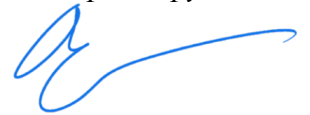


На правах рукописи



Осминина Мария Кирилловна

**Ювенильная склеродермия: клинко-иммунологические особенности вариантов болезни,
оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Подчерняева Надежда Степановна

Официальные оппоненты:

Валиева Сания Ириковна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе

Волнухин Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы», главный научный сотрудник

Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Защита диссертации состоится «16» марта 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮС) – термин, объединяющий две формы болезни: системную (ЮССД) и ограниченную склеродермию (ЮОСД) с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Склеродермия – это хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, возможным вовлечением в процесс внутренних органов, синдромом Рейно, в основе которого лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего эндартериита [Гусева Н. Г., 1975].

ЮС – редкое заболевание. Существуют данные, что ограниченные формы болезни у детей встречаются в 5–7 раз чаще системных. [G. Martini, 2006, F. Zulian, 2006, Л.П. Ананьева, 2013]. Считают, что только 5% случаев склеродермии начавшихся в детском возрасте являются системной формой болезни [Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., 2004, Н.Н.Уварова, 1989 г., А. Акбаş 2024, Волков А.В., 2004]. Первичная заболеваемость ЮССД составляет 0,05 на 100 000 населения, а заболеваемость ЮОСД - 3,4-9 случаев на 1 млн. детского населения в год [Peterson L., 1997, Herrick A, 2010]. В Российской Федерации в период с 2012-2021г. отмечается рост уровня общей заболеваемости системными заболеваниями соединительной ткани с 20,8 до 42 на 100 тыс. детей и с 21,9 до 82,5 на 100 тыс. детей в Центральном федеральном округе (ЦФО) [Севостьянов В. К., 2023]. Эпидемиологические исследования в ЦФО Российской Федерации в 2019 г., выявили показатель распространенности ЮССД - 0,6 на 100 тыс. детей (0-17 лет), а доля пациентов, страдающих системной склеродермией, составила 0,9% в структуре всей ревматической патологии [Севостьянов В.К., 2019].

Особенностью ЮССД является поражение сразу многих органов и систем, по данным Stevens В.Е [Stevens В.Е, 2018] среди 68 детей с ЮССД поражение 4 и более органов и систем было выявлено у 38% детей, у 36% пациентов отмечено нарушение функции пораженных органов. На качество жизни детей с ЮССД существенно влияют болезненные проявления со стороны ЖКТ, суставов, легких [Baildam Е.М, 2011]. По данным регистра больных ЮССД Европейского общества детских ревматологов, выживаемость больных в течение 5, 10, 15 и 20 лет составила составила 88%, 85,2%, 85,2%, 79,1% соответственно, лучше, чем при ССД у взрослых [G. Martini 2009]. Вместе с тем, редкая заболеваемость ЮССД, ограничивает проведение проспективных исследований по оценке эффективности лечения, приводит к заимствованию терапии во взрослой ревматологии, созданию алгоритмов лечения по данным опроса мнения экспертов детских ревматологов и метанализа литературы [Foeldvari I, 2022].

Ограниченная склеродермия встречается у детей намного чаще, чем системная и имеет внекожные изменения в виде поражения суставов, мышц, костных структур, что приводит к инвалидизирующему поражению опорно-двигательного, зубочелюстного аппарата ребенка, лицевого скелета. Организационная принадлежность ограниченной склеродермии по МКБ-10 к рубрике «Другие локализованные изменения соединительной ткани», приводит к тому, что пациенты ЮС, длительно находятся под наблюдением у дерматологов и педиатров, выпадая из поля зрения ревматологов, что зачастую приводит к недооценке тяжести внекожных поражений, терминологическим расхождениям формулировке диагноза, и как следствие – позднему и неадекватному лечению.

Изучение клинических особенностей, иммунологического профиля пациентов с ЮС практически важно для обоснования и разработки алгоритмов лечения каждой для формы болезни, что способствует повышению качества жизни, снижению затрат на лечение и реабилитацию, позволит предотвратить инвалидизацию больных.

Степень разработанности темы исследования

При изучении отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной проблеме диагностики и лечения ювенильной склеродермии уделяется большое внимание внекожным поражениям при ЮОСД, которые приводят к калечащим, инвалидизирующим последствиям. В настоящее время большинство исследователей указывают на необходимость раннего применения системной терапии глюкокортикостероидами, цитостатиками, в ряде случаев препаратами из группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения ЮОСД, однако четкие алгоритмы терапии остаются предметом дискуссии. По данным литературы используются различные режимы базисной терапии, как комбинированного применения глюкокортикостероидов и цитостатиков, так и монотерапии цитостатиками, вместе с тем показания к назначению того или иного метода при различных клинических вариантах ювенильной склеродермии не разработаны. Также не определены показания и сроки применения режимов включающих ГИБП. Эффективность режимов базисной терапии сильно варьирует по данным разных исследований, есть указания, что терапия метотрексатом не приводит к снижению активности болезни у 30% больных, еще у 16% позже развивается рецидив [G. Fadanelli, 2021].

В литературе нам не встретилось исследований по оценке сравнительной эффективности режимов базисной терапии с использованием пенициллина, метотрексата в качестве монотерапии и в комбинации с глюкокортикостероидами при ЮОСД. Редкая встречаемость системной склеродермии в детской популяции не позволять проводить контролируемые, рандомизированные исследования по оценке эффективности лечения, протоколы лечения

формируются путем заимствования из взрослой ревматологии и на основании опроса мнений ведущих специалистов.

Таким образом, очевидна необходимость улучшения диагностики и оптимизации базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной склеродермии, чему посвящено настоящее исследование. Концепция научной работы заключалась в анализе клинической картины, иммунологических особенностей клинических вариантов ювенильной склеродермии у большого числа пациентов и выработке оптимальных режимов лечения заболевания на основе ретроспективной оценки результатов проведенной терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Изучить клинико-иммунологические особенности течения ювенильной ограниченной и ювенильной системной склеродермии для оптимизации базисной иммуноподавляющей терапии заболевания

Задачи исследования:

1. Определить демографические характеристики и структуру ювенильной склеродермии в практике детского ревматолога.

2. Изучить клинические особенности, характер внекожных изменений у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией.

3. Изучить особенности дебюта заболевания, клинических проявлений и поражения внутренних органов при ювенильной системной склеродермии.

4. Установить иммунологический профиль, наличие маркеров фиброза у больных ювенильной системной и ювенильной ограниченной склеродермией, возможные ассоциации полиморфизма генов матриксной металлопротеиназы 1 и 9 *MMP1*(rs3918242), *MMP9*(rs3918242), эндотелиальной синтазы окиси азота *NOS3*(rs1799983), метилентетрагидрофолат редуктазы *MTHFR*(rs1801133), гена транспортера фолатов *SLC19A1*(rs1051266), гена гамма глутамилгидролазы *GGH*(rs11545078) с развитием болезни и ответом на терапию метотрексатом.

5. Провести сравнительный анализ клинико-демографических характеристик, особенностей иммуноподавляющей терапии у больных ювенильной ограниченной и системной склеродермией в основной и архивной группах пациентов.

6. Сравнить эффективность и обосновать выбор режимов базисной терапии (монотерапия метотрексатом; монотерапия пеницилламином сочетанная терапия глюкокортикостероиды и метотрексат; подключение микофенолата мофетила и генно-инженерных биологических препаратов) при различных формах ювенильной ограниченной склеродермии и при ювенильной системной склеродермии.

Научная новизна

Впервые в педиатрической практике на большом контингенте больных изучена структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических проявлений ювенильной склеродермии.

Показано, что ювенильная ограниченная склеродермия встречается в 10 раз чаще, чем ювенильная системная склеродермия; в 62% случаев она представлена линейными формами заболевания (линейная склеродермия туловища и конечностей, линейная с поражением лица по гемитипу и гемитип поражения тела); типичный для детского возраста гемитип поражения туловища и конечностей встречается у 16,5% больных.

Впервые показано, что внекожные проявления встречаются у 55% больных ювенильной ограниченной склеродермией; в виде поражения суставов у 45 % пациентов, а нервной системы у 47 % и сосудистой оболочки глаза у 8,2% больных с линейной склеродермией лица по гемитипу.

Установлено, что аутоантитела и маркеры фиброза выявляются при обеих формах ювенильной склеродермии (у 81.5% детей с ССД и 45% больных ЮОСД), что отражает общность патогенетических механизмов их развития и обуславливает применение базисной иммуноподавляющей терапии.

Впервые выявлена достоверная ассоциация *SNP MMP 9* (rs3918242) – аллеля СТ с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля ($p=0,022$). Среди пациентов с ЮОСД генотип GG гена *NOS3*(rs1799983) встречался гораздо чаще (73,9%) по сравнению с группой здоровых детей (52,1%, $p=0,065$), что позволяет предположить, что люди, обладающие генотипом GG (rs1799983) с генетической точки зрения предрасположены к развитию ЮОСД.

При сравнительном анализе демографических характеристик и проявлений болезни у пациентов ювенильной склеродермией госпитализированных в клинику в период с 1960-1980 гг. (архивная группа) и с 2010 - 2024гг. не установлено статистически значимых отличий по полу, возрасту дебюта, структуре форм и клинических проявлений болезни, что отражает отсутствие патоморфоза заболевания в указанный временной период. Выявлен лекарственный патоморфоз ювенильной склеродермии в период 1958-1980 гг. по 2010 - 2024гг, в виде большей тяжести течения болезни у пациентов архивной группы, как результат низкой частоты использования у них иммунодепрессивной терапии у 38% больных).

Впервые предложено рассматривать больных с ювенильной линейной склеродермией лица по гемитипу с поражением нервной системы и сосудистой оболочки глаза, в рамках склеродермии, как пациентов с системной формой заболевания, на основании выявления значительных клинико-демографических и лабораторных отличий.

Выявлено, что ЮССД с диффузным кожи встречается чаще (у 80%), чем с ЮССД лимитированная. Индуративно-фиброзное поражение кожи и контрактуры суставов выявлены у 100% пациентов, синдром Рейно у 87%, дигитальные некрозы у 47,5%, кальциноз мягких тканей у 37,5%. Доминирующим (80% больных) висцеритом явилось поражение желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии у 70%, эрозий и язв у 50%, стриктуры у 20% больных. Поражение легких в виде интерстициального пульмонита установлено у 37,5%, сердца у 15%, почек у 2,5% больных. 5 летняя выживаемость больных ЮССД в основной группе составила 100%.

Впервые предложено использовать разработанный автором индекс распространенности поражения конечности, с целью выбора режима стартовой базисной терапии.

Разработан и внедрен в практику ревматологического отделения алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной ограниченной склеродермии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты по оценке профиля аутоантител и маркеров фиброза у больных ювенильной системной и ювенильной ограниченной склеродермией являются обоснованием для применения с патогенетической целью иммуноподавляющих препаратов в лечении ограниченной склеродермии.

Выявленная в работе достоверная ассоциация *SNP MMP 9* (rs3918242) – аллеля СТ с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля, а также частая встречаемость генотип GG гена *NOS3* среди пациентов с ЮССД вносит вклад в изучение генетической предрасположенности к развитию склеродермии.

Предложенный для оценки степени кожного поражения Индекс распространенности поражения конечности, является научно-обоснованным и простым в практическом использовании индексом, с помощью которого можно определить режим стартовой базисной терапии при ограниченной склеродермии линейной формы с поражением туловища и конечностей.

Разработанный в ходе исследования алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной ограниченной склеродермии позволяет улучшить результаты лечения, предотвратить инвалидизацию пациента.

Показано, что большинству пациентов ЮССД с интерстициальным поражением легких приходится проводить переключение на вторую линию базисной терапии с применением Ритуксимаба, что останавливает прогрессирование болезни.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование относится к ретроспективному. Работа основана на анализе клинико-демографических данных 865 пациентов (78 пациентов с ювенильной системной склеродермией и 787 с ювенильной ограниченной склеродермией), наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Среди них 171 пациент с ювенильной ограниченной склеродермией и 38 пациентов с ювенильной системной склеродермией, которые составили архивную группу - больные наблюдались в нашем учреждении с период с 1960-1980 гг.

Проводилась оценка клинико-демографических характеристик больных, их сравнение в основной и архивных группах пациентов. Использованы следующие методы оценки кожного процесса: кожный счет, индекс, активности, индекс склероза, плотность тканей (прибор Дурометр Rex Gauge, США); определение площади контрольного очага в сантиметрах (цифровая фотопланиметрия), бальная оценка поражения лица. Больным с системной склеродермией определяли кожный счет и индекс тяжести склеродермии (шкала оценки тяжести ЮССД J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score). [F. Torre, 2012г.] Названные параметры определяли в динамике, на фоне лечения, исходно, через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев терапии. Оценка поражения внутренних органов у больных системной склеродермией проводили с использованием ультразвукового исследования внутренних органов, МСКТ легких, МРТ, ЭГДС и других.

213 детям с ЮС были определены аутоантитела антинуклеарные антитела (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), АТА, АЦА, антитела к ДНК (анти-ДНК), - аутоантител к коллагену I-IV типов, уровень сывороточного фибронектина, (ФН), гиалуроновой кислоты (ГК), криоглобулинов (Кр Г).

217 больным с ЮС и 72 детям из группы контроля проведено исследование SNP генов *MMP1*(rs3918242), *MMP9*(rs3918242), эндотелиальной синтазы окиси азота *NOS3*(rs1799983), метилентетрагидрофолат редуктазы *MTHFR*(rs1801133), гена транспортера фолатов *SLC19A1*(rs1051266), гена гамма глутамилгидролазы *GGH*(rs11545078).

Полученные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Статистическая обработка проводилась с использованием методов параметрической, непараметрической статистики, многофакторного анализа, расчета кривой выживаемости Каплан-Майера. Использованы пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2020, Stata 2021, R-studio (свободное), 2023, Python (свободное), 2024.

Исследование принято к сведению Локальным Этическим Комитетом Сеченовского Университета, протокол № 01-25 от 23.01.2025г.

Положения, выносимые на защиту

1. Ограниченная склеродермия в практике детского ревматолога встречается в 10 раз чаще, чем системная склеродермия; в 62% случаев она представлена линейными формами болезни, сопровождается внекожными проявлениями у 55% больных, в виде поражения суставов 44,5 % больных, а поражением нервной системы у 47% и сосудистой оболочки глаза у 8% больных с гемисклеродермией лица, что диктует необходимость совместного ведения больных рядом специалистов : дерматолог, ревматолог, невролог, офтальмолог.

2. Ювенильная ограниченная склеродермия у детей характеризуется наличием аутоантител - антинуклеарного и ревматоидного факторов, антител к коллагенам I-IV типов, склеродермоспецифических антител, маркеров фиброза (гиалуроновой кислоты, фибронектина) у 45% больных, чаще при линейных формах болезни и при поражении суставов, что отражает участие аутоиммунных реакций в патогенезе болезни, обосновывает необходимость применения базисной терапии иммуноподавляющими средствами.

3. У детей с системной склеродермией значительно чаще (в 80% случаев) встречается диффузный тип поражения кожи, чем лимитированный. Доминирующим висцеральным поражением является поражение желудочно- кишечного тракта (у 80% больных), преимущественно пищевода (гипотония и эрозивно-язвенного эзофагит. Поражение легких в виде интерстициального пульмонита установлено у 37,5%, сердца у 15%, почек у 2.5% больных.

4. Ювенильную ограниченную склеродермию с поражением лица по гемитипу в случае вовлечения в процесс нервной системы и сосудистой оболочки глаз предлагается рассматривать как системную форму заболевания, с необходимостью лечения с применением глюкокортикостероидов, цитостатиков, препаратов из группы генно-инженерных биологических препаратов.

5. Лечение детей с ювенильной ограниченной склеродермии (формы: линейная, линейная с поражением лица по гемитипу, распространенная бляшечная, смешанная, пансклеротическая) рекомендуется проводить с помощью средств стартовой иммуноподавляющей терапии (глюкокортикостероиды, цитостатики), при недостаточной эффективности лечения - подключение генно-инженерных биологических препаратов, что позволяет остановить и привести к обратному развитию проявления болезни. Использование комбинированной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками (метотрексат или микофенолата мофетил или циклофосфамид в виде пульс-терапии) приводит к снижению активности системной склеродермии у детей, включая поражение кожи, суставов, интерстициальное поражение легких, поражение желудочно-кишечного тракта. Больным с системной склеродермией и

интерстициальным поражением легких показано усиление терапии назначением Ритуксимаба, для предотвращения прогрессирования процесса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 2 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями» и пункту 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основана на достаточном объеме клинического материала (данные 865 больных с ювенильной склеродермией), проведении оценки эффективности проводимой терапии в динамике, средний срок наблюдения за больным на фоне лечения составил 36 месяцев, использовании современных методов исследования и обработки информации, соответствующих методологии, цели и задачам исследования.

