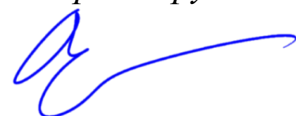


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Осминина Мария Кирилловна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Подчерняева Надежда Степановна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	26
1.1. Общие положения, терминология	26
1.2. История изучения заболевания	27
1.3. Эпидемиология склеродермии	28
1.4. Прогноз склеродермии у детей	29
1.5. Этиология склеродермии	31
1.6. Патогенез склеродермии	35
1.7. Значение однонуклеотидных полиморфизмов кандидатных генов и эпигенетических изменений в патогенезе склеродермии	48
1.8. Патоморфология склеродермии	52
1.9. Классификация ювенильной склеродермии, диагностические критерии	54
1.10. Клиническая картина склеродермии у детей	56
1.11. Методы оценки поражения кожи и тяжести ювенильной склеродермии	61
1.12. Лабораторные исследования	62
1.13. Инструментальные исследования	63
1.14. Лечение ювенильной системной склеродермии	63
1.14.1. Лечение ювенильной системной склеродермии	66
1.14.2. Лечение ювенильной ограниченной склеродермии	68
1.14.3. Применение генно-инженерных биологических и экспериментальных препаратов в лечении склеродермии	71
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	76
2.1. Общая характеристика клинических групп	76
2.2. Критерии включения больных в исследование	77
2.3. Клинические методы обследования	77
2.4. Лабораторные методы исследования	88
2.5. Инструментальные методы исследования	91
2.6. Применяемая терапия	91

2.6.1. Лечение больных с ювенильной ограниченной склеродермией	91
2.6.2. Лечение больных с ювенильной системной склеродермией	93
2.7. Статистический анализ	94
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	103
3.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов	103
3.1.1. Сравнительная оценка групп пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией и ювенильной системной склеродермией по демографическим характеристикам	104
3.1.2. Характеристика пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией..	106
3.1.3. Клиническая характеристика пациентов с ювенильной системной склеродермией	116
3.1.4. Заключение по разделу 3.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ювенильной склеродермией	119
3.2. Иммунологические особенности больных ювенильной склеродермией	120
3.2.1. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при ювенильной системной склеродермии и ювенильной ограниченной склеродермии	120
3.2.2. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при различных клинических формах ювенильной ограниченной склеродермии, а также у больных ювенильной ограниченной склеродермией с поражением суставов и без поражения суставов	125
3.2.3. Заключение по подглаве 3.2. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при ювенильной склеродермии	129
3.3. Результаты исследования ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов <i>MMP1</i> (rs1799750), <i>MMP9</i> (rs3918242), <i>NOS3</i> (rs1799983), <i>MTHFR</i> (rs1801133), <i>SLC19A1</i> (rs1051266), <i>GGH</i> (rs11545078) с клиническим вариантом болезни и эффективностью терапии метотрексатом	129
3.3.1. Заключение по подглаве 3.3. Результаты исследования ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов <i>MMP1</i> (rs1799750), <i>MMP9</i> (rs3918242), <i>NOS3</i> (rs1799983), <i>MTHFR</i> (rs1801133), <i>SLC19A1</i> (rs1051266),	

<i>GGH</i> (rs11545078) с клиническим вариантом болезни и эффективностью терапии метотрексатом.....	139
3.4. Ювенильная ограниченная склеродермия линейной формы и туловища и конечностей: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	139
3.4.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной формы с поражением туловища и конечностей и режимов базисной терапии	140
3.4.2. Поиск характеристик склеродермического процесса, влияющих на выбор стартовой базисной терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы с поражением туловища и конечностей	144
3.4.3. Поиск сроков восстановления подвижности суставов при ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища и конечностей по гемитипу на фоне лечения.....	145
3.4.4. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы с поражением туловища и конечностей.....	147
3.4.5. Сравнительная эффективность стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией линейной формы с поражением туловища и конечностей с разными индексами распространенности	151
3.4.6. Заключение по подглаве 3.4. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы и туловища и конечностей.....	158
3.5. Ювенильная ограниченная склеродермия распространенной бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	160
3.5.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией распространенной бляшечной формы и режимов стартовой базисной терапии.....	160

3.5.2. Поиск характеристик кожного процесса при ювенильной ограниченной склеродермии распространенной бляшечной формы, влияющих на выбор стартовой базисной терапии	163
3.5.3. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией распространенной бляшечной формы	164
3.5.4. Заключение по подглаве 3.5. Ювенильная ограниченная склеродермия распространенной бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	167
3.6. Ювенильная ограниченная склеродермия очаговой бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии.....	167
3.6.1. Общая характеристика группы, режимов стартовой базисной терапии	167
3.6.2. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией очаговой бляшечной формы	170
3.6.3. Заключение по подглаве 3.6. Ювенильная ограниченная склеродермия очаговой бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	173
3.7. Ювенильная ограниченная склеродермия по гемитипу поражения туловища: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	174
3.7.1. Общая характеристика группы, режимов стартовой базисной терапии	174
3.7.2. Сравнительная эффективность двух режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией по гемитипу поражения туловища.....	179
3.7.3. Заключение по подглаве 3.7. Ювенильная ограниченная склеродермия по гемитипу: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	184

3.8. Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	185
3.8.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией с линейным поражением лица по гемитипу, режимов стартовой базисной терапии.....	185
3.8.2. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией с линейным поражением лица по гемитипу.....	202
3.8.3. Заключение по подглаве 3.8. Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу.....	204
3.9. Ювенильная ограниченная склеродермия смешанной формы и пансклеротической формы: характеристика группы, сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	204
3.9.1. Общая характеристика группы и режимов стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией смешанной формы и пансклеротической формы	204
3.9.2. Эффективность режимов стартовой базисной терапии больных ювенильной ограниченной склеродермией смешанной формы.....	207
3.9.3. Заключение по подглаве 3.9. Ювенильная ограниченная склеродермия смешанной формы и пансклеротической формы: характеристика группы, сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии	210
3.10. Переключение на второй режим базисной терапии у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией.....	210
3.10.1. Общая характеристика пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией с переключением на второй режим базисной терапии.....	210
3.10.2. Переключения в группе с ювенильной ограниченной склеродермией без группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной с поражением лица по гемитипу.....	213

3.10.2.1. Поиск предикторов переключения на второй режим базисной терапии пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией без группы линейная с поражением лица по гемитипу	214
3.10.2.2. Поиск оптимальных сроков переключения на второй режим базисной терапии пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией без группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной с поражением лица по гемитипу	219
3.10.3. Эффективность переключения на второй режим базисной терапии в группе с ювенильной ограниченной склеродермией без пациентов с поражением лица по гемитипу	223
3.10.4. Переключение на другой режим базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу	227
3.10.4.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу с переключением на второй режим базисной терапии; поиск предикторов переключения.....	227
3.10.4.2. Поиск оптимальных сроков переключения на второй режим базисной терапии пациентов группы с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу	230
3.10.4.3. Эффективность переключения на второй режим базисной терапии в группе с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу	233
3.10.5. Заключение по подглаве 3.10. Переключения на другой режим базисной терапии у пациентов ювенильной ограниченной склеродермией	237
3.11. Продолжительность базисной терапии. Рецидивы заболевания у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией на фоне лечения. Безлекарственная ремиссия.....	238
3.11.1. Заключение по подглаве 3.11. Продолжительность базисной терапии. Рецидивы заболевания у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией на фоне лечения. Безлекарственная ремиссия	244

3.12. Сравнение эффективности терапии в архивной и основной группах пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией	244
3.12.1. Заключение по подглаве 3.12. Сравнение эффективности терапии в архивной и основной группах пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией	247
3.13. Ювенильная системная склеродермия: клинико-демографические характеристики пациентов основной и архивной групп; эффективность режимов базисной терапии	248
3.13.1. Сравнение клинико-демографических характеристик и лечения в основной и контрольной группах	248
3.13.2. Лечение больных с с ювенильной системной склеродермией	258
3.13.2.1. Сравнение лечения у пациентов основной и архивной групп	258
3.13.2.2. Сравнительная эффективности стартовых режимов базисной терапии при ювенильной системной склеродермии в основной группе больных.....	259
3.13.2.3. Эффективность переключения режима стартовой базисной терапии на режим с генно-инженерными биологическими препаратами у больных ювенильной системной склеродермией в основной группе	263
3.13.2.4. Летальные исходы в основной группе больных с ювенильной системной склеродермией	268
3.13.3. Заключение по подглаве 3.13. Ювенильная системная склеродермия: клинико-демографические характеристики в основной и контрольной группе; эффективность режимов базисной терапии	269
3.14. Переносимость базисной иммуноподавляющей терапии.....	270
3.14.1. Заключение по подглаве 3.14. Переносимость базисной иммуноподавляющей терапии	273
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	274
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	298
ВЫВОДЫ	307
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	312
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	315

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	319
ПРИЛОЖЕНИЕ А	379
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	382
ПРИЛОЖЕНИЕ В	389
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	391
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	394
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	410
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	418

ВВЕДЕНИЕ

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 с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и синдромом Рейно, в основе которого лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего эндартериита [1].

ЮС – редкое заболевание. Существуют данные, что ограниченные формы болезни у детей встречаются в 5–7 раз чаще системных [2, 3, 4]. Также считают, что только 5% случаев склеродермии, начавшихся в детском возрасте, являются системной формой болезни [5, 6, 7, 8]. Первичная заболеваемость ЮССД составляет 0,05 на 100 000 населения, а заболеваемость ЮОСД - 3,4-9 случаев на 1 млн. детского населения в год [9,10]. 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) [11]. 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 [12].

Особенностью ЮССД является поражение сразу многих органов и систем, по данным Stevens B.E. [13] 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 [14]. По данным регистра больных ЮССД Европейского общества детских ревматологов, выживаемость больных в течение 5, 10, 15 и 20 лет составила 88%, 85,2% , 85,2% , 79,1% соответственно, лучше, чем при ССД у взрослых [15, 16]. Вместе с тем, редкая заболеваемость ЮССД, ограничивает проведение проспективных исследований по оценки эффективности лечения, приводит к заимствованию терапии во взрослой ревматологии, созданию алгоритмов лечения по данным опроса мнения экспертов детских - ревматологов и метанализа литературы [17, 18, 19, 20, 21].

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 и зубочелюстного аппарата ребенка, лицевого скелета. Вместе с тем, организационная принадлежность ограниченной склеродермии по МКБ-10 к рубрике «Другие локализованные изменения соединительной ткани», приводит к тому, что пациенты с 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 для каждой формы заболевания, что будет способствовать повышению качества жизни, снижению затрат на лечение и последующую 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 частым внекожным поражениям при ювенильной ограниченной склеродермии, которые приводят к калечащим, инвалидизирующим последствиям. В настоящее время большинство исследователей указывают на необходимость раннего применения системной терапии костикостероидами, цитостатиками, в ряде случаев препаратами из группы генно-инженерных биологических препаратов для лечения ювенильной ограниченной склеродермии, 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 [22].

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 ограниченной склеродермии у детей. 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 нашей научной работы заключалась в анализе клинической картины, иммунологических особенностей различных 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); типичное для детского возраста поражение туловища и конечностей по гемитипу 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 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%.

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(rs1799983)* 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 г.г.

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, площадь контрольного очага, балльная оценка поражения лица. Больным с системной склеродермией определяли кожный счет и индекс тяжести склеродермии. Названные параметры определяли в динамике, на фоне лечения, исходно, через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев терапии. Оценку 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 23.01.2025 г.

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 %,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, обуславливает применение 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 склеродермией (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, 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:

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), 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).

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 статровой базисной терапии. Автором разработан алгоритм 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие положения, терминология

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮС) – термин, объединяющий две формы болезни: системную и ограниченную склеродермию с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Склеродермия – это хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и синдромом Рейно, в основе которого лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего эндартериита [1]. ЮС принято подразделять на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную ограниченную (локализованную) склеродермию (ЮОСД). ЮССД характеризуется обязательным поражением внутренних органов и/или вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно. ЮОСД – заболевание с хроническим воспалением соединительной ткани кожи и подлежащих структур, но без поражения внутренних органов. Ювенильная системная склеродермия (ЮССД) – характеризуется наряду с фиброзно-склеротическими изменениями кожи и опорно-двигательного аппарата поражением многих внутренних органов и вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно.

ЮС выделяют в отдельную форму только клинически, которая не является самостоятельной нозологической единицей по МКБ.

ЮС – редкое заболевание. Известно, что ограниченные формы болезни у детей встречаются в 5–7 раз чаще системных [2, 3, 4], и только 5% случаев СД, начавшихся в детском возрасте, являются системной формой болезни [5, 6, 7, 8].

В литературе нет единого мнения по вопросу о взаимоотношении системной и ограниченной склеродермии. Патоморфологические исследования кожи и подлежащих тканей при ограниченной склеродермии у детей указывают

на сходство морфологических изменений при системной и ограниченной склеродермии, на что указывают работы М.Н. Никитиной и Т.М. Власовой [24, 25]. Аналогичного мнения придерживаются дерматологи Иванов О.Л., Довжанский С.И. [26, 27], расценивая системную и ограниченную склеродермию разновидностями одного патологического процесса.

1.2. История изучения заболевания

Склеродермия как самостоятельное заболевание описана в 1634 г. Zacutus Lusitanus, однако ранее, в трудах древних ученых (Гиппократ, Плиний, Гален) имеются упоминания о заболевании сходном со склеродермией. Термин «склеродермия» - «твёрдокожие», существует более 150 лет, его предложил Gintrak в 1847 году. Длительное время заболевание являлось предметом изучения дерматологов. Однако, уже А.Г.Полотебнов. (1896) в своей книге «Введение в курс дерматологии» рассматривал склеродермию как болезнь всего организма. [28]. Терапевтический этап в изучении склеродермии начался в середине 20 века, когда американский патолог Клемперер с сотрудниками сформулировали концепцию о коллагеновых болезнях, что дало понимание склеродермии как болезни проявляющейся системной дезорганизацией соединительной ткани [29, 30]. В 1945 году Goetz ввел термин «системный прогрессирующий склероз», который получил большее распространение в зарубежной литературе [31]. Большой вклад в изучение склеродермии внесли работы российских клиницистов Е.М.Тареева, В.А.Насоновой, Н.Г. Гусевой, Л.П. Ананьевой, М.Н. Никитиной, и детских ревматологов – Исаевой Л.А., Уваровой Н.Н., а также морфологов Струкова А.И., Бегларян А.Г., Раденска-Лоповок С.Г. и других. Монография Н.Г.Гусевой «Системная склеродермия» является фундаментальным российским исследованием этой загадочной болезни, которая выдержала несколько изданий и не теряет своей актуальности до настоящего времени [1, 16].

1.3. Эпидемиология склеродермии

ЮС – редкое заболевание, дебют которого развивается до 16-летнего возраста. По некоторым данным, первичная заболеваемость ЮССД составляет 0,05 на 100 000 населения, а заболеваемость ЮОСД - 3,4-9 случаев на 1 млн. детского населения в год [9, 10].

В Российской Федерации заболеваемость ЮССД считают в целом по группе ревматических заболеваний. В период с 2012-2021г. по данным Севостьянова В.К., отмечается рост уровня общей заболеваемости системными заболеваниями соединительной ткани в Российской Федерации 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) [11]. 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 [12]. В г. Москве с 2016-2020г.г. отмечается рост распространенности ЮССД в 2,2 раза, она составила 3,1 на 100 тыс. детского населения, показатель первичной заболеваемости увеличился в 2 раза — составил 0,6 на 100 тыс. детского населения [32, 33]. Несмотря на редкость заболевания в общепедиатрической практике, в структуре хронических ревматических заболеваний у детей, СД занимает третье место [10].

Распространенность системной склеродермии (ССД) у взрослых выше и колеблется в пределах 19 - 75 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – 0,45 – 1,4 на 100 000 населения в год, при этом доля детей в возрасте до 16 лет среди больных ССД составляет менее 3%, а детей в возрасте до 10 лет – менее 2% [5]. По данным метанализа 2021г распространенность ССД у взрослых составляет 17.6 на 100 000 населения, а средний совокупный показатель заболеваемости- 1.4 на 100 000 населения в год, при этом заболеваемость среди женщин в 5 раз выше [34].

Заболеваемость ограниченной склеродермией (ОСД) у взрослых в Российской Федерации, по последним данным, составляет 3,3–3,7 на 100 тыс. населения, у подростков возрасте 15–17 лет — 4,3–5,9 на 100 тыс. населения [35], сведения о заболеваемости ЮОСД в литературе Российской Федерации не представлены.

СД у детей чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте. В возрасте до 8 лет ССД встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек, а среди детей более старшего возраста преобладают девочки (Д : М=3 : 1) [2]. По данным 2023 г., в группе ЮССД преобладают девочки, национальность, пол, возраст дебюта болезни и распределение по формам ЮССД оказалось одинаковым среди мальчиков и девочек. Однако, дигитальные некрозы и высокая степень тяжести болезни чаще обнаружены у мальчиков, через 12 месяцев от дебюта - интерстициальное заболевание легких (ИПЛ) чаще отмечено у девочек [36].

Исследования из США показали, что взрослое темнокожее население США чаще и тяжелее болеет ССД [37, 38]. Установлено также, что азиаты имеют большую генетическую предрасположенность к СД, ранний дебют болезни, более тяжелое течение с преобладанием диффузного поражения кожи (ССДД) [39]. В международном многоцентровом исследовании 2020 года на более чем 10 000 пациентов ССД европеоидной, азиатской и негроидной популяций получены различия по дебюту и клиническим проявлениям болезни [40]. Сведений по расовой предрасположенности к болезни и ее фенотипам среди детей в доступной литературе нам не встретилось.

1.4. Прогноз склеродермии у детей

Тяжесть заболевания определяется, в том числе, его прогнозом. Прогноз при ЮССД лучше по сравнению с системной склеродермией у взрослых, что обусловлено меньшей частотой и тяжестью поражения внутренних органов, более

низкой смертностью [14, 15, 16]. Вместе с тем, при форме болезни без поражения кожи (“scleroderma sine scleroderma”), по данным 2024г F. Tirelli с соавторами, ССД протекает тяжелее и агрессивнее у детей, по сравнению со взрослыми [41]. ИПЛ, поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек значительно чаще встречаются у взрослых, чем у детей. Поражение суставов и мышц чаще встречаются у детей, особенно в рамках смешанного заболевания соединительной ткани и перекрестных форм, свойственных детскому возрасту. [41, 42]. Особенностью ЮССД является поражение сразу многих органов и систем. В исследовании Stevens В.Е [36] 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 [37]. По данным регистра больных ЮССД Европейского общества детских ревматологов, выживаемость больных в течение 5, 10, 15 и 20 лет составила 89, 87,4, 87,4 и 82,5 % соответственно, что значительно лучше, чем при ССД у взрослых [15]. К летальным исходам при ЮССД приводит поражение сердца, почек и легочной системы [43, 44]. По данным большого международного исследования 2023г поражение сердца (перикардит) явилось причиной смерти в 50% наблюдений [45]. В многоцентровом исследовании [2] из 127 детей с ССД умерли 15 (11,8%). У 2\3 умерших причиной смерти была сердечная недостаточность. У остальных причинами смерти явились: почечная недостаточность у 2, дыхательная недостаточность у 2, септицемия у 1. Смерть наступала от 4 месяцев до 18,8 лет после начала заболевания (в среднем через 4,5 года). Четверо пациентов (26,7%) умерли в первый год после постановки диагноза, а 11 из 15 (73,3%) - в течение 5 лет.

В противовес этому, по данным индийских ревматологов 2021г. [46], на группе из 40 пациентов наличие ИПЛ при ЮССД не влияло на частоту летальных исходов. Смертность составила 15% за средний период катамнеза в 50 месяцев, ведущей причиной смерти были инфекции. Подобное различие, по-видимому, объясняется разным уровнем медицинской помощи. В литературе есть указания

на то, что коморбидная патология существенно влияет на тяжесть ССД, ухудшает прогноз болезни [47].

Важным представляется исследование Российских ученых по оценке овариальной резерва (ОР) у женщин с ССД. Авторами установлено снижение ОР у больных ССД, по сравнению со здоровыми женщинами, при этом на его снижение влияли тяжесть ССД, а не иммунодепрессивная терапия (ИД), в том числе циклофосфамидом (ЦФ) [48]. Женщины с ССД благополучно беременеют, но по данным 2022г. беременность на фоне активной ССД часто приводит к обострению болезни, у 4 из 26 женщин закончилась летальным исходом. Среди беременных в неактивной фазе ССД обострения не было ни у кого. Из 33 детей, рожденных матерями с ССД, у 60% отмечена внутриутробная задержка развития плода [49]. Эти сведения являются чрезвычайно важными при проведении лечения девочек подростков с ЮОСД, поскольку подтверждают необходимость лечения активной болезни, что предотвращает бесплодие в будущем, а также указывает на низкий риск снижения фертильности при использовании ИД.

Прогноз при ЮОСД у пациентов, получивших своевременное и адекватное лечение, в основном благоприятный, у большинства достигается ремиссии на фоне лечения. Смертельные случаи крайне редки и связаны с осложнениями в виде кожных язв, сепсиса, плоскоклеточной карциномы при пансклеротической морфее. Бляшечная ЮОСД(ЮОСДБ) протекает благоприятнее, чем линейная форма, при которой функциональные нарушения отмечаются у от 28% до 38% пациентов [50, 51]. ЮОСДБ может перейти в ремиссию через 2-3 года, линейная склеродермия иногда сохраняет активность в течение десятилетий, наличие внекожных поражений утяжеляет прогноз ЮОСД [52, 53].

1.5. Этиология склеродермии

Этиология заболевания не установлена, несомненно, она является многофакторной. Предполагается сложное сочетание гипотетических и уже

известных факторов: генетических, инфекционных, химических, в том числе лекарственных, которые приводят к запуску комплекса аутоиммунных и фиброзообразующих процессов, микроциркуляторных нарушений [1, 54].

Определенная роль в развитии болезни принадлежит инфекционному фактору [54]. Ранее указывалось на связь СД с боррелиозной инфекцией, исследования последних лет не находят такой корреляции [55, 56]. Предполагают, что вирусы, чаще - ретро- и - цитомегаловирусы, способны выступать в качестве провокатора болезни за счет молекулярной мимикрии [57, 58, 59]. Известно, что у детей СД часто развивается после перенесенных острых инфекционных заболеваний, вакцинации, стресса, чрезмерной инсоляции либо переохлаждения [1, 2, 3, 6, 53, 58].

Непрерывно растет число факторов внешней среды, которые могут выступать в качестве триггерных механизмов развития заболевания, известно триггерное воздействие химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных), способных индуцировать СД, возникновение эпидемий СД при использовании токсичного рапсового масла и содержащих L-триптофан пищевых добавок. Выявлена роль хлорвинила, лекарств (блеомицин и др.), силиконовых имплантатов [60, 61, 62, 63, 64] в развитии СД.

В последние годы расшифрованы ряд механизмов наследственной предрасположенности к заболеванию, что ранее аргументировалось наличием семейных случаев СД и близких заболеваний [65]. Выявлены иммунорегуляторные гены, которые, скорее всего, вносят вклад в патогенез заболевания. Установлено, что генетические факторы риска, при развитии ССД во взрослом возрасте, играют меньшую роль, чем для других ревматических заболеваний [66]. Конкордантность по ССД во взрослом возрасте у близнецов низкая (5,6% у дизиготных близнецов и 4,2% у монозиготных близнецов) [67]. Выявлена генетическая предрасположенность к потере иммунной самотолерантности в семьях с ССД, при этом конкордантность по антинуклеарному фактору (АНФ) у монозиготных близнецов значительно выше (90%) по сравнению с дизиготными близнецами (40%) [68]. При изучении семей

пациентов ССД, показано, что родственники первой степени родства пациентов имели 10-16-кратный относительный риск развития заболевания, а братья и сестры 10-27 кратный, что обозначается как семейная кластеризация болезни [68]. Конкордантность по клиническим проявлениям СД у близнецов относительно низкая (4,7 %), при этом частота конкордантности по наличию аутоантител (АТ) и Т-клеточных реакций выше независимо от клинических проявлений, то есть наследуется продукция АТ, аномальные клеточные реакции [68, 69, 70]. Таким образом, случаи ССД у ближайших родственников рассматриваются, как существенный фактор риска развития болезни. Семейная предрасположенность к СД, по мнению авторов, может возникать не только вследствие накопления патологического генетического материала, но и экологических факторов, в которых проживает семья. В исследовании Тап F.K. [70] выявлено, что в коже здоровых сибсов происходит наследственно детерминированное программирование фибробластов, аналогично таковому у больных ССД сибсов.

Установлены ассоциации СД с определёнными антигенами и аллелями системы гистосовместимости (HLA), особенно аллелями класса II. Они варьируют в разных популяциях: HLA-DR5 и HLA-DR3 — у европейцев и белых американцев, HLA-DR2 — у японцев и представителей племени Чокто (*Choctaw*). Известно, что у коренных американцев Чокто в юго-восточной части Оклахомы, самая высокая распространенность ССД (469 случаев на 100 000 населения) [71]. Установлены значимые гаплотипы в этой популяции: *HLA DR2* индейцев (*DRB1*1602*) и расширенный гаплотип *HLA DR2* (*DRB1*1602, DQA1*0501, DQB1*0301, DPB1*1301*), включающий регионы I и III класса. В 2020г выявлено, что аллель *HLA-DPB1*13:01* коррелирует с развитием ССД с положительным антитопоизомеразными I аутоантителами (АТА), у американцев Африканского и Европейского происхождения [72]. Таким образом, отмечена прямая корреляция между распространенностью ССД и частотой аллеля *HLA-DPB1*13:01* в различных популяциях. Основными подтипами аллелей *HLA-DRB1* с риском развития ССД у китайцев являются *DRB1*15:02* и **16:02* [73]. В частности,

*DRB1*15:02* наиболее значимо ассоциировался с антицентромерными аутоантителами (АЦА), *DRB1*16:02* - с АТА. При этом *DRB1*01:01* и **04:06* были аллелями, «защищающими» от ССД. В 2022г установлено, что HLA-*DRB1*15:02:01*, *DRB5*01:02:01*, *DQB1*05:01:24* и *DPB1*13:01:01* по уникальному гаплотипу были ассоциированы с патогенезом и клиническими особенностями ССД у тайских пациентов [74].

В исследованиях у детей обнаружены некоторые HLA-аллели, присутствующие при ССД у взрослых, которые ассоциированы с развитием ЮССД. В проведенном в Великобритании, изучались аллели HLA у 27 пациентов с ЮССД, часто обнаруживался *DRQA1*05* и *DRB1 *03* и реже выявлялся и *DRB1*15*, позже аналогичные данные получены в более крупном исследовании на 76 европейцах с ЮССД [75, 76]. При ЮССД не наблюдалось повышенной частоты выявления *DRQA1*01*, который ассоциируется с лимитированным поражением кожи при ССД у взрослых, и *DRB1 *11*, наиболее часто описываемой взрослых европеоидов. У детей с ЮССД обнаружена новая HLA-ассоциация *DRB1 *1* [77], она оказалась фактором риска, специфичным для ЮССД, присутствуя в 10,5% случаев ЮССД по сравнению с 1,5% контрольной группы. Было установлено, что «защитные» HLA-аллели при ССД взрослых (*DRB1 *07*, *DQB1*02:02*) не связаны с низким риском развития ЮССД. «Защитным» для ЮССД оказался *DQB1*06* [75]. Частота встречаемости аллеля *DRB1*01*, связанного с лимитированным поражением кожи, у детей зависела от возраста начала заболевания и характера аутоантител. *DRB1*01* был менее распространен у пациентов в возрасте до 6 лет, на момент начала болезни, и реже встречался у пациентов с АТА, что согласуется с аналогичными данными у взрослых больных [77, 78]. Авторы делают вывод, что дети с ЮССД генетически похожи на взрослых мужчин с ЮССД, повышенной частотой *DQA1*05*, но не *DRB1*11*, встречающийся у женщин, среди которых болезнь встречается чаще. Этот феномен может быть объяснен иммунопатологией беременности. Была выдвинута гипотеза, что микрохимеризм плода может вызвать или закрепить хронический воспалительный ответ по типу «трансплантат против хозяина» [79]. Женщины с

ССД являются носителями высокого уровня фетального микрохимеризма, в то время как у мужчин и детей этого не происходит. Примерно каждый десятый ребенок с ЮССД несет HLA-аллель DRB1* 10, не встречающийся у взрослых с ССД, что позволяет предположить наличие уникального детского антигенного триггера.

Любопытно описание 2 случаев развития ССД у дочери от матери с ССД с положительными АТА, с установленным гаплотипом HLA-DRB1*1104-DQA1*0501-DQB1*0301, который ассоциирован с ССД в европейской популяции [80].

Исследований по предрасположенности к ОСД по системе HLA генов значительно меньше, чем при ССД. В большом исследовании (211 и 158 пациентов с ОСД были типированы по HLA I класса HLA II класса соответственно) выявлена сильная ассоциация ОСД линейной и глубокой форм и HLA DRB1*04:04 [81]. Это единственный установленный общий аллель для ССД и ОСД, что говорит об эпигенетическом различии этих заболеваний. Данный аллель, также ассоциирован с ЮРА и другими аутоиммунными заболеваниями [75, 81].

Таким образом, в настоящее время показано, что определенные аллели системы HLA генов предрасполагают к развитию ССД, имеются различия этих аллелей в детской популяции и в разных этнических группах.

1.6. Патогенез склеродермии

В последние годы большинство отечественных и зарубежных специалистов изучающих патоморфологические и иммуногенетические аспекты заболевания признают единство патогенетических процессов приводящих к развитию ССД и ОСД, как у взрослых, так и у детей [82, 83, 84, 85].

Патогенез СД сложный, многофакторный, многие его звенья до конца не познаны. У каждого больного СД можно обнаружить признаки повреждения

сосудов, нарушения иммунной системы и ремоделирование тканей. Эти процессы возникают изолированно друг от друга, но тесно связаны и оказывают взаимное влияние. Триада - васкулопатия, аутоиммунное воспаление и ремоделирование соединительной ткани (фиброз) лежат в основе всех без исключения клинических проявлений склеродермии (Рисунок 1). Вместе с тем, истинный вклад каждого из этих звеньев в собственно патофизиологические процессы формирования индивидуального лица болезни, их роль в развитии СД сильно отличается у каждого из пациентов. По-видимому, имеет место генетическая предрасположенность к СД, которая привносит гетерогенность в клиническую картину заболевания.

