баллы	$41,67 \pm 6,34$	$43,08 \pm 14,67$	$p \geq 0,005$
ММТпрокс, баллы	$63,78 \pm 70,6$	$70,67 \pm 33,57$	$p \geq 0,005$
ММТ24, баллы	$152,57 \pm 16,80$	$149,45 \pm 47,35$	$p \geq 0,005$

К окончанию первого года от момента манифестации ПНП-миозита под наблюдением оставались 18 пациентов, судьба пяти неизвестна. Средняя доза ГК в этот период составляла $26,4 \pm 12,4$ (от 10 до 50) мг/сут в пересчете на преднизолон; средние значения КФК $189,3 \pm 129,1$ (от 24 до 500 Ед/л); ММТ24 составил $231 \pm 32,04$ (от 160 до 260) балла, что не отличалось от соответствующих показателей при идиопатическом ДМ (табл. 2).

Таким образом, вопреки существующему мнению о стероид-резистентности ПНП-миозита, положительный инициальный «ответ» на ГК в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК отмечался практически у всех находившихся под наблюдением пациентов.

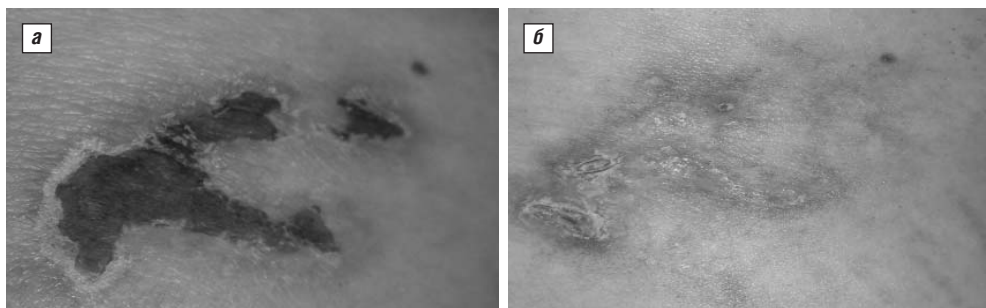
За период наблюдения обострение ДМ (в виде нарастания мышечной слабости и повышения уровня КФК) отмечалось однократно – у 13 (59,09%), дважды – у одного (4,5%) и еще у одного (4,5%) – трижды. При этом в 11 (50%) случаях оно было связано с метастазированием опухолевого процесса и в 4 (18,2%) – со снижением поддерживающей дозы ГК.

На момент подведения итогов исследования были живы 9 пациентов. У четырех из них длительность болезни составила более 5 лет. За период наблюдения погибло 9 (40,9%) больных, судьба четверых неизвестна.

Как отмечалось выше, особенностью кожного синдрома (в отличие от мышечного) при ПНП-миозите является его частичная или полная резистентность к терапии ГК.

Таблица 2 Основные показатели у пациентов с ПНП-миозитом и идиопатическим ПМ/ДМ через год после начала наблюдения, $M \pm \sigma$ ($p \geq 0,05$ во всех случаях)

Показатель	ПНП-миозит (n=18)	Идиопатический ПМ/ДМ (n=157)
Доза ГК, max, мг/сут	$26,4 \pm 12,4$	$23,3 \pm 13,5$
КФК, Ед/л	$189,3 \pm 129,1$	$194,5 \pm 195,4$
ММТ24, баллы	$227,8 \pm 32,3$	$228,5 \pm 35,9$



Язвенно-некротический васкулит: динамика на фоне терапии (а, б)

Так, у 16 (72,7%) пациентов на фоне нормализации мышечной силы сохранялась яркая эритема (вплоть до малинового цвета), при этом у 2 (9,09%) наблюдалось язвенно-некротическое поражение кожи. Примечательно, что мышечная сила всех выживших пациентов сохранялась практически нормальной (ММТ=260).

Мы наблюдаем пациентку с ремиссией онкопатологии более 5 лет (после оперативного лечения рака молочной железы), получавшую преднизолон (максимально 60 мг/сут) с полным восстановлением силы всех групп мышц. Однако у нее сохранялись стойкие эритематозные изменения на лице, в зоне «декольте», на волосистой части головы, эритема Готтрона, а также хейлит, не являющийся патогномичным для ДМ. Язвенно-некротический васкулит (в области живота, бедер, поясничной области) сохранялся длительное время и был нивелирован только после подключения терапии циклофосфамидом (см. рисунок, а, б).

Распространенность ПНП-миозита среди больных ИВМ составляет 9,9%. Его наличие характерно для пациентов старше 50 лет. При ДМ опухоль выявляется у 16,30%, а при ПМ – у 3,3% больных.

Злокачественная опухоль может манифестировать клинической картиной классического ДМ. Вероятность выявления злокачественного новообразования особенно высока в течение первого года после возникновения ПМ/ДМ. Проведение онкопоиска в этот период представляется наиболее актуальным.

Положительный начальный «ответ» на ГК в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК характерен как для идиопатического ПМ/ДМ, так и для ПНП-миозита.

Особенностью ПНП-миозита являться выраженный кожный синдром, который может быть представлен язвенно-некротическим васкулитом, отличающимся полной или частичной резистентностью к терапии ГК. Для ПНП-миозита не характерны позитивность по антителам к Jo-1 и развитие ИЗЛ.

Диссонанс между клиническими (ММТ) и лабораторными (КФК, ЛДГ) показателями, отражающими «мышечную активность» болезни, также можно выделить как особенность ПНП-миозита.