Материалы диссертационного исследования доложены на научных конференциях:

Достоверность результатов исследования основана на достаточном объеме клинического материала (данные 865 больных с ювенильной склеродермией), проведении оценки эффективности проводимой терапии в динамике, средний срок наблюдения за больным на фоне лечения составил 36 месяцев, использовании современных методов исследования и обработки информации, соответствующих методологии, цели и задачам исследования.

Материалы диссертационного исследования доложены на научных конференциях:

1) Постерный доклад. Plaque morphea in children – penicilamine or methothexate? / Десятый Международный конгресс по дерматовенерологии (International Congress of dermatology) (ICD–2009). – Прага, 2009 г.

2) Базисная терапия ювенильной склеродермии. Подходы к выбору. Ведение больных на амбулаторно-поликлиническом этапе / V Ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 29–30 ноября 2010 г.

3) Ювенильная склеродермия: проблемы диагностики и лечения / XV Съезд педиатров России. – Москва, 15–17 февраля 2011 г.

4) Базисная терапия ювенильной склеродермии / VII Всероссийский конгресс «Детская кардиология». – Москва, 4–5 июня 2012 г.

- 5) Дебют ювенильной склеродермии. Клинический разбор / XVI Съезд педиатров России. – Москва, 25–27 февраля 2012 г.
- 6) Возможности метотрексата в лечении ювенильной склеродермии / XVII Съезд педиатров России. – Москва, 14–16 февраля 2013 г.
- 7) Этапная терапия и диспансеризация больных ювенильной склеродермией / VII Ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 22–23 ноября 2013 г.
- 8) Постерный доклад. Juvenile scleroderma: treatment experience of a single center / 3rd Systemic Sclerosis World Congress. – Rome, Italy, Feb. 6–8, 2014 г.
- 9) Therapeutic strategies for juvenile localized scleroderma / The European League Against Rheumatism (EULAR) – 16th Annual European Congress. – Rome, Italy, June 10–13, 2015 г.
- 10) Особенности лечения респираторных инфекций у детей с ювенильной склеродермией на фоне иммуносупрессивной терапии / III Московский городской съезд педиатров. – Москва, октябрь 2017 г.
- 11) Особенности лечения инфекционных заболеваний у детей с ювенильной склеродермией на фоне иммуносупрессивной терапии / IX Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 26–27 марта, 2017 г.
- 12) Диагностика и лечение склеродермии у детей / V Московский городской съезд педиатров. – Москва, ноябрь 2019 г.
- 13) Алгоритм вакцинопрофилактики при ревматических заболеваниях. Когда прививаться – показания и противопоказания / XIV Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. «От простого к сложному». – Москва, 2019 г.
- 14) Клинические рекомендации по диагностике и лечению системной склеродермии у детей / II Всероссийский конгресс детских ревматологов с международным участием. – Москва, 7–9 октября 2020 г.
- 15) Современные гайдлайны в лечении ювенильной склеродермии / XV Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 2020. – <https://med-conferences.ru/03041220>.
- 16) Frequency of uveitis in craniofacial juvenile scleroderma / 27th European Paediatric Rheumatology Congress, e-CONGRESS. – Prague, 19–21 September, 2021 г.
- 17) Локализованная склеродермия у детей – взгляд ревматолога / XVII Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 24–25 ноября 2022 г.

18) Увеиты при склеродермии с поражением лица по гемитипу / 15 Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики». – Москва, 15–17 марта 2022 г.

19) Тембровая рельефность ювенильной склеродермии: современный взгляд на лечение / IV Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием. – Москва, 21–23 апреля 2022 г.

20) Инструментоведческий взгляд на ишемический инсульт при ювенильной склеродермии: патогенез и терапия / IV Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием. – Москва, 21–23 апреля 2022 г.

21) Системная склеродермия у детей – особенности клинических проявлений по данным одного ревматологического центра / V Всероссийский конгресс детских ревматологов. – Москва, 20–22 апреля 2023 г.

22) Особенности клинической картины линейной склеродермии с поражением лица / 16 Всероссийский съезд национального альянса дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 14–16 марта 2023 г.

23) Особенности клинической картины системной склеродермии по данным одного ревматологического центра / 17 Всероссийский съезд национального альянса дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 18–20 марта 2024 г.

24) Инсульт в структуре неврологических нарушений у больных со склеродермией / IV Научно-практическая конференция с международным участием «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства». – Смоленск, 27–28 сентября 2024 г.

25) Атака с финтами: опыт применения ГИБП в лечении ювенильной склеродермии с поражением тканей головы и шей / VI Всероссийский конгресс детских ревматологов. – Москва, 18–20 апреля 2024 г.

26) Алгоритм ведения детей с ревматическими заболеваниями и риском развития туберкулезной инфекции / XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». – Московская обл., дер. Новая Купавна, 28–30.03.2024.

27) Особенности поражения нервной системы при гемисклеродермии лица / XIX Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 21–22 ноября 2024 г.

28) Клинико-иммунологическая характеристика больных ювенильной системной склеродермией / VII Всероссийский конгресс детских ревматологов. – Москва, 24–26 апреля 2025 г.

29) Современные подходы к терапии ювенильной склеродермии – что есть в арсенале ревматолога? / II Форум «Медицина на страже здоровья детей и подростков». – Москва, 29–30 мая 2025 г.

30) Современные подходы к терапии ювенильной склеродермии / Совещание детских ревматологов Центрального федерального округа. – Тверь, 23 августа 2025 г.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 2 от 06 октября 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу ревматологического отделения №1 и №2 Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Акт № 653, от 19.05.2025 г, в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Акт №667 от 19.05.2025г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор принимала личное участие в диагностике заболевания, выборе и проведении лечения детей с ювенильной склеродермией с применением различных режимов базисной иммуноподавляющей терапии, затем на протяжении многих лет наблюдала пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Автор принимала участие в наборе материала для молекулярно-генетических исследований, в том числе лично проводила выделение образцов ДНК для исследования. Автору принадлежит разработка патента «Патент на изобретение № 2331361 «Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии». 06.04.2007, предложение по использованию Индекса распространенности поражения конечности для выбора режима стартовой базисной терапии. Автором разработаны показания для выбора режима базисной иммуноподавляющей терапии для лечения различных форм ювенильной ограниченной склеродермии.

Автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 51 работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 25 иных публикаций по результатам исследования (в том числе 2 учебно-методических пособия, глава в Национальном руководстве по педиатрии, глава в Руководстве по детской ревматологии); 1 патент на изобретение; 10 публикаций в сборниках материалов зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 419 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 74 таблицами и 141 рисунком (42 таблицы и 6 рисунков в приложениях). Список литературы состоит из 518 источников, в том числе 437 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в клинике детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н., профессор Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.)

Работа основана на анализе клинико-демографических, лабораторных, инструментальных данных заболевания 865 пациентов ЮС, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) из них 787 пациентов с ЮОСД, и 78 больных с ЮССД. 615 больных ЮОСД и 40 пациентов ЮССД наблюдались в период с 2004-2024гг. 171 пациент ЮОСД и 38 пациентов ЮССД проанализированы на основании историй болезни с 1960- 1980 г.г. из архива клиники Детских болезней. Контрольную группу для оценки полиморфизма генов составили 72 ребенка в возрасте 6-17 лет с хроническим гастродуоденитом, получавшим лечение в клинике детских болезней без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе склеродермии в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматической патологии.

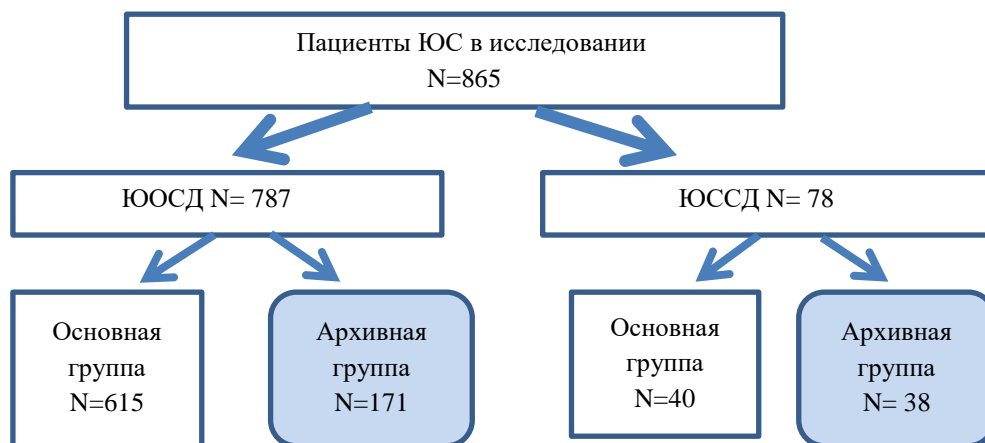


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз ЮССД ставился согласно предварительным диагностическим критериям ЮССД (Предварительные диагностические критерии ЮССД Pediatric Rheumatology European Society, 2004), диагноз ЮОСД устанавливался в соответствии с предварительным классификационным критериям, принятым международной согласительной конференцией детских ревматологов в 2004 году в Падуе.

Критерии включения больных в исследование

1. Дети в возрасте до 18 лет.
2. Установленный диагноз ЮОСД или ЮССД, согласно выбранным критериям.
3. Наблюдение и обследование на протяжении минимум 6 месяцев.

Критерии исключения

Перекрестный ревматический синдром, Смешанное заболевание соединительной ткани, склеродермоподобные заболевания, склеродермия и склероатрофический лишай аногенитальной зоны.

Режимы базисной иммуноподавляющей терапии

Все пациенты ЮС вошедшие в исследование получили базисную иммуноподавляющую терапию (БТ), в различных режимах: четыре режима стартовой БТ (БТСтарт) и два режима переключения, в случае недостаточной эффективности стартового режима. Среди них с ювенильной ограниченной склеродермией (ЮОСД) 615 больных и 40 больных с ювенильной системной склеродермией (ЮССД).

Режимы стартовой базисной терапии больных с ЮОСД

1. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и пеницилламин (ПА). ГКС назначались в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0.2 мг кг\массы в сутки к 4-6 месяцу лечения, полностью отменяли к 12 -15 мес. ПА из расчета 8-10 мг\кг в сутки per os, длительно 1-5 лет;
2. ГКСи

метотрексат (МТХ). ГКС назначались в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0.2 мг кг\массы в сутки к 4-6 месяцу лечения, полностью отменяли к 12 -15 мес. МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м²/нед.- 2-4 года. 3.Монотерапия МТХ МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м²/нед.- 12-24 мес. 4.Монотерапия ПА из расчета 8-10 мг\кг в сутки peros, длительно 1-5 лет;

Режимы переключения при ЮОСД

1. МТХ и Микофенолата мофетил (МФМ) – 12-24 мес.МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м² поверхности тела /нед. МФМ - из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сут. peros).Длительность курса 1-1.5 года. 2.1.МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м² поверхности тела /нед. или Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м² 2 раза в сут. Per os в сочетании Ритуксимабом в дозе 500 мг\м.кв. внутривенно дважды , с интервалом в 2 недели; курс повторяли через 6 месяцев длительно 1-2 года 2.2.МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м² поверхности тела /нед. или Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м² 2 раза в сут. Peros в сочетании с Тоцилизумабом 8-10 мг\кг внутривенно, 1 раз в 4 недели-длительностью 1-3 года.

Режим стартовой базисной терапии больных с ЮССД

1. ГКС и ПА. ГКС назначались в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0.2 мг кг\массы в сутки к 4-6 месяцу лечения, длительно применения 1-3 года.Пеницилламин из расчета 8-10 мг\кг в сутки peros, длительно 1-5 лет 2. ГКС и МФМ. ГКС назначались в дозе в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0.2 мг кг\массы в сутки к 4-6 месяцу лечения, длительно применения 1-3 года. МФМ - из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сут. peros)-1-2 года 3. ГКС и циклофосфамид (ЦФ) ГКС назначались в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0.2 мг кг\массы в сутки к 4-6 месяцу лечения, длительно применения 1-3 года. ЦФ пульс-терапия в дозе 0,5-0,75 мг\ м² или 500-1000мг\ м² ежемесячно 6-12 месяцев.

Режим переключения базисной терапии больных с ЮССД

Режим ГКС и МФМ усиливали введением Ритуксимаба (500 мг\м.кв.) внутривенно дважды, с интервалом в 2 недели; курс повторяли через 6 месяцев длительно 1-2 года.

Методы статистического анализа

При проведении статистического анализа была собрана база данных, включающая 865 наблюдений и 304 переменных. Статистическая обработка проводилась с использованием методов параметрической, непараметрической статистики, многофакторного анализа, расчета кривой выживаемости Каплан-Майера. Используются пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2020, Stata 2021, R-studio (свободное), 2023, Python (свободное), 2024.

Результаты исследования

1. Сравнительная оценка групп пациентов ЮОСД и ЮССД по демографическим характеристикам

Большинство пациентов были с ЮОСД, соотношение ЮОСД и ЮССД составило 15:1 в основной группе и 4,5 : 1 в архивной группе, (в целом - 1:10) (Таблица 1). Средний возраст пациентов на момент обследования, составил 9,4 года. в группе ЮОСД и 10,1 лет в группе ЮССД, статистически значимых различий в основной и архивной группах нет.

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Вариант ЮСД	Число пациентов	Пол м\ж	Среднее ± Стандартное отклонение		
			Возраст на момент обследования (годы)	Возраст на момент дебюта болезни (годы)	Длительность болезни до постановки диагноза (месяцев)
<u>Ограниченная склеродермия</u>	787	197/590 (1:3,0)	9,4±3,3	7,5±3,0	21,8±22,3
Основная группа	616	160/456 (1:2,9)	9,5±3,2	7,7±3,2	21,0±22,1
Архивная группа	171	37/134 (1:3,6)	9,0±3,4	7,0±2,5	24,7±23,0
p-value ¹⁾		0,229	0,053	0,018	0,144
<u>Системная склеродермия</u>	78	10/68 (1:6,8)	10,1±4,0	7,1±3,3	13,3±13,6
Основная группа	40	4/36 (1:9,0)	10,8±3,4	8,3±3,0	17,6±16,6
Архивная группа	38	6/32 (1:5,3)	9,4±4,5	5,9±3,2	8,9±7,4
p-value ¹⁾		0,445	0,121	0,001 ^{***}	0,004 ^{***}
Всего	865	207/658 (1:3,2)	9,5±3,3	7,5±3,1	21,1±21,8
Примечание: *** Статистическая значимость на уровне $p < 0,01$. 1) – Указано p-value для гипотезы о равенстве средних для основной и архивной группы.					

Основная и архивная группы не различались по соотношению полов, возрасту к моменту дебюта болезни (p-value =0,199; 0,175).

При всех формах ЮОСД и ЮССД отмечено преобладание девочек. Соотношение полов в группе ЮОСД составило 1:3,0 (мальчики/девочки), тогда как в группе ЮССД наблюдалось еще более выраженное преобладание девочек (1:6,8).

Возраст к моменту дебюта ЮОСД варьировал от 1 до 15 лет, составляя в среднем 7,5 лет. В 75% случаев заболевание дебютировало в возрасте до 9 лет. Возраст к моменту дебюта ССД варьировал от 0,6 до 13 лет, составляя в среднем 8,33 года. У 75% пациентов дебют заболевания наблюдался в возрасте до 10 лет.

Таким образом, пациенты с ЮОСД имели более ранний возраст к моменту дебюта заболевания, чем пациенты с ССД, различия статистически значимы ($\chi^2 = 45,8$, $p < 0,001$).