Согласно современной концепции патогенеза СД, повреждение сосудов, разрушение эндотелиальных клеток (ЭК) является первично инициирующим болезнью событием. Прогрессирующее повреждение и облитерация сосудов мелкого и среднего калибра сопровождается активацией тромбоза и каскадных механизмов свертывания крови. В результате этого снижается васкуляризация, возникают тканевая гипоксия, ишемия, их многочисленные последствия, в том числе образование свободных перекисных радикалов усиливающих оксидативный стресс. Дополнительно, повреждение сосудов участвует в активации первичного и адаптивного иммунного ответа, прямо или косвенно приводит к тканевому фиброзу [83, 86, 87]. В литературе не рассматриваются отличия в патогенезе СД у взрослых и детей [88].



Рисунок 1 – Схема патогенеза склеродермии (адаптировано из Varga J. et al. (eds.), *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management* [83])

Патология иммунной системы при склеродермии развивается рано, иногда даже предшествуя появлению симптомов болезни. Склеродермоспецифические антитела (ССАТ) отличаются от прочих АТ, обнаруживаемых при аутоиммунных заболеваниях. Стало очевидным, что при СД ведущей является роль врожденной иммунной системы, она может быть связана с приобретенным иммунным ответом через дендритные клетки, толл-подобные рецепторы, систему интерферонов [89]. Аутоиммунные механизмы также играют роль в возникновении фиброзных процессов. Активация аномальных фибробластов (ФБ) в тканях и вокруг кровеносных сосудов приводит к чрезмерному синтезу и депонированию матрикса, что ведет к нарушению нормальной архитектоники и строения органов. Факторами усиливающими активацию ФБ являются растворимые цитокины, хемокины и биоактивные липиды, продукты внутрисосудистой коагуляции, гипоксия, активные формы кислорода [83]. При СД активация ФБ является чрезмерной, становится непрерывной и поддерживается длительно вследствие утраты собственных противофиброзных механизмов. Безудержная активность ФБ приводит к избыточному отложению

коллагена, повреждению тканей, прогрессирующему, трудноизлечимому фиброзу [83, 84, 88]. Ниже представлены детальные механизмы каждого из звеньев патогенеза СД.

1. Иммунологические механизмы развития склеродермии.

Существуют четыре группы исследований, подтверждающих прямое участие иммунной системы в патогенезе СД. Первое - наличие аутоантител (АТ) к разнообразным антигенам, присутствующим в сыворотке больных СД [83]. Второе – существование в органах-мишенях Т- клеток экспрессирующих олигоклональные антиген-рецепторы, что доказывает значение специфических антигенов. Третье - установлена ассоциация полиморфизма генов, связанных с развитием СД, кодирующих белки важные для функционирования иммунной системы, а не тех, которые напрямую вызывают фиброз. Четвертое – ИД положительно влияют на фиброз у больных СД, что подтверждает роль аутоиммунных механизмов [82, 83, 89].

При исследовании сыворотки крови больных СД часто определяются ССАТ: АЦА, АТА, а также антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к гладкомышечным клеткам, антитела к молекулам коллагена I и IV типов и другие [90, 91, 92]. Значение этих антител еще не полностью определено, т.к. у некоторых пациентов эти АТ в сыворотке крови не обнаруживаются. По мнению ряда авторов, АТ выявляются в сыворотке крови 70-95% пациентов ССД [83, 92, 93]. Известно, что АЦА ассоциированы с ССД с лимитированным поражением кожи (ССДЛ), являются предикторами развития интерстициального поражения легких (ИПЛ) и дигитальных язв, в то время как АТА характерны ССД с диффузным поражением кожи (ССДД), антиРНКполимеразные антитела (АРНКaТ) обнаруживаются при склеродермическом почечном кризе, антифибриллиновые АТ – при ЛАГ [83, 90, 94]. АЦА предрасполагают к кальцинозу мягких тканей, ЛАГ и поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но обеспечивают защиту от развития почечного склеродермического криза, ИПЛ, синовита, трений сухожилий, контрактур суставов и миопатии [83, 92, 95, 96].

Установленные ассоциации АТ характерны для пациентов различной этнической принадлежности, что подтверждает причинную связь между специфическим АТ и клиническим фенотипом СД. Интересно, что не существует прямой корреляционной зависимости между концентрацией АТ в сыворотке крови и выраженностью клинической симптоматики СД [95].

Уделяют внимание образованию иммунных комплексов - криоглобулинов (ИКК) состоящих из ССАТ (АЦА, АТА), которые откладываются в стенке сосуда, повреждают эндотелиальные клетки (ЭК), вызывают так называемую фибропролиферативную васкулопатию, характерную для ССД: несбалансированная продукция вазоактивных медиаторов приводит к вазоконстрикции; повышенная экспрессия молекул адгезии на поврежденной поверхности эндотелия способствует трансэндотелиальной миграции, активации и накоплению лейкоцитов [96, 97, 98]. По мнению авторов, ИКК могут занимать центральное место в патогенезе СД. Помимо этого, активированные ЭК трансдифференцируются в миофибробласты, влияют на функцию ФБ, через выработку интерлейкина 6 (ИЛ) и трансформирующего фактора роста β (ТГФ β), вызывая их профибротический фенотип. Вышеупомянутые события приводят к пролиферации интимы, меди и окклюзии сосудов, что в конечном итоге приводит к гипоксии тканей, которая способствует дальнейшему повреждению клеток и активации ФБ [99].

Регуляторы иммунного ответа участвуют в усилении (через CD19, CD21, CD45) и подавлении (через CD22, CD72, FcRIIB) сигнала В клеточного рецептора [100]. Значительная В клеточная инфильтрация поврежденной кожи и ткани легкого была выявлена у больных СД с ИПЛ. Выявлены нарушения регуляции генов, связанных с В клетками в коже больных СД [101, 102]. Таким образом, чрезмерная активация В клеток является важным звеном иммунного ответа при СД.

Подобные изменения иммунной системы выявлены при ОСД [103, 104, 105], установлена гиперпродукция многих классов ИЛ (IL2, IL12, IL13, [106, 107], а также ИЛ связанных с ТГФ β и хемокинов CXCL9 and CXCL10 [108, 109, 110].

Гистологическое исследование кожи больных СД выявило, что воспалительная инфильтрация предшествует фиброзу и развитию повреждения сосудов, включая повреждение ЭК [111]. Синтез коллагена оказался выше в ФБ, прилегающих к воспалительным клеткам. Эти данные стали основой развития гипотезы о том, что воспалительные клетки и особенно Т-клетки, являются стимулом синтеза коллагена ФБ. Выявлено, что моноклеарно клеточные инфильтраты в коже обнаруживаются в фазу отека воспаления и исчезают в склеротическую фазу болезни как при ЮОСД, так и при ЮССД [111]. Установлено существование функциональной гетерогенности Т-клеток периферической крови и органов-мишеней у больных ССД. Встречаются Т-клетки, принадлежащие Th-1 субтипа, продуцирующие ФНО- γ и Th-2 субтипа при высокоактивной болезни, которые секретируют ИЛ-4 и ИЛ-13 [112]. В работе Mirizio E. показан сходный профиль субпопуляций Т лимфоцитов, моноцитов, В лимфоцитов в периферической крови и образцах пораженной кожи при ЮОСД и ЮССД, что говорит об общности патогенетических механизмов двух форм болезни [85]. В 2025 г с помощью исследования транскриптного профиля взаимодействия макрофагов и фибробластов в коже пациентов линейной склеродермией (взрослых и детей), установлены общие для линейной и системной склеродермии механизмы повреждения и взаимодействия клеток, что также подтверждает единство патогенетических процессов этих форм склеродермии [113].

Установлено более 30 видов ИЛ [78], участвующих в патогенезе СД (Таблица 1), их значение в развитии ССД во многом изучено. Избыточная продукция ИЛ-13 вызывает усиление фиброза кожи, в то время как, высокая концентрация ИЛ-4 является маркером ИПЛ.

Таблица 1 – Цитокины участвующие в патогенезе ССД. (адаптировано из Главы 15, стр.169. Иммунологические механизмы Boin F., Chizzolini C. В книге Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management, [78])

Название цитокина	Местонахождение	Значение при ССД
Внутриклеточный ИЛ 1 альфа	ФБ	Увеличено содержание в фибробластах,увеличивает синтез ИЛ-6, тромбоцитарного фактора ростаА(ТФР),проколлагена
Пре ИЛ 1 альфа	ФБ	Увеличивает синтез ИЛ-6 и проколлагена
Внутриклеточный ИЛ 1 Ra	ФБ	Гиперпродукция индуцирует альфа-гладкий актин, ингибитор активатора плазминогена,ингибитор активатора и снижает уровень <i>ММР-1</i>
ИЛ 1 альфа	ЭК	Повышает чувствительность ФБ,увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии (МКА)
ИЛ 1 альфа	кератициты	Продукция Фактора роста соединительной ткани (ФРСТ)
ИЛ 1 бета	мышинная модель	Участвует в развитии экспериментального фиброза легких, вызванного блеомицином (ФЛБ)
ИЛ 2	сыворотка	Повышен при ССД,коррелирует с прогрессированием заболевания
ИЛ 4	сыворотка	Повышен при ССД
ИЛ 4	в коже пациентов ССД	Усиленная экспрессия
ИЛ 4	CD8 Т , бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) CD4 Т клетки в коже при ССД; микрохимерные аллореактивные CD4+ Т-клетки; CD4 + CD8+ дважды позитивные Т-клетки в коже при ССД	Продукция ИЛ 4 коррелирует со снижением легочной функции при ФЛБ

Продолжение Таблицы 1

ИЛ 4	ФБ	Повышается продукция коллагена ФБ
ИЛ 4	экспериментальные мышы с твердой кожей	Уменьшает продукцию РНК у мышей, повышает продукцию коллагена I и III типов, трансформирующего фактора роста (ТФГ) альфа и бета
ИЛ 6	сыворотка	Повышен при ССД, уровень коррелирует с кожным счетом Роднана и продолжительностью болезни
ИЛ 6	БАЛЖ	Уменьшается содержание после анти В клеточной терапии
ИЛ 6	ФБ	повышен
ИЛ 6	кожа	Индукцируется антителами к ФБ, ИЛ 1 альфа, ТФГ и спонтанно;
ИЛ 8	сыворотка	повышен
ИЛ 8	БАЛЖ	Повышен при ИПЛ
ИЛ10	сыворотка	Повышен , коррелирует с кожным счетом Роднана и ИПЛ
ИЛ 12	сыворотка	Повышен, коррелирует с длительностью болезни
ИЛ 13, ИЛ 15, ИЛ17, ИЛ23	сыворотка	Повышен при ССД
ИЛ 27	сыворотка	Повышен при ССД, коррелирует с кожным счетом Роднана и ИПЛ, повышает пролиферацию ФБ и синтез коллагена
ИФ альфа	сыворотка	Повышенный уровень коррелирует с ИПЛ
ФНО альфа	Сыворотка, БАЛЖ,	Повышены при ССД
ФНО альфа	Т хелперы 1 и 2	Снижают продукцию коллагена ФБ у здоровых людей, но не больных ССД

У больных ССД отмечается снижение числа Т- регуляторных клеток, поддерживающих иммунологическую толерантность и предотвращающих развитие аутоиммунных реакций.

2. Сосудистые механизмы патогенеза СД.

Дезорганизация микроциркуляции и сосудистая дисфункция появляются рано и вовлекаются в системную васкулопатию, которая затрагивает многие органы. ЭК являются первой мишенью болезни, и осуществляют взаимодействие ФБ с другими клетками [94, 114, 115].

Преимущественно поражается микроциркуляторное русло, происходит активации ЭК с увеличением продукции молекул адгезии, апоптозом ЭК, некроз капилляров, пролиферации интимы окклюзия сосудов, что приводит к ишемии органов [115]. ЭК активируются и претерпевают структурные изменения, развивается дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, обусловленный повреждением и гиперкоагуляцией сосудов за счет усиления экспрессии специфических молекул (эндотелина) и подавления количества и функции простациклина и оксида азота, и прочих [116]. Поврежденные сосуды представляют из себя тени сосудов, состоящие из интактной базальной мембраны с обломками ЭК, и периваскулярным клеточным инфильтратом, состоящим из макрофагов, Т и В-клеток, с преобладанием CD4⁺ Т клеток [116, 117]. Патология эндотелия выявляется также и при ОСД [112, 118].

3. Механизмы патологического фиброобразования.

Аномальная активация ФБ в паренхиме внутренних органов и вокруг кровеносных сосудов приводит к чрезмерному синтезу и отложению коллагена содержащего матрикса, что нарушает нормальную архитектуру тканей и функции органов. Факторами, запускающими активацию ФБ, являются растворимые ЦК, хемокины, биоактивные липиды, продукты внутрисосудистого свертывания, гипоксия, активные формы кислорода, свободные радикалы, также биомеханические силы, возникающие в жестком матриксе [83].

ФБ, миофибробласты приобретают аномальные характеристики, а именно повышенную пролиферацию, переходят в активированное состояние, происходит повышенный синтез коллагена [119]. По данным экспериментальных работ, ФБ, взятые из пораженной кожи или фиброзных легких пациентов СД, проявляют фенотипические изменения, которые сохраняются в ходе их серийного

культивирования *in vitro*. Так называемый склеродермоспецифический тип фибробластов характеризуется усиленным синтезом внеклеточного коллагенового матрикса (ВКМ), секрецией профибротических ЦК и хемокинов, устойчивостью к ингибирующим сигналам, потерей эндогенных механизмов антифибротического контроля [120]. Обнаруженные при СД нарушения апоптоза ФБ, являются важным звеном патогенеза. ФБ устойчивы к апоптозу, функционируют в автономном режиме максимальной синтетической активности [121, 122]. Остается неясным, представляет ли активированный склеродермией фенотип ФБ собой врожденную аномалию, возможно, обусловленную эпигенетическими изменениями, или активируется в ответ на экзогенные стимулы [123, 124, 125].

Установлена гетерогенность популяции ФБ кожи, показано, что ФБ сосочкового и ретикулярного слоев кожи различны, отмечена высокая пластичность ФБ, и различная функция под воздействием экспрессии кодирующих генов [126, 127]. Проводятся исследования по выявлению субпопуляций ФБ и механизмов регуляции их работы, в частности через ИЛ-33, трансформации из миофибробластов, апоптозу, корреляции с клиническими вариантами ССД [128, 129, 130]. Выявлены характерные для СД, аномальные ФБ и при ОСД [86].

ФБ продуцируют ВКМ, состоящий из крупных структурных белков, таких как коллагены, протеогликаны, фибриллины и молекулы адгезии. Помимо пассивной роли структурного каркаса, ВКМ играет динамическую роль, определяя поведение стромальных клеток, является резервуаром для хранения факторов роста и матриксных белков. Чрезмерная продукция ВКМ при СД сопровождается нарушением его деградации [131].

Важное значение уделяют роли матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов в регуляции фиброобразования [132, 133], а также расширением пула мезенхимальных клеток его продуцирующих [135]. Имеются многочисленные исследования [136, 137, 138] подтверждающие увеличение всех составляющих внеклеточного матрикса, в том числе гликозамингликанов ГАГ, [139, 140] различных типов коллагена, у больных ССД и ОСД., а также наличие

аутоантител к его компонентам [141] и ММП [142], как маркерам патогенеза СД [143, 144, 145, 146].

Существуют несколько гипотез механизма, с помощью которого сосудистая система способствует развитию фиброза. Первая предполагает, что ЦК, секретируемые ЭК, формируют градиент, привлекающий ФБ в кровеносные сосуды, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию ФБ, синтез и секрецию коллагена [147, 148]. Второй предполагаемый механизм заключается в том, что ЭК становятся проницаемыми, а это приводит к секреции факторов, стимулирующих пролиферацию ФБ, активацию и выработку коллагена [149, 150, 151]. Установлены два вещества цитокин Трансформирующий фактор роста бета (ТФР β) и белок- фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) которые осуществляют взаимодействие между ЭК и ФБ [152, 153]. В пораженной коже больных СД ТФР- β вместе с тромбоцитарным фактором роста, и ФРСТ стимулируют синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллагены I, III, VI и VII типов, что способствует развитию фиброза; ингибирует активность металлопротеиназ [154, 155, 156, 157].

Уделяют внимание процессу ферроптоза (тип программируемой окислительной некротической гибели клетки, характерной особенностью которого является железо-зависимое перекисное окисление липидов) у ФБ при СД [158], а также недавно выявленным белкам адгезии- таким как зиксин, винкулин, паксиллин и др..участвующих во взаимодействии с ФБ [159, 160]. Показано, что зиксин препятствует работе склеродермоспецифических ФБ и потенциально может быть спользован в лечении [159]. Важно, что возникновение аномальных ФБ выявлено и при ОСД. Так, в 2023 г. вывлено 12 пулов фибробластов при ОСД, в том числе среди пациентов детского возраста [161]. Кластер, подобный миофибробластам, был более распространен среди пациентов с линейной ОСД, характеризовался высокой продукцией цитокинов, включая ИЛ6.

Все биологически активные молекулы участвующие в патогенезе в настоящее время объединяют термином «биомаркеры», которые как

неинвазивные и чувствительные индикаторы, отражают патогенез болезни, клинические проявления, прогноз и ответ на терапию [162]. Ежегодно обнаруживаются новые биомаркеры [163, 164, 165, 166, 167]. В Таблице 2 приведены биомаркеры суммированные в 2024г Bazsy A. с соавторами [168]. Количество известных биомаркеров достаточно большое, но их достоверная ценность доказана лишь для натриуретического пептида при ЛАГ, АЦА при ССДД и АТА при ССДЛ. Модифицированный кожный счет Роднана - признан функциональным биомаркером и золотым стандарт для оценки поражения кожи. Значение прочих биомаркеров для клинической практики активно устанавливается [169].

Таблица 2 – Биомаркеры при ССД, по Bazsy A. ,2024 [161]

Классификация и клиническое значение биомаркеров	Биомаркеры
Биомаркеры для постановки диагноза ССД I/1. Аутоантитела (диагностические)	Анти-Scl-70, анти-CENP-A, анти-Pm-Scl, антифибриллин, анти-Th/To, анти-РНК-полимераза I и III RNPC3, RuvBL1 и RuvBL2 (RuvBL1/2), эукариотический фактор инициации 2
II. Биомаркеры участвующие в патогенезе ССД I/1 Цитокины	Интерлейкин- α (IL- α), IL- β и IL-13, изоформа ИЛ -18-связывающего белка (ИЛ 18BP α), ИЛ -33, ИЛ -13, ИЛ -4, ИЛ -6, ИЛ -10, -1 ИЛ, ИЛ -17A, ИЛ -17B, ИЛ -17E, - ИЛ 12, ИЛ -F, трансформирующий фактор роста- β (TGF β), фактор роста соединительной ткани (CTGF)
II/2 Хемокины	Хемокин-лиганд 4 (CXCL4), CXCL10, CX3CL1, CCL2
II/3 Васкулопатия	-
II/3.1. Ранняя фаза ССД	IL-6, IL-4, IL-13, TGF- β , моноциты, макрофаги, CXCL4, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибронектин, Serpine1, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). В-клеточный активирующий фактор (BAFF), интерферон- γ (IFN- γ), CXCL10, CXCL8, ангиопоэтин 1 и 2 (Ang-1 и 2), ангиостатин, резистин, висфатин, C-С мотив хемокиновый лиганд 21 (CCL21), CXCL11, семафорин-3E (Seam3E), IL-35

Продолжение Таблицы 2

II/3.2. Фаза активной ССД	TGF- β , VEGF, эндоглин, эндотелин-1, IL1- α , IL-6, растворимый рецептор онкостатина М (sOSMR), IL-17F, IL-17E, CXCL5, CX3CL1, резистин, галектин 1, галектин 3, васпин, хемерин, IL-33, стимулирующий фактор роста (ST2), CXCL4 Супероксидный анион (O ⁻), гидроксильный радикал (OH ⁻), перекись водорода (H ₂ O ₂), (HIF-1 α и β), VEGF, фибронектин-1, тромбоспондин-1, коллаген Pro α 2(1) (COL1A2), фактор роста соединительной ткани (CTGF), TGF- β индуцируемый белок (TGF- β i)
II/3.3 Поздняя фаза ССД или маркеры фиброза	TGF- β , PDGF, коллаген I и III типа, YKL-40, CTGF, CXCL5
II/4. Маркеры метаболических процессов	Адипонектин, лептины, резистин, галектин 1, галектин 3, васпин, хемерин
II/5. Циркулирующие нейрососудистые молекулы	Эфрины, нетрины, слайты, семафорины (Sema3s), Sema3C, нерибосомальные пептиды (NRPs), семейство слайтов (Slit1, Slit2, Slit3), члены семейства сиртуинов, такие как SIRT1 и SIRT3
III. Биомаркеры органных проявлений или активности заболевания	С-реактивный белок(СРБ), KL-6, молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), Е-селектин, Р-селектин, коллаген III типа
III/1. ИПЛ или легочные маркеры	СРБ, CTGF, GDF-15, IL-6, CX3CL1, ICAM-1, фактор фон Виллебранда, KL-6, сурфактантный протеин (SP-D), CCL18, матриксные металлопротеины 7 (MMP-7), sCD163, СА 15-3, легочный сурфактант А и D, YKL-40
III/2. ЛАГ или сердечно-сосудистая системы	мозговой натрийуретического пептида, эндотелин-1 и антиэндотелиновый рецептор типа А (анти-ETaR), анти-AT1R, антицентромерное антитело, анти-p4,2, CD144 + EMP кадхерин, соотношение Cu/Se и церулоплазмина/SELENOP, мидкин и фоллистатин-подобный 3 (FSTL3), miRNAlet-7d, уровень вязкости крови, VEGF, фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), CXCL4, эндостатин, эндоглин, фактор фон Виллебранда, sCD163, IL-13, IL-4, ИЛ-10, ИЛ-6, IL1- β , IL13, IL-32, MIF, CCL20, CCL21, CCL23, CXCL16, GDF15, лептин, резистин, адипсин, хемерин, висфатин, интерферон- γ (IFN- γ)

Продолжение Таблицы 2

III/3. Маркеры фиброза кожи	Модифицированный кожный счет Роднана, тромбоспондин 1 (THBS1), белок олигомерного матрикса хряща (COMP), Ig, связывающий сиаловую кислоту, как лектин 1 (SIGLEC1), интерферон-индуцированный белок 44 (IFI44), белок теплового шока (Hsp27), агалактозил IgG (IgG-Gal), IL-16, адипонектин, терминальная дифференцировка-индуцированная некодирующая РНК (TINCR), мембраноспасающие 4-домены A4A (MS4A4A), GDF-15, BAFF
III/4. Маркеры поражения почек	Белок GPATCH, , молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, антитела против РНК-полимеразы III (анти-RNAP III), комплемент C3b (C3b), хемерин, Е-селектин
III/5. Маркеры поражения ЖКТ	Антитела против мускарина-3 (M3R), кальпротектина (F-cal), клаудина-3 и липополисахаридов (LPS)
III/6. Биомаркеры паранеопластической ССД	Транскрипционный комплекс РНК-полимеразы III (анти-POLR3), анти-NOR90, 2-гидроксиглутарат (2-HG), α -кетоглутаровая кислота (α -KG)

1.7. Значение однонуклеотидных полиморфизмов кандидатных генов и эпигенетических изменений в патогенезе склеродермии

В расшифровке патогенеза СД изучают полиморфизмы кандидатных генов (КГ), чаще в виде однонуклеотидных замен (SNP-single nucleotide polymorphism), а также оценивают функциональную активность (вариативность экспрессии) генов - маркеров, на основании метилирования ДНК, оценки малых РНК. Последние исследования носят название эпигенетических [170]. Полиморфизм КГ и изменение экспрессии генов приводят к усилению или ослаблению продукции белков, биологически активных молекул участвующих в патогенезе.

Выявлено три группы КГ участвующих в развитии СД. Это гены, связанные с васкуляризацией: эндотелиальной дисфункции (*eNOS*, *ACA*, *ET-1*, *ETR-A/B*), вазоконстрикции (*CRP*, *CYP1A1*); с иммунным воспалением (*STAT4*, *IRF5*, *CD247*, *IL12RB1*, *IL12RB2*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TNFAIP3*) и гены, связанные с процессами фиброзобразования (*MIF*, *CTGF*, *Fibrillin-1*, *SPARC*). Определяют значение полиморфизма генов участвующих в метаболизме метотрексата (*MTGF*, *COA*) [171, 172, 173]. Выявлены 15 генов, ассоциированных с ССД: *IRF5*, *IRF8*, *STAT4*, *IL12A*, *IL12RB1*, *IL12RB2*, *CD247*, *PRDM1*, *ATG5*, *TNIP1*, *TNFAIP3*, *CSK*, *DNASE1L3*, *TYK2*, *GSDMA* [174, 175]. Dieude P. с соавторами [176] обнаружили ассоциацию между аллелем rs2004640T интрона 1 регуляторного фактора интерферона 5 (*IRF5*) с фиброзирующим альвеолитом при диффузной ССД, во французской популяции. При исследовании фактора активации транскрипции 4 (*STAT4*) установлено, что аллель Т метки SNP rs7574865 (интрон 3), ассоциирована с развитием лимитированной ССД [177]. Выявлено, что к ССД предрасполагают, что оба гена кодирующих цепи рецептора ИЛ-12 (*IL12RB1* и *IL12RB2*) [178].

В исследовании Lopez-Isac E. [179] четыре SNP гена *IL12RB1*, (*rs8109496*, *rs2305743*, *rs436857* и *rs11668601*), показали ассоциации с предрасположенностью к ССД. В полногеномном исследовании [180] выявлена предрасположенность к развитию ССД у лиц с полиморфизмом генов фактора некроза опухоли- α (*TNIP1* rs4958881). Авторы наблюдали сниженную экспрессию гена *TNIP1* и его белкового продукта, как в пораженной коже, так и в культивируемых дермальных ФБ пациентов с ССД. В 2020г выявлено, что полиморфизм гена, кодирующий нуклеиновые кислоты (*GPATCH2L* rs935332) достоверно связан с развитием почечного склеродермического криза [181].

Литературные сведения о роли SNP ММП противоречивы. Данные, полученные в большой когорте европейцев с ССД [182], не подтвердили значение генов SNP *MMP2*, *MMP9* и *MMP14* в предрасположенности к ССД. Не найдено связи SNP ММП 9 и развития ССД в работе Skarmotsou E. [183], вместе с тем авторами установлено протективное влияние полиморфизма ММП 9 (*MMP-9*

rs3918242) с развитием дигитальных язв у мужчин с ССД. В другой работе [184] найдена прямая взаимосвязь между клиническим вариантом ССД (ИПЛ, кальциноз), спектром АТ и полиморфизмом *ММП1* и *ММП3* на популяции пациентов ССД в Бразилии.

В работе корейских ученых [185] показана ассоциация SNP *ММП1* алелли *GGA* с ЮССДЛ. Есть исследования подтверждающее риск развития ССД в итальянской популяции у людей с полиморфизмом гена *ММП12* [186] и связь SNP *ММП1* и *3* с клинико-лабораторными вариантами ССД [187].

Противоречивые данные имеются по вопросу ассоциации SNP гена синтазы окиси азота *3* (*NOS3*), в ряде работ выявлена связь с предрасположенностью к ССД, особенно с тяжестью сосудистых расстройств [188, 189, 190, 191], в других – нет [192, 193].

SNP генов обмена фолатов связывают с эффективностью и переносимостью терапии метотрексатом (MTX). В частности, многими исследованиями установлено, что SNP гена МТГФ (*MTHF 677CC*) и гаммаглутаматгидролазы (ГТГ) (*GGH 401TT*) ассоциированы с плохой переносимостью и сниженной эффективностью MTX у больных ревматоидным артритом (РА) [193, 194, 195]. Плохая переносимость MTX также ассоциирована с SNP гена транспортера фолатов (ТФ) *SLC19A1 G80A* [197]. Полиморфизм *G80A* промоторной области гена *SLC19A1* связан с изменением экспрессии белка-продукта гена и может влиять на накопление MTX и, как следствие, на эффект терапии [198, 199]. У больных ревматоидным артритом, имеющих генотип *80AA* гена *RFC-1 G80A* (*rs1051266*), участвующего в метаболизме фолатов, уровень активного метаболита MTX повышается в 3 раза, что реализуется в хорошем ответе на терапию [200].

Интересно, что SNP МТГФ (*MTHF 677CC*) достоверно ассоциирован с частотой микроциркуляторных нарушений при ССД [201]. Найдены ассоциации SNP МТГФ (*MTHFR rs1801133*) и высокого артериального давлением у взрослых с ССД [202].

В фармакогенетической работе 2024 г. на 670 пациентах с РЗ из Шри-Ланки установлены ассоциации гена SNP ТФ, со снижением эффекта МТХ, а SNP МТГФ с высокой токсичностью МТХ, также изучались SNP ряда цитохромов [203].

Проводятся полногеномные исследования как в отдельных этнических популяциях больных ССД, так и сравнения выявленных КГ для разных национальностей [204]. Заслуживает внимание исследование 2024 г. [205] Yuki Ishikawa с соавторами, в котором рассчитан полигенный риск-балл развития СД на больших популяциях больных из Японии (1428 случаев ССД и 112,599-контроль) и Европы (9095 и 17,584 соответственно), с учетом 30 КГ по датасетам полногеномного секвенирования. Межэтнический анализ показал общую генетическую архитектуру по предрасположенности к ССД между двумя популяциями. Выявлены сходные паттерны аномального метилирования ДНК выявили у больных ССД и ОСД [206]. Установлено значение эпигенетических нарушений, которые приводят к молекулярным изменениям в ФБ и вызывают активацию профибротических факторов (NOTA1R/EZH2/NOTCH) ми-РНК-34а у больных ССД [207, 208, 209], а также влияние оксидативного стресса на эпигенетическую регуляцию [210]. В метаанализе 2024 г. [211] отмечена существенная роль особенностей метилирования ДНК и модификаций гистонов при ССД.

Таким образом, современные генетические исследования позволили обнаружить множество новых и значимых генов, кодирующих этапы воспаления, ассоциированных с предрасположенностью к СД, профилями АаТ, эпигенетические аспекты патогенеза. Вместе с тем, объяснение выявленных генетических особенностей затруднено.