Наблюдавшиеся в настоящем исследовании клинико-лабораторные особенности ПНП-миозита позволяют выделить следующие факторы, требующие прове-

Таблица 3 Основные особенности ПНП-миозита по зарубежным и собственным данным

Показатель	Данные литературы, источник	Собственные данные
Распространенность ПНП-миозита среди всей когорты больных ИВМ	19% [13]	9,9%
Возраст старше 50 лет	95% [6]	95,5%
Частота выявления опухоли при:		
ПМ	4,4% [5], 3,8% [6]	3,3%
ДМ	9,4% [5], 23,5% [6]	16,3%
Частота локализации опухоли (в порядке убывания)	Носоглотка Легкие Кровотворная система	Яичники Молочные железы Легкие Матка
Дисфагия	94,5% [6]	86,4%
Факторы, требующие проведения тщательного онкопоиска	[6]: Возраст старше 50 лет ДМ Дисфагия Отсутствие ИЗЛ Нормальный или «незначительно» повышенный уровень АСТ	Возраст старше 50 лет ДМ с выраженным, возможно резистентным к терапии ГК, кожным синдромом Язвенно-некротический васкулит Высокая СОЭ Нормальный или «незначительно» повышенный уровень КФК, ЛДГ в сочетании с выраженным двигательным дефицитом Отсутствие ИЗЛ Серонегативность по антителам к Jo-1

дения тщательного онкопоиска: возраст старше 50 лет; ДМ с выраженным, возможно резистентным к терапии ГК, кожным синдромом; язвенно-некротический васкулит; высокая СОЭ; нормальный или незначительно повышенный уровень КФК, ЛДГ при выраженном двигательном дефиците; отсутствие интерстициального поражения легких; серонегативность по антителам к Jo-1.

Результаты настоящего исследования в целом соответствуют литературным данным (табл. 3).

Особый интерес представляет пациентка, у которой спустя около 10 лет после успешного лечения ДМ была обнаружена опухоль яичников. При этом на протяжении всего периода наблюдения, на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг/сут, нормальной мышечной силы (ММТ24=260 баллов) и КФК, сохранялись слабовыраженные капилляриты околоногтевого ложа, эритема в зонах «декольте» и «шали». Примечательно, что с мо-

мента манифестации онкопатологии и до смерти пациентки признаков обострения как мышечного, так и кожного синдромов не отмечалось, коррекции дозы ГК не потребовалось. Исходя из вышесказанного, возникает вопрос: казуистика ли это в рамках ПНП-миозита, или онкопатологию в данном случае можно рассматривать как самостоятельное заболевание?

Таким образом, ПНП-миозит, имея классические для ПМ/ДМ проявления, в то же время обладает некоторыми клинико-лабораторными особенностями. Кроме того, результаты недавних исследований позволяют обсуждать роль антител к протеину-155/140 в качестве специфических маркеров опухолевого миозита, что имеет как диагностическое, так и прогностическое значение. Однако сообщения, касающиеся этой проблемы, на сегодняшний день немногочисленны и основаны на небольшом клиническом материале, поэтому данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Воспалительные заболевания мышц. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 195–202.
- Mahil S., Marks D., McCormack M., Rahman A. Dermatomyositis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:18–22.
- Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. М.: Media Medica, 2000.
- Wortmann R.L. Diseases of Skeletal Muscle. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1998; 45–57.
- Chen Y.J., Wu C.Y., Huang Y.L. et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthrs Res Ther* 2010;12:70.
- So M.W., Koo B.S., Kim Y.G. et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011;38:2432–5.
- Dalakas M.C., Hohlfeld R. Pofymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–82.
- Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. *Клин мед* 1995;2:3–8.
- Ohashi M., Shu E., Tokuzumi M. et al. Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol* 2011;91:84–5.
- Shimizu J. Malignancy-associated myositis. *Brain Nerve* 2010;62:427–32.
- Selva-O'Callaghan A., Trallero-Araguas E., Grau-Junyent J.M., Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:627–32.
- Zahr Z.A., Baer A.N. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208–15.
- Trallero-Araguas E., Labrador-Horrillo M., Selva-O'Callaghan A. et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:47–52.
- Ikedo N., Takahashi K., Yamaguchi Y. et al. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. *J Dermatol* 2011;38:973–9.
- Ichimura Y., Matsushita T., Hamaguchi Y. et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710–3.
- Xu T., Hong S. A case of vesiculobullous dermatomyositis: a marker of internal malignancy. *Int J Dermatol* 2012 51:594–6.
- Caratta P.R., Mafort T., Pamplona M. et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronous prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol* 2011;51:394–6, 407.
- Girouard S.D., Velez N.F., Penson R.T. et al. Panniculitis associated with dermatomyositis and recurrent ovarian cancer. *Arch Dermatol* 2012; Mar 19 [Epub. ahead of print].
- Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403.
- Bohan A., Peter J.B., Bowman R.L., Pearson C.M. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:255.
- Антелава О.А., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. *Науч-практич ревматол* 2007;1:59–62.

**Ответы на вопросы
к лекции Е.Л. Насонова,
Д.Е. Каратеева
«Применение генно-инженерных
биологических препаратов
для лечения
ревматоидного артрита:
общая характеристика» (с. 169)**

- 1 - В,
- 2 - Б,
- 3 - Г,
- 4 - В,
- 5 - Б,
- 6 - Ж.