2. Клиническая характеристика пациентов с ЮОСД

В группе ЮОСД также отмечено преобладание девочек. Соотношение мальчики/девочки (м/д) колебалось от 1:13 при ЮОСДС, до 1:1,6 при ЮОСДЛЛ.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

Форма ЮОСД	Число пациентов (%) от всей группы	Пол (м/ж) соотношение	Возраст на момент исследования (лет)	Возраст к моменту дебюта (лет)	Длительность болезни до постановки диагноза (мес.)
ЮОСД всего	740 (100%)	186/554 (1:3,0)	9,5±3,3	7,5±3,0	22,5±22,7
Основная группа	569 (100%)	149/420 (1:2,8)	9,6±3,2	7,7±3,2	21,8±22,6
Архивная группа	171 (100%)	37/134 (1:3,6)	9,0±3,4	7,0±2,5	24,7±23,0
p-value		0,199	0,204	0,175	0,330
ЮОСДЛТК	191 (25,8%)	46/145 (1:3,0)	9,3 ± 3,0	7,6 ± 2,7	19,4 ± 20,4
Основная группа	157 (28,8%)	40/117 (1:2,8)	9,2 ± 2,9	7,6 ± 2,7	19,9 ± 19,0
Архивная группа	34 (20,9%)	6/29 (1:4,7)	9,4 ± 3,1	7,4 ± 2,5	26,1 ± 25,1
p-value		0,333	0,746	0,642	0,034
ЮОСДЛЛ	140 (20,3%)	54/86 (1:1,6)	9,2 ± 3,3	6,5 ± 3,2	31,9 ± 29,6
Основная группа	121 (23,4%)	48/73 (1:1,4)	9,4 ± 3,4	6,5 ± 3,3	33,5 ± 29,8
Архивная группа	19 (11,0%)	6/13 (1:2,1)	7,7 ± 2,4	6,2 ± 1,7	22,5 ± 26,6
p-value		0,501	0,044**	0,629	0,132
ЮОСДГ	129 (18,4%)	34/95 (1:2,7)	8,6 ± 3,3	6,2 ± 2,7	27,0 ± 22,5
Основная группа	96 (18,1%)	25/71 (1:2,7)	8,6 ± 3,3	6,3 ± 2,7	26,0 ± 23,0
Архивная группа	33 (19,2%)	9/24 (1:2,7)	8,5 ± 3,0	5,9 ± 2,5	29,6 ± 21,1
p-value		0,889	0,802	0,466	0,430
ЮОСДРБ	151 (20,6%)	28/123 (1:4,2)	10,2 ± 3,3	8,4 ± 3,0	20,2 ± 21,0
Основная группа	90 (15,6%)	17/73(1:4,0)	10,6 ± 3,2	8,9 ± 3,2	17,9 ± 19,0
Архивная группа	61 (35,5%)	11/50 (1:4,5)	9,5 ± 3,5	7,6 ± 2,6	23,6 ± 23,4
p-value		0,894	0,057*	0,010**	0,101
ЮОСДОБ	97 (9,6%)	21/76 (1:4,5)	10,2 ± 3,3	8,9 ± 3,1	14,6 ± 12,9
Основная группа	76 (8,8%)	16/60 (1:5,4)	10,4 ± 3,2	9,3 ± 3,3	12,3 ± 10,0
Архивная группа	21 (12,2%)	5/16 (1:3,2)	9,5 ± 3,4	7,5 ± 2,0	22,8 ± 18,5
p-value		0,786	0,296	0,023**	0,001***
ЮОСДС	27 (3,8%)	2/25 (1:13)	10,4 ± 2,7	8,9 ± 2,4	15,9 ± 15,2
Основная группа	27 (5,1%)	2/25 (1:13)	10,4 ± 2,7	8,9 ± 2,4	15,9 ± 15,2
Архивная группа	0	-	-	-	-
p-value		NA	NA	NA	NA
ЮОСДП	4 (0,6%)	0/4	5,3 ± 0,5	4,8 ± 1,3	
Основная группа	1 (0,2%)	0/1	3	5	28
Архивная группа	3 (1,7%)	0/3	5± 0,5	5± 0,5	3 ± 1,2
p-value		NA	NA	NA	NA

Примечание: Статистическая значимость на уровне *** p < 0,01; ** p < 0,05; * p < 0,10; ЮОСД – ювенильная ограниченная склеродермия, ЮОСДЛТК – ЮОСД линейная туловище и конечности, ЮОСДЛЛ – ЮОСД линейная лицо, ЮОСДГ – ЮОСД гемисклеродермия туловища и конечностей, ЮОСДРБ – ЮОСД распространенная бляшечная, ЮОСДОБ – ЮОСД ограниченная бляшечная, ЮОСДС – ЮОСД смешанная, ЮОСДП – ЮОСД пансклеротическая.

Анализ возраста больных к моменту дебюта болезни при разных формах ЮОСД показал, что он варьировал от 1 до 15, средний возраст к моменту дебюта варьировал от 6,3 лет до 8,5 лет (средний возраст - 7,5 лет). Дебют линейной формы заболевания с локализацией на лице и

гемисклеродермия туловища и конечностей происходили раньше (в среднем в возрасте 6,5 лет), тогда как у пациентов с ЮОСДРБ он составлял 9,9 лет, а у пациентов с ЮОСДОБ - 9,5 лет. Различия статистически значимы ($\chi^2 = 135,7$, $p = 0,000$).

Распределение по клиническим вариантам оказалось одинаковым в основной и архивных группах. В обеих группах преобладали линейные формы ЮОСД (в основной -65,5 % (403 человека), а в архивной – 50,3 % от общего числа пациентов (86 человек). В целом, на долю линейных форм ЮОСД (туловище и конечности, лицо, геми) пришлось в среднем (группа основная и архивная) 62,2% случаев заболевания [61,7%;68,9%] 95% ДИ)- почти в три раза больше; тогда как на долю бляшечных форм ЮОСД (очаговая и распространенная бляшечная формы) - лишь 30,3% ([26,8%;33,8%] 95% ДИ). (различия статистически значимые (p -value < 0,001). Смешанная и пансклеротическая формы ЮОСД встречались намного реже (Рисунок 2).

Частота различных форм ЮОСД в зависимости от пола ребенка у пациентов основной и архивной групп представлен на Рисунок 3. В обеих группах частота встречаемости различных форм ЮОСД у девочек превалировали над мальчиками.



Примечание: ЮОСДЛТК – ЮОСД линейная туловище и конечности, ЮОСДЛЛ – ЮОСД линейная лицо, ЮОСДГ – ЮОСД гемисклеродермия туловища и конечностей, ЮОСДРБ – ЮОСД распространенная бляшечная, ЮОСДОБ – ЮОСД ограниченная бляшечная, ЮОСДС – ЮОСД смешанная, ЮОСДП – ЮОСД пансклеротическая.

Рисунок 2 – Распределение пациентов ЮОСД основной группы по клиническим вариантам, %

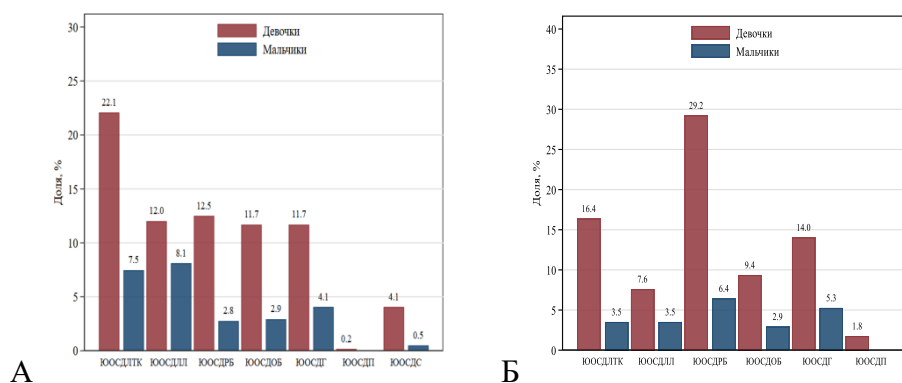


Рисунок 3 – Распределение по полу клинических вариантов болезни у пациентов основной группы (А) и архивной групп (Б) с ЮОСД % от числа в группе

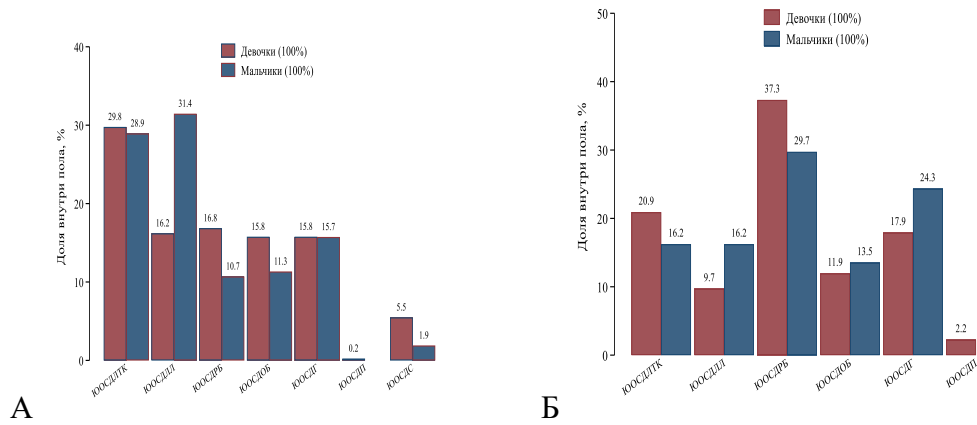


Рисунок 4 – Распределение по полу клинических вариантов болезни у пациентов с ЮОСД основной группы (А) и архивной (Б) % от гендерной группы

В процентом соотношении от гендерной группы, мальчики преобладали в группе ЮОСДЛЛ, в основной и архивной группах (Рисунок 4). В основной группе у мальчиков ЮОСДЛЛ встречался чаще (31,5%) по сравнению с девочками (19,4%), различие статистически значимое ($\chi^2 = 19,4$, $p < 0,001$).

Нами проанализирована частота внекожных поражений у больных с ЮОСД в основной группе (Рисунок 5). Среди 616 больных ЮОСД основной группы внекожные проявления выявлены у 338 пациентов, что составило 54,9%, при этом у 2 больных выявлены все три внекожных поражения, у 5 с ЮОСДЛЛ – два (поражение нервной системы и глаз). Наиболее частым было поражение суставов – у 44,5% больных от группы ЮОСД, оно встречалось преимущественно при линейных формах ЮОСД. Поражение нервной системы выявлено у 10% больных, сосудистой оболочки глаза – у 1,6%, названные изменения преобладали у больных с ЮОСДЛЛ, встречаясь у 47 % 8% больных этой группы соответственно.

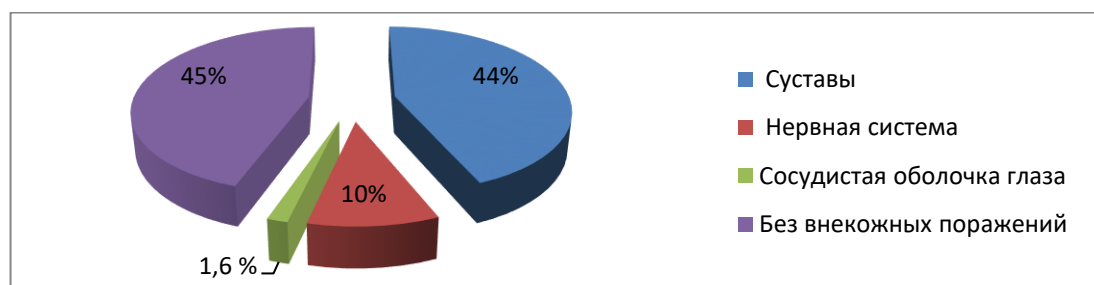


Рисунок 5 – Характер и частота внекожных поражений при различных формах ЮОСД в основной группе

3. Клиническая характеристика пациентов с ЮОСД

Группу ЮОСД составили 78 пациентов (40 основная, 38 архивная группы), клинико-демографические характеристики группы представлены в Таблице 3.

ЮССД чаще встречалась у девочек, чем ЮОСД (88% девочек при ЮССД и 75% девочек с ЮОСД, p -value=0,014). Соотношение мальчики\девочки составило 1:9 в основной группе и 1:5 в архивной группе.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮССД основной и архивной групп

Параметр	ЮССД Основная группа N; Me	ЮССД Архивная группа N;Me	p-value
Число пациентов	40	38	
Пол м/д, чел.	4/36 (1:9)	6/32 (1:5,3)	0,446
Возраст дебюта болезни (годы)	9 (6;10)	6 (3;8)	0,001***
Возраст наблюдения в клинике	11 (9;13)	10 (5;14)	0,245
Длит болезни до постановки диагноза (мес)*	12 (4;24)	7 (4;12)	0,009***
Вариант болезни*			
- диффузная форма	33 (82,5)	19 (50,0%)	0,002***
- лимитированная форма	7 (17,5%)	19 (50,0%)	0,002***
Примечание: Распределения пациентов по клиническим вариантам в основной и архивной группах статистически значимо отличаются ($\chi^2 = 9,26$, $p = 0,002$). Статистическая значимость на уровне *** $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, * $p < 0,10$.			

Возраст больных к моменту дебюта заболевания ССД в обеих группах составил в среднем составил 8,3 года. Время от появления первых клинических симптомов до постановки диагноза в основной группе было значимо большим в среднем на 8,6 месяцев (в основной группе время от дебюта заболевания до начала терапии составило 17,5 месяцев, тогда как в архивной группе – 8,9 месяцев, p -value = 0,004).

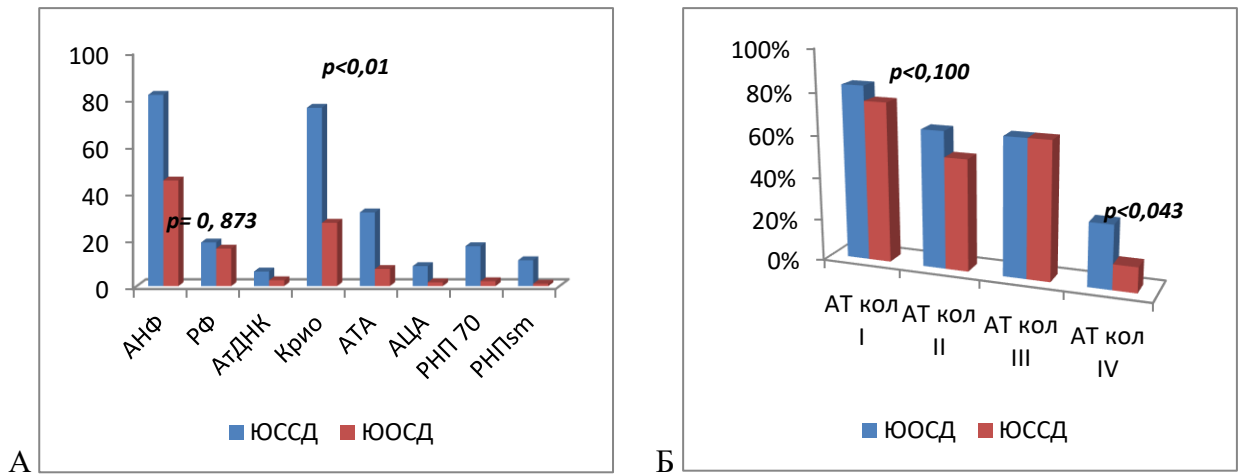
В основной группе ЮССД диффузной формы (ЮССДД) встречалась статистически значимо чаще (82,5%), по сравнению с архивной (50,0%, p -value = 0,002), где соотношение ЮССДД и ЮССД лимитированной формы (ЮССДЛ) было равным. В целом, ЮССДД встречалась у 66 % больных. Средний возраст пациентов к моменту дебюта при диффузной форме ССД был меньше (7,94 года), чем при лимитированном варианте (10,14 года), различия статистически не значимы. Установлено, что длительность болезни до постановки диагноза была значимо больше при ЮССДЛ (16,4 мес), чем при ЮССДД (11,8 мес., p -value = 0,079). В группе с ЮССДЛ было больше мальчиков (33%), чем в группе с ЮССДД (17%, p -value < 0,001).

Нами не выявлено существенных различий по полу, возрасту, возрасту к моменту дебюта и структуре форм болезни в основной и архивной группах, что позволяет констатировать отсутствие патоморфоза болезни в изученный отрезок времени.

4. Исследование профиля аутоантител и маркеров фиброза при ЮССД и ЮОСД

Результаты обследования показали повышение АТ и МФ как при ЮССД, так и при ЮОСД, при этом абсолютные значения и процент повышения был выше при ЮССД, за

исключением АТК IV типа (Рисунок 6). Закономерно, что склеродермоспецифические АТ (АЦА, АТА), а также РНП70, РНП sm, Анти ДНК, АНФ и КГ чаще выявлялись при ЮССД (различия статистически значимы). Вместе с тем, их обнаружение у части больных ЮОСД свидетельствует об общности патогенетических механизмов развития болезни (Рисунок 6). Частота обнаружения РФ одинакова в обеих группах (26,7% для ЮССД и 25,3% для ЮОСД; $p=0,873$), так же нет статистически значимых различий в проценте обнаружения АТК при ЮССД и ЮОСД. ФН и ГК также оказались повышены как при ЮССД, так и при ЮОСД, с большим повышением при ССД (различия статистически незначимы $p<0,320$ и $p<0,100$). При линейных формах ЮОСД статистически значимо чаще, чем при бляшечных обнаруживаются РФ и АНФ сыворотки ($p<0,005$).