1.8. Патоморфология склеродермии

Патогистологические особенности поражения кожи при ССД и ОСД схожи, в основе лежит процесс утолщения и гомогенизации коллагеновых пучков в дерме и подкожной клетчатке [212, 213]. Эпидермис может быть нормальным, атрофичным или даже немного толще, чем обычно. Ретикулярная дерма характеризуется широкими склеротическими коллагеновыми пучками, которые окружает и замещает подкожную клетчатку. Имеется атрофия аднексальных структур, особенно волосяных фолликулов [214]. Подкожная жировая клетчатка может быть вовлечена в процесс с утолщением септ за счет воспалительного инфильтрата и увеличением количества новообразованного коллагена, особенно коллагена I, III, V, VI, VII и XVI и отложением внеклеточного матрикса [29]. Клеточный инфильтрат более выражен при ОСД, чем при ССД, а также на ранних стадиях болезни [213, 214].

Различные типы ОСД характеризуются разной глубиной поражения склеротическим процессом. При бляшечной ОСД фиброз охватывает сетчатую дерму. При глубоких вариантах ОСД происходит замещение подкожной жировой ткани и нижележащих тканей плотным коллагеном [215, 216]. При линейной ОСД фиброз более глубокий, с диффузным воспалительным инфильтратом, распространяющимся на нижележащие мышцы и выраженными сосудистыми изменениями [217]. В случае поражения кожи лица по гемитипу главным признаком является перинеуральный лимфоцитарный инфильтрат [218]. В работе Mirizio E. на биоптатах кожи пациентов с ЮОСД показана высокая экспрессия генов воспалительного ответа, а именно генов интерферона ИФ ($IFN\gamma$ -, $IFN\alpha$ -) и ФНО α .. авторы утверждают, что экспрессия названных генов вызывает усиления активности склеродермии [219]. Изучение биоптатов кожи при ЮОСД показало, что интенсивность воспалительных клеточных инфильтратов коррелировала с уровнями экспрессии генов *HLA-DPB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DRA* и *STAT1* [220, 221]. Толщина коллагена соответствовала уровням экспрессии генов организации коллагена, и HLA I ,II ИФ γ [222]. В исследовании Y. Gong [223] установлено,

что в коже пациентов ЮОСД имеются по меньшей мере 11 типов длинных некодирующим РНК, которые вызывают аномалию работы фибробластов. Популяции моноклеарных клеток, выявленные в образцах кожи больных ССД и ОСД, представлены преимущественно Т-клетками, CD8, CD4-позитивными, с более высоким процентом CD4-клеток (Т-хелперов) [224].

Исследование синовиальной оболочки у больных СД обнаруживает ее инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, позже развиваются отложения фибрина в толще синовиальной оболочке и на ее поверхности. Миопатия при склеродермии проявляется интерстициальной и периваскулярной лимфоидной инфильтрацией, дегенерацией мышечных волокон и интерстициальным фиброзом [29].

Желудочно-кишечный тракт: наблюдается атрофия слизистой оболочки, разрастание в подслизистом слое грубой волокнистой соединительной ткани, которая замещает мышечные элементы. Слизистая средней и нижней трети пищевода истончена, повышено содержание коллагена. Поражение мышечной оболочки отделов ЖКТ обусловлено атрофией [29].

Изменения в легких проявляются диффузным интерстициальным и перибронхиальным фиброзом, усиленной пролиферацией эпителия бронхов и утолщением стенок альвеол. Характерным является избирательное поражение нижних и средних отделов легких. Особенностью является сочетание васкулярных изменений различной давности, которые фиксируются в интимах и отражают волнообразное течение самой болезни. В миокарде обнаруживают дегенерацию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз, фиброз проводящей системы сердца. Эндокард неравномерно утолщен. У части больных обнаруживают фибринозный перикардит и перикардальный выпот. Поражение почек характеризуется гиперплазией интимы междольковых артерий, фибриноидным некрозом клубочков и приносящих артериол, утолщением мембраны клубочков. Иногда обнаруживают гломерулосклероз и мелкие инфаркты в корковом веществе почки. Патоморфологическая картина «истинно склеродермической почки» представлена поражением междольковых артерий на

различных уровнях. Наблюдается утолщение собственных мембран капилляров самих клубочков по типу симптома «проволочных петель» [29].

1.9. Классификация ювенильной склеродермии, диагностические критерии

Общепринятая клиническая классификация ЮССД до настоящего времени не разработана, поэтому наиболее часто используют классификацию для взрослых пациентов с ССД.

Клинические формы ЮССД [225]:

1. Пресклеродермия. Может быть диагностирована у ребенка с синдромом Рейно при наличии специфических антител (АТ) - СКЛ-70, АЦА (в последующем в большинстве случаев развивается ЮССД);

2. ЮССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма) -ЮССДД.

3. ЮССД с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма). (ЮССДЛ)

4. Склеродермия без склеродермы. Включает висцеральные формы, при которых в клинической картине преобладает поражение внутренних органов и синдром Рейно, а изменения кожи минимальные или отсутствуют;

5. Смешанное заболевание соединительной ткани и Перекрестные формы.

Диагноз ЮСД ставится клинически. Разработаны предварительные диагностические критерии ЮССД (Таблица 3) [226]:

Таблица 3 – Предварительные диагностические критерии ЮССД (Pediatric Rheumatology European Society, 2004)

«Большие» критерии

Склероз/индурация

Склеродактилия (симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев)

Синдром Рейно

Продолжение Таблицы 3

<i>«Малые» критерии</i> Сосудистые Изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии Дигитальные язвы Гастроинтестинальные Дисфагия Гастроэзофагальный рефлюкс Почечные Почечный криз Появление артериальной гипертензии Кардиальные Аритмия Сердечная недостаточность Легочные Легочный фиброз (по данным КТ/РГ) Нарушение диффузии легких Легочная гипертензия Скелетно-мышечные Сгибательные сухожильные контрактуры Артрит Миозит Неврологические Нейропатия Синдром карпального канала Серологические АНФ Специфические АТ (СКЛ-70, АЦА, РМ-СКЛ)
Примечание: * Для установления диагноза необходим один большой критерий и как минимум один малый критерий. Чувствительность классификационных критериев составляет 90%, специфичность 96%.

Диагностические критерии ЮОСД носят описательный характер, согласно предварительным классификационным критериям.

Общепринятая классификация ЮОСД также не разработана до настоящего времени, в отличие от взрослых пациентов с ОСД [227]. Согласно предварительным классификационным критериям, принятым международной

согласительной конференцией детских ревматологов в 2004 году, ЮОСД подразделяют на пять групп [228]:

1. Ограниченная бляшечная склеродермия

- поверхностная форма;
- глубокая форма.

2. Линейная склеродермия

- линейная склеродермия туловища и конечностей (полосовидная склеродермия);

- линейная склеродермия головы; синдром Парри-Ромберга.

3. Распространенная бляшечная склеродермия

4. Пансклеротическая форма склеродермии

5. Смешанная форма ограниченной склеродермии

Течение ЮССД может быть острым, подострым и хроническим. Выделяют три степени активности заболевания: I (минимальную), II (умеренную) и III (максимальную). Определение степени активности ЮССД основано на клинических данных (выраженность клинических симптомов, распространенность поражения) и скорости прогрессирования заболевания [6, 18, 31]. Течение болезни чаще хроническое, но может быть непрерывно прогрессирующим или иметь волнообразный характер, с периодами обострения в виде образования новых очагов [6, 18, 31].

1.10. Клиническая картина склеродермии у детей

Клиническая картина ЮССД. Дебют ЮССД чаще развивается в возрасте 8 лет, причем девочки болеют в 3.6 раз чаще, чем мальчики [2, 6, 229]. В дебюте ЮССД может длительно наблюдаться изолированный синдром Рейно. Острое начало болезни характеризуется лихорадкой, у части больных фебрильной. Может отмечаться потеря веса, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке [229, 230, 231]. У пациентов ЮССД развивается характерный внешний

вид: маскообразность лица, блеск кожи лица и конечностей, вынужденная поза при ходьбе, обусловленная множественными контрактурами суставов.

Поражение имеет стадийный характер, проходя стадии плотного отека, индурации и атрофии. При ЮССДД отмечается генерализованное поражение кожных покровов [232]. Процесс начинается с кожи дистальных отделов конечностей, лица и имеет центробежный характер распространения с последующим вовлечением проксимальных отделов конечностей и туловища. При ЮССДЛ поражаются дистальные отделы конечностей (кисти рук, реже стопы). Пальцы вследствие отека и индурации становятся плотными и их трудно сжать в кулак (склеродактилия), формируются контрактуры, кисти приобретают вид «когтистой лапы». Характерен синдром Рейно, нарушение трофики концевых фаланг пальцев рук и ног, с развитием дигитальных рубчиков и пренекрозов у трети больных. Типичны изменения кожи лица в виде выпадению ресниц, бровей, гипомимии, истончения ушных раковин, носа («птичий нос»), губ, затруднено открывание рта [233, 234]. Свойственно образование кальцинатов в мягких тканях [2, 6, 18]. Телеангиэктазии характерны для ЮССДЛ, их обнаруживают у 80% больных [235, 236].

Некоторые авторы [6] выделяют в отдельный вариант поражение кожи по типу *гемисклеродермии*, при которой отмечается одностороннее поражение туловища и одноименных конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица. Глубокие трофические нарушения, отмечающиеся в области поражения, нередко являются причиной уменьшения объема пораженной конечности и нарушения ее роста, приводя к инвалидизации ребенка. Гемисклеродермия чаще наблюдается у детского контингента больных, однако ее принадлежность к ЮССД или ЮОСД до сих пор остается предметом дискуссий [229].

Синдром Рейно наблюдается у 75% больных ЮССД. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается у 50-70% больных ЮССД. Имеет место симметричное полиартикулярное поражение, ограничение движений

преимущественно за счет псевдоартрита (фиброзно-склеротических изменений периартикулярных тканей) [2].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдается в 40- 80% случаев. Проявляется затруднением проглатывания пищи, диспептическими расстройствами, потерей массы тела. Чаще в процесс вовлекается пищевод, но могут поражаться все отделы ЖКТ [2, 237, 238]. Поражение легких развивается у 28-40% больных ЮССД. Преимущественно в виде ИПЛ. У детей ЛАГ встречается редко, у 7% больных [2, 240, 241, 242]. Поражение сердца встречается не часто, на начальных стадиях заболевания имеется лишь у 8% больных, возрастает при длительной болезни [2, 6, 237, 242]. Развиваются кардиосклероз, нарушения ритма, проводимости [2, 6, 18, 243, 244].

Поражение почек встречается при ЮССД редко. Хроническая склеродермическая нефропатия выявляется у 5% больных, характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Истинная «склеродермическая почка» встречается менее чем у 1% больных [2, 6, 245, 246].

Изменения нервной системы представлены периферическим полиневритическим синдромом, тригеминальной невропатией [2, 6, 247, 248, 249]. Поражение сосудов головного мозга при ССД описывают у взрослых пациентов [250, 251].

Отличительными особенностями ЮССД по сравнению с течением болезни у взрослых является (Таблица 4) преобладание диффузного поражения кожи, реже выявляются висцеральные поражения [2, 6, 252, 253], высокая частота задержки физического развития [254]. У больных ЮССД реже определяются ССАТ, среди них чаще выявляются АТА [242, 255].

Таблица 4 – Клинические проявления ЮССД (N=153) и ССД взрослых (N=290) по Martini G.2006 [2]

Клинические проявления	% выявления При ЮССД	% выявления При ССД взрослых	Достоверность отличия (p)
Отек кожи	37	54	<0.001
Индурация кожи	74	94	<0.001
Синдром Рейно	75	92	<0.001
Дигитальные некрозы	19	17	Не достоверно
Изменения в легких при КТ высокого разрешения	5	85	<0.001
Снижение диффузионной способности легких	8	51	<0.001
Перикардит/аритмия	5	21	<0.001
Сердечная недостаточность	2	3	Не достоверно
Мышечная слабость	12	24	0.003
Артриты	17	18	Не достоверно
Артралгии	26	52	<0.001
Гастроэзофагеальный рефлюкс	8	79	<0.001
Диарея	2	11	0.002
Повышение сывороточного креатинина	3	18	<0.001
Легочная гипертензия	1	18	<0.001

Клиническая картина ЮОСД. Заболевание развивается медленно, с кожных поражений, которые не сопровождаются болевыми ощущениями в большинстве случаев. Изредка беспокоят чувство жжения, кожный зуд, в стадию индурации может возникать чувство «стянутости» кожи, развивается ограничение подвижности суставов, что затрудняет самообслуживание пациентов [229, 230, 231]. Лихорадочная реакция при ЮОСД встречается редко. Кожный патологический процесс при ЮОСД проходит в своем развитии три стадии,

постепенно переходящие одна в другую, как и при ЮССД. Возможно истончение и выпадение волос.

Ограниченная бляшечная склеродермия (ЮОСДБ) характеризуется круглыми участками индукции, ограниченной эпидермисом и дермой, при глубокой форме – вовлекаются подкожные ткани, фасции и подлежащие мышцы. Первоначально цвет очага лиловый, затем становится желтым, очаг плотный, далее развивается атрофия кожи и гиперпигментация. Распространенная бляшечная склеродермия (ЮОСДР) характеризуется участками индукции, которая начинается в виде отдельных бляшек от 4 и более, размером более 3 см., которые затем сливаются и занимают как минимум 2 из 7 анатомических сайтов тела [228]. Линейная склеродермия туловища и конечностей (ЮОСДТК) характеризуется полосовидными участками индукции, которая затрагивает дерму, подлежащие ткани [3, 18, 230].

Линейная склеродермия по типу «удар саблей» (*en coup de sabre*), (ЮОСДЛ) проявляется линейной индукцией лица и/головы, с поражением мышц и подлежащей кости. ЮОСДЛ сопровождаются поражением нервной системы (чаще - судорожным синдромом, а также головными болями, поражением черепно-мозговых нервов, мигренью) [3, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264], органа зрения [265, 266, 267, 268, 269, 270], развитием очаговых поражений ткани головного мозга [271, 272, 273, 274, 275, 276], поражением зубочелюстной области [3], и формированием грубых косметических дефектов [271, 277, 278, 279, 280, 281].

Пансклеротическая склеродермия (ЮОСДП), крайне редко встречающаяся форма ЮОСД [3, 282]. Отличается циркулярным поражением конечностей, которое захватывает кожу, подкожные ткани, мышцы и кости.

Смешанная форма ограниченной склеродермии (ЮОСДС) характеризуется сочетанием двух и более подтипов ограниченной склеродермии. Может поражаться аногенитальная зона у детей, но данную локализацию расценивают как аногенитальный лишай [283].

Среди внекожных поражений наиболее часто встречается – артрит, неврологические проявления (судороги, головная боль, парестезии), синдром Рейно, аутоиммунный тиреоидит, поражения глаз [3, 261, 265, 268, 271]. Поражение суставов встречается у 19 % больных ЮОСД [3, 282, 284, 285, 286, 287]. Суставной синдром представлен полиартралгиями и псевдоартритами; стойкие контрактуры существенно снижают качество жизни детей [288, 289, 290, 291]. Поражение мышц при ЮОСД встречается у 5-10% детей [3, 233]. Появляются участки атрофии мышц, подлежащих локусу кожного поражения, одновременно страдают сухожилия. При гемисклеродермии тела развивается грубая деформация опорно-двигательного аппарата, с укорочением конечностей.

1.11. Методы оценки поражения кожи и тяжести ювенильной склеродермии

Оценку поражения кожи при ССД проводят с помощью, так называемого кожного счета Роднана (КС) (*modified Rodnan Skin Score (mRSS)*) [292, 293].

В 2012 г. F. Torre с соавторами [294] была предложена шкала оценки тяжести ЮССД - многомерный показатель J4S (*Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score*) (Таблица 6). По сравнению со шкалой тяжести по Медсгер, шкала тяжести ЮССД (J4S) более чувствительна для оценки активности процесса и специфична для детского возраста. Важным считают использование исследований для оценки состояния кардиопульмональной системы и выбора терапии - таких как диффузионная способность легких (ДЛСЛ), тест 6 минутной ходьбы, эхокардиографию (ЭХОКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца [295].

Степень и характер поражения кожи при ОСД оценивают с помощью Модифицированного индекса тяжести поражения кожи при локализованной склеродермии (*Modified Localized Scleroderma Skin Severity Index (mLoSSI)*)-модифицированный КС. Индекс является эквивалентом модифицированного

кожного счета Роднана, используемого при системной склеродермии. По шкале от 0 до 3 производится оценка эритемы, утолщения кожи, а также появления новых очагов в 18 различных анатомических областях. Индекс используют у взрослых и у детей [296]. Оценку активности процесса и степени повреждения кожи при ЮОСД часто проводят с помощью Шкалы оценки кожи при ограниченной склеродермии LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool), включающая индекс повреждения кожи при ограниченной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Damage Index, LoSDI) и индекс активности кожного поражения при ограниченной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Activity Index, LoSSI) [297, 298] (Приложение А, Таблица А.1). LoSCAT позволяет оценивать эффективность проводимого лечения [299, 300]. В 2023г предложена еще одна шкала для оценки активности ЮОСД [301]. Названные индексы и шкалы оценивают в баллах характер и распространенность процессов в соответствии с установленными критериями, подсчитывается суммарный балл.

1.12. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования имеют относительное диагностическое значение, но помогают оценить степень активности, функциональное состояние некоторых внутренних органов. Диагностическое значение имеют иммунологические тесты. Антинуклеарные АТ при ЮОСД встречаются у 81-97% пациентов, АТА антитела – у 28-34% детей, что совпадает частотой выявления этих антител у взрослых. Выявляемость АЦА у детей ниже (7-8%), чем у взрослых (21-23%) [2, 88, 140, 146]. Заслуживает внимание тот факт, у трети АНФ позитивных детей с ЮОСД не выявляются склеродермоспецифические антитела. Частота выявления ревматоидного фактора и антифосфолипидных антител аналогична у пациентов с ЮОСД и взрослых больных [83].

1.13. Инструментальные исследования

С целью диагностики поражения внутренних органов используют рентгенографию и КТ ОГК, ЭКГ, (ЭХО КГ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) , ультразвуковое исследование (УЗИ) и МРТ суставов, УЗИ внутренних органов, МРТ головного мозга [302], электроэнцефалографию (ЭЭГ), осмотр глаз щелевой лампой. Большое значение придают капилляроскопии ногтевого ложа, известны склеродермические паттерны изменений [303, 304, 305, 306]. Помимо этого, применяют высокочастотное УЗИ кожи [307, 308, 309], лазерную доплерографию сосудов кожи инфракрасную термографию [310, 311], конфокальную сканирующую лазерную микроскопию кожи [312, 313], МРТ мягких тканей [309, 314, 315]. Для измерения индукции кожи используют прибор Дурометр [316, 317, 318]. Биопсию кожи используют редко, в диагностически трудных случаях.

1.14. Лечение ювенильной системной склеродермии

Низкая заболеваемость ЮССД затрудняет проведение проспективных исследований в области терапии данного заболевания. Большинство имеющихся рекомендаций базируются на единичных клинических наблюдениях и сериях наблюдений, а также экстраполяции подходов из «взрослой» ревматологии.

В 2009 г. Европейская лига против ревматизма (ЕЛР, EULAR) сформулировала рекомендации по лечению ССД у взрослых пациентов [319], в 2012 г. были разработаны алгоритмы лечения [320]. Рекомендации подверглись пересмотру и дополнению в 2017г, 2018 годах [321, 322]. Последняя версия алгоритмов терапии ССД у взрослых 2023 года была опубликована ЕЛР в январе 2025 г. [323], содержит детализацию режимов терапии при всех клинических проявлениях ССД. Существуют также рекомендации ЕЛР по немедикаментозному лечению ССД у взрослых [324]. Британские ученые в 2024 г.

опубликованы свои рекомендации по лечению ССД [325], которые основаны на гайдлайнах ЕЛР и, по мнению авторов, могут быть использованы у детей с ЮССД.

Алгоритмы лечения ССД содержат предлагаемый план лечения при различных проявлениях болезни: поражении кожи (Рисунок 2), почечном склеродермическом кризе, поражении суставов, ЖКТ, ИПЛ, синдроме Рейно и дигитальных язвах, ЛАГ. В частности, при поражении кожи препаратом первой линии является МТХ.

На протяжении ряда лет проводилась оценка эффективности различных иммунодепрессантов (ИД) при ССД [326]. Эффективность циклофосфида (ЦФ) была показана в отношении к ИПЛ (улучшение функции, уменьшение одышки), поражения кожи и повышению качества жизни больных [327]. Однако, сравнительная оценка эффективности ЦФ и микофенолата мофетила (МФМ) при поражении легких [328, 329, 330, 331], выявила сопоставимую эффективность препаратов, при лучшей переносимости и меньшей токсичности МФМ. С 2018г препаратом первой линии для индукции ремиссии при ИПЛ предлагается МФМ. [332, 333]. Вызывает вопросы исследование 2025 г. по сравнительной оценке эффективности терапии ИПЛ у 155 взрослых больных, которое не выявило различий в эффективности между четырьмя препаратами: МФМ, ЦФ, РТ, ТЦ [334].

Применение ГКС для индукции ремиссии ИПЛ считают обязательным только 11% экспертов, остальные используют ГКС не во всех случаях [332].

Лечение синдрома Рейно и дигитальных язв предлагается проводить с использованием блокаторов кальциевых каналов и внутривенных инфузий простаноидов [323, 324, 333]. Бозентан рекомендуют применять при ССД с дигитальными язвами, когда не эффективны блокаторы кальциевых каналов и простаноиды [333]. Данные Канадского регистра 2021г. (397 взрослых с ССД) показали, что в последние годы в лечении активно используются ИД - чаще МТХ, далее МФМ и ЦФ [326].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является экспериментальным методом терапии прогрессирующих форм ССД. Имеются исследования, подтверждающие эффективность метода [335, 336], он внесен в рекомендации ЕЛР, рекомендованы в том числе в лечении ЮССД [337].



Примечание: MRSS - модифицированный кожный счет по Rodnan, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФА – циклофосфамид, в/в – внутривенно, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Рисунок 2 – Алгоритм лечения поражений кожи при системной склеродермии (Рекомендации Европейской лиги против ревматизма)(EULAR), 2018)

В Российской Федерации приняты клинические рекомендации по лечению ССД «Диагностика и лечение системной склеродермии (Прогрессирующего системного склероза), разработанные «Ассоциацией Ревматологов России», их последний пересмотр проведен в 2016г [338]. Основой рекомендаций послужили валидные мировые исследования по вопросу лечения ССД. В отличие от европейских рекомендаций, предлагается использовать антифиброзный препарат Пеницилламин (ПА) (250-500 мг в сутки) на ранней стадии болезни, как стартовую терапию для лечения поражения кожи. Наряду с этим, для лечения ранней ССД рекомендуется МТХ в дозах 10-15 мг/сут, длительным курсом – не менее 6 месяцев и МФМ в дозе 2 г/день. Отмечается, что через 12 мес. МФМ, по сравнению с Д-пеницилламином, приводил к большему снижению КС. ГКС

показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, ИПЛ, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах – до 15 мг в сутки, т.к. прием ГКС увеличивает риск развития склеродермического почечного криза. Другим отличием Российских рекомендаций является назначение ЦФ препаратом первой линии для индукции ремиссии при ИПЛ.

1.14.1. Лечение ювенильной системной склеродермии

В 2017г общероссийской общественной организацией «Союз педиатров России» были разработаны клинические рекомендации по лечению ЮССД «Системный склероз» [339], в 2021 создан проект актуальной версии рекомендаций [340]. Ключевые позиции по лечению ЮССД представлены в Таблице 5.

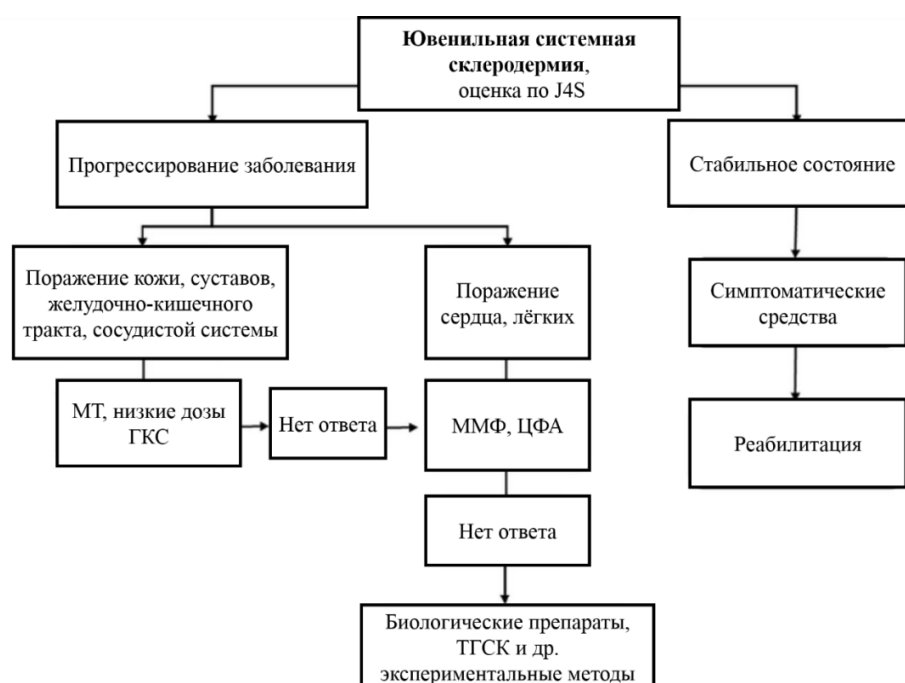
Таблица 5 – Фармакотерапия ЮССД в различных клинических ситуациях (на основании клинических рекомендаций «Системный склероз» «Союза педиатров России», 2021) [проект] [340]

Клиническая ситуация	Рекомендуемая фармакотерапия
Индукция ремиссии при прогрессирующем поражении кожи, явных признаках воспалительной активности	Преднизолон (0,3-0,5 мг/кг массы тела <i>peros</i> , 1-3 мес.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1-0,2 мг/кг массы в сутки. При стойкой ремиссии возможна полная отмена
Индукция ремиссии при поражении кожи, особенно в ранней стадии и при миопатическом и суставном синдромах	Глюкокортикоиды+ метотрексат (15 мг/м ² поверхности тела в нед. <i>peros</i>) или + микофенолата мофетил (600 мг/м ² поверхности тела 2 раза в сут. <i>peros</i>)
Индукция ремиссии при интерстициальном поражении легких, альвеолите	Глюкокортикоиды + циклофосфамид (2,0 мг/кг <i>peros</i> в сут. в течение 2-3 мес. или пульс-терапия в дозе 0,5-0,75 мг/м ² или 500-1000 мг/м ² ежемесячно 6 месяцев или в дозе 15 мг/кг каждые 2 недели трижды. Затем каждые 3 недели)

Продолжение Таблицы 5

Индукция ремиссии при неэффективности глюкокортикоидов в сочетании с циклофосфамидом и/или другими иммунодепрессантами	Сочетать метотрексат или микофенолата мофетил с генно-инженерными биологическими препаратами – ритуксимабом (375 мг/м ² на введение 1 раз в нед. внутривенно в течение 4 последовательных нед.) Курсы Ритуксимаба (4 инфузии в течение 4 последовательных недель) проводятся 1 раз в 22-24 недели. при сохраняющейся активности заболевания, с учетом осложнений
Индукция ремиссии при неэффективности глюкокортикоидов в сочетании с метотрексатом или микофенолатамофетилом, а также при преимущественном поражении кожи и при отсутствии поражения легких	Назначение генно-инженернобиологического препарата Абатацепт в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 30 мин через 2 и 4 недели после первой дозы, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом или микофенолата мофетилом.
С целью индукции ремиссии при неэффективности монотерапии Ритуксимабом или в сочетании с метотрексатом, или микофенолата мофетилом, или циклофосфамидом	Рекомендуется переключение на Тоцилизумаб детям с массой тела ≥ 30 кг - в дозе 8 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед; детям с массой тела <30 кг – в дозе 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 4 нед
При синдроме Рейно, некрозах, гангренах	аналог естественного простагландина E ₁ -алпростадил (внутривенно в дозе 3-6 мкг/кг/ч в течение 12 ч, 14-28 дн.);вазодилататоры - блокаторы кальциевых каналов – нифедипин, амлодипин (нифедипин - 1,25–7,5 мг/сут. <i>per os</i> , амлодипин - 1,25–7,5 мг/сут <i>per os</i>)в сочетании с дезагрегантами –дипиридамолом и пентоксифиллин Антагонист эндотелиновых рецепторов-Бозентан.
При синдроме Рейно, некрозах, гангренах,осложненных гипертензией легочного генеза при неэффективности блокаторов кальциевых каналов и вазопростана	Начальная доза у детей с массой тела от 10 -20 кг составляет 31.25 мг раз в сутки в течение 4 недель; у детей весом более 20 кг проводится постепенное увеличение дозы по схеме.
При поражении почек и артериальной гипертензии	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в соответствии с российскими и международными рекомендациями

В зарубежной литературе принципы терапии ЮССД сформулированы группой исследователей под руководством F. Zulian, в серии обзоров литературы [341, 342] (Рисунок 3). В активную фазу болезни предлагается использовать ГКС и МТХ, при отсутствии эффекта проводит переключение на МФМ или ЦФ. Поражение легких и сердца является показанием к использованию МФМ или ЦФ. Если эффект лечения недостаточный, при всех клинических форма ЮССД предлагается подключение ГИБП (Ритуксимаб и Тоцилизумаб). Аналогичные рекомендации по лечению ЮССД предлагают немецкие детские ревматологи [19, 343].



Примечание: МТХ – метотрексат, ГКС – глюкокортикостероиды, ММФ – микрофенолатамофетил, ЦФА – циклофосфамид, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Рисунок 3 – Алгоритм лечения ЮССД (F. Zulian et al, 2020, [342])

1.14.2. Лечение ювенильной ограниченной склеродермии

Терапия ЮОСД зависит от активности заболевания и его распространенности. При низкой активности процесса лечение ограничивается

топическими средствами и фототерапией [344, 345, 346, 347]. При высокой активности или вовлечении глубоких тканей необходимо лечение с применением иммуноподавляющих средств системно [347, 348, 349, 350, 351, 352].

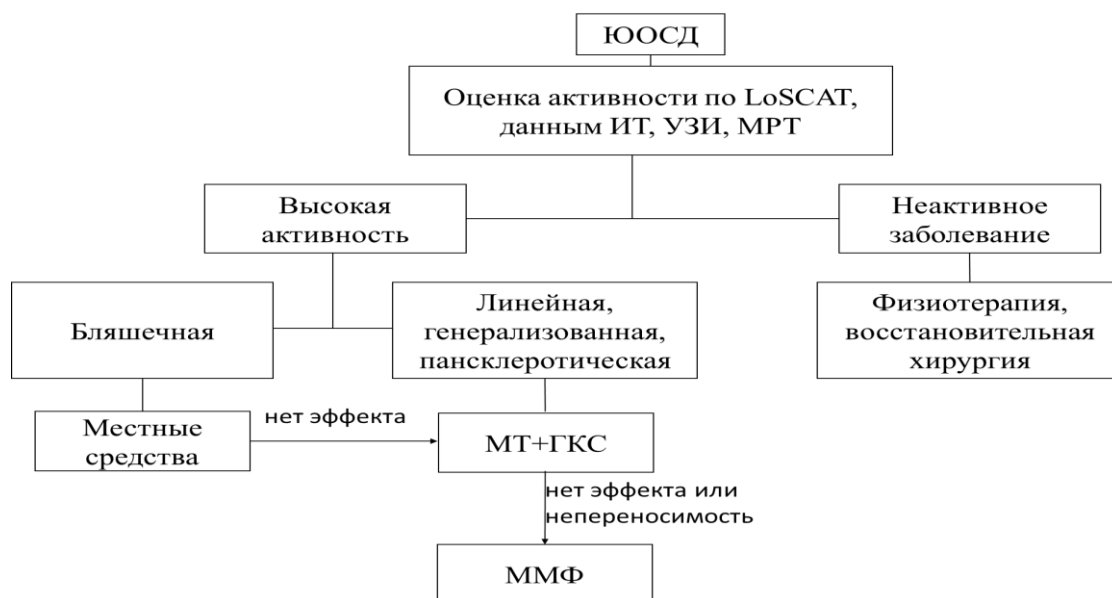
Местное применение ГКС рекомендовано при поверхностном расположении очага в активной фазе процесса. В рандомизированном, двойном слепом контролируемом исследовании, была показана эффективность местного использования ингибиторов кальциневрина (такролимус в форме 0,1% мази) при ОСД [346].

Частота применения системных ГКС варьирует в зависимости от формы ОСД, чаще используют при линейной и генерализованных формах. МТХ является единственным препаратом, в отношении которого проведено рандомизированное контролируемое исследование, по лечению ЮОСД [353]. На основании этого исследования МТХ рекомендуется в качестве препарата выбора для лечения ограниченной склеродермии [354, 355, 356, 357, 358, 359, 360], он назначается при ОСД в 90-95% случаев [361, 362, 363, 364], в то время как применение ПА остается в прошлом [365, 366, 367].

Авторы проведенного в 2019 году систематического обзора [368] сообщают об эффективности сочетания МТХ 15 мг/м² в неделю с преднизолоном 1 мг/кг *per os* в сравнении с плацебо и преднизолоном на протяжении 12 месяцев для лечения ЮОСД. Опубликованы работы, указывающие на успешный опыт применения МФМ при торпидных вариантах ЮОСД [369, 370, 371, 372].

Федеральные клинические рекомендации по ведению больных ОСД [348], предлагают применять МТХ при тяжелых формах локализованной склеродермии (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга), в виде монотерапии или в комбинации с ГКС системно. Существуют рекомендации Европейского форума дерматологов по лечению ОСД, они были обновлены в 2024 г. [349, 373]. Предлагается при линейных и прогрессирующих формах ОСД использовать МТХ, ГКС, при неэффективности – МФМ и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [349, 372, 373].

В 2019 г. были представлены рекомендации Европейского педиатрического ревматологического консенсуса по лечению ЮОСД [374]. Алгоритм лечения ЮОСД согласно названным рекомендациям, представлен на Рисунке 4. При высокой активности ЮОСД бляшечную форму СД начинают лечение с местного применения ГКС и ингибиторов кальциневрина. В то время как, линейную, генерализованную и пансклеротическую формы предлагается лечить комбинацией ГКС и МТХ, а при недостаточной эффективности переключать на ММФ. Аналогичное лечение рекомендуют при торпидной к местным средствам бляшечной форме. Предлагается использовать ГКС перорально в дозе 1-2 мг/кг/день в течение 2-3 месяцев с последующим постепенным снижением дозы или проведение внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном (30 мг/кг). В случае неэффективности стандартной терапии ЮОСД, используются ГИБП. Эти рекомендации поддерживают исследователи других стран в работах 2020-2025 годов [256, 375, 376, 377]. Вместе с тем, при ЮОСД до настоящего времени не разработаны режимы ИД терапии для каждого клинического варианта болезни [354, 355, 378].



Примечание: ЮОСД – ювенильная ограниченная склеродермия, LoSCAT – шкала оценки кожного поражения Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, МТ – метотрексат, ГКС – глюкокортикостероиды, ММФ – микрофенолата мофетил.

Рисунок 4 – Алгоритм лечения ювенильной ограниченной склеродермии

1.14.3. Применение генно-инженерных биологических и экспериментальных препаратов в лечении склеродермии

Впервые при ССД генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) - Этанерцепт, применил в 2000 г. М. Н. Ellman [379]. В 2006 г. в США появилось сообщение А. Adams об успешном применении ритуксимаба в сочетании с циклофосфамидом у 6 пациентов с ювенильной системной склеродермией [380].

В настоящее время в литературе имеются сведения об использовании ГИБП у пациентов с различными формами СД. В экспериментальных работах получено патогенетическое обоснование использования ГИБП при СД.

Наибольший опыт применения при СД имеет Ритуксимаб (РТ). РТ – синтетические химерные моноклональные антитела мыши/ человека, обладающие специфичностью к CD 20 антигену, обнаруживаемому на поверхности В-лимфоцитов. Инфильтрация В клетками имеется во многих органах и системах при ССД, включая кожу, легкие, желудочно-кишечный тракт. В лимфоциты участвуют в ряде иммунных реакций при ССД, могут усиливать профиброзный ответ Т-хелперов путем индукции созревания дендритных клеток. РТ приводит к лизису В клеток, не затрагивая стволовые гемопоэтические и плазматические клетки, которые не содержат CD 20 антиген.

В многочисленных наблюдательных исследованиях [381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388] была показана эффективность РТ при ССД в отношении поражения легких и кожи. Подобные исследования есть в детской популяции [359, 390, 391, 392].

В систематическом обзоре 2021 г., [393] который содержит сведения по трем рандомизированным контролируемым исследованиям и пяти когортным исследованиям, показано, что РТ улучшает кожный счет и функцию легких, имеет благоприятный профиль безопасности. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) РТ 2022 года, отмечено значительное повышение кожного счета по сравнению с группой плацебо, как у больных с диффузной формой ССД, так и при акросклеротическом варианте [394]. У 89% пациентов с ИПЛ отмечено

улучшение легочной функции [395, 396, 397, 398]. РТ входит в рекомендации по лечению ИПЛ [399] и ССДД [400]. Установлена сходная эффективность РТ и ЦФ в РКИ 2023г по отношению к функции легких и качеству жизни, при этом отмечена лучшая переносимость РТ [401].

Тоцилизумаб (ТЦ) - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 (ИЛ-6) из подкласса IG G 1. У больных ССД отмечено повышение экспрессии ИЛ-6 эндотелиальными клетками, фибробластами и повышен уровень в сыворотке, а высокий уровень ИЛ-6 является предиктором распространенности поражения кожи. В 2016г опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого 2 фазы исследования эффективности и безопасности ТЦ у взрослых с ССД, в которое вошли 87 пациентов [402]. Оказалось, что через 24 недели лечения в группе ТЦ уменьшение кожного счета было значительнее группы плацебо, через 48 недель лечения в группе ТЦ улучшение было значимо выше. При этом, в группе ТЦ у ряда пациентов оставалась стабильной функция легких в рамках ИПЛ, что вероятно, отражает возможность ТЦ препятствовать прогрессированию легочного фиброза.

Позже, в другом многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании установлено, что в группе ТЦ функция легких через 48 недель терапии была достоверно лучше, чем в группе плацебо [403].

Отмечена безопасность и хорошая переносимость ТЦ, одинаковы процент развития инфекционных осложнений в обеих группах [404, 405]. Ряд авторов успешно применяли ТЦ, у детей с ЮССД и ЮОСД [406, 407, 408, 409, 410].

Абатацепт (АБ)- растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена -4-цитотоксических Т-лимфоцитов, связанного с модифицированным Fc фрагментом Ig G 1 человека. Ряд исследований установили положительное влияние АБ на КС у взрослых и детей с ССДД, что сопровождалось снижением экспрессии генов связанных с активацией Т клеток [411, 412]. В 2020 г. завершена 2 фаза РКИ по оценке эффективности АБ при ранней диффузной СД. Спустя 12

месяцев лечения АБ не получено достоверных различий кожного счета в группе АБ и плацебо [413]. В рекомендациях французских ревматологов 2021 года отмечается, что АБ не эффективен при ССД [414]. Авторы указывают, что АБ следует применять у пациентов с торпидным артритом при ССД и при перекрестном синдроме.

В литературе описан положительный опыт применения ГИБП при различных формах ювенильной склеродермии [389, 390, 392, 406, 407, 408, 409, 410, 411].

Появились работы по применению ингибитора тирозин киназы Нинтеданиба (НД) [415, 416, 417, 418]. Препарат воздействует на фактор роста фибробластов, рецепторы фактора роста эндотелия сосудов и тромбоцитов, влияя на процесс фиброобразования при ССД. В плацебо контролируемом исследовании получены данные о том, что НД улучшает функцию легких при прогрессирующем ИПЛ, но не эффективен для лечения кожного процесса [417].

Обнадеживающими оказались результаты исследования ингибитора янус киназ - Тофацитиниба (ТФ). Янус киназы это внеклеточные ферменты участвующие в фосфорилировании и активации преобразователей сигналов, клеточной транскрипции, что в свою очередь влияет на межклеточные взаимодействия и экспрессию генов. В исследовании на мышах, с моделированной ССД, показан антифиброзный эффект ТФ. В экспериментальной работе на образцах биопсийного материала от больных ССД, установлено, что препарат оказывает воздействие на патологический процесс как в коже, так и в ткани легкого [419, 420]. Исследованиями на небольшом числе больных, показана тенденция в улучшении состояния больных ССД, включая кожный счет на терапии ТФ в течение 6 месяцев и проявлениях ИПЛ [419, 421, 422, 423, 424, 425, 426]. Ряд авторов подчеркивают большие возможности ТФ в воздействии на склеродермическую артропатию [427, 428]. Появились единичные описания успешного применения ТФ у детей с ЮССД и ЮОСД [429, 430].

Торпидность к терапии ряда форм ССД побуждает к поиску кардинально новых, экспериментальных методов лечения. Так, в 2025 г. опубликованы

наблюдения по применению CAR-T клеточной терапии нацеленной на CD-19 (chimeric antigen receptor to T-cells-инновационный метод клеточной терапии, при котором собственные Т-лимфоциты пациента модифицируются путем присоединения к ним искусственно созданного рецептора), которая была успешной у 6 взрослых больных ССД [431]. Китайские ученые в июле 2025 года опубликовали первое применение у человека с ССДД химерных клеток под названием QN-139b с двойным нацеливанием CD19/BCMA: на ингибиторы белка созревания В клеток и ингибиторы В-лимфоцитарного антигена CD19, полученных из индуцированных стволовых клеток [432]. Аллогенный продукт был генетически отредактирован для снижения аллореактивности и улучшения показателей *in vivo*. Лечение привело к значительному истощению В-клеток с минимальной токсичностью, наблюдалось выраженное клиническое улучшение в течение 6 месяцев наблюдения, включая снижение аутоантител и обратимый фиброз, которые резистентны к традиционным методам лечения. Протеомные исследования продемонстрировали подавление воспаления и фиброза, усиление регенерации тканей и улучшение ангиогенеза. Авторы считают, что QN-139b является перспективным иммуномодулирующим средством для лечения тяжёлых аутоиммунных заболеваний. Приведенные исследования открывают принципиально новые возможности в лечении склеродермии.

Таким образом, в лечении СД произошли революционные изменения. В 80-е годы XX века лечение всех форм ЮС ограничивалось назначением ГКС и ПА, «наблюдательной» тактикой ведения пациентов [62, 83, 85]. Внедрение в клиническую практику лечения СД различных ИД, назначение средств из группы ГИБП в торпидных случаях заболевания позволило активно влиять на патологический процесс, улучшить результаты лечения [381, 387, 392, 433, 434, 435, 436]. Подчеркивается необходимость лечения отдельных форм ОСД с применением ИД [354, 359, 361, 364, 373]. Вместе с тем, многие вопросы современного лечения ЮССД и ЮОСД до сих пор не решены [21, 295, 361]. Отсутствуют четкие показания для применения того или иного режима ИД терапии при различных формах ЮОСД. Не установлены критические сроки для

оценки недостаточной эффективности режимов первой линии терапии и показания для использования ГИБП при различных вариантах болезни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических групп

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

Исследование является ретроспективным, когортным, аналитическим. 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 740 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 гг. из архива клиники Детских болезней. Контрольную группу для оценки ОП генов составили 72 здоровых ребенка в возрасте 6-17 лет, без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе склеродермии в анамнезе, а также без заболевания суставов и безотягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматологической патологии.

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). 289 пациентов (217 пациентов с ЮС, и 72 пациента группы контроля) приняли участие в молекулярно-генетическом исследовании, исследование проведено НПФ «ЛИТЕХ». Определялись полиморфизмы генов матриксной металлопротеиназы 1 (MMP1) (rs3918242) и матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) (rs3918242),

эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) (rs1799983), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) (rs1801133), гена транспортера фолатов (SLC19A1) (rs1051266), гена гамма глутамилгидролазы (GGH) (rs11545078).

Диагноз ЮССД ставился согласно Предварительным диагностическим критериям ЮССД [226], ЮОСД ставился в соответствии с предварительным классификационным критериям, принятым международной согласительной конференцией детских ревматологов в 2004 году в Падуе [228].

2.2. Критерии включения больных в исследование

1. Дети в возрасте до 18 лет.
2. Установленный диагноз ЮОСД или ЮССД, согласно выбранным диагностическим критериям [226, 228].
3. Наблюдение и обследование на протяжении минимум 6 месяцев.

Критерии исключения

Перекрестный ревматический синдром, смешанное заболевание соединительной ткани, эозинофильный фасциит, склеродермия и склероатрофический лихен аногенитальной зоны, склеродермоподобные заболевания.

2.3. Клинические методы обследования

Клиническое обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза у родителей пациентов и у детей, физикальный осмотр пациента, проведение стандартных общеклинических лабораторных тестов. Все полученные клинические и лабораторные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Клинический осмотр включал общий осмотр больного, определение степени поражения кожи. Согласно выбранным методикам (описаны ниже), осмотр суставов, физикальная оценка состояния внутренних органов, также консультации специалистов (дерматологов, окулистов, фтизиатров).

Оценка клинического течения заболевания проводилась на основании анализа данных о дебюте и продолжительности течения заболевания, тяжести поражения, объеме проводимой терапии.

Больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование-физикальный осмотр, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, УЗИ сердца и брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, по показаниям УЗИ, рентгенография или МРТ суставов. Пациентам с гемисклеродермией лица (ГСЛ)-осмотр невролога, офтальмолога, с использованием щелевой лампы, МРТ головного мозга, ЭЭГ на базе Клиники детских болезней Сеченовского Университета.

Степень поражения кожи при ЮССД и ЮОСД оценивали с помощью модифицированной шкалы Роднан G. Rodnan (кожный счет, КСч) [292, 293], принятой во взрослой ревматологии. При пальпации определяли толщину кожной складки в 17 анатомических областях тела. Выявляемая степень индукции градуирована по 0–3-балльной шкале, где 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку), 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку), 3 – выраженное уплотнение кожи (доскообразная). Сумма выявленных показателей составляет общий кожный счет. Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальный балл во всех 17 областях).

Оценка степени тяжести ЮССД проводилась с помощью шкалы оценки тяжести ЮССД J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score) (2012г F. Torre) [294]. Максимальный балл тяжести ЮССД (БТЮССД) составляет 40 баллов (Таблица 6).

Таблица 6 – Шкала оценки тяжести ЮОСД - J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score), (F. Torre)

	0 (нормальная)	1 (легкая)	2 (умеренная)	3 (тяжелая)	4 (терминальная)	Макс. балл
Общие	ИМТ $\geq$ исходного Hb > 11.5 gm/dl	ИМТ < 1-го центиля Hb 10-11.4 gm/dl	ИМТ < 2-го центиля, Hb 9-9.9 gm/dl	ИМТ < 3-го центиля Hb 7-8.9 gm/dl	ИМТ < 4-го центиля Hb < 7 gm/dl	4
Сосудис- тые	Нет с. Рейно	С. Рейно, требуется вазодилатор ы	Склеродактили я	Дигитальны е язвы	Гангрена пальцев	4
Кожа	MRSS 0	MRSS 1-14	MRSS 15-29	MRSS 30-39	MRSS > 40	4
Костно- суставн ые	Сустав нне вовлечены		Ограничение подвижности в суставах		Артрит и/или тендовагинит	2
Мышцы	Нормальная проксимальна я мышечная сила	CMAS 39-5 CMAS 39-51	CMAS 26-38	CMAS 13- 25	CMAS 0-12	2
ЖКТ	Нормальные результаты исследований верхнего отдела ЖКТ	ГЭРБ на 24- часовой Ph- метрии или сцинтискане	Средняя и/или высокая гипомоторност ь пищевода	Синдром мальабсорб ции	Переедание	4
Легкие	DLCO > 80% FVC > 80% FVC 70-79% Нормальная КТ sPAP < 30 mm Hg	DLCO 70-79% FVC 70-79% Матовое стекло на КТ sPAP 31-45 mm Hg	DLCO 50-69% FVC 50-69% Сотовое легкое на КТ sPAP 46-75 mm Hg	DLCO < 50% FVC < 50% Фиброз на рентгеногра фии sPAP > 75 mm Hg	Зависимость от O2 поддержки	8
Сердечн о- сосудис- тая система	Нормальная ЭКГ ФВЛЖ > 50%	Нарушение проводимости на ЭКГ ФВЛЖ 45- 49%	Аритмия ФВЛЖ 40-445	Аритмия, требующая лечения ФВЛЖ 30- 39%	Хроническая сердечная недостаточность ФВЛЖ < 30%	8
Почки	СКФ почек > 90 СКФ > 90 мл/мин	СКФ 75-89 мл/мин	СКФ 50-74 мл/мин	СКФ 10-49 мл/мин	Терминальная ХПН	4
Примечание: ИМТ-индекс массы тела, MRSS-модифицированный кожный счет Роднана, DLCO-диффузионная способность легких, FVC- форсированная жизненная емкость легки, СКФ-скорость клубочковой фильтрации, CMAS-шкала оценки мышечной силы в баллах.						

Оценку поражения кожи при ЮОСД проводили используя Ксч, определяли его в пораженных участках кожи, в баллах от 0-3, в пораженных участках кожи, складывая баллы полученные в каждом очаге в общую сумму, а также параметры: индекс активности, индекс склероза. (Патент на изобретение «Способ

определения эффективности терапии при ограниченной склеродермии». Осминина М.К., Геппе Н.А., Тугаринова Г.В. [437]).



Рисунок 5 – Методика определения кожного счета

Индекс активности (ИА)

ИА отражает степень выраженности островоспалительных кожных изменений. Для проведения оценки выбирали так называемый контрольный очаг, т.е. очаг, в котором воспалительные изменения были максимально выражены.

Индекс активности 3 балла устанавливали при наличии в очаге индукции с лиловым венчиком по периферии, ростом площади очага, либо при появлении новых очагов в течение последних 4 недель. Индекс активности 2 балла присваивали в случае только индуктивного поражения кожи, индекс активности 1 балл – поражение кожи в стадии эритемы.

Таблица 7 – Шкала индекса активности

Индекс активности	Параметр
1 балл	Эритема кожи
2 балла	Индурация кожи
3 балла	Индурация кожи, лиловый венчик по периферии очага, рост очага и\или появление новых очагов в течение последних 4 недель.

Индекс склероза (ИС)

ИС использовали для объективизации фиброзно-склеротических изменений кожи и подлежащих тканей. Для проведения оценки выбирали контрольный очаг, т.е. очаг в котором фиброзно-склеротических изменения были максимально выражены. Индексом склероза 3 балла считали при наличии фиброзно-склеротических изменений кожи, подлежащей подкожной клетчатки, мышц, сухожилий, с развитием периартикулярных контрактур или деформации костной ткани. Индекс активности 2 балла устанавливали при фиброзно - атрофических процессах в коже, подкожной клетчатке, индекс активности 1 балл – при наличии фиброзно-склеротических изменений кожи.

Таблица 8 – Шкала индекса склероза

Индекс склероза	Параметр
1 балл	Фиброзно-склеротические изменения кожи
2 балла	Фиброзно-склеротические изменения кожи, подкожной клетчатки
3 балла	Фиброзно-склеротические изменения кожи, подлежащей подкожной клетчатки, мышц, сухожилий, с развитием периартикулярных контрактур или деформации костной ткани.

Измерение плотности кожи контрольного очага

Измерения плотности пораженной кожи проводится прибором для измерения плотности - Durometr (Rex Gauge, США) в контрольном очаге. Прибор выставляют на нулевую отметку, затем строго перпендикулярно поверхности кожи, однократно ручку прибора опускают на кожу, без дополнительного нажима, считывают показания. Для регистрации плотности контрольного очага используют индивидуальную карту-схему ребенка.

Плотность кожи, с целью оценки степени выраженности индуративных изменений, определяли прибором Durometr (Rex Gauge company, Inc. США). Измерение позволяет оценить плотность кожи в условных единицах, метод неинвазивный, показания прибора считываются сразу (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Методика определение плотности кожи

Определение площади контрольного очага

Для измерения площади очага необходимо:

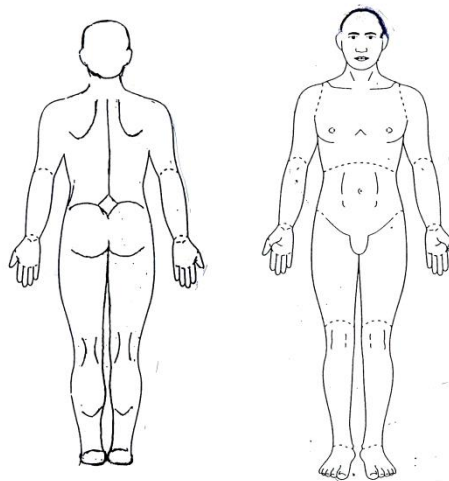
1. Обвести дермографом на коже пациента границы склеродермического очага.
2. Расположить по длиннику очага бумажный эталон с сантиметровой разметкой (Рисунок 7).
3. Провести фотографирование очага вместе с эталоном цифровым фотоаппаратом, под углом 90 градусов к поверхности тела.
4. В случае расположения очага линейно, на большой протяженности вдоль конечности, необходимо разделить очаг дермографом на 2-3 фрагмента и фотографировать их отдельно.
5. Перенести фотоизображение на экран компьютера, обвести курсором очаг и эталон, с помощью программы произвести подсчет количества пикселей в каждом изображении. Методом пропорции произвести определении площади очага в сантиметрах.



Рисунок 7 – Методика определения площади контрольного очага

Протоколировали размещение очагов на коже, их характеристики, Ксч в Листе наблюдения за больным (Рисунок 8).

Ф.И. дата рождения,



Дата									
Возраст									
Кожный счет									
Плотность контр.очага									
Индекс активности КО									
Индекс склероза КО									

Рисунок 8 – Лист наблюдения за больным

Вышеперечисленные показатели оценивали через 3, 6, 12, 24 ,36, 48 ,60 месяцев от начала терапии, исходя из сроков наблюдения пациента.

Эффект терапии оценивали, как *хороший* при уменьшении индексов активности и склероза на 1 балл, исходных значений кожного счета, плотности кожи на 30% более, и площади контрольного очага на 20-30%;

Эффект терапии оценивали как *недостаточный* уменьшение на 10-20% от исходных значений кожного счета, плотности кожи, менее 20% площади контрольного очага, индексов активности и склероза- прежние;

Эффект терапии *отсутствует* если значения показателей прежние и \или нарастают.

Пациентам ЮОСД линейной формы с поражением туловища и конечностей (ЮОСДЛТК) определяли индекс распространенности (ИР) поражения конечности (Рисунок 9).

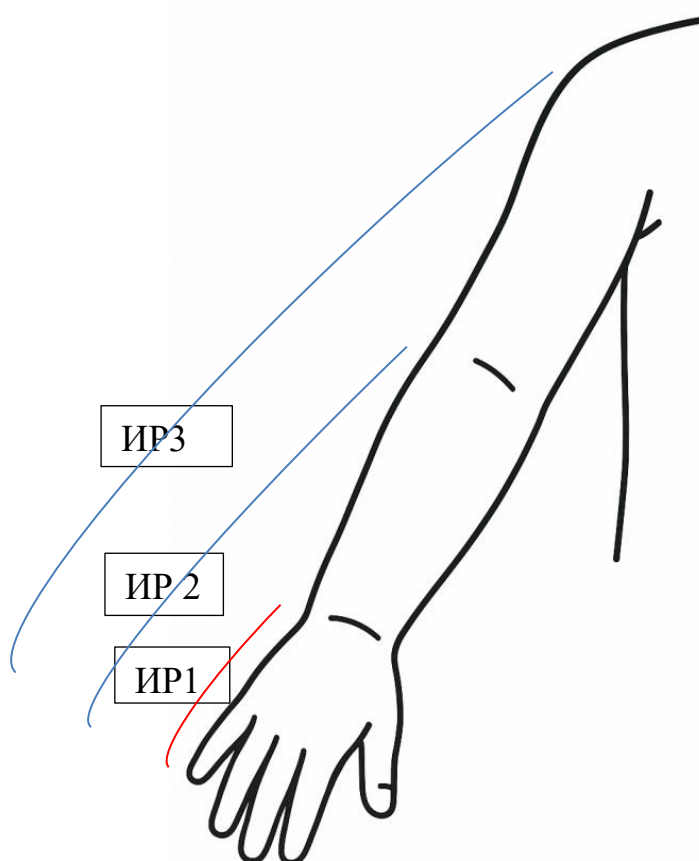


Рисунок 9 – Методика определения индекса распространенности поражения конечности

ИР 1 - поражение кожи захватывает 1 локус конечности: например, стопу или кисть включая область голеностопного или лучезапястного сустава;

ИР 2 - поражение кожи захватывает 2 локуса конечности: например, стопу и голень, включая коленный сустав или кисть или предплечье включая локтевой сустав.

ИР 3 - поражение кожи 3 локуса захватывает стопу и голень, бедро включая тазобедренный сустав, или кисть, предплечье, плечо, включая плечевой сустав.

В случае вовлечения в процесс суставов оценивали ограничение подвижности по следующим категориям:

- 1) ограничение подвижности за счет отека периартикулярных тканей;
- 2) ограничение подвижности за счет фиброзных изменений кожи;
- 3) отсутствие движений в суставе.

Восстановление подвижности в суставе трактовали как:

- 1) частичное восстановление подвижности;
- 2) полное восстановление подвижности сустава.

С целью оценки тяжести поражения и эффективности проводимой терапии нами разработана шкала балльной оценки поражения кожи и подлежащих тканей для пациентов ЮОСД линейное поражение лица по гемитипу (ЮОСДЛЛ). Сумма баллов за каждый параметр дает оценку тяжести поражения, максимальный балл 16. Оценивалась тяжесть исходно и на фоне терапии, через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 мес. лечения.

Таблица 9 – Определения степени тяжести поражения у больных с ЮОСД линейное поражение лица по гемитипу (Балл лицо)

Параметр	Балл
Зона поражения	
- теменная область	1
-лоб	1
-скуловая область, нос, губы	1
- подбородок	1
- шея, ухо	1
Рост очага в предидущие 3 месяца	1

Продолжение Таблицы 9

-эритема, синева в очаге	1
-индурация в очаге	1
- фиброз кожи очага	1
-атрофия пжк	1
-отсутствие роста волос, бровей, ресниц	1
-истончение кости по данным КТ, МРТ	1
-увеит	1
-невралгия, тризм жевательной мускулатуры	1
-очаг в ткани головного мозга по данным МРТ	1
-Иммунологическая активность (обнаружение АНФ, РФ, АТА, АЦА)	1

Наблюдение за пациентами ЮОСД проводилось нами в динамике, длительностью до 60 месяцев, часть пациентов постепенно выбывала из выборки, распределение во времени представлено на Рисунок 10 и в Таблице А.2 Приложения А.

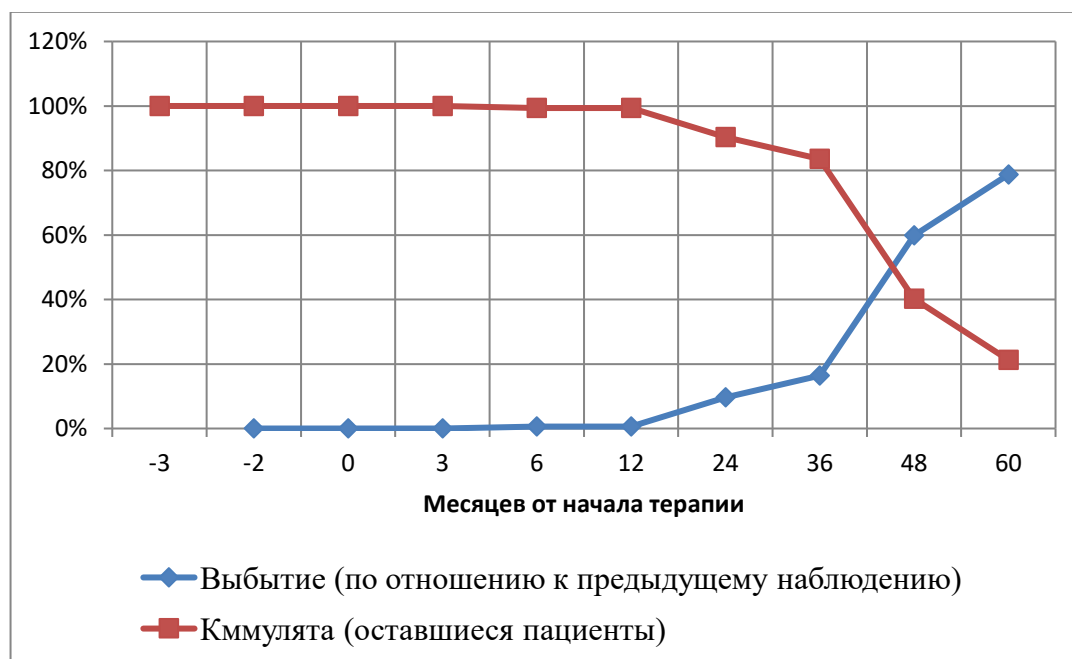


Рисунок 10 – Динамика выбытия пациентов из выборки

После 24 месяцев начинается значительное снижение числа участников, которое усиливается после 36 месяцев. Поэтому, мы проводили оценку сравнительной эффективности режимов стартовой БТ в период до 36 месяцев, когда выбытие пациентов незначительно.