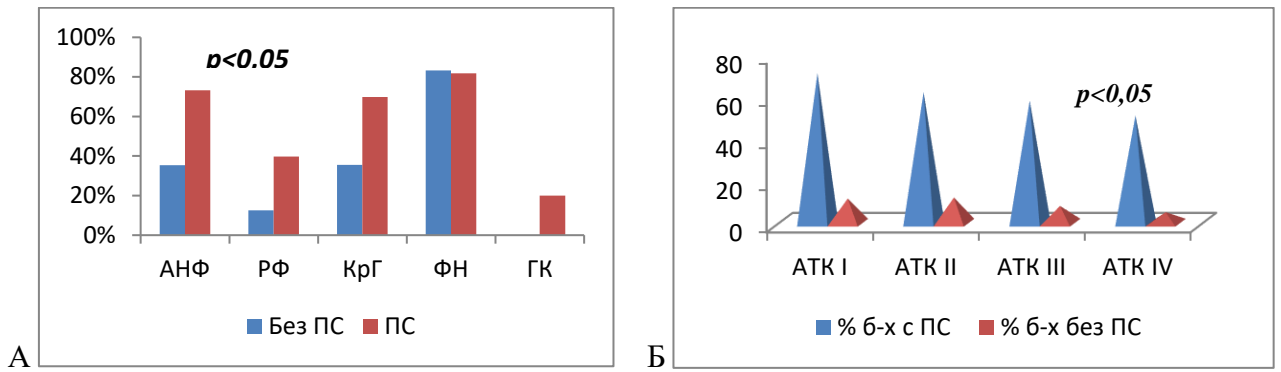


Примечание: АНФ-антинуклеарный фактор, РФ-ревматоидный фактор, Ат ДНК- антитела к ДНК, Крио-криоглобулины сыворотки, АТА- антитопоизомеразные антитела, АЦА - антицентромерные антитела, РНП 70-антитела к рибопротейну 70, РНПsm – антитела к рибопротейну Smith; АТ кол I- антитела к коллагену I типа, АТ кол II- антитела к коллагену II типа, АТ кол III - антитела к коллагену III типа, АТ кол IV- антитела к коллагену IV типа.

Рисунок 6 – Частота обнаружения аутоантител (А); антител к коллагенам у больных ЮССД и ЮОСД (Б)

Абсолютные значения АТК IV типа были выше при ЮОСД, а процент позитивных больных в группе ЮОСД был выше по АТК I и II, IV типов (Рисунок 7).

Установлено, что при формах ЮОСД с ПС чаще обнаруживаются АНФ, РФ, КГ, ГК), антитела к коллагенам 4х типов (Рисунок 9).



Примечание: АНФ-антиядерный фактор, РФ-ревматоидный фактор, КрГ- криоглобулины сыворотки, фибронектин сыворотки, глюкоуроновая кислота сыворотки. Статистически значимые различия обнаружены для АНФ (хи-квадрат = 15,7, p-value < 0,001), РФ (хи-квадрат = 10,0, p-value = 0,002), КрГ (хи-квадрат = 8,6, p-value = 0,003). Различия на 10%-ом уровне значимости обнаружены для ГК (хи-квадрат = 2,8, p-value = 0,093). Статистически значимых различий не обнаружено для ФН (хи-квадрат = 0,007, p-value = 0,932); АТК- антитела к коллагенам I, II, III, IV типа.

Рисунок 7 – Процент положительных больных по антителам и маркерам фиброза у больных с поражением суставов и без него

5. Результаты исследования ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов *MMP1* (rs1799750), *MMP9* (rs3918242), *NOS3*(rs1799983), *MTHFR* (rs1801133), *SLC19A1* (rs1051266), *GGH* (rs11545078) с клиническим вариантом болезни и эффективностью терапии метотрексатом

Выявлена статистически значимая ассоциация SNP гена *MMP 9* (rs3918242) – аллеля СТ с ограниченной склеродермией (p= 0,022), по сравнению с группой контроля и группой ЮССД (Рисунок 8А). Этот же аллель СТ гена *MMP 9*(rs3918242) показал тенденцию к различию в ассоциации (p<0,059) у больных ЮОСДЛЛ по сравнению с другими формами болезни (Рисунок 8 Б).

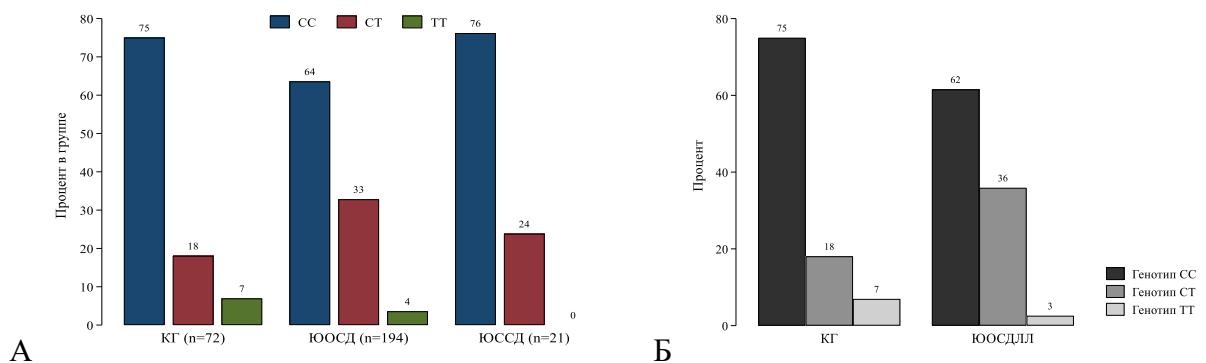


Рисунок 8 – Частота аллелей и полиморфизма гена *MMP9*(rs3918242) (-1562 C>T) в группах ЮССД, ЮОСД и в группе контроля (А); в группе ЮОСДЛЛ и в группе контроля (Б)

Таким образом, нами выявлена тенденция соответствия доминантной модели влияния альтернативного аллеля (Т). Можно предположить, что аллель Т является рисковым аллелем по

развитию ЮОСД. При этом генотип СТ по полиморфному локусу (rs3918242) в группе больных с ЮОСД составил 32,6%, против 18,1% в группе здоровых детей. (Рисунок 5) Также, генотип СТ по полиморфному локусу (rs3918242) встречался чаще в группе ЮОСДЛЛ, чем в группе здоровых детей (36 % против 18%, $p=0,059$). Помимо этого установлена тенденция к ассоциации генотипа GG гена *NOS3*(rs1799983) и ЮССД (Рисунок 9).

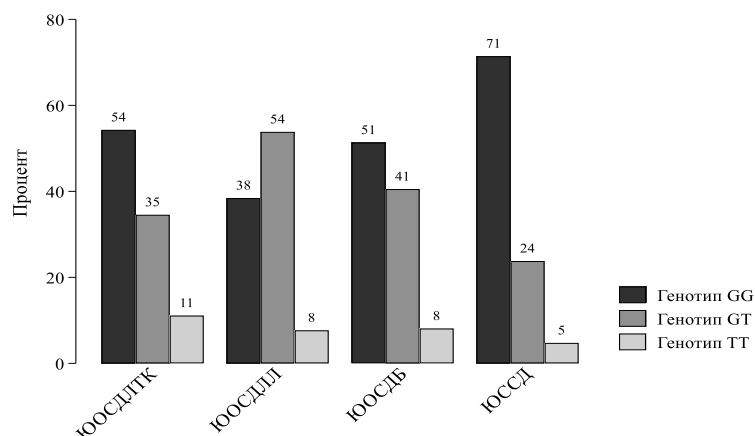


Рисунок 9 – Распределение SNP гена *NOS3*(rs1799983) по вариантам заболевания

Среди пациентов с ЮССД генотип GG гена *NOS3* (rs1799983) встречался гораздо чаще (73,9%) по сравнению с группой здоровых детей (52,1%, $p=0,065$). Используя популяционные данные, можно предположить, что люди обладающие генотипом GG (rs1799983) с генетической точки зрения предрасположены к развитию ЮССД. Однако, учитывая ограниченность выборки, гипотеза нуждается в дополнительном подтверждении.

6. Сравнительная эффективность режимов БТСтарт при различных клинических вариантах ЮОСД

6.1. Группу ЮОСДТК составили 181 пациент (30,4% всех пациентов с ЮОСД), среди которых 46 мальчиков и 135 девочек. Пациенты группы ЮОСДТК получали три режима БТСтарт, большинство пациентов получали терапию ГКС+МТХ (41%) и МТХ (37%). Поиск сроков восстановления подвижности суставов при ЮОСДТК на фоне лечения показал, что основное улучшение состояния суставов наблюдается в течение первых 12 месяцев, когда 72,8% пациентов достигают частичного или полного восстановления подвижности суставов. Максимальный прирост улучшений отмечается на этапах 6 месяцев (38,6%) и 12 месяцев (69,3%). Полученные данные практически значимы для интерпретации эффективности БТ, а именно - не следует ожидать динамики контрактур в срок до 6 месяцев лечения. Эффект терапии максимально реализуется с периодом с 6 по 12 месяц, при отсутствии положительной динамики в 12 месяцев, вероятно необходимо проводить смену режима БТ. Проведен поиск

характеристик склеродермического процесса (КС, ИА, ИС, ИР, плотность очага, длительность болезни до лечения), влияющих на выбор БТСтарт. Установлено, что режим БТСтарт статистически значимо коррелирует с ИР. ИР 2 и 3 увеличивает вероятность ГКС+МТХ и ГКС+ПА (Рисунок 10). При увеличении ИР вероятность выбора МТХ значительно падает.

Все три режима БТСтарт оказались эффективны, что отражается в увеличении числа пациентов с восстановлением подвижности суставов, снижении ИА и уменьшении КС. ИА резко снижается в течение первых 3 месяцев лечения при режимах, включающих ГКС, к 6 месяцу терапии при монотерапии МТХ. Сравнение эффективности режимов БТстарт по предсказанной вероятности восстановления подвижности суставов представлена на Рисунке 11, режим ГКС+МТХ с 6 месяца терапии статистически значимо эффективнее двух других режимов. Аналогические данные установлены по динамике снижения индекса активности, уменьшению кожного счета.

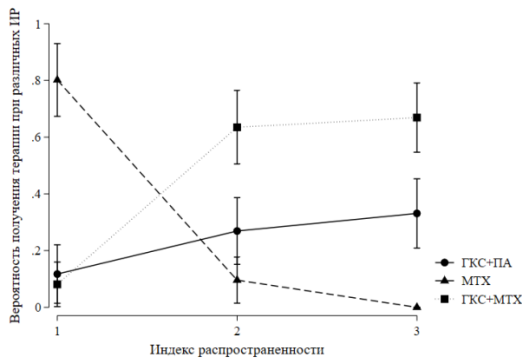


Рисунок 10 – Корреляция выбора БТ с индексом распространенности у больных с ЮОСД линейная туловище и конечности

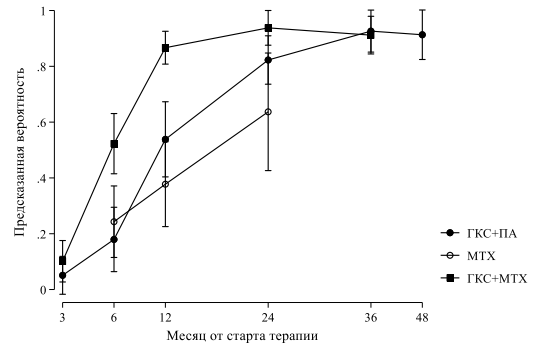


Рисунок 11 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне трех режимов БТСтарт

Проведена оценка сравнительной эффективности БТСтарт у больных ЮОСД линейная туловище и конечности с разными индексами распространенности. Пациенты на различных режимах БТСтарт сопоставимы по тяжести заболевания.

У больных ЮОСДТК с ИР 2 и 3 (124 пациента), на протяжении первых 6 месяцев лечения результаты лучше при режимах включающих ГКС, что объясняется быстрым воздействием ГКС на патологический процесс. Режим ГКС+МТХ эффективнее режима МТХ и режима ГКС+ПА. Высокая эффективность режима ГКС +МТХ сохраняется вплоть до 30 месяца лечения. Примечательно, что с 12 месяца режим ГКС и ПА уступает по эффективности другим режимам (Рисунок 12), что дополнительно подтверждается сравнением предсказанной вероятности уменьшения ИР (Рисунок 13).

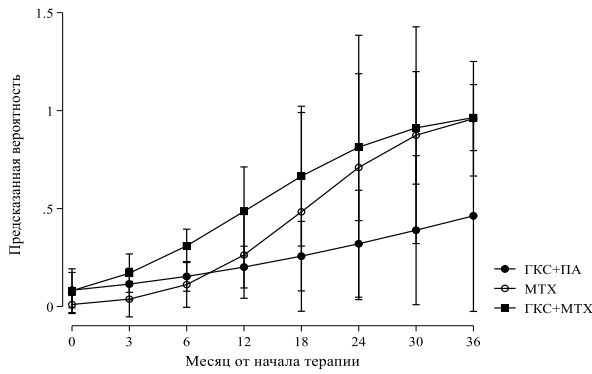


Рисунок 12 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов А у больных ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне лечения тремя режимами БТСтарт у пациентов с ИР 2 и 3

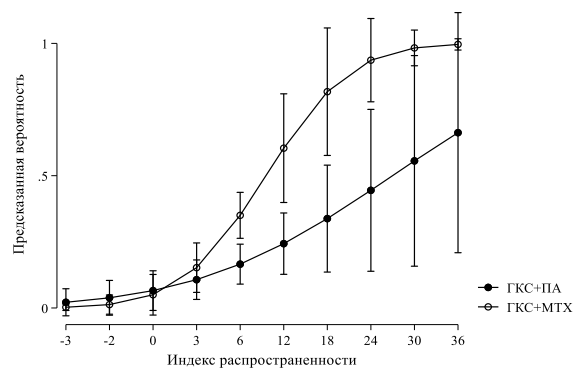
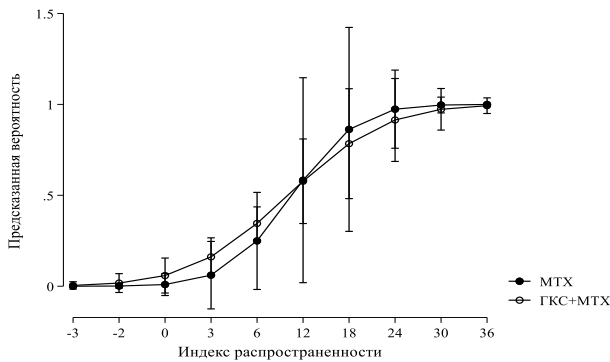
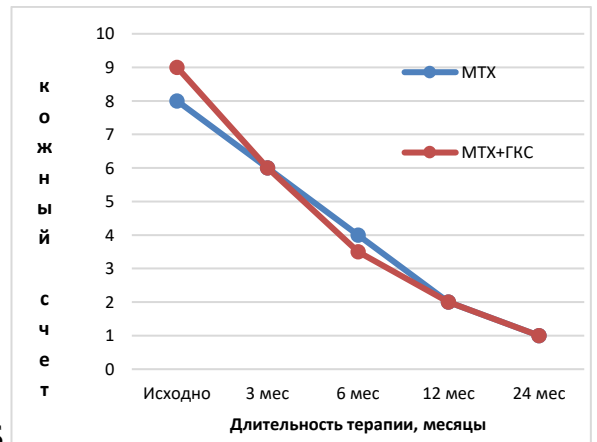


Рисунок 13 – Предсказанная вероятность уменьшения индекса распространенности на фоне лечения ГКС+ПА и ГКС+ MTX у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности ИР 2 и 3

Оценка сравнительной эффективности режимов БТСтарт у больных с ЮОСДТК ИР1(57 больных) показала отсутствие различий в эффективности режимов ГКС+MTX и MTX .по предсказанной вероятности восстановления подвижности суставов и динамике кожного счета (Рисунок 14 А, Б).



А



Б

Рисунок 14 – Вероятность восстановления подвижности суставов (А) и динамика КСу больных ЮОСДТК ИР 1 при режимах ГКС+MTX и MTX (Б)

Таким образом, больных ЮОСДТК с ИР1 целесообразно лечить без применения ГКС, монотерапией MTX, лечение больных ЮОСДТК с ИР 2 и 3 рекомендуется начинать с режима КГКС+MTX, эффект терапии развивается с 6-12 мес, когда восстанавливается подвижность суставов. Мы предлагаем оценивать степень тяжести пациента с ЮОСДЛТК с использованием ИР – простого и быстрого индекса для применения в клинической практике. Определение ИР не требует суммации многих показателей прост в практическом применении, позволяет выбрать вариант БТ: при ИР2,3- ГКС+MTX. при ИР1- MTX.

6.2. Группа ЮОСДРБ представлена 94 пациентами, среди них 76 девочек, 18 мальчиков. Пациенты группы ЮОСДРБ получали БТСтарт: 43% режим ГКС+МТХ, 37%-МТХ, 20%-ГКС+ПА, подгруппы с различными вариантами БТСтарт имели одинаковую тяжесть болезни.

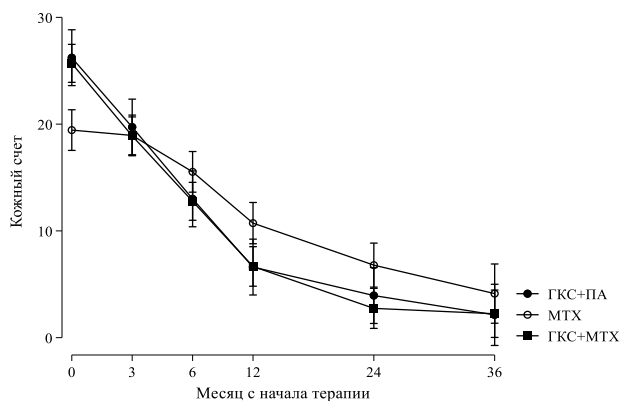


Рисунок 15 – Динамика кожного счета у больных ЮОСДРБ на 3-х режимах терапии

Установлено, что выбор режима БТСтарт при ЮОСДРБ определяется величиной КС, чем выше КС тем вероятность назначения ГКС+МТХ выше. Сравнение эффективности режимов терапии, показало, что режим ГКС+МТХ лучше других снижает КС, площадь контрольного очага и его плотность. (Рисунок 15). Назначение монотерапии МТХ даже при низком КС, менее 20 ед, приводит к меньшему и более позднему по времени снижению величины показателей кожного процесса.

Таким образом, в лечении ЮОСДРБ целесообразно применять режим ГКС+МТХ, достигнуть достоверного снижения активности болезни возможно к 12 месяцам терапии. Наиболее чувствительным критерием оценки эффективности является снижение КС.

6.3. Группа ЮОСДОБ состоит из 76 пациентов, среди них 60 девочек и 16 мальчиков. Пациенты группы ЮОСДОБ получали терапию БТСтарт двух видов - ПА(42% больных) или МТХ (57% больных). Динамика показателей кожного процесса характеризует режим МТХ, как обладающий быстрым и более интенсивным воздействием на патологический процесс по сравнению с режимом ПА, не смотря на то, что исходно КС и ИА 3 были выше в группе МТХ. Достигнуть значимого эффекта возможно к 6-12 мес терапии, при этом основными критериями эффективности лечения являются уменьшение ИС и Пл. Режим ПА снижает активность кожного процесса, но в более поздние сроки, чем МТХ, а именно через 24 и 36 месяцев терапии (Рисунок 16А, 16Б).

Таким образом, в лечении пациентов с ЮОСДОБ, торпидных к местной терапии рекомендуется использовать режим МТХ. В случае непереносимости МТХ или невозможности его применения в силу иных причин, можно использовать режим ПА.

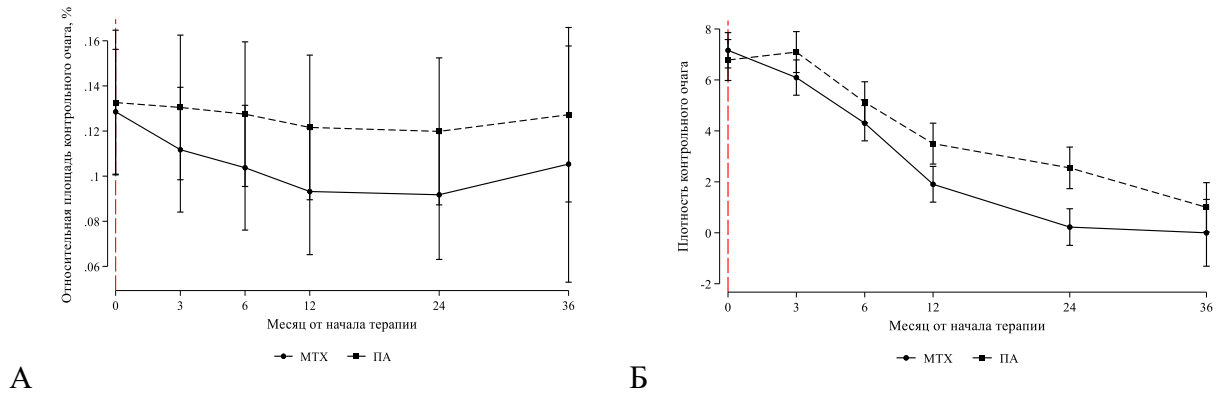


Рисунок 16 – Динамика показателя площадь (А); плотность контрольного очага у пациентов группы ЮОСДОБ получающих режим МТХ и режим ПА (Б)

6.4 Группа ЮОСДГ состоит из 97 пациентов, среди них 72 девочки и 25 мальчиков. Пациенты ЮОСДГ получали режимы БТСтарт – ГКС+МТХ(63%) или ГКС+ПА(36%), тяжесть процесса не отличалась в подгруппах БТСтарт. Сравнение эффективности двух режимов выявило преимущества режима ГКС+МТХ, в виде статистически значимого большего снижения показателей КС, индекса склероза, восстановления подвижности суставов. Динамика ИА, Пл и площади контрольного очага также лучше у режима ГКС+ МТХ, но не имеет статистически значимых отличий с режимом ГКС+ПА. Оба режима начинают работать с 1 месяца лечения, значимый эффект развивается с 12 месяца, достигая максимума к 24 месяцу. Основными критериями эффективности лечения являются уменьшение контрактур и КС.

Таким образом, в лечении пациентов с ЮОСДГ рекомендуется использовать стартовый режим ГКС+МТХ.

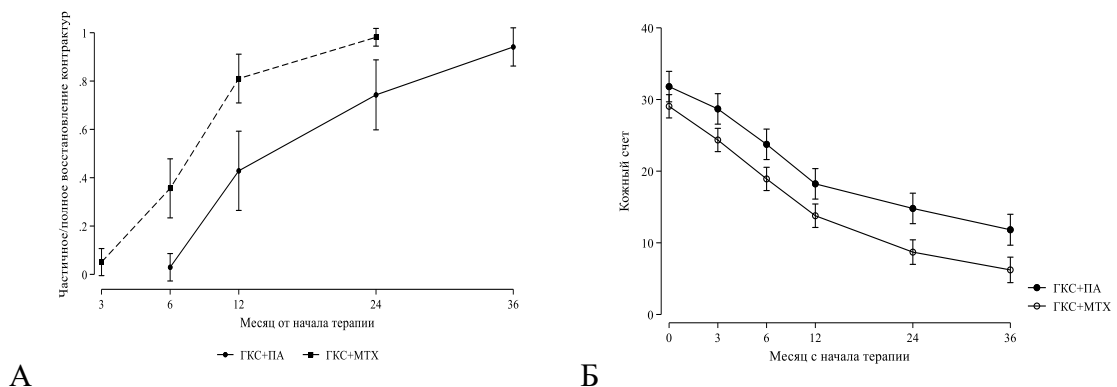


Рисунок 17 – Частичное или полное восстановление контрактур (А) Динамика кожного счета при разных режимах БТСтарт у больных с ЮОСДГ (Б)

6.5. Группа ЮЛСДЛЛ представлена 125 пациентом, среди них 74 девочки 51 мальчик. Большинство пациентов группы ЮОСДЛЛ_получали режимы ГКС+МТХ (63%) и ГКС+ПА(35%).. Установлено, что в группе ЮОСДЛЛ, чаще чем у больных с линейным

поражением туловища и конечностей встречалось поражение нервной системы и сосудистой оболочки глаза (Таблица 4), результаты терапии БТСтарт были хуже (Рисунок 18).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов групп ЮОСДЛЛ и ЮОСДТК

Характеристика	% в группа ЮОСДЛЛ(N=125)	% в группа ЮОСДТК (N=180)	P value
Поражение нервной системы	47,1	0,6	<0,001***
Головная боль	61,2	9,6	<0,001***
Поражение черепно-мозговых нервов	24,0	2,5	<0,001***
Эписиндром	28,1	0,6	<0,001***
Гемиплегическая мигрень	1,7	0,6	0,416
ОНМК	2,5	0,0	0,047**
Очаг в ткани головного при МРТ	46,3	1,9	<0,001***
Изменения на ЭЭГ	33,9	1,9	<0,001***
Поражение сосудистой оболочки глаза	8,2	0,0	<0,001***

Пациенты группы ЮОСДЛЛ сильно отличались по длительности заболевания и степени необратимых изменений лица, группа получавшая ГКС+ПА имела большую тяжесть болезни, поэтому мы выделили больных длительностью болезни до 2 лет к началу БТСтарт и сравнили эффективность режимов у них (Рисунок 18, 19), среди них оценили сравнительную эффективность 2-х режимов отдельно у пациентов с высоким Баллом Лицо (>5) (Рисунок 20).

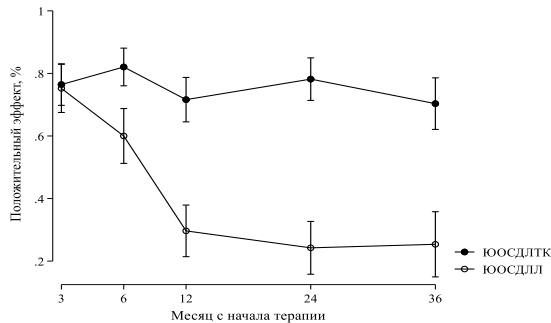


Рисунок 18 – Сравнительная эффективность режимов БТСтарт у пациентов ЮОСДЛТК и ЮОСДЛ

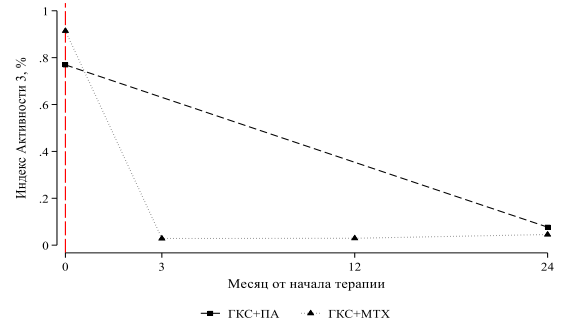


Рисунок 19 – Динамика показателя Балл Лицо пациентов на фоне БТСтарт пациентов группы ЮОСДЛЛ длительностью болезни до 2 лет

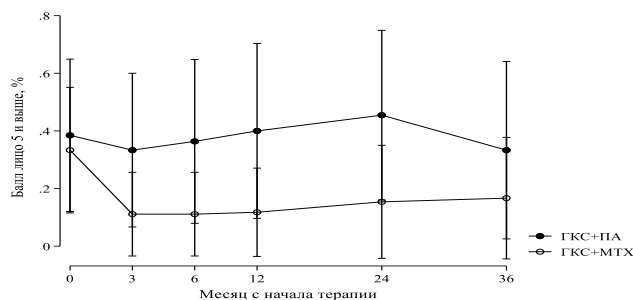


Рисунок 20 – Динамика показателя Балл Лицо пациентов на фоне БТСтарт пациентов группы ЮОСДЛЛ длительностью болезни до 2 лет и Баллом лица более 5 ед

Таким образом, в лечении больных с ЮОСДЛЛ рекомендуется применять режим БТСтарт ГКС+МТХ.

Сравнительный анализ выявляет преимущества режима ГКС+МТХ по отношению к ГКС+ПА по скорости и степени снижения активности патологического процесса. Поражение нервной системы и ПСГ отмечались преимущественно у пациентов получавших ГКС+ПА, нам не удалось сравнить эффективность влияния режимов на эти проявления болезни.

6.6. Группу составили 28 детей с ЮОСДС, среди них 25 девочек и 3 мальчика. Пациенты группы ЮОСДС получали режим ГКС+МТХ (78%), ГКС+ПА – 22%. Различий пациентов получавших режимы БТСтарт по клиническим характеристикам не выявлено.

Сравнительный анализ выявляет преимущества режима ГКС+МТХ по сравнению с ГКС+ПА по скорости и степени снижения активности патологического процесса (Рисунок 19, Рисунок 20, Рисунок 14).

Анализ эффективности режимов БТСтарт больных ЮОСДС и ЮОСДП показывает большую эффективность режима ГС+МТХ, по сравнению с ГКС+ПА по показателю КС (Рисунок 21), ИС, относительной площади контрольного очага ($p>0,05$).

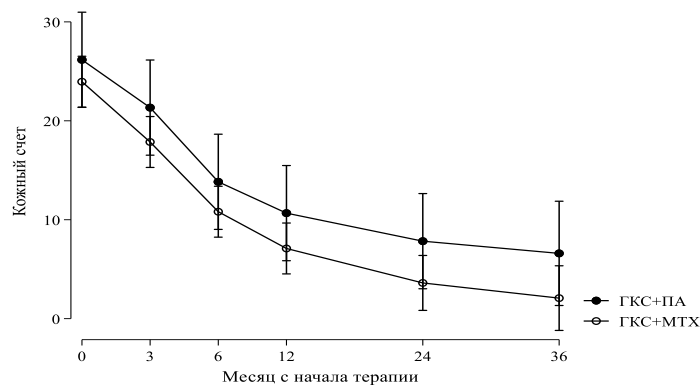


Рисунок 21 – Динамика показателя КС для разных видов терапии пациентов с ЮОСДС

Таким образом, в лечении пациентов ЮОСДС рекомендуется режим БТСтарт ГКС+МТХ, поскольку он более эффективен в сроки от 12 месяцев терапии.

7.Эффективность переключения на вторую линию БТ при ЮОСД

Среди 616 пациентов ЮОСД получавших БТСтарт у 11.1% терапия была недостаточно эффективной или неэффективной, что потребовало переключения на другой режим терапии. Чаще других переключение потребовалось пациентам с ЮОСДЛЛ- 24.6%, ЮОСДС -22.2%, ЮОСДГ-10.4%, ЮОСДЛТК – 8.9%, то есть пациентам с наиболее тяжелыми вариантами болезни. Наибольшее число переключений было у пациентов получавших ГКС+МТХ. Срок переключения в среднем составил 40,0 мес от начала терапии ($M=40\pm 20,6$; $Md 36$ (9-132)). Срок

от начала терапии до переключения был, по-видимому, был неадекватно длительным, поэтому мы попытались выявить оптимальные сроки для переключения.

Выявлено, что переключение на второй вариант БТ проводится у пациентов с сочетанием следующих признаков: длительностью болезни до лечения более 8,5 месяцев, ИР более 1,5 и при сохранении контрактур к 12 месяцу терапии. Установлено, что в срок от 6 до 12 месяцев терапии следует принимать решение об усилении терапии - переключение на вторую линию БТ у больных имеющих предикторы низкой эффективности лечения, при отсутствии положительной динамики контрактур и КС.

Поскольку пациенты ЮОСДЛЛ, значительно отличаются по характеристикам патологического процесса от пациентов ЮОСД других форм, мы оценивали вероятность необходимости переключения и эффективность переключения отдельно в группах ЮОСДЛЛ и других формах совместно.

В группе ЮОСД без группы ЮОСДЛЛ проведено 36 переключений с БТСтарт, из них 27 на режим МТХ+МФМ, 9 на режим ГИБП +МТХ/МФМ. Переключение на второй режим БТ оказалось эффективным, однако без статистически значимых различий по показателю восстановления подвижности суставов, снижению ИС в сравнении с МТХ+МФМ (Рисунок 22). Переключение на второй режим БТ рекомендуется проводить в период с 6-12 месяца БТСтарт. Возможно применение обоих режимов второй линии БТ, поскольку их эффективность одинаковая.