Эффективности режимов базисной терапии при ЮОСДЛТК оценивали с помощью критерия уменьшения ИР в динамике, а также восстановления подвижности суставов с использованием понятия «переход». Под улучшением («лучше») понимали «переход» из одной категории в другую во времени для каждого отдельного пациента. А именно, "отсутствие движения в суставе" или "ограничение подвижности» за счет отека и за счет фиброзно-склеротических изменений → «частичное восстановление подвижности» и «полное восстановление подвижности». Вероятность перехода в категорию «лучше» оценивали с помощью динамических моделей логистической регрессии для панельных данных.

2.4. Лабораторные методы исследования

Общее лабораторное обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общая концентрация белка, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-ГТ, мочевины, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, сахар).

Гематологическое исследование крови выполнялось на калиброванном автоматическом анализаторе. При исследовании определялись следующие показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ (исследование проводилось в лаборатории Клинического центра и лаборатории Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Биохимические исследования выполнялись на калиброванном автоматическом анализаторе. Определяли активность щелочной фосфатазы, мочевины, мочевой кислоты общей концентрации белка, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, сахара с использованием реактивов и контрольных сывороток (исследование проводилось в лаборатории Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

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). Исследование проводилось в межклинической иммунологической лаборатории Сеченовского Университета, в биохимической лаборатории клиники детских болезней Сеченовского Университета. Уровни Scl-70 и антицентромерных антител измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора « Anti-Scl-70 Orgentec», (Германия). Референсным значением считали отсутствие антител. АНФ определяли методом непрямой иммунофлуоресценции. При использовании криостатных срезов печени и почек крыс референсным считали титр $> 1: 40$, при использовании Нер -2 $>1: 160$. РФ определяли методом ИФА, нормальные значения - $< 20 \text{ Me\мл}$. АнтиДНК определяли методом ИФА, референсное значение - $< 20 \text{ Me\мл}$.

РФ определяли методом ИФА с нормальными значениями $< 20 \text{ ME/мл}$, анти-ДНК определяли методом ИФА с референсным значением $< 20 \text{ ME/мл}$.

Концентрацию неконъюгированного ФН измеряли методом ИФА («Fibronectin Technoclone», Австрия). Нормальные значения неконъюгированного ФН составляют от 70 до 148 мг/мл согласно рекомендациям производителя. концентрацию ГК в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием «НА Testkit Corgenix», (США). Уровень ГК у детей считали повышенным при концентрации более 30 нг/мл в соответствии с рекомендациями производителя. Наличие Кр Г в сыворотке крови определяли на спектрофотометре «Солар» ПВ

1251С («Солар», Беларусь) на длине волны 500 нм по разности оптической плотности жидкости в буферном растворе (рН 8,6), инкубированном в течение 1 часа при температуре 4°C, а затем при 37°C. Нормальные значения – до 0,06 оптической плотности. Определение антител к коллагену I-IV типов в сыворотке крови проводили методом ИФА наборами фирмы «ИМТЕК», в разведении сыворотки 1:50, результаты оценивали на приборе Multiscan при длине волны 450 нм. Пробу считали положительной в случае превышения величины отрицательного контроля, а именно для Антител к коллагену I типа - выше 0,300 мкг\мл, II типа - 0,520 мкг\мл, III-0,330 мкг\мл, IV типа-0,340 мкг\мл.

Для интерпретации результатов исследования для понятие «позитивный» по наличию маркера, при Результаты считались превышение референтных значений в тестах с количественной экспрессией, наличием Scl-70 и антицентромерных антител в сыворотке крови, титром антинуклеарного фактора 1:160 и выше.

У 289 человек – 217 больных с различными клиническими формами ЮС и 72 детей из контрольной группы проведено исследование SNP генов матриксной металлопротеиназы 1 *MMP1* (rs3918242), и матриксной металлопротеиназы 9 (*MMP9*) (rs3918242), эндотелиальной синтазы окиси азота (*NOS3*) (rs1799983), метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) (rs1801133), гена транспортера фолатов (*SLC19A1*) (rs1051266), гена гамма глутамилгидролазы (*GGH*) (rs11545078).

Для проведения исследования SNP геномную ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции венозной крови набором «ДНК-сорб В» (Центральный НИИ Эпидемиологии МЗ Российской Федерации). Группу сравнения составили 72 ребенка, получавших лечение в отделении гастроэнтерологии с диагнозом Гастродуоденит, без сопутствующих аутоиммунных, кожных и аллергических заболеваний. Анализ нуклеотидного полиморфизма генов осуществлялся с помощью метода MALDI-TOF минисеквенирования на базе лаборатории ЗАО «Пинни» (г. Москва), зав. Третьяков В.Е. (Детальное описание методики в Приложении Б).

2.5. Инструментальные методы исследования

УЗИ суставов и органов брюшной полости, почек, сердца проводилось в отделении ультразвуковой диагностики Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Рентгенография суставов и при необходимости грудной клетки проводилась в отделении лучевой диагностики Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Магнитно-резонансная томография суставов проводилась в отделение лучевой диагностики УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Компьютерная томография органов грудной клетки перед назначением генно-инженерной биологической терапии (исключение тубинфицирования) проводилась в отделении лучевой диагностики УКБ №1 и клинике детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

2.6. Применяемая терапия

2.6.1. Лечение больных с ювенильной ограниченной склеродермией

Все пациенты ЮОСД 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 ЮОСД 596 и 40 ЮССД.

Режимы стартовой терапии.

1. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и пеницилламин.

Преднизолон (Пр) назначался 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.

Пеницилламин из расчета 8-10 мг\кг в сутки per os, длительно 1-5 лет; для уменьшения побочных эффектов - прием витамина группы В, в возрастной дозировке.

2. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и метотрексат (МТХ)

Преднизолон (Пр) назначался 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. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 1 мг/сут за исключением дней, когда пациент принимает МТХ.

3. Монотерапия МТХ

МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м²/нед.- 12-36 мес. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 1 мг/сут за исключением дней, когда пациент принимает МТХ.

4. Монотерапия Пеницилламином

Пеницилламин(ПА) из расчета 8-10 мг\кг в сутки per os, длительно 1-5 лет; для уменьшения побочных эффектов - прием витамина группы В, в возрастной дозировке.

Режимы переключения

1. МТХ и Микофенолата мофетил (МФМ) – 12-24 мес.

МТХ назначали в дозе 12–15 мг/м² поверхности тела /нед. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 1 мг/сут за исключением дней, когда пациент принимает МТХ.

Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сут. per os). Длительность курса 1-2 года.

2. МТХ или МФМ и ГИБП (Ритуксимаб, Тоцилизумаб).

2.1. МТХ назначали в дозе $12\text{--}15 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела /нед. или Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м^2 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 длительность 1-2 года.

2.2. МТХ назначали в дозе $12\text{--}15 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела /нед. или Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м^2 2 раза в сут. Per os в сочетании с Тоцилизумабом $8\text{--}10 \text{ мг/кг}$ внутривенно, 1 раз в 4 недели-длительностью 1-3 года.

2.6.2. Лечение больных с ювенильной системной склеродермией

Пациенты с ЮССД получали следующие режимы БТ.

Режимы стартовой терапии.

1. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и пеницилламин.

Преднизолон (Пр) назначался в дозе $0,5\text{--}1 \text{ мг/кг}$ массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей $0,1\text{--}0,2 \text{ мг кг}\backslash\text{массы}$ в сутки к 4-6 месяцу лечения, длительность применения 1-3 года.

Пеницилламин из расчета $8\text{--}10 \text{ мг/кг}$ в сутки per os, длительно 1-5 лет; для уменьшения побочных эффектов- прием Витаминa группы В.

2. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и МФМ

Преднизолон (Пр) назначался в дозе $0,5\text{--}1 \text{ мг/кг}$ массы тела per os, на 8 -10 недель.), далее дозу постепенно снижают до поддерживающей $0,1\text{--}0,2 \text{ мг кг}\backslash\text{массы}$ в сутки к 4-6 месяцу лечения, длительность применения 1-3 года.

Микофенолата мофетил- из расчета 600 мг/м^2 поверхности тела 2 раза в сут. per os)-1-2 года.

3. Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) и циклофосфамид

Преднизолон (Пр) назначался 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, длительность применения 1-3 года.

Циклофосфамид пульс-терапия в дозе 0,5-0,75 мг\м² или 500-1000 мг\м² ежемесячно 6-12 месяцев.

Режим переключения

К терапии ГКС и МФМ подключалось введение Ритуксимаба в дозе 500 мг\м.кв. внутривенно дважды, с интервалом в 2 недели; курс повторяли через 6 месяцев длительность 1-2 года

Перед назначением ГКС, цитостатиков и ГИБП всем больным проводилось обследование для выявления туберкулезной инфекции, при необходимости проводилось лечение, согласно существующим клиническим рекомендациям [438].

Пациентам на терапии Ритуксимабом проводилась профилактика развития пневмоцистной пневмонии препаратом Бисептол.

Часть пациентов (12) до назначения ГИБП была вакцинирована от гриппа, ветряной оспы и пневмококковой инфекции.

2.7. Статистический анализ

Все полученные клинические и лабораторные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Основная когорта составила 865 пациентов. Наблюдения носят панельный характер и осуществлялись неоднократно: за 2 и 3 месяца до начала терапии, а затем через 3, 6, 12, 24, 36, 48 и 60 месяцев. Однако данные несбалансированы: имело место как выбытие пациентов, так и переход на альтернативные схемы лечения. Для визуализации и анализа структуры выбытий были построены

графики (матрицы) динамики наблюдений по каждому пациенту в разрезе подгрупп. Среди переменных была представлена полная палитра всех возможных типов переменных, которые предопределяли выбор статистического метода, а именно:

- Непрерывные переменные (например, возраст дебюта, кожный счет, площадь очага).
- Бинарные переменные (например, пол, наличие рецидива, принадлежность к архивной группе и пр.).
- Порядковые шкалы (например, индекс активности, эффект терапии и пр.).
- Номинальные категориальные переменные (например, тип заболевания, клинический подтип, схема терапии и пр.).

Описательный и сравнительный анализ данных

Первым этапом анализа стало статистическое описание выборки пациентов в разрезе подгрупп заболевания и видов терапии. В зависимости от типа переменной применялись соответствующие методы описательной статистики:

- Для непрерывных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD), медиана, минимальные и максимальные значения.
- Для дискретных и категориальных переменных — определялись частоты и доли наблюдений в каждой категории. При необходимости строились распределения по подгруппам пациентов.

Для визуализации данных использовались:

- Гистограммы и ядерные оценки плотности распределения (kdensity) — для непрерывных переменных;
- Боксплоты (boxplots) — для наглядного сравнения распределений между подгруппами;
- Круговые диаграммы (pie charts) — для представления долей в категориальных переменных;
- Столбчатые диаграммы (bar charts) — для сравнения частот в разрезе категорий и групп.

Для сравнения характеристик между группами пациентов (например, с разной формой заболевания или получающих различные виды терапии) применялись стандартные методы:

- t-тест Стьюдента (дисперсионный анализ) — для сравнения средних значений непрерывных переменных при предположении нормальности распределения;
- Проверка равенства долей (Z-тест) — для сравнения пропорций по бинарным переменным;
- Критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2) — для анализа связи между категориальными переменными или независимости распределений категориальных переменных по подгруппам;
- Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) — для оценки различий средних значений в более чем двух группах;
- В случаях нарушения предпосылок нормальности использовались непараметрические методы (например, тест Краскела–Уоллиса), при необходимости (детали уточняются по тексту работы).

Таким образом, на этапе предварительного анализа были систематизированы базовые различия между группами, что позволило уточнить специфику выборки и обосновать последующее использование многофакторных моделей.

Многофакторный анализ: идентификация факторов, влияющих на выбор терапии

Для выявления факторов, ассоциированных с выбором схемы терапии, применялись модели дискретного выбора. Конкретный тип модели зависел от структуры зависимой переменной. В случаях, когда терапевтических опций было две, использовались модели бинарного выбора — логистическая регрессия (logistic regression) или пробит-модель (probit regression), в зависимости от допущений относительно распределения случайной ошибки. При наличии более двух альтернативных вариантов лечения применялась многономиальная логистическая регрессия (multinomial logistic regression), что позволяло

моделировать вероятность назначения конкретной терапии в зависимости от набора объясняющих переменных.

Для интерпретации результатов в обоих типах моделей использовались средние предельные эффекты (Average Marginal Effects, AME), что обеспечивало сопоставимость результатов между различными моделями и позволяло количественно оценить вклад каждой переменной в вероятность выбора той или иной терапии. Такой подход особенно важен при работе с моделями, в которых коэффициенты не интерпретируются напрямую в единицах вероятности (шансах).

Оценка эффективности терапии в динамике

Для каждого клинического индикатора (например, индекс активности, кожный счет, индекс склероза, площадь и плотность очага, длительность заболевания до начала лечения и др.) изучалась динамика значений во времени в зависимости от вида терапии. Такой подход позволял оценить не только средний эффект терапии, но и траекторию изменения состояния пациента, то есть временной профиль клинического ответа.

Тип модели выбирался в зависимости от природы зависимой переменной:

- Для непрерывных показателей (например, кожный счет, индекс склероза) применялись линейные модели, отражающие количественные изменения.
- Для дихотомизированных исходов (например, достижение определенного уровня активности или улучшения) использовались логистические модели, позволяющие оценить вероятность достижения желаемого состояния.
- В случаях нелинейной динамики и подозрения на инерционность показателей (то есть зависимость текущего состояния от предыдущего) использовались динамические модели с учетом лагов и приростов, что позволяло оценить скорость и устойчивость эффекта терапии.

Центральным элементом аналитического подхода стало включение взаимодействия между временем наблюдения и видом терапии.

Для обеспечения интерпретируемости моделей использовались средние предельные эффекты, представляющие собой ожидаемое изменение вероятности клинического исхода (или значения непрерывного показателя) при изменении

одного из факторов, при прочих равных условиях. В контексте категориальных переменных (например, схем терапии) это позволяло наглядно сопоставить ожидаемый эффект от каждой схемы на каждом этапе наблюдения.

Визуализация динамики предельных эффектов во времени стала важным инструментом интерпретации: она позволяла представить не просто наличие или отсутствие статистически значимого различия, но и его масштаб и эволюцию, что особенно важно для принятия клинических решений.

Анализ пациентов с переключением терапии

В отдельный аналитический блок исследования был вынесен анализ пациентов, у которых в ходе наблюдения происходило переключение терапии.

На первом этапе осуществлялся поиск факторов, ассоциированных с переключением, для анализа применялись как парные статистические тесты (t-тесты, χ^2), так и логистическая регрессия и методы деревьев решений.

Метод дерева решений (decision trees) основан на принципе последовательного разбиения выборки по значениям предикторов с целью максимизации чистоты (однородности) подгрупп. Методы использовались для визуализации и проверки иерархии влияющих факторов, а также для оценки потенциальных нелинейных зависимостей между переменными. Структура дерева позволяла интуитивно отследить, как сочетание различных характеристик пациента влияет на выбор лечения.

На втором этапе анализа группы пациентов с переключением для повышения сопоставимости групп и снижения эффекта селекции был использован метод парного сопоставления (matching), основанный на принципе ближайшего соседа (один к трём). Это позволило сформировать контрольную группу из пациентов без переключения, максимально схожих с пациентами, у которых терапия была изменена, по ключевым исходным характеристикам.

После формирования сбалансированных групп был проведён анализ в динамике: оценивались различия в клинических показателях между пациентами с переключением и без него на различных временных точках. Временная ось была центрирована относительно момента переключения: $t = 0$ соответствовал первому

переключению, отрицательные значения — месяцам до него, положительные — месяцам после. Такой подход позволил проследить, с какого момента начинали появляться статистически значимые различия между группами, и насколько оправдано было переключение.

Анализ динамики продемонстрировал, что различия между группами по ряду маркеров (в частности, по активности, кожному счету, индексу склероза, наличию контрактур) начинали проявляться за несколько месяцев до переключения, что позволило сформулировать практические рекомендации о том, на каких стадиях и при каких динамических паттернах следует рассматривать возможность смены терапии.

Отдельно была проанализирована группа пациентов с фактически произведённым переключением. Оценивалась динамика клинических показателей после смены терапии, в том числе в зависимости от конкретного вида новой схемы (например, переход на биологическую терапию против других опций).

Для выявления факторов, влияющих на момент переключения, была построена модель времени до события (модель пропорциональных рисков Кокса). В качестве зависимой переменной в модели Кокса рассматривалось время от начала терапии до момента переключения, а ковариатами — исходные клинические характеристики, что позволило количественно оценить, какие факторы статистически значимо увеличивают риск раннего перехода на другую терапию.

Анализ рецидивов

Оценка риска рецидива после начала терапии была важной задачей при исследовании долгосрочной эффективности различных схем лечения. Для этой цели использовались методы анализа времени до события (survival analysis, модели выживаемости), где событием считался первый зафиксированный рецидив заболевания, а время отсчитывалось от старта терапии до наступления рецидива или окончания наблюдения (в случае его отсутствия или выбытия пациента из наблюдения). Реализация анализа включала:

- Расчет накопленной вероятности рецидива с использованием функции риска,
- Построение кривых безрецидивной выживаемости (Kaplan–Meier curves).

Анализ выживаемости

Для группы пациентов с ЮССД, в которой были зафиксированы летальные исходы, был проведен анализ общей выживаемости. В данной модели событием считалась смерть, а продолжительность наблюдения включала как дату смерти, так и продолжительность наблюдения за пациентом в случае цензурированных наблюдений.

Метод Kaplan–Meier был использован для построения кривой дожития, отображающей вероятность выживания на разных этапах времени от дебюта заболевания. Выживаемость оценивалась как по всей группе, так и с учетом потенциальных факторов риска, таких как исходный уровень активности заболевания, форма и интенсивность терапии, возраст начала болезни и т.д.

Анализ лабораторных данных

Рассчитаны частоты встречаемости лабораторных признаков, средние и медианные значения в различных клинических группах, а также доли пациентов с положительными результатами по каждому из маркеров. Далее, проводилось сравнение между группами пациентов с ССД и ОСД с использованием параметрических и непараметрических тестов, в зависимости от распределения данных. С целью идентификации предикторов клинических подтипов проводился логистический регрессионный анализ, направленный на выявление лабораторных маркеров, связанных с определёнными клиническими формами заболевания. Для интерпретации результатов использовались предсказанные вероятности (marginal effects).

Рассчитаны парные корреляции между лабораторными маркерами и клиническими признаками с учётом поправки на множественные сравнения (метод Бонферрони).

Генетический анализ

На этапе описательной статистики для каждого полиморфизма определялись частоты аллелей и генотипов в исследуемых группах. сравнивались между группами с помощью критерия χ^2 . Были рассмотрены следующие варианты сопоставлений:

Для каждого гена была построена доминантная модель: пациенты, гомозиготные по «референтному» аллелю (часто — ассоциированному с нормальной функцией), сравнивались с носителями хотя бы одного альтернативного аллеля. Эти модели легли в основу логистической регрессии, оценивающей вероятность наличия заболевания или определённых клинических проявлений. С помощью логистической регрессии оценивались:

- ассоциации между генотипами и наличием заболевания (здоровые vs больные);
- ассоциации между генотипами и ограниченными формами болезни;
- взаимосвязи между генотипами и эффективностью терапии (метотрексат).

Наличие контрольной группы позволило провести сравнительный анализ, соответствующий принципам case-control-исследования.

Сравнительный анализ архивных и современных пациентов

Критериями эффективности лечения выступали определенные маркеры для каждой исследуемой группы, а сравнение эффективности проводилось по двум направлениям:

- Современные пациенты против архивных (baseline) с использованием классических статистических методов (t-тест, Z-тест, χ^2);
- Динамика показателей через 12 месяцев с помощью регрессионного анализ с использованием взаимодействия $\text{followup} \times \text{archive}$.

В архивной подгруппе дополнительно был проведён анализ подгруппового ответа на лечение. Ключевым подходом для выявления различий в клиническом эффекте между архивной и современной когортами явился метод разностей разностей (DiD).

В расчетах использовалось программное обеспечение, указанное в Таблице 10.

Таблица 10 – Программное обеспечение для статистической обработки полученных в исследовании данных

ПО	Версия	Использованные процедуры и методы	URL
Stata	16 (2021)	Многомерные статистические методы (регрессионное моделирование, тестирование гипотез, построение графиков предельных эффектов и отношения шансов, методы мэтчинга)	https://www.stata.com
Python (свободное)	3.12.1 (2024)		https://www.python.org
R (свободное)	4.3.2 (2024)	Тепловые карты, матрицы переходов,	https://www.r-project.org
R-studio (свободное)	2023.12.0+369	дерево решений, корреляционный анализ	https://posit.co/download/rstudio/
Microsoft Excel	365 (2020)	Описательные статистики данных (среднее, минимум, максимум, стандартное отклонение), гистограммы, круговые, линейные и столбчатые графики	https://www.microsoft.com/excel
LibreOffice Calc	24.8 (2024)		https://www.libreoffice.org

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Под наблюдением в период с 2004 по 2024 год находились 865 пациентов, среди них 616 больных ЮОСД и 40 пациентов ЮССД, которые составили основную группу (656 больных). Дополнительно проанализированы истории болезни 209 больных из архива Клиники детских болезней, которые проходили лечение в период с 1968 по 1980 годы (171 пациента с ЮОСД и 38 пациентов с ЮССД) (Рисунок 11).

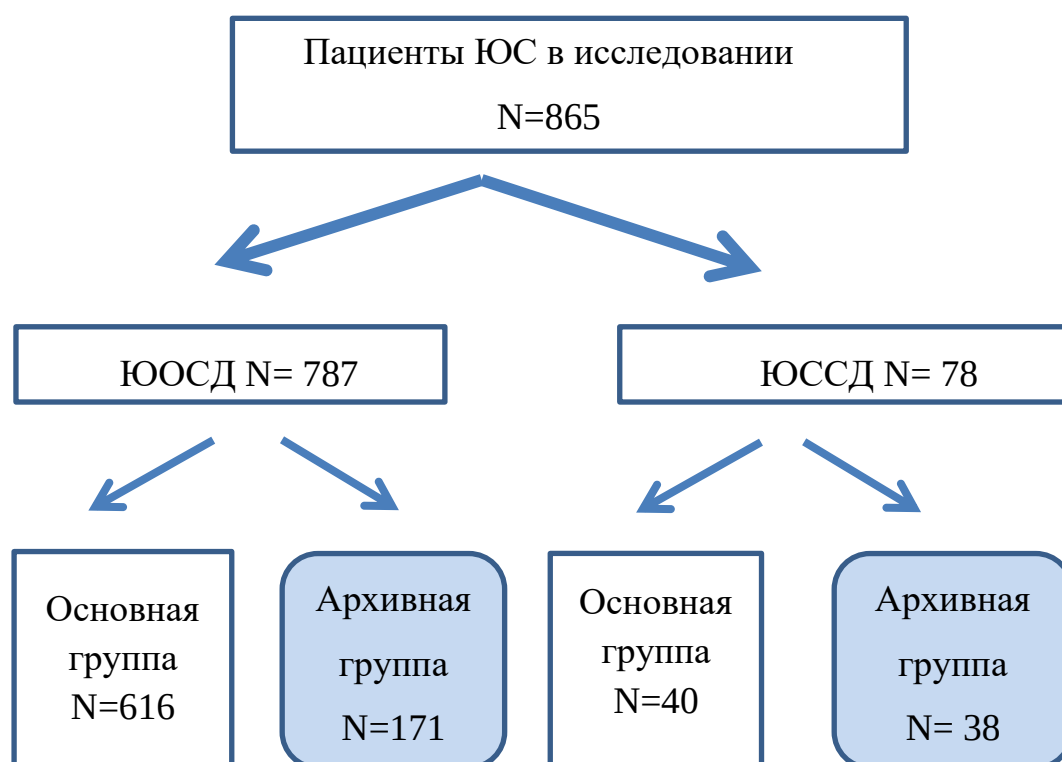


Рисунок 11 – Дизайн исследования

3.1.1. Сравнительная оценка групп пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией и ювенильной системной склеродермией по демографическим характеристикам

В Таблице 11 представлены демографические характеристики пациентов.

Таблица 11 – Демографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Вариант ЮСД	Среднее ± Стандартное отклонение				
	Число пациентов	Пол м\ж	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.					

Преобладающее число 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). По данным литературы, ОСД встречается чаще, чем ССД, в 7-10 раз [9, 11, 439, 440, 441, 442]. Средний возраст пациентов на момент обследования составил 9,4 года в группе ЮОСД, и 10,1 лет в группе ЮССД, при отсутствии статистически значимых различий в основной и архивных группах (Таблица 11). Эти данные совпадают со сведениями литературы [2, 3, 9, 10, 11].

Основная и архивная группы ЮССД и ЮОСД 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).

Распределение пациентов ЮОСД и ЮССД по возрасту к моменту дебюта болезни представлено на Рисунок 12.

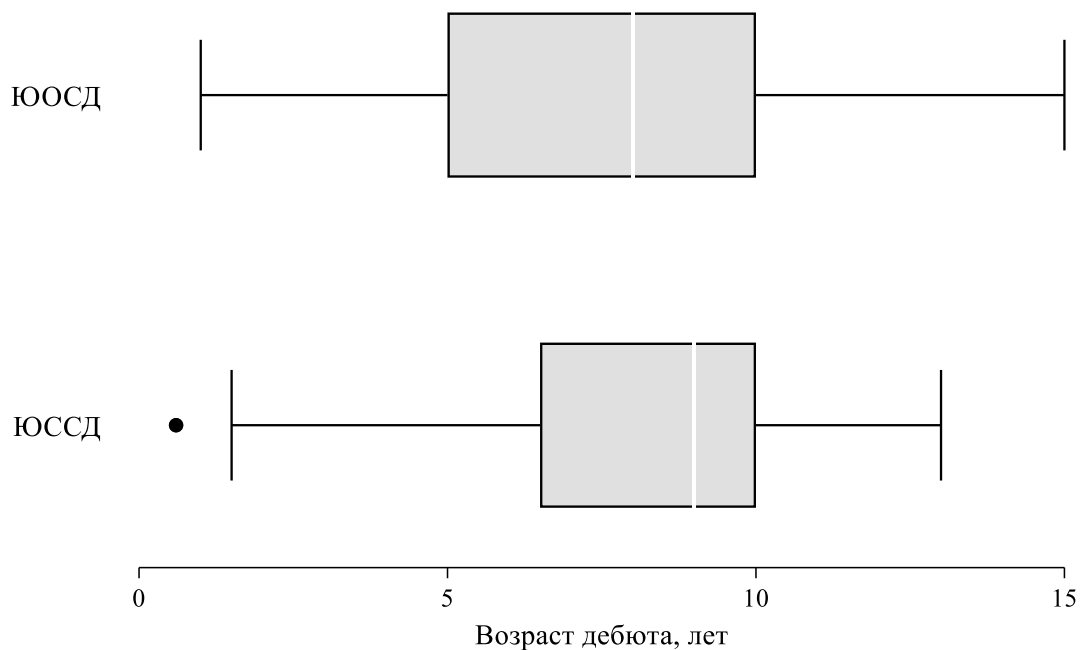


Рисунок 12 – Распределение пациентов ЮОСД и ЮССД по возрасту к моменту дебюта болезни

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.

3.1.2. Характеристика пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

Клиническая характеристика больных ЮОСД в зависимости от формы заболевания, возраста к моменту дебюта, длительности болезни до постановки диагноза представлена в Таблице 12.

Деление пациентов по формам ЮОСД проводилось нами согласно предварительным классификационным критериям [219], дополнительно в группе линейной ЮОСД мы выделяли форму с поражением туловища и конечностей по гемитипу.

Таблица 12 – 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	787 (100%)	197/590 (1:3,0)	9,4±3,3	7,5±3,0	21,8±22,3
Основная группа	616 (78,3%)	160/456 (1:2,9)	9,5±3,2	7,7±3,2	21,0±22,1
Архивная группа	171 (21,7%)	37/134 (1:3,6)	9,0±3,4	7,0±2,5	24,7±23,0
p-value		0,252	0,073*	0,012**	0,059*

Продолжение Таблицы 12

ЮОСДЛТ	215	52/163	$9,0 \pm 2,9$	$7,5 \pm 2,6$	$18,1 \pm 19,6$
К	(27,3%)	(1:3,2)			
Основная группа	181 (29,4 %)	46/135 (1:3,0)	$8,9 \pm 2,9$	$7,5 \pm 2,6$	$16,7 \pm 18,1$
Архивная группа	34 (19,8%)	6/28 (1:4,7)	$9,4 \pm 3,1$	$7,4 \pm 2,5$	$26,1 \pm 25,1$
p-value		0,342	0,407	0,857	0,009***
ЮОСДЛ	144 (18,3%)	57/87 (1:1,5)	$9,2 \pm 3,3$	$6,5 \pm 3,2$	$32,1 \pm 29,3$
Л					
Основная группа	125 (20,3%)	51/74 (1:1,5)	$9,5 \pm 3,4$	$6,6 \pm 3,3$	$33,5 \pm 29,5$
Архивная группа	19 (11,1%)	6/13 (1:2,1)	$7,7 \pm 2,4$	$6,2 \pm 1,7$	$22,5 \pm 26,6$
p-value		0,447	0,032**	0,553	0,126
ЮОСДГ	130 (16,5%)	34/95 (1:2,8)	$8,6 \pm 3,3$	$6,2 \pm 2,7$	$27,0 \pm 22,5$
Основная группа	97 (15,8%)	25/71 (1:2,8)	$8,6 \pm 3,3$	$6,3 \pm 2,7$	$26,0 \pm 23,0$
Архивная группа	33 (19,2%)	9/24 (1:2,7)	$8,5 \pm 3,0$	$5,9 \pm 2,5$	$29,6 \pm 21,1$
p-value		0,889	0,802	0,466	0,430
ЮОСДРБ	155 (19,76%)	28/127 (1:4,5)	$10,2 \pm 3,3$	$8,4 \pm 3,0$	$20,0 \pm 20,8$
Основная группа	94 (15,3%)	17/77 (1:4,5)	$10,7 \pm 3,2$	$8,9 \pm 3,2$	$17,6 \pm 18,7$
Архивная группа	61 (35,5%)	11/50 (1:4,5)	$9,5 \pm 3,5$	$7,6 \pm 2,6$	$23,6 \pm 23,4$
p-value		0,994	0,046**	0,006***	0,077*

Продолжение Таблицы 12

ЮОСДОБ	111 (14,%)	23/88 (1:3,8)	10,3 ± 3,23	9,0 ± 3,1	14,3 ± 13,2
Основная группа	90 (11,6 %)	18/72 (1:4,0)	10,5 ± 3,3	9,4 ± 3,2	12,3 ± 10,8
Архивная группа	21 (12,3%)	5/16 (1:3,2)	9,5 ± 3,4	7,5 ± 2,0	22,8 ± 18,5
p-value		0,701	0,254	0,015**	0,001***
ЮОСДС	26 (3,5 %)	3/25 (1:8,3)	10,2 ± 2,8	8,8 ± 2,5	15,5 ± 15,0
Основная группа	26 (4,2%)	3/25 (1:8,3)	10,2 ± 2,8	8,8 ± 2,5	15,5 ± 15,0
Архивная группа	0	-	-	-	-
p-value		NA	NA	NA	NA
ЮОСДП	4 (0,5%)	0/4	5,3 ± 0,5	4,8 ± 1,3	9,0 ± 12,7
Основная группа	1 (0,2%)	0/1	5	3	28
Архивная группа	3 (1,8%)	0/3	5,3± 0,6	5,3± 0,6	2,7 ± 1,2
p-value		NA	NA	NA	NA
Примечание: Статистическая значимость на уровне *** p < 0,01; ** p < 0,05; * p < 0,10; Сокращения: ЮОСД – ювенильная ограниченная склеродермия, ЮОСДЛТК – ЮОСД линейная туловище и конечности, ЮОСДЛЛ – ЮОСД линейная лицо, ЮОСДГ – ЮОСД гемисклеродермия туловища, ЮОСДРБ – ЮОСД распространенная бляшечная, ЮОСДОБ – ЮОСД ограниченная бляшечная, ЮОСДС – ЮОСД смешанная, ЮОСДП – ЮОСД пансклеротическая.					

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

Распределение больных в зависимости от возраста к моменту дебюта представлено на Рисунке 13. Как видно из него, пик (мода) начала болезни

приходился на возраст 8 лет. Согласно сведениям литературы имеются два возрастных пика заболеваемости ОСД - с 2 до 14 лет и после 50 лет [3, 359, 443]. Средний возраст дебюта в нашей группе составил 7,5 лет. В основной группе - $7,7 \pm 3,1$ года, в архивной - $7,0 \pm 2,5$ (различия статистически не значимы $p = 0,175$).

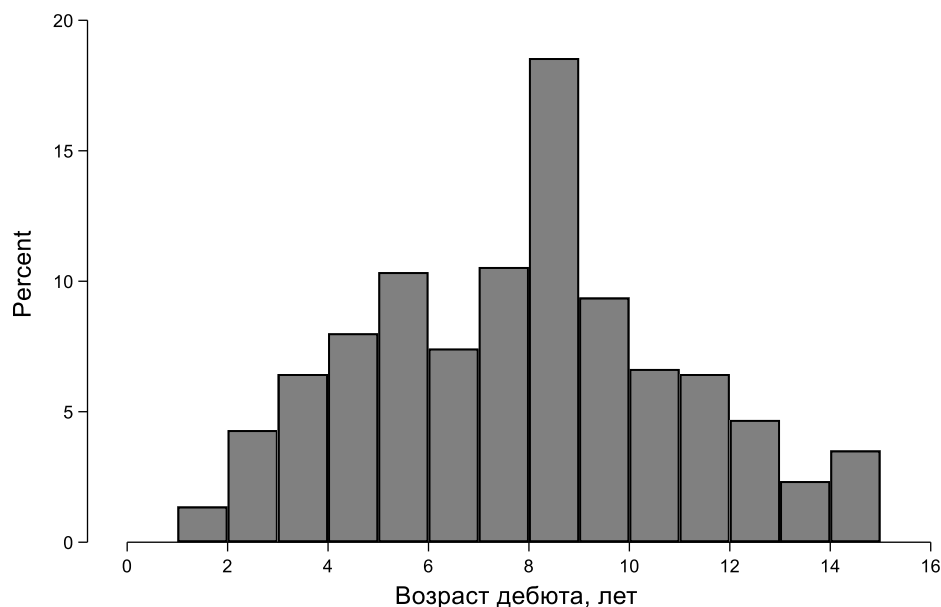


Рисунок 13 – Распределение пациентов ЮОСД по возрасту к моменту дебюта заболевания и по полу, %

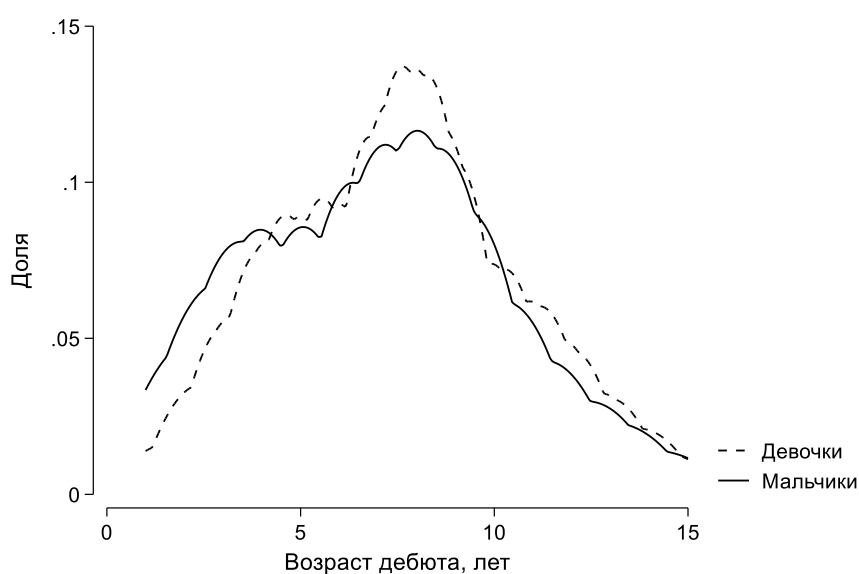


Рисунок 14 – Анализ зависимости возраста к моменту дебюта ЮОСД от пола ребенка

Анализ зависимости возраста к моменту дебюта ЮОСД от пола ребенка не выявил статистически значимых различий ($\chi^2 = 11,6$, $p\text{-value} = 0,636$) (Рисунок 14).

Распределение по возрасту больных к моменту дебюта болезни при разных формах ЮОСД представлено на Рисунке 15.

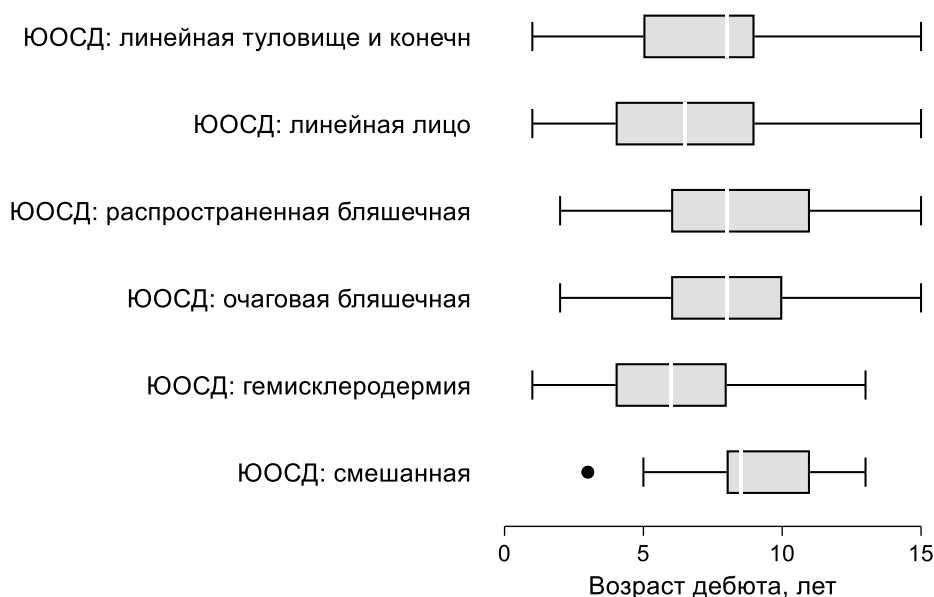


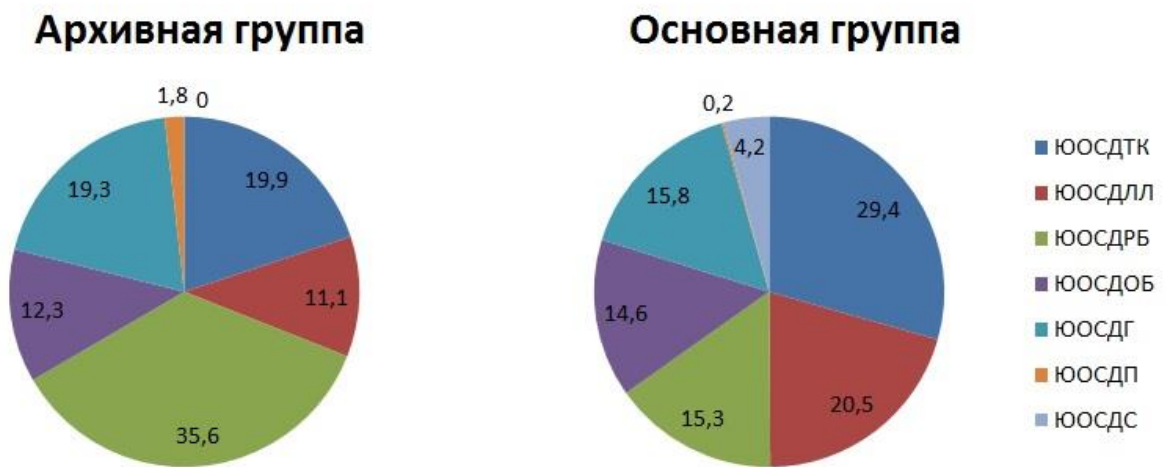
Рисунок 15 – Распределение по возрасту больных к моменту дебюта ЮОСД по клиническим формам

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 по гемитипу происходил 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 ($\chi^2 = 135,7$, $p = 0,000$). Различия в возрасте к моменту дебюта согласуются данные некоторых авторов [3, 439, 443, 444] о более раннем дебюте линейных форм, однако имеются и противоположные сведения, о более позднем дебюте этой формы [445].

Средняя длительность ЮОСД до постановки диагноза составила 22 месяца в основной группе ЮОСД и 25 месяцев в архивной группе, при этом наибольшая длительность до диагноза отмечена у больных с ЮОСДЛЛ.

Нами проанализировано распределение пациентов по клиническим вариантам ЮОСД в основной и архивной группа (Рисунок 16).

Распределение больных по формам ЮОСД в основной и архивной группах представлено на Рисунке 16, и в Приложении В, Таблица В.1.



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

Рисунок 16 – Распределение пациентов ЮОСД основной группы по клиническим вариантам, %

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). При этом различия явились статистически значимыми ($p\text{-value} < 0,001$). Смешанная и пансклеротическая формы ЮОСД встречались намного реже.

Нами проанализирована частота различных форм ЮОСД в зависимости от пола ребенка у пациентов основной и архивной групп (Приложение В, Таблица В.2). В обеих группах частота встречаемости различных форм ЮОСД у девочек преобладали над мальчиками (Рисунок 17). В литературе есть указания [446], что линейные формы ЮОСД встречается с одинаковой частотой у девочек и мальчиков.

Распределение по полу и формам ЮОСД представлено на Рисунке 17.

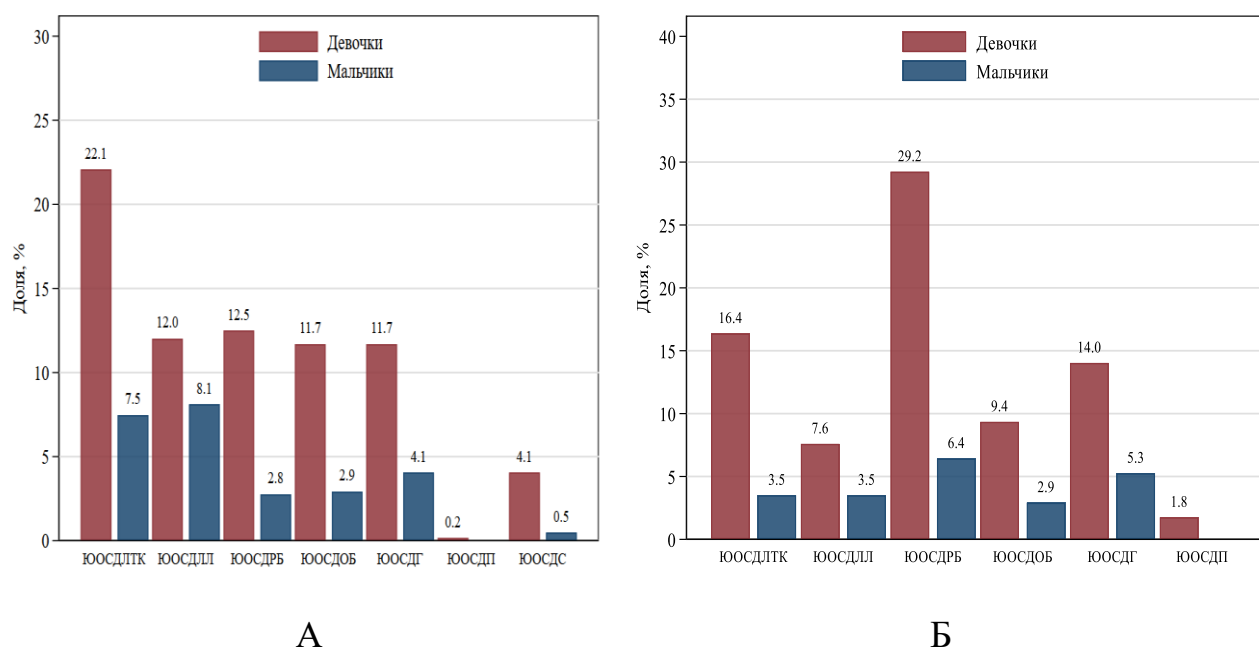


Рисунок 17 – Распределение по полу клинических вариантов болезни у пациентов основной группы (А) и архивной групп (Б) с ЮОСД % от числа в группе

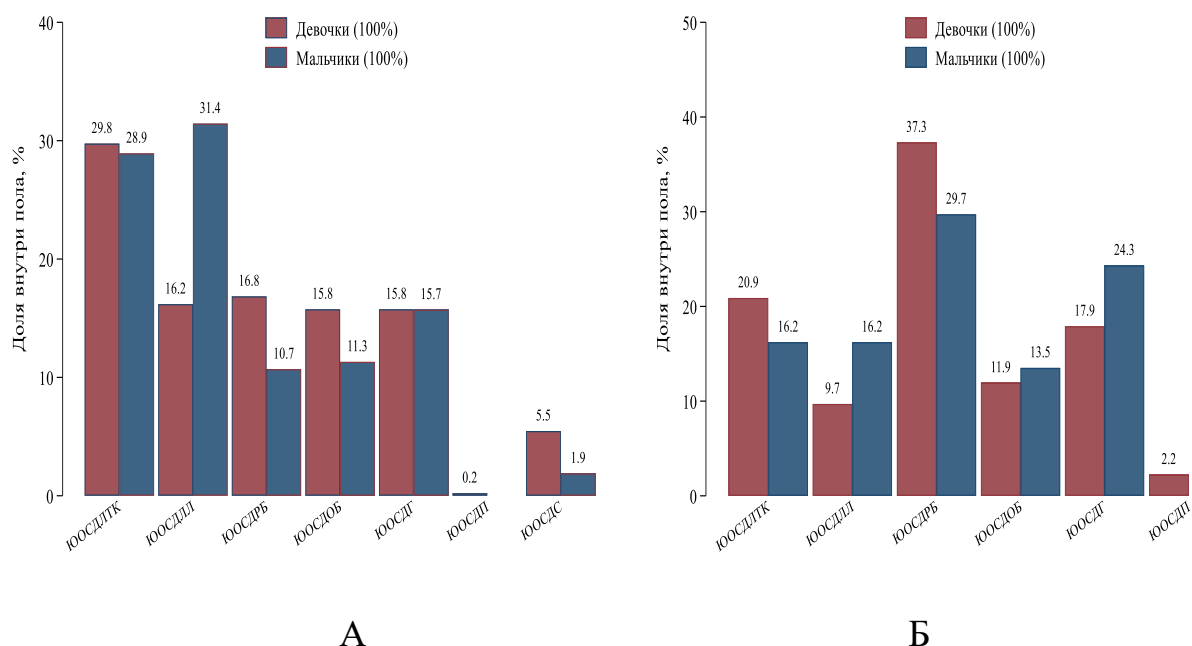


Рисунок 18 – Распределение по полу клинических вариантов болезни у пациентов с ЮОСД основной группы (А) и архивной (Б) % от гендерной группы

Однако, в процентном соотношении от гендерной группы, мальчики преобладали в группе ЮОСДГЛ, как в основной, так и архивной группах (Рисунок 18).

В основной группе у мальчиков ЮОСДЛЛ встречался чаще (31,5%) по сравнению с девочками (19,4%), различие статистически значимое ($\chi^2 = 19,4$, $p < 0,001$), в архивной группе – 16,2% и 9,7% соответственно ($p = 0,260$).

Нами проанализирована частота внекожных поражений у больных с ЮОСД в основной группе (Таблица 13). Оценивать частоту внекожных изменений в архивной группе мы сочли неправомерным, поскольку в изученном «архивном» временном отрезке отсутствовали современные методы визуализации, что влияет на частоту поражений.

Таблица 13 – Характер и частота внекожных поражений при различных формах ЮОСД в основной группе

Форма ЮОСД	N	Число б-х с поражением суставов % от группы	Число больных с поражением нервной системы % от группы	Число больных с поражением сосудистой оболочки глаза % от группы
ЮОСДЛТК	182	146 / 80,2%	1 / 0,6%	0 / 0,0 %
ЮОСДЛЛ	125	1 / 0,8%	59 / 47,6%	10/ 8 %
ЮОСДГ	97	96 / 99,0%	4 / 4,1%	0 / 0,0%
ЮОСДРБ	94	6 / 6,4%	0 / 0,0%	0 / 0,0%
ЮОСДОБ	90	0 / 0,0%	0 / 0,0%	0 / 0,0%
ЮОСДС	28	24 / 85,7%	1 / 3,6%	0 / 0,0%
ЮОСДП	1	1 / 100%	0 / 0,0%	0 / 0,0%
Всего	616	274 / 44,5%	65 / 10,6%	10 / 1,6 %
Примечание: ЮОСДЛТК – ЮОСД линейная туловище и конечности, ЮОСДЛЛ – ЮОСД линейная лицо, ЮОСДГ – ЮОСД гемисклеродермия туловища, ЮОСДРБ – ЮОСД распространенная бляшечная, ЮОСДОБ – ЮОСД ограниченная бляшечная, ЮОСДС – ЮОСД смешанная, ЮОСДП – ЮОСД пансклеротическая.				

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) (Рисунок 19). 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 (Рисунок 19).

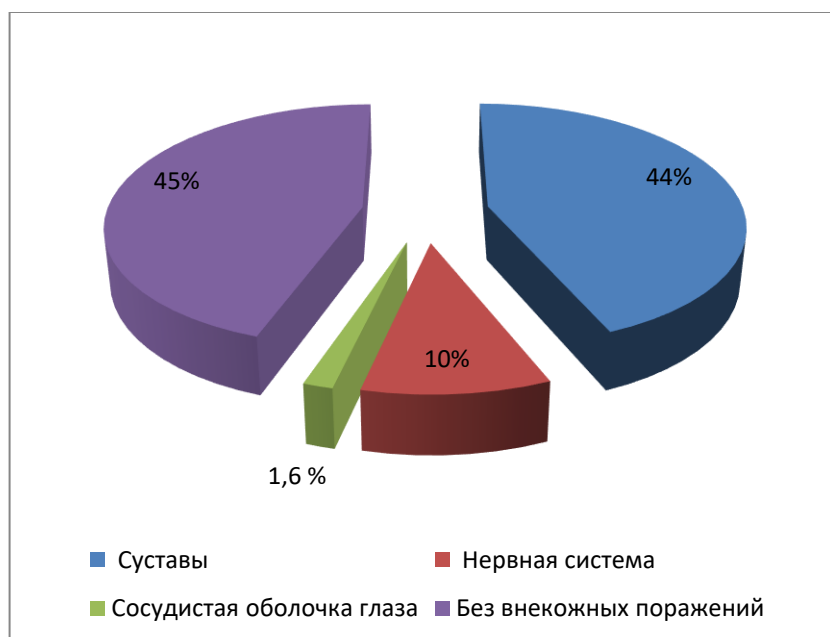
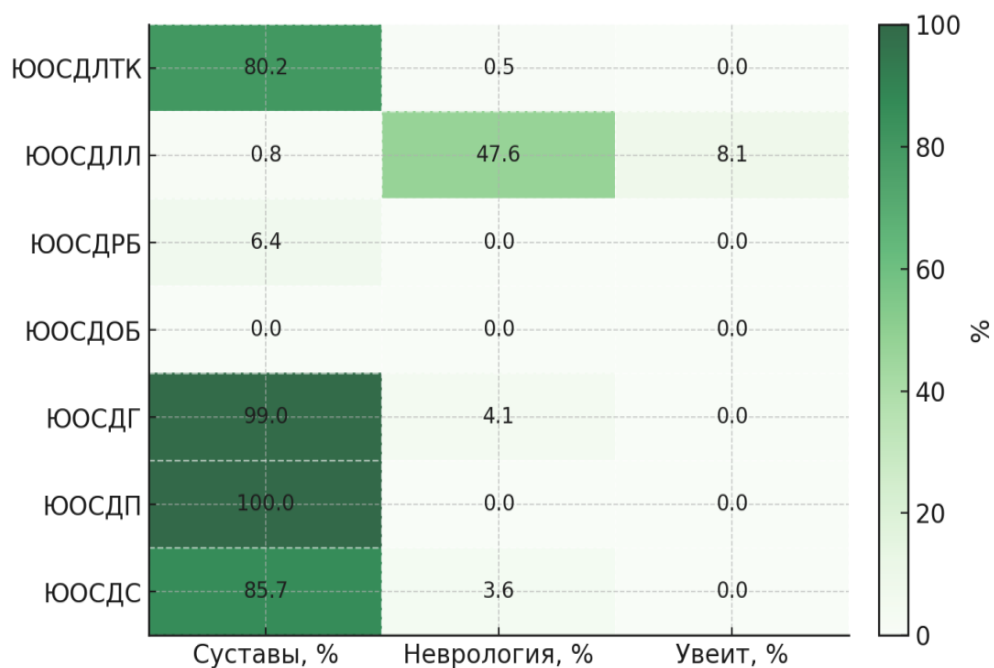


Рисунок 19 – Частота и характер внекожных поражений в основной группе больных ЮОСД



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

Рисунок 20 – Частота внекожных поражений в основной группе больных ЮОСД в зависимости от клинического варианта болезни

3.1.3. Клиническая характеристика пациентов с ювенильной системной склеродермией

Группу ЮССД составили 78 пациентов (40 больных - основная, 38 - архивная группы), клинико-демографические характеристики группы представлены в Таблице 14.

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

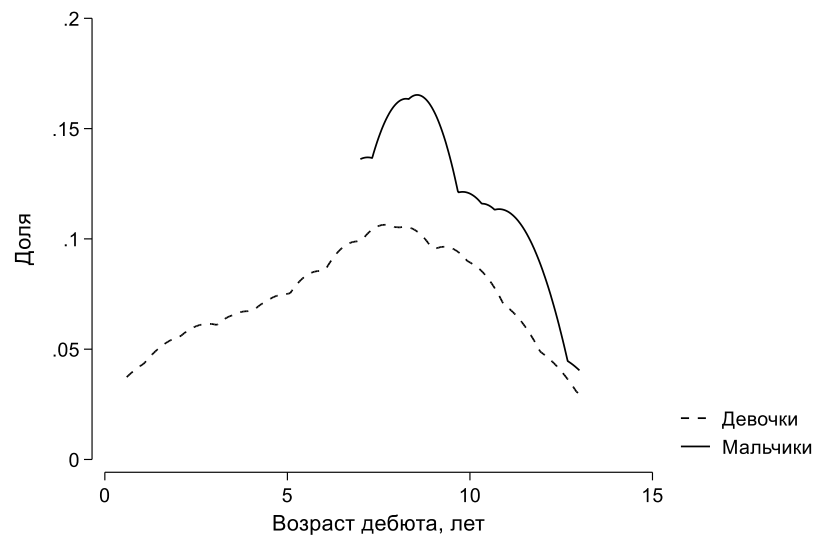
Таблица 14 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮССД основной и архивной групп

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*	33 (82,5)	19 (50,0%)	0,002***
- диффузная форма			
- 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 в обеих группах составил в среднем составил 8,3 года. Литературные данные по этому вопросу противоречивы [2, 17, 36, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455].

Пик (мода) возраста к моменту дебюта по нашим данным составила – 8 и 9 лет (соответственно 15,0% и 17,5% от выборки) (Рисунок 21 и Приложение В, Рисунок В.1, что аналогично данным [455, 456]. Возраст больных к моменту дебюта ЮССД был в архивной группе статистически значимо меньшим (в среднем 6 лет), чем в основной (9 лет) ($p\text{-value} = 0.001$).

Время от появления первых клинических симптомов до постановки диагноза в основной группе составило в среднем 17,5 месяцев, в архивной группе – 8,9 месяцев.



Примечание: Статистически значимые различия в распределении по возрасту к моменту дебюта заболевания для мальчиков и девочек не наблюдаются ($p\text{-value}=0,418$).

Рисунок 21 – Распределение пациентов с ЮССД по возрасту к моменту дебюта заболевания и по полу, %

Взаимосвязь возраста пациентов к моменту дебюта ССД и пола представлена на Рисунке 21. Мальчики имеют тенденцию к более позднему возрасту к моменту дебюта (средний возраст 9 лет) и менее вариативному распределению по сравнению с девочками. Возраст больных к моменту дебюта

заболевания у девочек более равномерно распределен (средний возраст 6,8 лет), половые различия статистически не значимы.

В основной группе ЮССДД встречалась статистически значимо чаще, (82,5%), по сравнению с архивной (50,0%, $p\text{-value} = 0,002$), где соотношение ЮССДД и ЮССДЛ было равным.

Нами проанализирован возраст больных к моменту дебюта болезни при ЮССДД и ЮССДА, результаты представлены на Рисунок 22. и в Приложении В Таблица В.3.

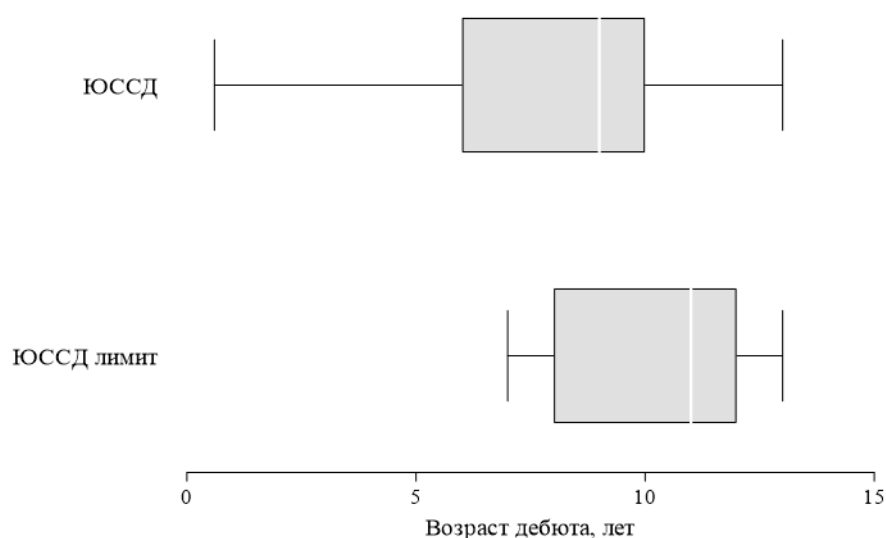


Рисунок 22 – Возраст больных к моменту дебюта болезни при ЮССДД и ЮССДЛ

Средний возраст пациентов к моменту дебюта при диффузной форме ССД был меньше (7,94 года), чем при лимитированной форме (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., $p\text{-value} = 0,079$).

В группе с ЮССДЛ было больше мальчиков (33%), чем в группе с ЮССДД (17%, $p\text{-value} < 0,001$).

3.1.4. Заключение по разделу 3.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ювенильной склеродермией

В исследование включено 865 пациентов ЮС, среди них 787 больных ЮОСД и 78 пациентов с ЮССД. Большинство пациентов составили девочки - 624 человека (72%). В группе ЮССД преобладание девочек было более выражено (соотношение полов мальчики/девочки 1:6,8), чем при ЮОСД (мальчики/девочки 1:3,0).

Средний возраст больных к моменту дебюта болезни при ЮОСД составил 7,5 лет, при ЮССД – 8,3 года.

Дебют линейной формы заболевания с локализацией на лице и по гемитипу происходил раньше (в возрасте 6,5 лет) по сравнению с бляшечными формами (в возрасте 8 лет). В группе с ЮОСД, как основной, так и архивной, преобладали линейные формы ЮОСД, составляя 65,5 и 50,3% соответственно. Длительность болезни с момента появления клинических симптомов до постановки диагноза при ЮОСД составила в среднем 23 месяца, наибольшая длительность болезни до диагноза выявлена при ЮОСДЛЛ. Установлено, что ЮОСДЛЛ чаще других форм поражает мальчиков.

Чаще встречались линейные формы болезни, в целом у 61% (основной группе они составили 65,4% (403 человека), в архивной- 50% (86 человек).