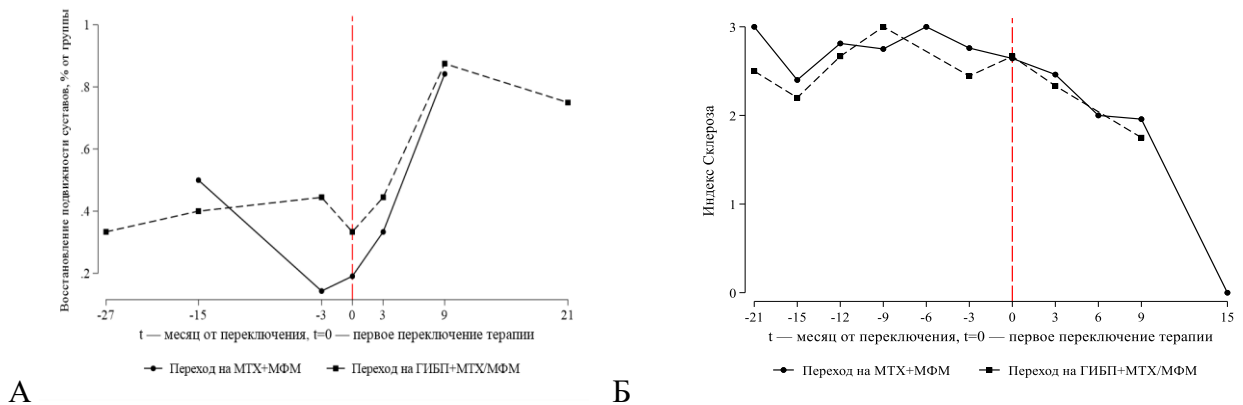


Рисунок 22 – Динамика восстановления и Индекса склероза (А); в группе ЮОСД без ЮОСДЛЛ после переключения на МТХ+МФМ и на ГИБП + МТХ/МФМ (Б)

Переключение в группе ЮОСДЛЛ (N=125) проведено 30 пациентов (24,6%), среднем в группе через 42,6 мес от начала терапии ($M \pm 23,0$; $Md = 36$ (9;132)). Методом мэтчинга, установлено, что переключение на второй режим БТ в случае низкой эффективности БТСтарт у пациентов ЮОСДЛЛ следует проводить в сроки от 3 до 6 месяца лечения БТСтарт, раньше чем при других формах ЮОСД. Переключение на ГИБП+МТХ/МФМ дает снижение активности

процесса уже к 3 месяцам лечения ,включая уменьшение КС, ИА , ИС, Балл лицо- раньше чем при режиме ГИБП +МТХ\МФМ.



Рисунок 23 – Динамика Индекса Активности и показателя балл лицо (А); после переключения переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ (Б)

Анализ эффективности переключение на второй режим БТ у пациентов с низкой эффективностью БТ Старт у 66 больных показал, переключение на режим МТХ+МФМ оказалось более эффективным у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей, включая гемитип, менее эффективным у пациентом ЮОСДЛЛ (Таблица 5).

Таблица 5 – Эффективность переключения на второй режим БТ на момент времени t от переключения, %

Группа	Хороший эффект (% от группы) переключения на МТХ +МФМ-месяц лечения				Хороший эффект (% от группы N) переключения на ГИБП +МТХ/МФМ месяц лечения			
	3	6	12	24	3	6	12	24
ЮОСД ЛТК	56	67	100	75	60	80	80	67
ЮОСД ЛЛ	0	55	60	67	44	82	71	63
ЮОСД РБ	67	67	100	100	NA	NA	NA	NA
ЮОСД Г	25	75	75	44	0%	50%	100	100%
ЮОСД С	NA	60	75	50	100	100	100	NA
Итого	24	64	79	58	46	80	77	66

Таким образом, пациентам с ЮОСДТК, ЮОСДГ с линейной ЮОСДРБ в случае низкой эффективности режимов БТСтарт переключение на второй режим БТ необходимо проводить в период с 6-12 месяца БТСтарт. Возможно применение обоих режимов второй линии БТ(МТХ +МФМ и ГИБП +МТХ/МФМ),поскольку их эффективность одинаковая. У пациентов ЮОСДЛЛ переключение следует проводить раньше, с 3-6 месяц БТСтарт и использовать режим ГИБП +МТХ/МФМ, как более эффективный.

8. Продолжительность базисной терапии при ЮОСД. Рецидивы заболевания у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией на фоне лечения. Безлекарственная ремиссия

Средняя продолжительность режимов базисной терапии при ЮОСД в основной группе составила – 36 мес. Наибольшая длительность БТСтарт оказалась при ЮОСД гемитип поражения туловища (47 мес), наименьшая (30 мес) при ЮОСД очаговой бляшечной формы, что можно объяснить различием в площади поражения и тяжести внекожных проявлений. Длительность применения оказалась самой большой у режима ГКС+ПА (41.3 мес) и ГКС+МТХ (39.06 мес), различия с режимами короткой продолжительности статистически значимы. Это обусловлено более тяжелым исходно вариантом течения болезни, при котором назначался режим с ГКС.

Общее число рецидивов заболевания при ЮОСД составило 65 – 10,5 % от общего числа пациентов (N=616), первые 2 рецидива отмечены через 12 месяцев лечения, далее большее число рецидивов отмечено в 24 мес (2,6%) и 36 месяцев (3,6%). Средний срок развития рецидивов составил-23 месяца (Рисунок 24).

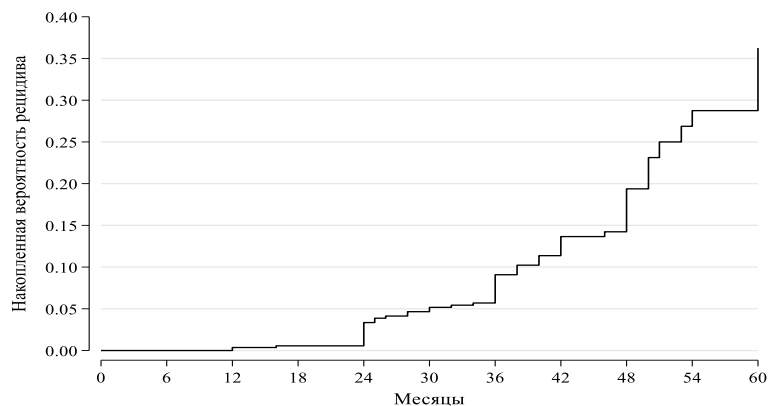


Рисунок 24 – Кривая Каплана Майера по накопленной вероятности рецидива у больных ЮОСД на фоне лечения

Летальных исходов группе пациентов с ЮОСД не было. Средняя продолжительность безлекарственной ремиссии составила 20,87 мес (SD=14,31), а медиана (Q1–Q3) -12 (12–24) мес. 55,5% пациентов достигают безлекарственной ремиссии длительностью более 12 месяцев.

9. Сравнение характера и эффективности терапии в архивной и основной группах ЮОСД

Нами оценен характер терапии проводимой у больных архивной и основной групп с ЮОСД. (Рисунок 25). Лишь 4,7% от архивной группы получали ГКС курсом –от 1 недели до 2 месяцев, ПА получали 2,9% больных. Таким образом, с современных позиций БТ получали лишь 7,6 % от группы. Все пациенты основной группы получали БТ старт, преимущественно-комбинацию ГКС с ПА или МТХ (69,3%), остальные получали монотерапию МТХ или ПА.

Установлено, что в архивной группе ЮОСД лечение не приводило к уменьшению КС и ИС, в противоположность основной группе ЮОСД, получавшей современные режимы БТ.

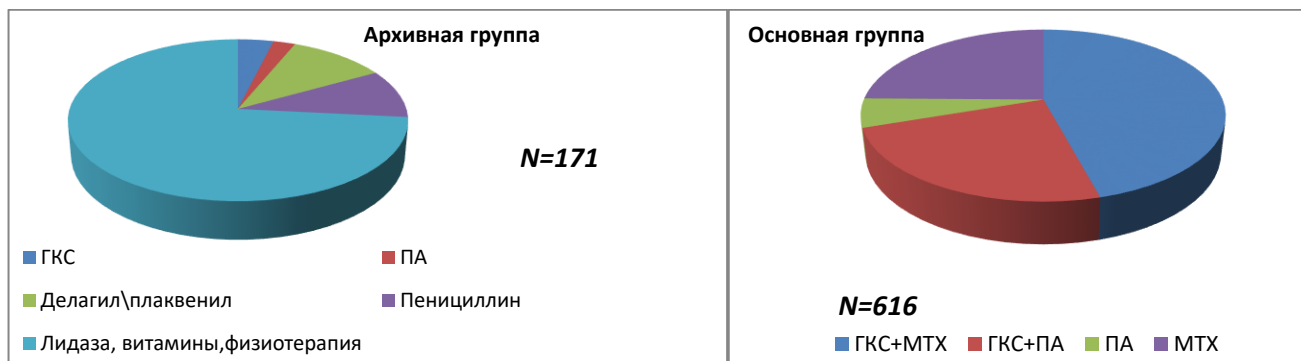


Рисунок 25 – Виды лечения в архивной и основной группе больных ЮОСД

10. Ювенильная системная склеродермия :клинико-демографические характеристики в основной и контрольной группе; эффективность режимов БТ

Группу ЮССД составили 78 пациентов. Клиническая характеристика и основные возрастно-половые характеристики двух групп совпадают (Таблица 6). В обеих группах преобладали девочки, чаще встречалось поражение ЖКТ, синдром Рейно, ИПЛ. В архивной группе чаще, чем в основной встречался лимитированный вариант болезни; поражение сердца, ЛАГ. Длительность болезни до постановки диагноза, осложнение в виде стриктуры пищевода, выявление АЦА было выше в группе ЮОСДЛ. Поражение сердца в обеих группах были представлены панкардитом и нарушениями ритма и проводимости. При этом поражение ЖКТ, ИПЛ, сухой синдром встречалось чаще в основной группе, видимо за счет использования современных инструментальных методов диагностики, а не истинного частоты висцеритов. Индекс тяжести болезни был достоверно выше в архивной группе, что по нашему мнению отражает низкое использование БТ в этой группе.

Таким образом, мы не установили естественного патоморфоза ЮССД в 2000х годах по сравнению с 1960-1980 годами. Возможно, имеет место лечебный патоморфоз, проявляющийся в уменьшении индекса тяжести болезни, редком увеличении числа висцеритов, как результат активной терапевтической тактики.

Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов ЮССД основной и архивных групп

Параметр	ССД Основная группа N;Me	ССД Архивная группа N;Me	p
Число пациентов	40	38	
Пол м\д	4/36 (1;9)	6/32 (1;5,3)	0,446
Возраст дебюта болезни(годы)*	9 (6,3;10)	6 (3,0;8,0)	0,001
Возраст наблюдения в клинике	11 (9;13)	10 (4,8;14)	0,245
Длит болезни до постановки диагноза (мес)*	14 (5,2;24)	7 (3,7;12,5)	0,009

Продолжение Таблицы 6

Вариант болезни*	33 (82,5)	19 (50%)	0,002
- диффузное поражение кожи	7 (17,5)	19 (50)	0,002
- лимитированный вариант			
Индурация кожи	40 (100)	38 (100)	-
Контрактуры суставов	40 (100)	36 (94,7)	0,142
Синдром Рейно	35 (87,5)	33 (80,8)	0,934
Поражение ЖКТ**	33 (82,5)	24 (63,2)	0,054
Интерстициальное поражение легких	14 (35)	11 (28,9)	0,800
Легочная артериальная гипертензия	0	2 (5,3)	-
Поражение сердца*	6 (15)	20 (51)	0,001
Поражение почек	1 (2,5)	1 (2,6)	0,972
Сухой синдром	12 (30)	2 (5)	0,057
Индекс тяжести болезни*	13,5 (10;18)	20 (16;22)	0,001
Присоединение поражения новых органов*	2 (5)	8 (21)	0,034

Примечание: *Различие статистически значимо $p < 0,05$; ** тенденция достоверности различий.

38% архивной группы получали ГКС перорально в дозах от 0.3 до 1 мг\кг коротким курсом, многие лечились только делагиллом или ПА, курсом 3 месяца. Режим ГКС и ПА получали 8% архивной группы. В основной группе все получали современную БТ, что привело к снижению индекса тяжести у больных основной группы (Рисунок 26).

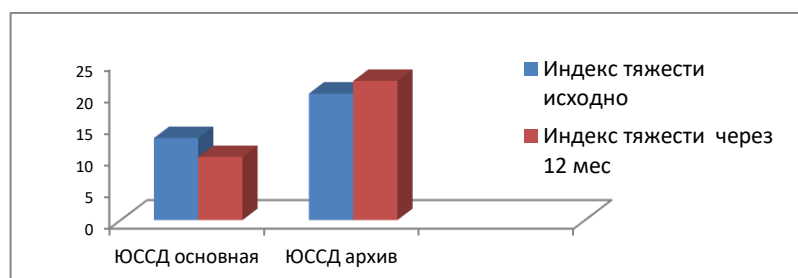


Рисунок 26 – Динамика Индекса тяжести ЮССД у пациентов архивной и основной групп

Оба режима стартовой БТ были эффективным, с незначительным преимуществом режима ГКС+МТХ/МФМ/ПТ ЦФ, без статистической значимости, кроме ИПЛ и поражения суставов при которых режим ГКС+МТХ\МФМ/ПТ ЦФ оказался статистически значимо эффективнее. (Рисунок 27, 28).

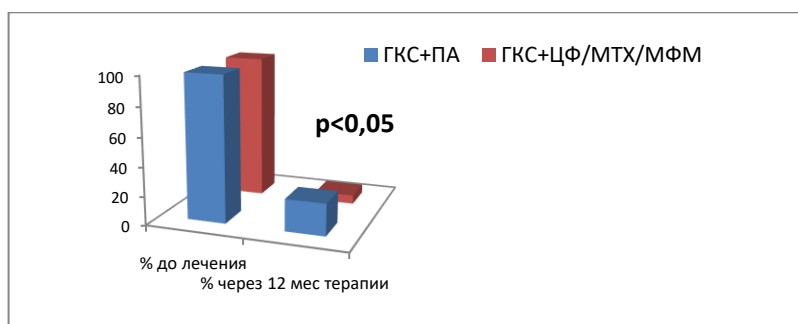


Рисунок 27 – Частота поражения суставов у больных ЮССД до лечения и через 12 месяцев при двух режимах БТ

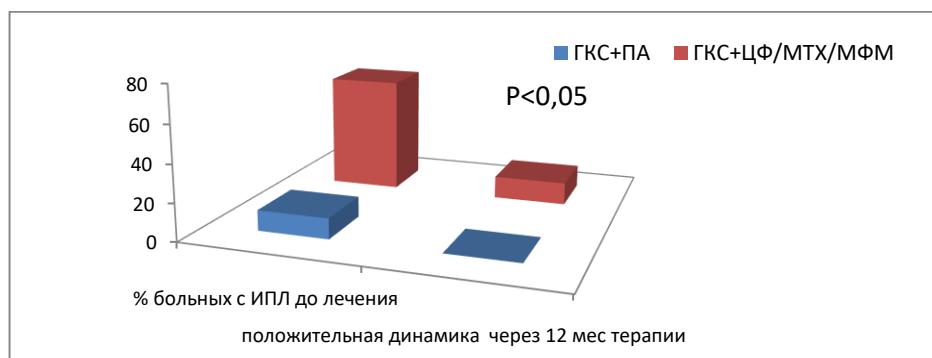


Рисунок 28 – Частота интерстициального поражения легких по данным КТ ОГК до лечения и через 12 месяцев терапии при двух режимах БТ у пациентов ЮССД

Из 40 больных ЮССД основной группы 11 пациентов (27,55%) переключались на второй режим БТ : ГКС+ МФМ +РТ. Переключения на режим с ГИБП проводились в сроки от 6 до 48 месяцев. У всех 11 больных, после переключения отмечена положительная динамика главным образом она проявлялась стабилизацией или уменьшением проявлений ИПЛ (по данным КТ). Что нашло отражение в снижении индекса тяжести ЮССД. Моделирование оценки вероятности переключения на другую терапию выявило, что переключение показано проводить при поражении легких и Индексе тяжести ЮССД более 15 баллов.

11. Летальные исходы в основной группе больных с ЮССД

Выживаемость оценена в группе из 40 человек, продолжительность наблюдения варьировала от 24 до 130 месяцев, медианное время наблюдения составило 54 месяца. За время наблюдения зарегистрировано 3 случая смерти, все у девочек, с диффузной формой поражения кожи. Два летальных исхода развились через 72 месяца от дебюта болезни, один – через 144 мес. У всех умерших пациентов отмечалось поражение легких, сердца, ЖКТ, тяжелые расстройства периферического кровотока. Причиной смерти явилось полиорганная недостаточность вследствие диффузного пневмосклероза, и кардиосклероза. Ни в одном из случаев не были использованы ГИБП в терапии.