Внекожные изменения выявлены у 54,9% больных ЮОСД, преимущественно в виде поражения суставов (у 44,5%) и у детей с ЮОСДЛЛ-поражения нервной системы и увеита (10% и 1,6%).

В основной группе больных с ЮССД чаще, чем в архивной, встречался диффузный вариант болезни. ЮССД дебютировала раньше чем ЮССДЛ (соответственно, в возрасте 7,9 лет против 10,1 года), в подгруппе с ЮССД чаще встречались девочки, а длительность болезни с момента возникновения клинических симптомов до постановки диагноза была меньше, чем при ЮССДЛ.

Нами не выявлено существенных различий по полу, возрасту, возрасту к моменту дебюта и структуре форм ЮОСД и ЮССД в основной и архивной

группах, что позволяет констатировать отсутствие патоморфоза болезни в изученный отрезок времени.

3.2. Иммунологические особенности больных ювенильной склеродермией

3.2.1. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при ювенильной системной склеродермии и ювенильной ограниченной склеродермии

213 пациентов (30 с ЮССД и 183 с ЮОСД) были обследованы на наличие АТ и маркеров фиброза (МФ).

Таблица 15 – Клиническая характеристика больных, обследованных на наличие аутоантител и маркеров фиброза

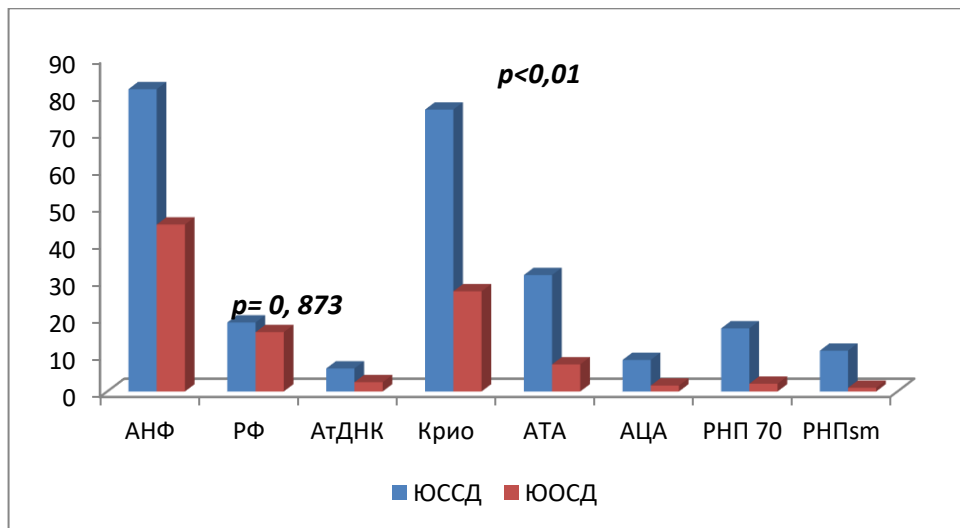
Клиническая форма заболевания		Число Пациентов в группе
ЮССД (N=30) Мальчики-1 Девочки-29	с диффузным поражением кожи	25
	с лимитированным поражением кожи	4
ЮОСД (N=183) Мальчики-48 Девочки- 135	Ограниченная бляшечная форма	21
	Линейная форма	75
	- туловища и конечностей	33
	- лица	42
	- гемитип поражения туловища	21
	Распространенная бляшечная форма	60
	Пансклеротическая форма	1
	Смешанная форма	6

Как видно из таблицы (Таблица 15), подавляющее большинство обследованных (84.5%) составили дети с ЮОСД. В группе ЮОСД преобладали дети с тяжелыми формами болезни - распространенным и линейным поражением

кожи, для которого характерно вовлечение в патологический процесс подлежащих тканей - подкожной клетчатки, мышц, суставов, костей.

На момент обследования пациенты с различными клиническими формами болезни имели несопоставимую длительность и активность заболевания, только 76 детей (13,7%) из всего пула больных не получали БТ. Данные абсолютных значений лабораторных исследований приведены в Таблице Г.1 и Таблице Г.2, Приложение Г, где указан процент позитивных больных.

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 (Рисунок 23), за исключением АТК IV типа (Рисунки 25, 26). Закономерно, что склеродермоспецифические АТ (АЦА, АТА), а также РНП70, РНП sm, Анти ДНК, АНФ и Кр Г чаще выявлялись при ЮССД (различия статистически значимы). Вместе с тем, их обнаружение у части больных ЮОСД свидетельствует об общности патогенетических механизмов развития болезни. При этом, частота обнаружения РФ практически одинакова в обеих группах (26,7% для ЮССД и 25,3% для ЮОСД; $p=0,873$).



Примечание: АНФ-антинуклеарный фактор, РФ-ревматоидный фактор, Ат ДНК- антитела к ДНК, Кристо- криоглобулины сыворотки, АТА- антитопоизомеразные антитела, АЦА - антицентромерные антитела, РНП 70-антитела к рибопротейну 70, РНПsm – антитела к рибопротейну Smith.

Рисунок 23 – Частота обнаружения аутоантител у больных ЮССД и ЮОСД

Статистически значимая разница в группах установлена для КрГ ($p<0,001$) и АТК IV типа($p=0,043$) (Рисунок 24, 25). Уровень КрГ был выше у больных ЮССД, АТК IV типа при ЮОСД.

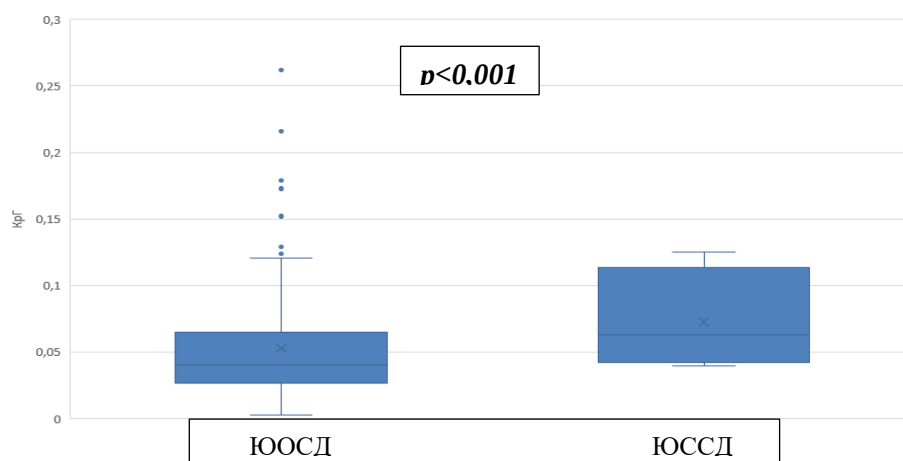


Рисунок 24 – Уровень криоглобулинов сыворотки у больных ЮОСД и ЮССД

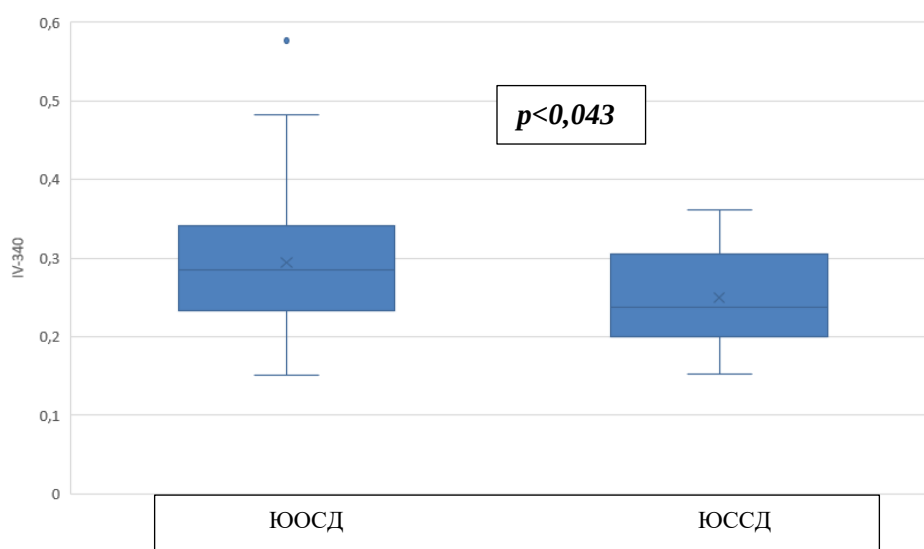


Рисунок 25 – Уровень антител к коллагену IV типа у больных ЮОСД и ЮССД

Мы изучили частоту обнаружения АНФ при разных вариантах ЮОСД (Таблица 16). Наибольшая частота АНФ и РФ - положительных пациентов наблюдается при вариантах при ЮОСДГ (80%-53%), ЮОСДЛТК (75.86%-38%) и ЮОСДЛЛ (68.33%-16%).

Таблица 16 – Распределение позитивных по антинуклеарному и ревматоидному фактору больных по клиническим вариантам ЮОСД

Клинический вариант ЮОСД	% АНФ позитивных от группы	% РФ позитивных от группы
ЮОСДЛТК	75.8	38.2
ЮОСДЛЛ	68.3	16.4
ЮОСДРБ	36.6	14.1
ЮОСДОБ	18.7	6.0
ЮОСДГ	80.0	53.2
ЮОСДП	100	100
ЮОСДС	33.3	0

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

Установлено также (Рисунок 26), что при линейных формах ЮОСД статистически значимо чаще, чем при бляшечных обнаруживаются РФ и АНФ сыворотки (Рисунок 26), что отражает большую активность иммунологических реакций при линейных формах ЮОСД.

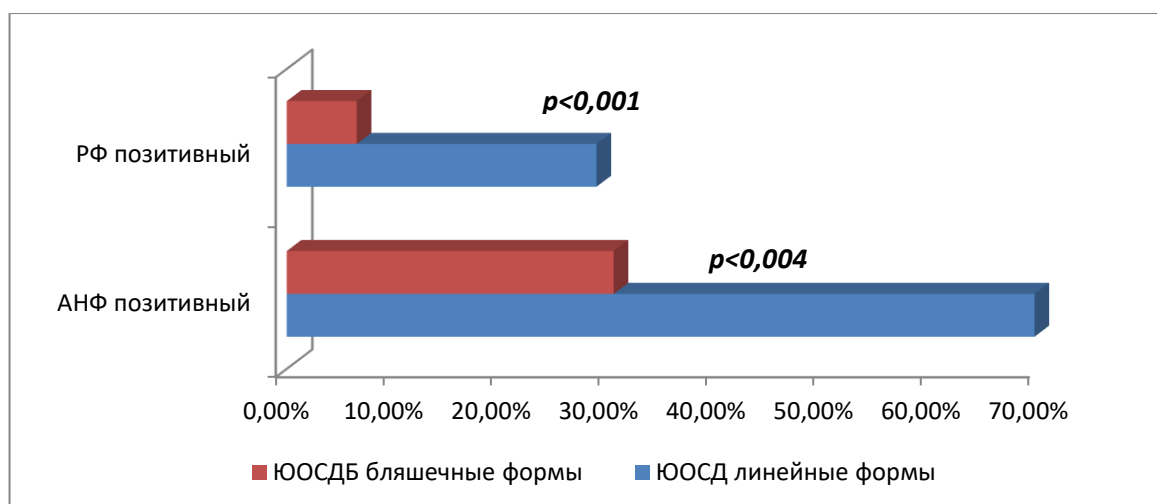
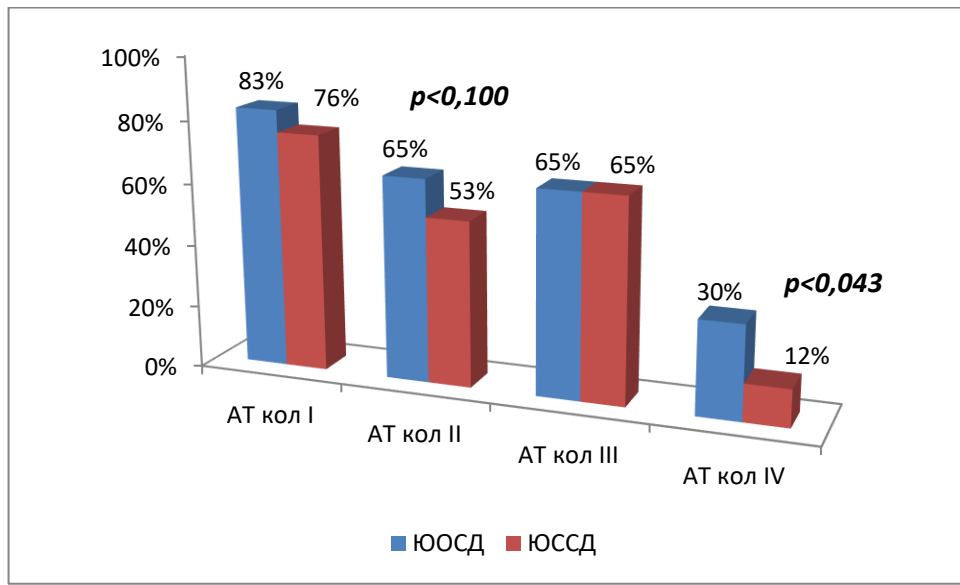


Рисунок 26 – Частота обнаружения ревматоидного и антинуклеарного факторов при линейных и бляшечных формах ЮОСД

Обращает внимание, что 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 27). Эти данные можно объяснить массивным поражением эпидермиса, дермы, гиалинового хряща при ЮОСД, в которых в большом количестве находятся коллагены I и II, IV типов.



Примечание: 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. Для всех характеристик статистически значимых различий встречаемости повышенного уровня АТ по типу заболевания не обнаружено: АТ кол I (хи-квадрат = 0,24 p-value = 0,523), АТ кол II (хи-квадрат = 0,8, p-value = 0,379), АТ кол III (хи-квадрат = 0,0, p-value = 0,993), АТ кол IV (хи-квадрат = 2,2, p-value = 0,140).

Рисунок 27 – Частота обнаружения антител к коллагенам при ЮОСД и ЮССД

ФН и ГК также оказались повышены как при ЮССД, так и при ЮОСД (Рисунок 28), с большим повышением при ССД (различия по группам статистически незначимы $p < 0,320$ и $p < 0,100$). Повышение ФН и ГК отражает изменения ВКМ тканей кожи и внутренних органов в результате аутоиммунного воспаления и дезорганизации соединительной ткани, свидетельствует об общности патогенетических механизмов ЮССД и ЮОСД.

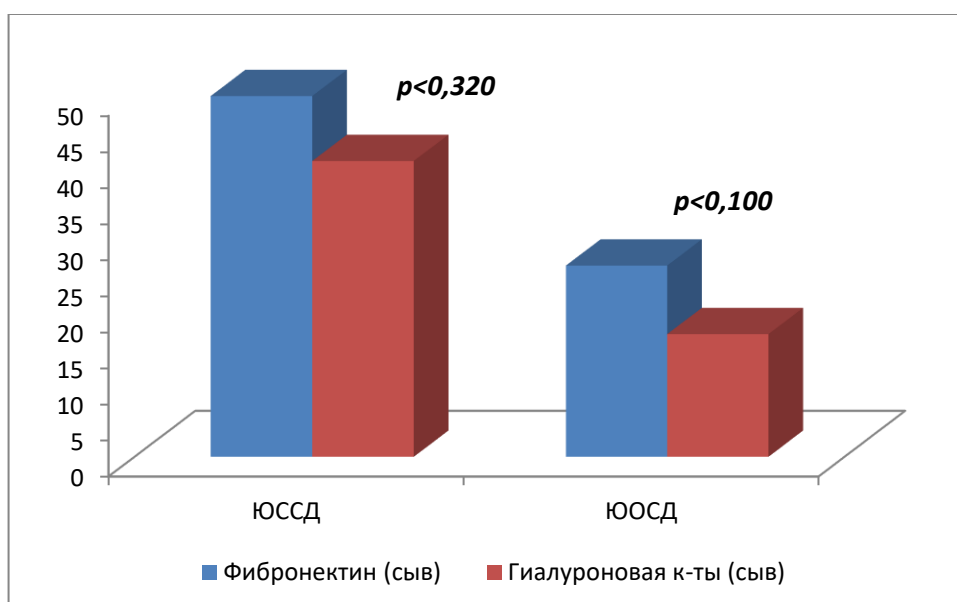


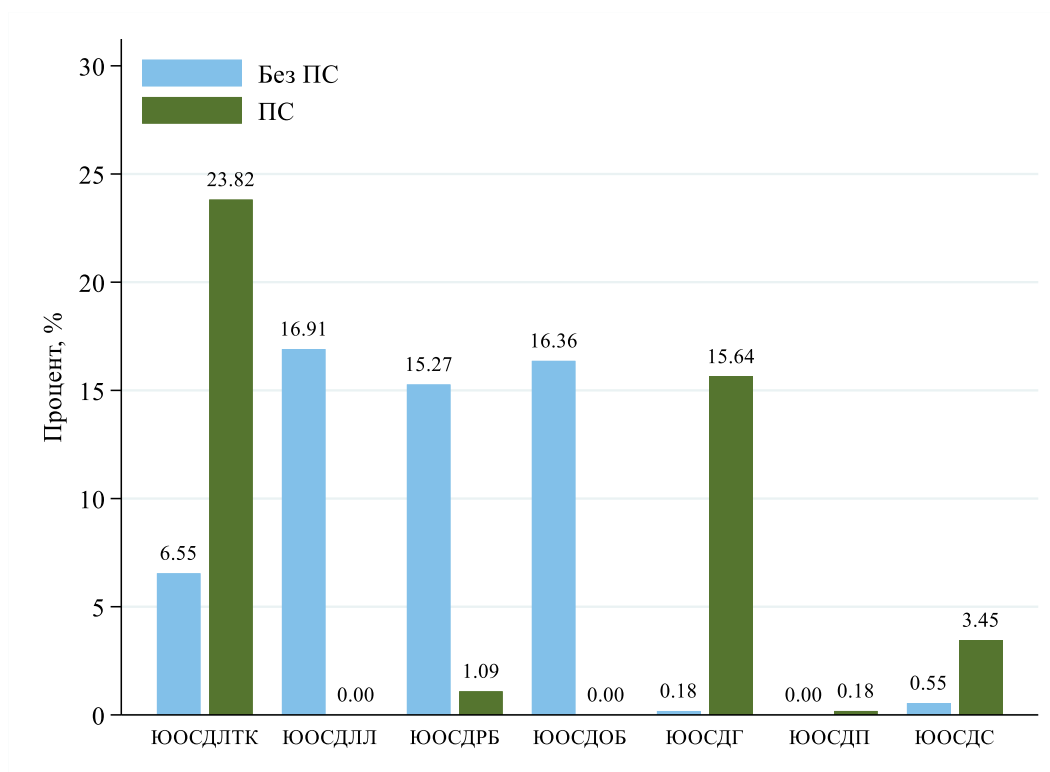
Рисунок 28 – Процент позитивных пациентов по фибронектину и гиалуроновой кислоте сыворотки при ЮССД и ЮОСД

Принципиально важно, что все АТ и МФ были обнаружены у больных ЮОСД, что подчеркивает общность патогенетических механизмов двух состояний и необходимость проведения ИД терапии при ЮОСД.

3.2.2. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при различных клинических формах ювенильной ограниченной склеродермии, а также у больных ювенильной ограниченной склеродермией с поражением суставов и без поражения суставов

Учитывая сведения литературы о высокой иммунологической активности у пациентов ЮОСД с поражением суставов, мы провели подобный анализ в нашей когорте пациентов.

Среди 616 пациентов ЮОСД у 200 больных выявлено ПС, что составило 32,5% от группы. Распределение больных с ПС по формам ЮОСД представлено на Рисунок 29.

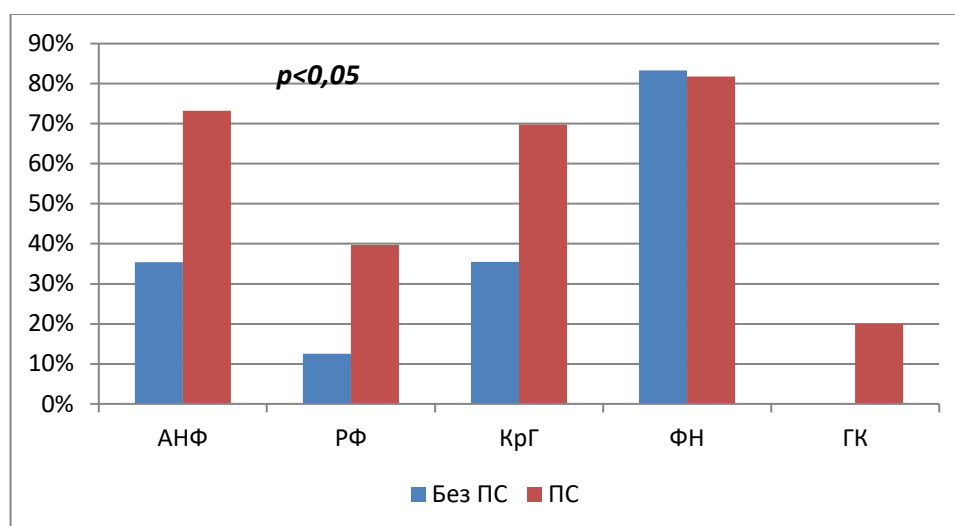


Примечание: Распределения пациентов с поражением суставов (ПС) и без поражения суставов (БПС) имеют статистически значимые различия (хи-квадрат = 85,3, p-value < 0,001).

Рисунок 29 – Частота поражения суставов по клиническим формам ЮОСД

Проведен корреляционный анализ парных и множественных взаимосвязей между данными лабораторных исследований и характеристиками пациента (ССД или ОСД, ЮОСД ПС, формами ЮОСД), результаты приведены в Приложении Г, Таблица Г.3. АТА, АЦА и анти ДНК оказались повышены у незначительного процента больных с ПС (6,7%; 4,7%; 2,5%), в группе без ПС этот процент был также низким (14,8%, 2,7%, 0,1%). Статистически значимых различий в распределении повышенных показателей АТА, АЦА и анти ДНК по группам пациентов с ПС и без ПС не обнаружено.

АНФ, РФ, Кр Г оказались достоверно чаще повышены у больных с ПС (73% против 51%, 40% против 18%, 70% против 42%; p-value = 0,005, 0,002, 0,004 соответственно), что отражает большую интенсивность аутоиммунных реакций при ЮОСД ПС (Рисунок 30). Концентрация ФН не отличалась в группах, а ГК была повышена только при ЮОСДПС.



Примечание: АНФ-антинуклеарный фактор, РФ-ревматоидный фактор, КрГ- криоглобулины сыворотки, фибронектин сыворотки, глюконовая 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).

Рисунок 30 – Процент позитивных больных по антителам и маркерам фиброза у больных с поражением суставов и без него

Анализ корреляции повышения тестов по формам ЮОСД выявил, что при ЮОСДЛТК повышены Кр Г (correl = 0,217, p-value = 0,017), РФ (correl = 0,125, p-value = 0,076) (Таблица 17). Также выявлены корреляции повышения АНФ и РФ при ЮОСДП (correl = 0,160, p-value = 0,023; correl = 0,234, p-value<0,001) и ЮОСДГ (correl = 0,160, p-value = 0,023; correl = 0,234, p-value<0,001). При бляшенных формах ЮОСД в среднем ниже показатели АНФ и РФ (ЮОСДРБ: correl = 0,241, p-value<0,001; ЮОСДОБ: correl = 0,204, p-value = 0,003) (Таблица 17).

Таблица 17 – Матрица корреляционных связей между исследованными показателями и клиническими формами ЮОСД

Повышенный показатель	Поражение суставов	ЮОСД ЛТК	ЮОСД ЛЛ	ЮОСД РБ	ЮОСД ОБ	ЮОС ДГ	ЮОС ДП	ЮОС ДС
Фибронектин сыворотки	-0.22	-0.01	0.19	-0.20	-0.20	-0.01	0.04	-0.15
Гиалуриновая кислота сыворотки	0.14	0.00	-0.02	-0.16	-0.11	0.19	-0.05	-0.10

Продолжение Таблицы 17

Криоглобулины сыворотки	0.26	0.22	-0.09	-0.09	-0.14	0.10	0.09	-0.05
Антинуклеарный фактор	0.21	0.10	0.05	-0.24	-0.25	0.16	0.06	-0.10
Ревматоидный фактор	0.23	0.12	-0.09	-0.20	-0.13	0.23	0.12	-0.10
Повышенные АТ класса I	0.02	-0.06	0.04	0.05	-0.04	0.09	NA	NA
Повышенные АТ класса II	0.08	0.07	0.00	-0.05	0.19	-0.02	NA	NA
Повышенные АТ класса III	-0.18	-0.18	-0.11	0.22	0.05	0.04	NA	NA
Повышенные АТ класса IV	-0.08	-0.11	0.06	0.12	0.14	0.04	NA	NA

Примечание: Жирным шрифтом с подчеркиванием отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции. При поражении суставов повышены криоглобулины (correl = 0,264, p-value = 0,004), антинуклеарный фактор (correl = 0,211, p-value = 0,005) и ревматоидный фактор (correl = 0,234, p-value = 0,002).

Нами также оценена частота выявления АТК при различных формах ЮОСД. Оказалось, что при бляшечных формах ЮОСД достоверно чаще повышены АТК III типа ($p=0,047$), что можно объяснить большим количеством коллагена III типа в коже. Для антител к коллагенам I, II и IV типа различия между группами отсутствуют ($p>0,05$) (Таблица 17).

Анализ частоты повышения АТК при ЮОСДПС и ЮОСД выявил, что АТК повышены у больных с ПС (Рисунок 31).

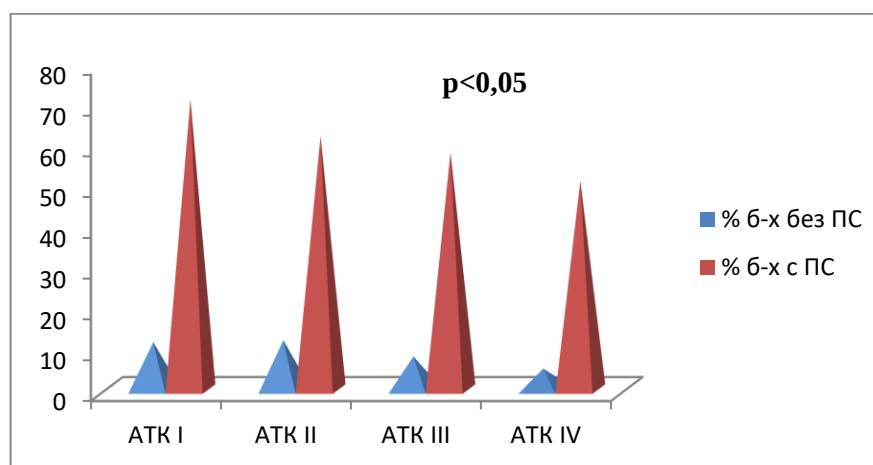


Рисунок 31 – Частота обнаружения антител к коллагенам у больных ЮОСД с поражением суставов и без поражения суставов

Среди АТК выявленных у больных с ПС, чаще было зафиксировано увеличение АК I типа, что не удивительно, поскольку он составляет основу кожи, а ПС при ЮОСД носит преимущественно периартикулярный характер.

3.2.3. Заключение по подглаве 3.2. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при ювенильной склеродермии

Исследованные АТ и МФ выявлены как при ЮССД, так и при ЮОСД. За исключением АТК IV типа абсолютные значения были выше при ЮССД. Более высокие значения АТК I, II, IV типа при ЮОСД отражают степень поражения кожи при ЮОСД. РНП70, РНП sm, Анти ДНК, АНФ и Кр Г чаще выявлялись при ЮССД, в то время как процент выявления РФ был одинаков в обеих группах. Установлено, что при формах ЮОСД с ПС чаще обнаруживаются АНФ, РФ, Кр Г, ГК. Данные о выявлении АТ и МФ при ЮОСД, особенно с ПС совпадают с немногочисленными данными литературы, и отражают активность аутоиммунных процессов при ЮОСД, что диктует обоснованность проведения БТ ИД.

3.3. 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

Нами проведен поиск ассоциаций SNP генов *MMP1*(rs1799750), *MMP9* (rs3918242), *NOS3*(rs1799983), *MTHFR* (rs1801133), *SLC19A1* (rs1051266), *GGH* (rs11545078) у 289 человек – 217 больных с различными клиническими формами ЮС и 72 детей из контрольной группы.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству внеклеточных протеиназ, участвующих в обмене белков внеклеточного

матрикса ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, активации и деактивации хемокинов и цитокинов. По данным многих авторов [172, 175, 176] нарушение экспрессии *MMP1*, *MMP9* генов ассоциировано с механизмами фиброобразования и играет роль в развитии СД. Клинически значимый полиморфизм rs3918242 (-1562 C>T) гена *MMP9* локализуется в промоторной области и, в свою очередь, ассоциирован не только с метаболизмом коллагена, но и с активацией цитокинов и факторов роста. В результате изменения экспрессии этого участка возможно повреждение эндотелия, активация фибробластов и усиление фиброза. *NOS3* (эндотелиальная синтаза окиси азота, одна из NO-синтаз человека, синтезируется в кровеносных сосудах), участвующую в регуляции сосудистого гомеостаза, ассоциируют с ССД, и тяжестью сосудистых расстройств. Наиболее изучен полиморфизм rs1799983 (894G>T, Glu298Asp) гена *NOS3*, представляющий собой миссенс-замену, при которой глутаминовая кислота заменяется аспарагиновой. Изменение активности фермента eNOS-синтазы ассоциировано с повышенной склонностью к протеолитическому расщеплению, дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, активации фиброза [178, 180, 181, 182].

У 63 больных дополнительно изучены ассоциации SNP генов, участвующих в обмене фолиевой кислоты и метаболизме MTX (*MTHFR*, *SLC19A1*, *GGH*) с эффектом терапии MTX.