12. Переносимость базисной иммуноподавляющей терапии

Плохая переносимость режимов БТ отмечена у 57 больных (8,7 %) из 656 детей с ЮОСД и ЮССД основной группы. Из них в 30 % случаев требовалась отмена препаратов. Частота нежелательных лекарственных реакций была наибольшей при режиме ГИБП + МТХ\МФМ (у 12,5% пациентов), против 3-10% при остальных режимах. (Рисунок 29). Сравнение с режимами ПА, ГКС+ПА, МТХ режим ГИБП+ МТХ\МФМ переносимость последнего была статистически значимо хуже ($p < 0.05$). Различия по переносимости ГИБП+МТХ\МФМ и ГКС+МТХ и МТХ+МФМ различия незначимы ($p > 0.2$). В структуре нежелательных лекарственных реакций доминировали изменения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, нарушения функции печени) и

частые ОРВИ. Развитие лейко, нейтропении и гипогаммаглобулиемии отмечались при режиме с ГИБП, часто требовали отмены ГИБП, в то время как расстройства со стороны ЖКТ успешно купировались симптоматической терапией.

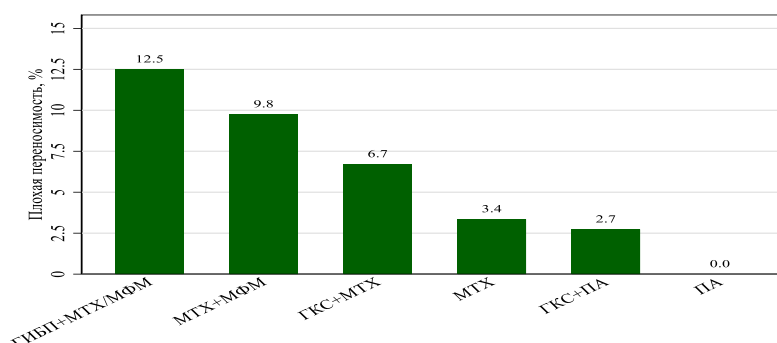


Рисунок 29 – Частота нежелательных лекарственных реакции при различных режимах базисной терапии

ВЫВОДЫ

1. Структура ювенильной склеродермии в практике детского ревматолога представлена ювенильной системной и ювенильной ограниченной склеродермией, которая составляет 92,7% всех случаев, соотношение ЮССД /ЮОСД составило 1: 10. Девочки чаще в 3 раза болеют ЮОСД и в 6,8 раз ЮССД чем мальчики. Манифестация ЮОСД происходит в среднем раньше (в 7,5 лет), чем ЮССД (в 8,33 года) ($\chi^2 = 45,8$, $p < 0,001$).

2. ЮОСД у 62 % пациентов представлена линейными формами (туловище и конечности, лицо, гемитип поражения) ([61,7%;68,9%] 95% ДИ), на долю бляшечных форм (очаговая и распространенная) приходится лишь 29 % пациентов ([26,8%;33,8%] 95% ДИ), (p -value $< 0,001$). У 16,5 % больных с ЮОСД имеется гемитип поражения туловища и конечностей. Установлено, что внекожные проявления ювенильной ограниченной склеродермии встречаются у 55% больных, среди них : поражение суставов в виде ограничения подвижности у 44,5% больных, преимущественно при линейных формах болезни; поражение нервной системы у 47% больных , сосудистой оболочки глаза у 8,2 % при линейной склеродермии лица по гемитипу

3. Аутоантитела и маркеры фиброза выявляются при обеих формах ювенильной склеродермии (у 81.5% детей с ССД и 45% больных ЮОСД) , что отражает общность патогенетических механизмов их развития и обуславливает применение базисной иммуноподавляющей терапии. Частота обнаружения большинства аутоантител при ЮССД выше, чем при ЮОСД и составляет соответственно для антинуклеарного фактора 76,7% против 58,6%; криоглобулинов 83,3% - 51,3%; антитопоизомеразных антител 31% -

11,5%; антицентромерных антител 10,7% -2,7%; антител к рибонуклеопротеиду -70 29,6%-4,4%. Уровень антител к коллагенам I и IV оказался выше у больных ЮОСД, чем у больных ЮССД.

Антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, криоглобулины достоверно чаще повышены у больных ЮОСД с поражением суставов, чем у больных без поражения суставов (73% против 51%, 40% против 18%, 70% против 42%; p-value =0,005, 0,002, 0,004) соответственно.

4. Выявлена достоверная ассоциация *SNP MMP 9(rs3918242)* – аллеля СТ с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля (p=0,022). Среди пациентов с ЮССД генотип GG гена *NOS3* встречался гораздо чаще (73,9%) по сравнению с группой здоровых детей (52,1%, p=0,065), что позволяет предположить, что люди обладающие генотипом GG (rs1799983) с генетической точки зрения предрасположены к развитию ЮССД.

5. Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу имеет значительные отличия от других форм : дебютирует в среднем в 6,5 лет, что значительно раньше, чем бляшечные формы болезни ($\chi^2 = 135,7$, p = 0,000), характеризуется высоким процентом заболевших мальчиков (38%). Данная форма болезни отличается развитием деформирующих поражений мягких тканей (у 63,6%) и костей лица (у 40% больных), поражением нервной системы у 47% (в том числе -структурная эпилепсия у 28% , очаговые изменения при МРТ в ткани головного мозга у 46,3%), сосудистой оболочки глаза у 8,2% больных (в форме иридоциклита, хориоретинита, редко в сочетании с нейропатией зрительного нерва), а также наличием антинуклеарных антител у 63% больных, ассоциацией с полиморфизмом генотипа СТ гена *MMP 9* по полиморфному локусу (rs3918242) и относительной торпидностью к базисной терапии по сравнению с другими линейными формами ювенильной ограниченной склеродермии.

Больные с ювенильной линейной склеродермией лица по гемитипу при наличии поражения нервной системы и сосудистой оболочки глаз могут быть расценены, как пациенты с системной формой склеродермии.

6. ЮССД с диффузным кожи встречается чаще (у 80%), чем с ЮССД лимитированным поражением. Индуративно-фиброзное поражение кожи и контрактуры суставов выявлены у 100% пациентов, синдром Рейно у 87%, дигитальные некрозы у 47,5%, кальциноз мягких тканей у 37,5%. Доминирующим (у 80% больных) висцеральным поражением явилось поражение желудочно кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии у 70%, эрозий и язв у 50%, стриктуры у 20% больных. Поражение легких в виде интерстициального пульмонита установлено у 37,5%, сердца у 15%, почек у 2,5% больных. 5

летняя выживаемость больных ЮССД в основной группе составила 100%, 10 летняя выживаемость составила 71,4%.

7. При сравнительном анализе демографических характеристик и проявлений болезни у пациентов ювенильной склеродермией госпитализированных в клинику в период с 1958-1980 гг. (архивная группа) и с 2010 - 2024гг. не установлено статистически значимых отличий по полу, возрасту дебюта, структуре форм и клинических проявлений болезни, что отражает отсутствие патоморфоза заболевания в указанный временной период. Выявлен лекарственный патоморфоз ювенильной склеродермии в период 1958-1980 гг. по 2010 - 2024гг, в виде большей тяжести течения болезни у пациентов архивной группы, как результат низкой частоты использования у них иммунодепрессивной терапии (у 38% больных) .

8. Сравнение результатов терапии больных ЮОСД в архивной и основной группах показало, что базисная терапия с применением иммуноподавляющих препаратов (ГКС, МТХ, МФМ, ГИБП) останавливают прогрессирование заболевания, уменьшают фиброзно-склеротические изменения тканей. Выявлена хорошая переносимость иммуноподавляющих препаратов у 91% больных.

9. Оценка сравнительной эффективности трех режимов базисной терапии (ГКС+ пеницилламин(ПА), ГКС+ метотрексат(МТХ), монотерапия МТХ) лечения больных с ограниченной склеродермией линейной формы с поражением конечностей и туловища с ИР2 и ИР3 установила большую эффективность режима ГКС+ метотрексат, который приводит к восстановлению подвижности суставов через 12 месяцев лечения у 50 % больных, против 25% и 22% при других режимах базисной терапии.

Режимы базисной терапии ГКС+ МТХ и монотерапия МТХ статистически значимо не отличаются по эффективности в лечении пациентов ограниченной склеродермией линейной формы с поражением конечностей и туловища с ИР 1 по снижению кожного счета и восстановлению подвижности суставов.

Выявлено, что у больных ограниченной склеродермией по гемитипу тпоражения туловища и конечностей при лечении режимом ГКС+МТХ, статистически значимо чаще, чем при лечении ГКС+ПА происходит восстановление подвижности суставов: с 6 месяца у 38% против 0, с 12 месяца лечения у 80% против 40%, а также снижение кожного счета и индекса склероза.

Установлено, что у больных ограниченной склеродермией распространенной бляшечной формы режим ГКС+МТХ , обладает большей эффективностью, поскольку приводит к снижению величины кожного счета до 13 ед через 3 месяца терапии, до 9,5 единиц через 6 месяцев, в противоположность режиму ГКС + ПА – до 15.5 единиц и 12 единиц соответственно ($p < 0,05$).

Выявлено, что у больных ограниченной склеродермией очаговой бляшечной формы режим МТХ приводит к снижению индекса склероза через 6 месяцев лечения до 2 единиц, через 12 до 1.4 единиц, в противоположность режиму ПА, который снижает индекс склероза до 2.5 и 2 ед соответственно ($p < 0,05$).

Режим ГКС +МТХ, у больных ограниченной склеродермией смешанной формы приводит к более выраженному снижению величины кожного счета и индекса склероза, чем режим ГКС+ПА, общая эффективность терапии к 12 месяцу режима ГКС+МТХ хороший эффект у 95% больных, против 50% при режиме ГКС+ПА.

10. Установлено, что восстановление подвижности суставов у больных ЮОСД происходит не ранее 6 месяца лечения различными режимами стартовой БТ, поэтому именно в период с 6 по 12 месяц терапии целесообразно проводить оценку эффективности лечения, у больных с поражением суставов.

Достоверное снижение кожного счета при ЮОСД бляшечных форм происходит с 3 по 6 месяц лечения, что является диапазоном времени в который следует провести оценку эффективности лечения.

Недостаточная эффективность режима стартовой базисной терапии, выявляется у 10% больных ЮОСД. Переключение на режим второй линии терапии - при ЮОСДТК, ЮОСДГ, ЮОСД бляшечных форм МТХ+МФМ или МТХ\МФМ + ГИБП приводит к хорошему эффекту лечения через 6 мес у 68% и 9 месяцев у 80 % пациентов.

11. Стартовый режим базисной терапии ГКС+МТХ в лечении больных ЮОСД с гемитипом поражения лица оказался недостаточно эффективен у 24,5%. У больных ЮОСД с гемитипом поражения лица переключение на вторую линию терапии - режим МТХ +МФМ приводит к снижению активности болезни у 20 %, в то время как режим ГИБП + МТХ/МФМ – снижает активность болезни у 90 % пациентов.

12. Больных с ЮОСД без поражения легких рекомендуется лечить с использованием режима ГКС+МТХ, в случае ИПЛ рекомендуется использовать режим ГКС+МФМ или ГКС+ПТ ЦФ. Недостаточная эффективность стартового режима у больных с ИПЛ в течение 6-12 месяцев является показанием к подключению Ритуксимаба.

13. Режимы базисной терапии с применением пенициллина обладают меньшей эффективностью по отношению к МТХ, МФМ и ПТ ЦФ, в виду чего их широкое применение нецелесообразно в настоящее время.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Восстановление подвижности суставов у больных ЮОСД появляется с 6-12 месяц лечения различными режимами стартовой БТ, именно в этот период рекомендуется проводить

оценку эффективности лечения с целью переключения на второй режим БТ при недостаточной эффективности стартовой терапии.

2. Больным с ЮОСД линейной формы с поражением туловища и конечностей предлагается определять так называемый *Индекс распространенности поражения конечности*, с целью выбора режима стартовой базисной терапии. Индекс распространенности 1- поражение одного локуса конечности (стопа, голень, бедро или кисть, предплечье, плечо), включая близрасположенный сустав; Индекс распространенности 2- поражение двух локусов конечности; Индекс распространенности 3- поражение двух локусов конечности (Рисунок 30).

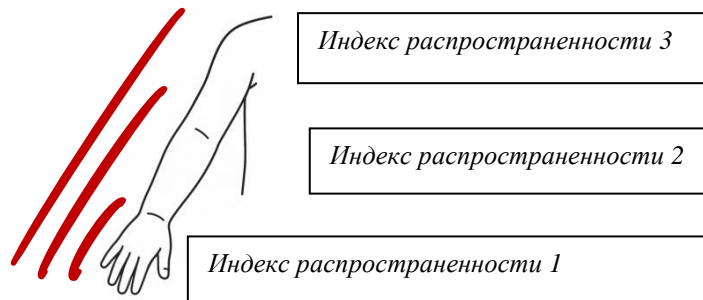


Рисунок 30 – Определение индекса распространенности поражения конечности

3. Рекомендуются следующие режимы стартовой базисной терапии при вариантах ЮОСД.

1) Больным с ЮОСДТК с ИР2 и ИР3 рекомендуется проводить лечение с применением режима ГКС (через рот в дозе 0.5 мг\на кг.массы 6-8 недель, далее со снижением и полной отменой к 12 мес лечения) + МТХ (15 мг.м.кв.в неделю), средняя длительность лечения составляет 24 месяца.

2) Больным с ЮОСДТК с ИР 1 рекомендуется монотерапия МТХ (15 мг.м.кв.в неделю), средняя длительность лечения составляет 24 месяца.

3) Больным с ЮОСДГ , ЮОСДС, ЮОСДРБ, ЮОСДЛЛ рекомендуется в качестве стартовой базисной терапии использовать режим ГКС+ МТХ(ГКС через рот в дозе 0.5 мг\на кг.массы 6-8 недель, далее со снижением и полной отменой к 12 мес лечения, МТХ 15 мг.м.кв.в неделю), длительность лечения при ЮОСДГ , ЮОСДС, ЮОСДЛЛ составляет 24- 36 месяце, при ЮОСДРБ 12-24 месяца.

4) Больным с ЮОСДОБ, торпидным к местной терапии, рекомендуется применять МТХ (15 мг.м.кв в неделю), длительность терапии 6-18 месяцев. В случае невозможности применения МТХ рекомендуется использовать лечение пеницилламином (8мг\кг массы), длительность терапии 24-36 мес.

4. Оценку эффективности проводимой стартовой базисной терапии при ЮОСДТК, ЮОСДГ, ЮОСДС , ЮОСД бляшечных формах рекомендуется проводить в срок от 6 - 12

месяцев с начала терапии, ориентируясь в первую очередь на восстановление объема движений в суставах при линейных формах и уменьшение кожного счета при бляшечных формах.

При недостаточной эффективности стартового режима БТ рекомендовано в срок 6-12 мес от начала терапии рекомендовано переключение на режим МТХ+ МФМ (15 мг.м.кв в неделю+ МФМ 600 мг.м.кв. х 2р\сутки) или МТХ/МФМ (15 мг.м.кв в неделю\ 600 мг.м.кв. х 2р\сутки) + ГИБП (Тоцилизумаб 8 мг\кг 1 раз 4 недели или Ритуксимаб), длительностью 12-24 месяца.

5. Оценку эффективности проводимой стартовой базисной терапии при ЮОСДЛЛ необходимо провести через 3-6 месяца от начала лечения, ориентируясь на уменьшение активности в каждом очаге, степень поражения подлежащих тканей, наличия поражения нервной системы, сосудистой оболочки глаз, иммунологической активности болезни. В случае недостаточной эффективности в срок 3-6 месяцев рекомендуется подключение к цитостатику ГИБП (Тоцилизумаб 8 мг\кг 1 раз 4 недели или Ритуксимаб дозе 500 мг\м.кв. внутривенно дважды , с интервалом в 2 недели; курс повторяли через 6 месяцев длительность 1-2 года

6. Базисную терапию ЮОСД без поражения легких следует проводить с использованием ГКС в дозе 0.5-1 мг\кг сут и МТХ 15 мг.м.кв в неделю .Больным ЮОСД с ИПЛ рекомендована терапия ГКС в дозе 0.5-1 мг\кг сут и циклофосфамидом в виде пульс терапии в дозе 0,5-0,75 мг\ м2 или 500-1000мг\ м2 ежемесячно 6-12 месяцев или микофенолатом мофетилом в дозе 600 мг на м.кв. 2 р\сутки . В случае при недостаточной эффективности терапии при интерстициальном легочном пульмоните при оценке через 3- 6- 12 месяцев показано подключение Ритуксимаба в дозе 500 мг\м.кв. внутривенно дважды , с интервалом в 2 недели; курс повторяли через 6 месяцев длительность 1-2 года.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Osminina, M. K.** Autoantibodies to beta adrenoreceptors in patients with juvenile scleroderms / M. K. Osminina, A. G. Tonevitsky, G. A. Lyskina // Abstracts EULAR 2004. – Annals Rheum Diseases. – 2004. – Vol. 63. – Suppl. 1. – P. 140.

2. **Osminina, M. K.** Autoantibodies to collagen in juvenile scleroderma / M. K. Osminina, N. S. Podchernyaeva. – Текст: непосредственный // Proceedings of XI European Paediatric Rheumatology Congress. – Kosice, Slovakia, 12–14 September 2004. – Clinical and experimental Rheumatology. – 2004.– Vol. 22. – № 4. – P. 420.

3. Central nervous system manifestations in «en coup de sabre» scleroderma and progressive facial hemiatrophy / **M. K. Osminina**, E. M. Perepelova, G. M. Rabieva, G. A. Lyskina, O. V. Vorobieva. – Текст: непосредственный // Proceedings of XI European Paediatric

Rheumatology Congress. – Kosice, Slovakia, 12–14 September 2004. – Clinical and experimental Rheumatology. – 2004. – Vol. 22. – № 4. – P. 527.

4. Увеит у ребенка с системной склеродермией / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, З. А. Силаева, Г. М. Рабиева // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2. – С. 76–78.

5. **Осминина, М. К.** Базисная терапия ювенильной склеродермии / М. К. Осминина, Н. А. Геппе, Г. М. Рабиева // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2. – С. 65–68.

6. **Осминина, М. К.** Опыт использования метотрексата в лечении ребенка с очаговой склеродермией / М. К. Осминина, Г. А. Лыскина, О. В. Батырева // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 5. – С. 132–133.

7. Симонова, М. С. Поражение глаз у детей с системной склеродермией / М. С. Симонова, **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 6. – С. 106–108.

8. **Патент на изобретение № 2 331 361 С1**, Российская Федерация, МПК А61В 5/107 (2006.01); А61В 5/103 (2006.01). Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии / **Осминина М. К.**, Геппе Н. А., Тугаринова Г. В.; патентообладатель: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию – 2007112820/14, заявл. 06.04.2007, **опубл. 20.08.2008, Бюл. №23.**

9. **Osminina, M. K.** Efficacy and safety of methotrexate treatment of juvenile localized scleroderma / М. К. Osminina, N. A. Geppe, G. V. Tugarinova. – Текст: непосредственный // Proceedengs of the 15th Paediatric Rheumatology European Congress. – London. – 14–17 September 2008. – Pediatric Rheumatology. – 2008. – Vol. 6. –Suppl. 1. – P. 94.

10. Эффективность метотрексата в лечении ограниченной склеродермии у детей / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, Г. М. Рабиева, Г. В. Тугаринова // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3. – № 4. – С. 9-14.

11. Дифференциальный диагноз при ювенильной склеродермии / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняева, Г. М. Рабиева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. – С. 101–104.

12. Д-пеницилламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии / **М. К. Осминина**, Г. А. Лыскина, Е. П. Аммосова, Г. В. Тугаринова // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского – 2008. – Т. 87. –№ 4. – С. 97-102.

13. Системная склеродермия: современные аспекты проблемы / А. Б. Малахов, В. Г. Давтян, Н. А. Геппе, **М. К. Осминина** // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 62-68.

14. Ультразвуковое дермасканирование – неинвазивный метод оценки структурных изменений кожи при ювенильной склеродермии / К. Л. Варданян, **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, С. Б. Ткаченко // Клиническая и экспериментальная дерматокосметология. – 2009. – № 6. – С. 34–37.

15. **Осминина, М. К.** Ювенильная системная склеродермия // Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству ; под редакцией академика РАМН А. А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – Глава 28. – С. 600-613. – ISBN 978-5-9704-1086-8. – Текст : непосредственный.

16. Склеродермия у детей: пособие для врачей, пациентов, их родителей и членов семьи / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, Г. А. Лыскина, Н. С. Подчерняева, Г. М. Рабиева. – Москва: ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, 2009. – 76 с. – Текст : непосредственный.

17. Plaque morphea in children – penicillamine or methotrexate? / **M. Osminina**, N. Geppe, Y. Kostina, G. Rabieva // Book of abstracts of 10th International congress of dermatology. – Prague, May 20–24, 2009. – P. 1196.

18. Ультразвуковое исследование кожи у детей при ювенильной склеродермии // К. Л. Варданян, Н. А. Геппе, **М. К. Осминина**, С. Б. Ткаченко // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 19–22.

19. Монотерапия метотрексатом – вариант базисной терапии при ювенильной ограниченной склеродермии / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, Г. А. Лыскина, Ю. О. Костина // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 5. – С. 112–118.

20. Особенности распределения генотипов и аллелей эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3 G894T) при склеродермии у детей / С. В. Макаров, **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, В. Е. Третьяков // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9. – № 12. – С. 25–31.

21. **Осминина, М. К.** Ювенильная склеродермия : Руководство по детской ревматологии / М. К. Осминина; под редакцией Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной / Глава 12. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 394-431.– ISBN 978-5-9704-1588-7. – Текст : непосредственный.

22. Ювенильная склеродермия: учебное пособие для педиатров, врачей общей практики, ревматологов, студентов, интернов, клинических ординаторов, пациентов со склеродермией, их родителей и членов семей / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, Г. А. Лыскина, Н. С. Подчерняева, Г. М. Рабиева. – Москва : АдамантЪ, 2011. – 80 с. – ISBN 978-86103-115-8. – Текст : непосредственный.

23. **Осминина, М. К.** Ювенильная системная склеродермия // Педиатрия : национальное руководство / Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству ; под

редакцией академика РАН и РАМН А. А. Баранова. - Краткое издание / М. К. Осминина. – Глава 13. – С. 262-276. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – ISBN 978–5–9704–2343–1. – Текст : непосредственный.

24. Juvenile scleroderma: treatment experience of a single one center / **M. K. Osminina**, N. A. Geppe, J. O. Kostina, E. Y. Afonina, O. V. Shpitionkova // Abstracts from the 3th Systemic Sclerosis World Congress. – February 6–8. – 2014. – Rome, Italy. – Abstract Book. – P. 313.

25. Therapeutic strategies for Juvenile Localized Scleroderma / **M. Osminina**, N. Geppe, O. Spitionkova, J. Kostina, E. Afonina, G. Tougarinova. – Текст: непосредственный // Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2015. – Abstract book EULAR 2015. – Vol. 74. – Suppl. 2. – P. 183. – DOI: 10.1136/annrheumdis–2015–eular.240.

26. **Осминина, М. К.** Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии / М. К. Осминина, Н. А. Геппе // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 2. – С. 214–219.

27. Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт / **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе, О. В. Шпитонкова, Е. Ю. Афолина // Доктор.ру. – 2015. – № 13 (114). – С. 53–58.

28. Особенности роста детей при ювенильной склеродермии / А. В. Витебская, Н. С. Подчерняева, Е. И. Бокарева, **М. К. Осминина**, О. В. Шпитонкова // Доктор.ру. – 2015. – № 3 (104)–4 (105). – С. 25–29.

29. **Осминина, М. К.** Склеродермия у детей: клиника, диагностика, лечение / М. К. Осминина // Consilium Medicum Педиатрия. – 2015. – № 1. – С. 76–79.

30. Clinical significance of autoantibodies and biomarkers of fibrosis in juvenile scleroderma / **M. K. Osminina**, N. A. Geppe, G. V. Tougarinova, N.S. Podchernyaeva, O.V. Shpitionkova, E.I. Bokareva // **New Armenian Medical Journal**. – 2016. – Vol. 10. – № 4. – P. 13–21. [Scopus]

31. Cone bean computered tomography for evaluation of craniofacial abnormalities in case of linear scleroderma en coupe de sabre / **M. K. Osminina**, N. A. Geppe, O. V. Niconorova, O. V. Spitionkova. – Текст: непосредственный // Proceedings of the 24th Paediatric Rheumatology European Society Congress. – Athens, Greece. – Pediatric Rheumatology. – 2017. – Suppl. 1. – P. 80.

32. **Osminina, M.** Articular involvement in Juvenile localized scleroderma / M. Osminina N. Geppe, O. Spitionkova // MOJ Orthopedics and Rheumatology. – 2018. – Vol. 10. – № 2. – P. 104–108. DOI: 10.15406/mojor.2018.10.00396,ISSN–2374–6939.

33. Anogenital Lichen Sclerosus: Literature Review and 12-patient Clinical Series in Children / **M. K. Osminina**, N. A. Geppe, L. G. Khachatryan, M.D. Velikoretskaya, O.V. Shpitionkova // **International Journal of Psychosocial Rehabilitation**. – 2020. – Vol. 24. – № 3. – P. 3309–3314. DOI: 10.37200/IJPR/V24I3/PR2020353. [Scopus]

34. Clinical and psychological features of anogenital lichen sclerosis (et atrophicus) in children, approaches to the choice of therapy / **M. K. Osminina**, L. G. Khachatryan, N. S. Podchernyaeva, O. V. Shpitionkova, M. D. Velikoretskaya, M. S. Pavlova // **New Armenian Medical Journal**. – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 88–99. [**Scopus**]

35. Неврологические и психологические аспекты склеродермии лица и шеи у детей / М. С. Павлова, Л. Г. Хачатрян, **М. К. Осминина**, Н. А. Геппе // **Лечащий врач**. – 2020. – № 8. – С. 61-65.

36. Неврологические расстройства при очаговой ювенильной склеродермии по типу «удар саблей» / М. С. Павлова, Л. Г. Хачатрян, **М. К. Осминина**, В. М. Трепилец // **Детская и подростковая реабилитация**. – 2020. – Т. 43. – № 3. – С. 40-45.

37. **Osminina, M.** Scleroderma «en coup de sabre» With Epilepsy and Uveitis Successfully Treated With Tocilizumab / M. Osminina, N. Geppe, E. Afonina // *Reumatología Clínica*. – 2020. – Vol. 16. – № 5. – Pt 1. – P. 356–358.

38. Ischemic stroke in children with scleroderma en coupe de sabre / **M. K. Osminina**, L. G. Khachatryan, N. S. Podchernyaeva, O. V. Shpitionkova. – Текст: электронный // *Proceedings of the 26th European Paediatric Rheumatology Congress*. – 23–26 September 2020 // *Pediatric Rheumatology*. – 2020. – Vol. 18. – Suppl. 2. – P. 41. – <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00469>.

39. Frequency of uveitis in craniofacial juvenile scleroderma / **M. K. Osminina**, N. S. Podchernyaeva, M. S. Petrova, O. V. Shpitionkova, M. N. Nikolaeva, T. V. Zubareva. – Текст: электронный // *Proceedings of the 27th European Paediatric Rheumatology Congress*. – 19–21 September 2021. – *Pediatr Rheumatol*. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. 20. – 2021. – doi: 10.1186/s12969-021-00632-z.

40. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями / В. К. Севостьянов, Е. С. Жолобова, Н. С. Подчерняева, **М. К. Осминина** // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2022. – № 5–6. – DOI: 10.26347/1607-2502202205-06049-058.

41. Лечение ювенильной склеродермии – актуальное состояние проблемы / **М. К. Осминина**, Н. С. Подчерняева, Н. К. Зискина, Л. Г. Хачатрян // *Вопросы практической педиатрии*. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 93–102. – DOI: 10.20953/1817-7646-2024-3-93-102.

42. Ишемические инсульты в структуре неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы / **М. К. Осминина**, М. С. Павлова, Л. Г. Хачатрян, Н. С. Подчерняева // **Лечащий врач**. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 29-36.

43. Характер и частота поражения суставов у детей с различными формами ограниченной склеродермии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии / **М. К. Осминина**, Н. С. Подчерняева, Н. В. Алексакова, Е. Ю. Афолина // **Вестник**

Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 178-184.
DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.24.

44. Поражение сосудистой оболочки глазного яблока у детей с гемисклеродермией лица / **М. К. Осминина**, А. Э. Асламазова, Н.С. Подчерняева, О. В. Шпитонкова // **Педиатрия. Consilium Medicum**. – 2024. – № 3. – С. 305–309. DOI: 10.26442/26586630.2024.2.20288610.

45. Сравнительный анализ параметров местного иммунитета ротовой жидкости и длительностью течения у детей системной красной волчанкой, ювенильной склеродермией, ювенильным дерматомиозитом, ювенильным идиопатическим артритом и системными васкулитами / А. А. Скакодуб, Ю. А. Козлитина, О. И. Адмакин, Н. А. Геппе, **М. К. Осминина**, А.И. Петухова, А.В. Шевлакова // **Медицинский алфавит**. – 2024. – № 18. – С. 46–51.

46. Systemic or limited is hemiscleroderma of face in a person with uveitis? Experience of 10 cases of uveitis in hemiscleroderma of face from one rheumatology center / **М. К. Osminina**, A. E. Aslamazova, N. S. Podchernyaeva, L. Khachatryan, M. Velikoretskaya, S. Chebysheva, A. Polyanskaya // **Georgian medical news**. – 2024. – Vol. 352–353. – № 7–8. – P. 1–5. [Scopus]

47. Joint lesions – common extracutaneous manifestation in juvenile localized scleroderma / **М. К. Osminina**, N. S. Podchernyaeva, L. G. Khachatryan, O. Shpitionkova, A. Polyanskaya, S. Chebysheva, M. Velikoretskaya // **Georgian medical news**. – 2024. – Vol. 354. – № 10. – P. 165–171. [Scopus]

48. Oral manifestations in juvenile scleroderma: clinical presentations and histopathological characteristics / А. А. Skakodub, **М. К. Osminina**, N. A. Geppe, O.I Admakin, Y. Kozlitina, A. Goryaynova // **Georgian medical news**. – 2024. – Vol. 356. – № 11. – P. 74-78. [Scopus]

49. Stroke as a life-threatening complication in children with linear scleroderma of face / **М. К. Osminina**, N. S. Podchernyaeva, L. G. Khachatryan, O. Shpitionkova, M. Velikoretskaya, S. Chebysheva, A. Polyanskaya, E. Gugueva // **Georgian medical news**. – 2024. – Vol. 354. – № 10. – P. 122-126. [Scopus]

50. Efficacy and tolerability of janus kinase inhibitor tofacitinib in juvenile linear scleroderma. Case series of 5 patients / **М. К. Osminina**, N. S. Podchernyaeva, V. A. Seraya, S. Kurbanova, O. Batureva, S. Chebusheva, O. Shpitionkova, A. Polyanskaya, A. Skakodub, N. Ziskina // **Georgian medical news**. – 2025. – Vol. 358. – № 1. – P. 26–30. [Scopus]

51. Клинико-иммунологические проявления системной склеродермии у детей по данным одного ревматологического центра / **М. К. Осминина**, Н. С. Подчерняева, Л. С. Хачатрян, О. В. Батырева // **Вопросы практической педиатрии**. – 2025. – Т. 20. – № 3. – С. 89-97. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЮС – ювенильная склеродермия

ЮОСД – ювенильная ограниченная склеродермия

ЮССД – ювенильная системная склеродермия

ЮОСДТК – ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища и конечностей

ЮОСДОБ – ювенильная ограниченная склеродермия очаговая бляшечная

ЮОСДРБ – ювенильная ограниченная склеродермия распространенная бляшечная

ЮОСДЛЛ – ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу

ЮОСДС – ювенильная ограниченная склеродермия смешанная форма

ЮОСДГ – ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища по гемитипу

КС – кожный счет

ИС – индекс склероза

ИА – индекс активности

ИР – индекс распространенности

АТ – антитела

АТА – антитопоизомеразные антитела

АЦА – антицентромерные АТ

РНП – антитела к рибонуклеопротеиду

РФ – ревматоидный фактор

АНФ – антинуклеарный фактор

ФБ – фибробласты

КГ – криоглобулины

ГК – гиалуроновая кислота

МРТ – магнитнорезонансная томография

КТ – компьютерная томография