Группу контроля составили 72 ребенка (19 мальчиков и 53 девочки), без заболеваний аутоиммунной природы и отягощенной наследственности по ревматической патологии. Распределение больных по формам болезни представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Распределение пациентов, у которых изучались SNP генов по формам болезни

Клиническая форма заболевания		Число пациентов
ЮССД (N=23) <i>Мальчики-1</i> <i>Девочки- 22</i> ЮОСД (N=194) <i>Мальчики-52</i> <i>Девочки- 142</i>	Ювенильная системная склеродермия	21
	с диффузным поражением кожи	19
	с лимитированным поражением кожи	2
	Ювенильная ограниченная склеродермия	194
	Линейная форма - туловища и конечностей - лица	84
		44
		40
	Гемитип поражения тела	34
	Бляшечная форма -очаговая -распространенная	68
		16
		52
	Смешанная форма	7
	Пансклеротическая	1

Проведен поиск ассоциаций SNP генов *MMP1*(rs1799750), *MMP9* (rs3918242) , *NOS3*(rs1799983), *MTHFR* (rs1801133), *SLC19A1* (rs1051266), *GGH* (rs11545078) с клиническими формами ЮОСД и ЮССД. (Приложение Д, Таблицы Д.1-Д.15.

Установлена статистически значимая ассоциация полиморфизма гена *MMP9* (rs3918242) с ЮОСД по сравнению с группой контроля ($p=0,022$; $p>0,05$), а также с данными, полученными для популяционного контроля (Таблица 19).

Таблица 19 – Частота аллелей и SNP гена *NOS3* (rs1799983) и гена *MMP9* (rs3918242) в Европейской популяции (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=dbsnp>)

Ген	Полиморфизм			Частота аллелей SNP в Европейской популяции
	Согласно последовательности кодирующей ДНК	Согласно белковой последовательности	rs	
<i>NOS3</i>	c.894T>G	p.Asp298Glu	rs1799983	67,9% (G) 32,1% (T)
<i>MMP9</i>	c.-1562C>T	-	rs3918242	83,8% (C) 16,2% (T)

Таблица 20 – Сравнительная частота аллелей и SNP генов *NOS3*(rs1799983) и *MMP9* (rs3918242) в Европейской популяции и группе контроля (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=dbsnp>)

Ген	Полиморфизм rs	Частота аллелей SNP в Европейской популяции	Частота аллелей SNP в группе контроля (N=72)
<i>NOS3</i>	rs1799983	67,9% (G) 32,1% (T)	73.5 %(G) 26.5 % (T)
<i>MMP9</i>	rs3918242	83,8% (C) 16,2% (T)	90,2% (C) 9,8 % (T)
<i>Примечание:</i> Данные для контрольной группы рассчитаны по результатам: <i>NOS3</i> — GG = 38, GT = 31, TT = 4 (n = 72); <i>MMP9</i> — CC = 54, CT = 13, TT = 5 (n = 72).			

Анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *NOS3*(rs1799983) и гена *MMP9*(rs3918242) в группе контроля выявил совпадение с общепопуляционными частотами этих генов в Европе (Таблица 20).

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 (Таблица 21, Рисунок 32). 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 32).

Таблица 21 – Распределение полиморфизма rs3918242 (-1562 C>T) гена *MMP9* в группе контроля и у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

Генотип/аллель	Контроль	ЮОСД	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип (n)	n = 72	n = 194		
СС	54 (75,0%)	123 (63,4%)	0,081 ¹	0,58 (0,31–1,06)
СТ	13 (18,1%)	64 (33,0%)	0,022^{1*}	2,23 (1,14–4,37)
ТТ	5 (6,9%)	7 (3,6%)	0,316 ¹	0,50 (0,14–1,53)
Аллель (2n)	2n = 144	2n = 414		
С	121 (84,0%)	333 (80,4%)	0,320 ¹	0,78 (0,47–1,30)
Т	23 (16,0%)	81 (19,6%)	0,320 ¹	1,32 (0,79–2,21)

Примечания: * $p < 0,05$. χ^2 -тесты Пирсона: Генотипы (3×2): $\chi^2 = 6,40$, $df=2$, $p = 0,041$; Аллели (2×2, Т vs С): $\chi^2 = 1,17$, $df=1$, $p = 0,28$.

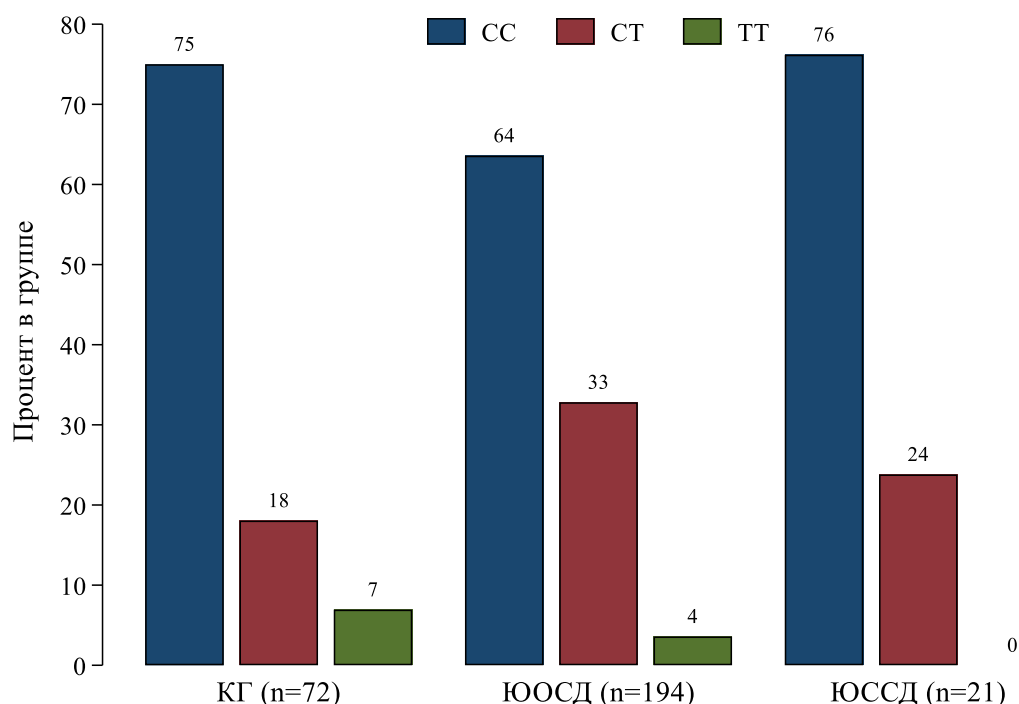


Рисунок 32 – Частота аллелей и полиморфизма гена *MMP9*(rs3918242) (-1562 C>T) в группах ЮОСДЛЛ, ЮОСД и в группе контроля

Проведена проверка значимости доминантной и рецессивной модели влияния аллеля Т (rs3918242) гена *MMP9* на развитие ЮОСД (Таблица 22).

Таблица 22 – Проверка значимости доминантной и рецессивной моделей влияния аллеля Т (rs3918242) гена *MMP9* на развитие ЮОСД

Модель	Группа контроля (N=72)	Пациенты с ЮОСД(N=194)	p	ОШ (95% ДИ)
Доминантная: CC vs CT+TT	18/54	71/123	p= 0,081	1,73 (0,94–3,18)
Рецессивная: TT vs CC+ CT	5/67	7/187	p = 0,316	1,99 (0,61 – 6,50)

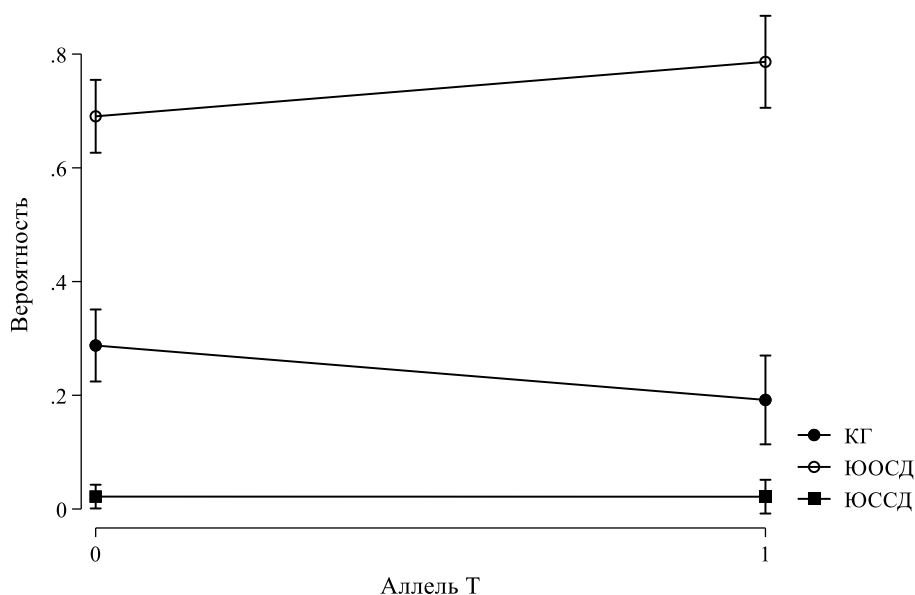


Рисунок 33 – Вероятность развития ЮССД и ЮОСД у носителей аллеля Т гена *MMP9(rs3918242)*

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 33 %, против 18,1% в контрольной группе (Таблица 21). Также, генотип СТ по полиморфному локусу (rs3918242) встречался чаще в группе ЮОСДЛЛ, чем в контрольной группе (36 % против 18%, $p=0,059$) (Таблица 23, Рисунок 34).

Таблица 23 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена *MMP9* (rs3918242) в группе контроля и у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией линейной с поражением лица

Генотип/аллель	Контрольная группа (n=72)	ЮОСД ЛЛ (n=39)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип:				
СС	54 (75,0%)	24 (61,5%)	0,191	0,53 (0,23–1,23)
СТ	13 (18,1%)	14 (35,9%)	0,059*	2,54 (1,05–6,18)
ТТ	5 (6,9%)	1 (2,6%)	0,663	0,35 (0,04–3,13)
Аллель:				
2n	144	78		
С	121 (84,0%)	62 (79,5%)	0,461	0,73 (0,36–1,49)
Т	23 (16,0%)	16 (20,5%)	0,461	1,36 (0,67–2,76)
Примечания: * $p < 0,10$. χ^2 -тесты Пирсона: Генотипы (3×2): $\chi^2 = 4,86$, $df=2$, $p = 0,088$; Аллели (2×2 , Т vs С): $\chi^2 = 0,72$, $df=1$, $p = 0,396$.				

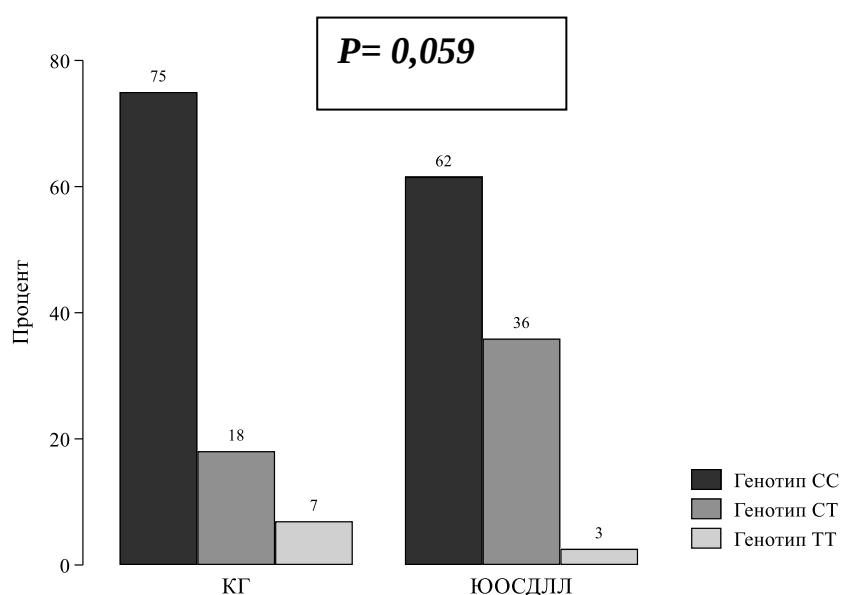
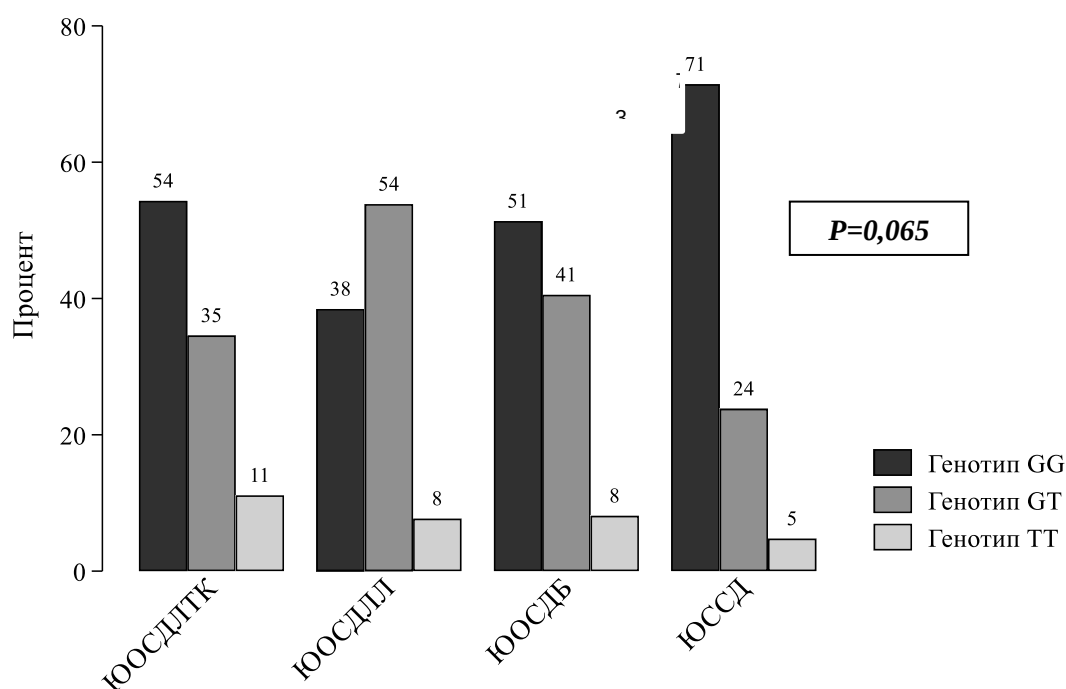


Рисунок 34 – Распределение SNP гена *MMP 9*(rs3918242) при ограниченной склеродермии с поражением лица в контрольной группе

Помимо этого, установлена тенденция к ассоциации генотипа GG и ЮССД (Таблица 24, 26, Рисунок 35).



Примечание: Указано p-value для статистики критерия Пирсона тестирования гипотезы о независимости между распределениями текущей группы пациентов и контрольной группой.

Рисунок 35 – Распределение SNP гена NOS3(rs1799983) по вариантам заболевания

Таблица 24 – Распределение аллелей и полиморфизма гена NOS3(rs1799983) в группе контроля и у пациентов с ювенильной системной склеродермией

Генотип/аллель	Контроль	ЮССД	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип (n)	n = 72	n = 23		
GG	38 (52,1%)	17 (73,9%)	p=0,065*	2,61 (0,92–7,37)
GT	30 (41,6%)	5 (21,7%)	p=0,173	0,38 (0,13–1,12)
TT	4 (6,3%)	1 (4,3%)	p=0,831	0,78 (0,08–7,39)
Аллель (2n)	2n = 146	2n = 46		
G	107 (73,3%)	39 (84,8%)	p=0,163	2,03 (0,84–4,92)
T	39 (26,7%)	7 (15,2%)	p=0,163	0,49 (0,20–1,19)
Примечания: χ^2 -тесты: Генотипы, 3×2: $\chi^2 = 3,51$, df=2, p = 0,173; Аллели, 2×2: $\chi^2 = 2,54$, df=1, p = 0,111. *p<0,1.				

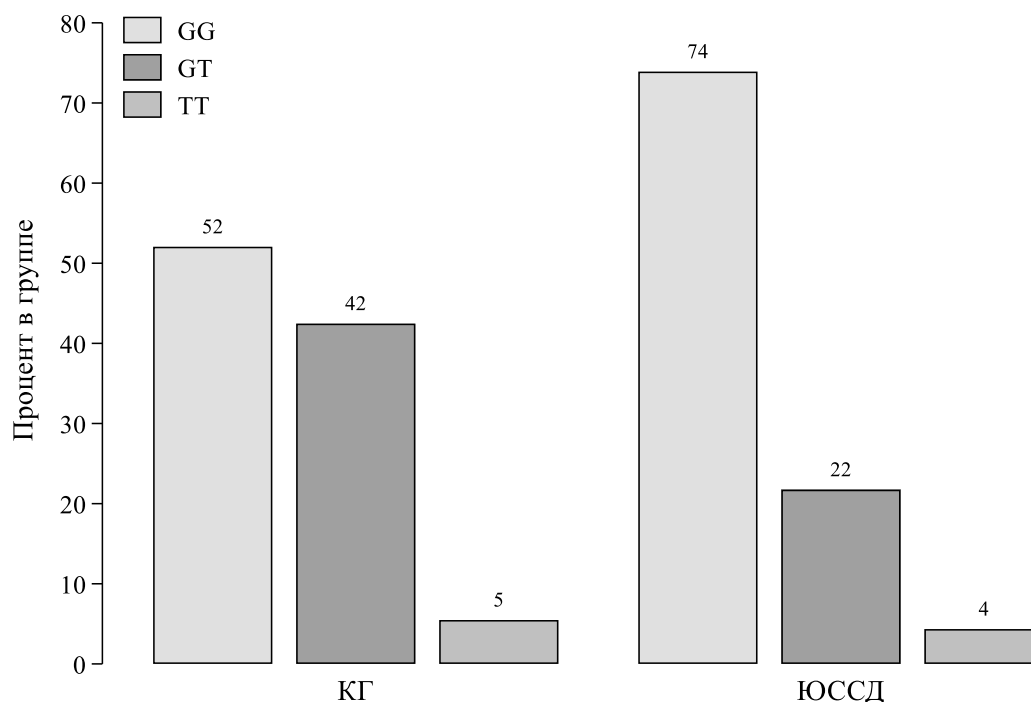


Рисунок 36 – Распределение SNP гена *NOS 3* (rs1799983) в контрольной группе и у больных с ЮССД

Таблица 25 – Распределение аллелей и полиморфизма гена *NOS3*(rs1799983) в группе контроля и у пациентов с ювенильной системной склеродермией. Распределение генотипов и аллелей гена *NOS3* в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД и ЮССД

NOS3	Группа контроля	Итого	Группа ЮССД	Итого	Группа ЮОСД	Итого
GT+TT	35	138	5	40	98	133
	47,9%	47,9%	25,%	43,0%	50,0%	49,4%
GG	38	150	15	53	98	136
	52,1%	52,1%	75,0%	56,9%	50,0%	50,6%
Total	73	288	20	93	196	269
	100%	100%	100%	100%	100%	100%
p-value			<u>0,065</u>		0,764	

Проведена проверка значимости доминантной и рецессивной модели влияния аллеля G полиморфизма (rs1799983) гена *NOS3* на развитие ЮССД результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Проверка значимости доминантной и рецессивной модели влияния аллеля G (rs1799983) гена *NOS3* на развитие ЮССД

Модель	Группа контроля (N=72)	Пациенты с ЮССД(N=23)	p	ОШ (95% ДИ)
Доминантная: GG vs GT+TT	17\6	38\35	p=0,065	2,3(0,80–6,59)
Рецессивная: GG + GT vs TT	22\1	69\4	p = 0,831	0,19(0,05–0,77)

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

Статистически значимых ассоциаций других изученных нами *SNP* с клиническими вариантами ЮС не установлено (результаты приведены в Приложении Д, Таблицы Д.1-Д.15).

Нами не выявлено ассоциации ОП генов участвующих в метаболизме МТХ с эффектом терапии, в группе 63 обследованных больных получавших терапию МТХ (Приложение Д, Таблицы Д.15-Д.19). По-видимому, выборка больных оказалась малочисленной для выявления ассоциаций.

3.3.1. Заключение по подглаве 3.3. 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

Анализ ассоциаций варианта болезни и SNP генов *MMP1*(rs1799750), *MMP9* (rs3918242), *NOS3*(rs1799983), *MTHFR* (rs1801133), *SLC19A1* (rs1051266), *GGH* (rs11545078) у 217 больных ЮС выявил , достоверную ассоциацию SNP гена *MMP 9* (rs3918242) аллеля СТ с ограниченной склеродермией, по сравнению с группой контроля. Этот же аллель СТ полиморфизма гена *MMP9* (rs 3918242) показал тенденцию к различию в ассоциации ($p < 0,059$) у больных ОСДЛЛ по сравнению с другими формами болезни. Не установлено ассоциации SNP генов участвующих в метаболизме МТХ с эффектом терапии МТХ.

3.4. Ювенильная ограниченная склеродермия линейной формы и туловища и конечностей: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

Проведен анализ зависимости выбора режима БТ с наличием АНФ у пациента (Рисунок 37). Обращает внимание, что при наличии АНФ у пациента, был выбран режим, включающий ГКС. Таким образом, установлено, что АНФ играет роль в выборе режима терапии с использованием ГКС наряду с другими клиническими факторами, о которых будет написано ниже.

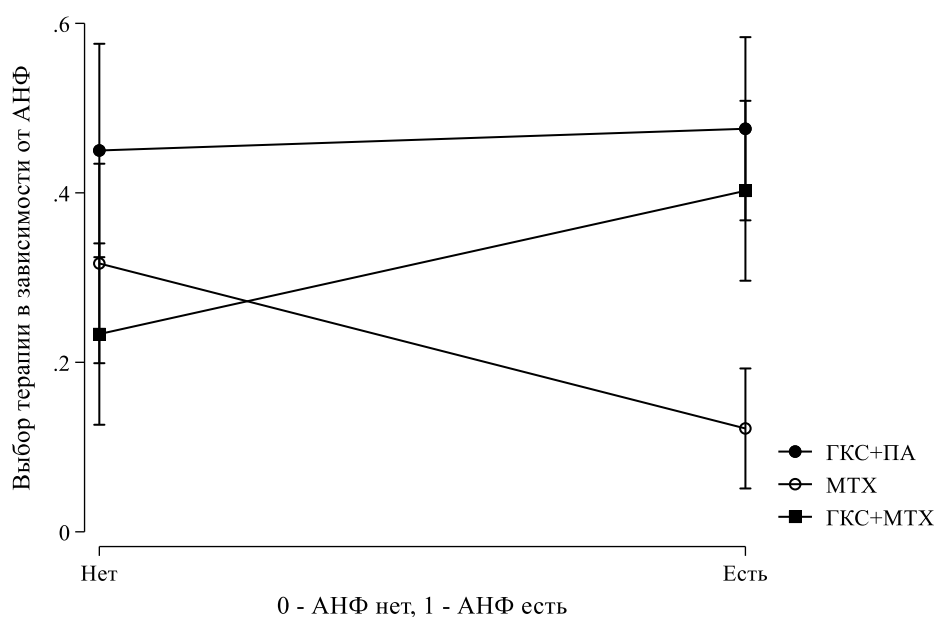


Рисунок 37 – Зависимость выбора режима БТ от наличия АНФ у пациента с ЮОСД

3.4.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной формы с поражением туловища и конечностей и режимов базисной терапии

Группу ЮОСДЛТК составили 181 пациентов (30,4% всех пациентов с ЮОСД), среди которых 46 мальчиков и 135 девочек (соотношение 1:3,0), средний возраст пациентов составил $8,9 \pm 2,9$ лет (Таблица 27).

Таблица 27 – Клиническая характеристика больных ЮОСДЛТК (N=181)

Характеристика пациентов -1	M±m	Mdn(min,max)
Возраст дебюта, лет	7,5 (2,6)	8,0 (1,0 – 15,0)
Возраст начала терапии, лет	9,0 (2,9)	9,0 (4,0 – 16,0)
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	16,7(18,0)	11,0(1,0 – 120,0)
Кожный счет	11,1(7,8)	9,0(3,0 – 46,0)

Продолжение Таблицы 27

Относительная площадь контрольного очага	12,4(8,2)	10,0(2,5 – 38,1)
Плотность контрольного очага	7,4(4,0)	6,0(0,0 – 30,0)
Характеристика пациентов -2	N	% от группы ЮОСДЛТК
Наличие поражения суставов, среди которых:	146	80,2%
- ограниченная подвижность за счет отека	21	14,4%
- ограниченная подвижность за счет фиброза	64	43,8%
- отсутствие движения в суставе	61	41,8%
Индекс активности:		
1	5	3,3%
2	22	12,1%
3	154	84,6%
Индекс склероза		
0	1	0,6%
1	7	3,9 %
2	55	31,8%
3	118	64,8%
Индекс распространенности (балл)		
- 1	57	31,3%
- 2	58	32,4%
- 3	66	36,3%
Уменьшение длины конечности	53	29,1%

Группа ЮОСДЛТК характеризуется вовлечением в процесс суставов у большинства пациентов (80,6%), движения в суставе отсутствовали или были ограничены за счет фиброзно-склеротических изменений периартикулярных

тканей у 85,6% детей. По ИР пациенты распределились приблизительно в равных долях (от 30-36%). У большинства больных индекс активности (ИА) и индекс склероза (ИС) имели максимальные значения, что отражает как давность, так и сохраняющуюся активность патологического процесса. Длительность болезни к началу терапии составила в среднем 16,7 месяцев (медиана 11,0), с колебанием от 1 -120 месяцев.

Пациенты группы ЮОСДТК получали три режима БТСарт, распределение представлено на Рисунке 38, наибольший процент пациентов получали терапию ГКС+МТХ и МТХ.

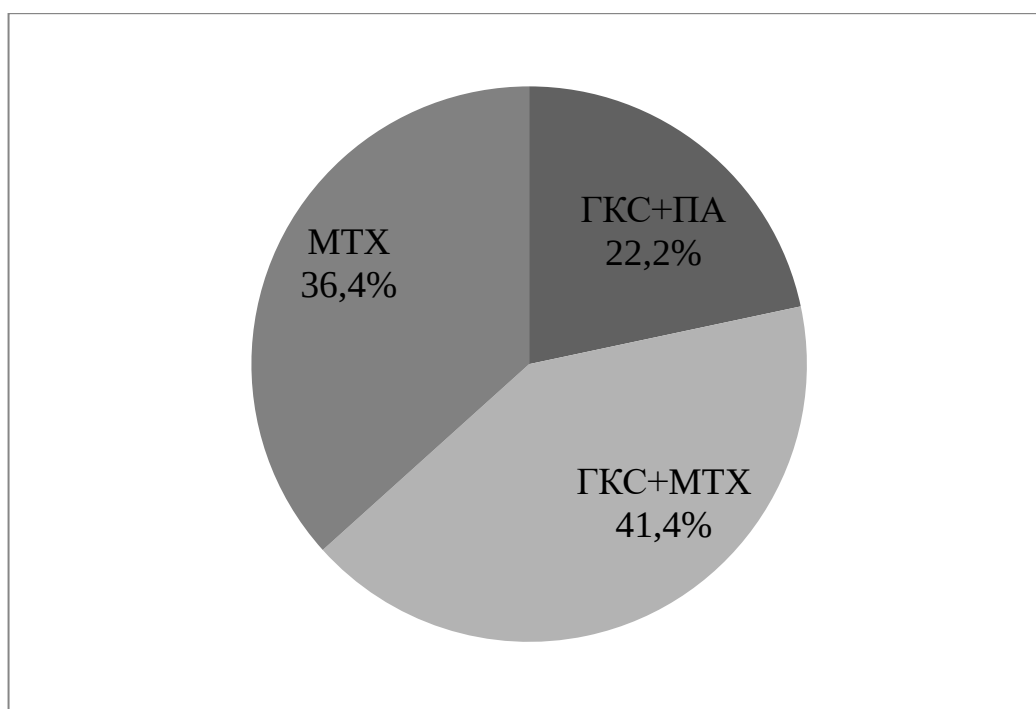


Рисунок 38 – Распределение пациентов ЮОСД линейная туловище и конечности по режимам БТСарт (% получавших от группы)

В Таблице 28 представлено характеристика пациентов получавших различные режимы стартовой БТ (БТСарт).

Таблица 28 – Характеристика пациентов ЮОСД линейная туловище и конечности и режимов БТСтарт (N = 181)

Характеристика\ Режим БТСтарт	ГКС + ПА (M±m) (N =40)	MTX (M±m) (N = 66)	ГКС + MTX (M±m) (N = 75)	p-value
% от всей группы ЮОСДЛТК	21,4	37,4	41,2	
Возраст дебюта	7,6 (2,9)	7,7 (2,5)	7,3 (2,7)	0,691
Возраст начала терапии	9,7 (3,1)	8,5 (2,8)	9,0 (2,9)	0,232
Месяцев от дебюта до старта терапии	23,9 (23,8)	9,7 (9,6)	19,1 (18,6)	0,073*
Кожный счет, ед.	15,8 (10,1)	7,1 (4,5)	12,13 (6,9)	0,005***
% больных с поражением суставов	100%	54,5%	93,3%	<0,001***
Контрактура – в виде отсутствия движений в суставе	43,6%	27,8%	48,6%	0,118
ИА 3	69,2%	95,5%	84,0%	0,001***
ИС 0, 1	2,6%	9,1%	1,3%	0,068*
ИС 3	84,6%	43,9%	72,0%	<0,001***
Относительная площадь контрольного очага	15,2%	10,6%	12,8%	0,430
Плотность контрольного очага	7,9 (4,3)	7,0 (4,0)	7,4 (3,9)	0,046**
Индекс распространенности:				<0,001***
ИР 1	12,8%	69,7%	5,3%	
ИР 2	38,5%	18,2%	44,0%	
ИР 3	48,7%	12,1%	50,7%	
Уменьшение длины конечности	28,2%	4,6%	8,8%	0,003***
Уменьшение объема конечности	59,0%	3,0%	40,0%	<0,001***

Такие варианты БТСтарт, как ГКС и ПА, ГКС и МТХ применялись у пациентов с большей тяжестью заболевания, у 100% и 93 % больных имелось ПС,

ИР 2 и 3 балла имелся у 87% и 94,6% больных соответственно. Монотерапия МТХ применена преимущественно у больных без ПС (45% без ПС), с ИР 1.

3.4.2. Поиск характеристик склеродермического процесса, влияющих на выбор стартовой базисной терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы с поражением туловища и конечностей

Нами проведен поиск характеристик склеродермического процесса (КС, ИА, ИС, ИР, плотность очага, длительность болезни до лечения), влияющих на выбор БТСтарт (Приложение Е, Таблица Е.1). Методами многоуровневого множественного регрессионного анализа для каждой характеристики были оценены вероятности назначения каждого из трех режимов БТ. Установлено, что режим БТ статистически значимо коррелирует только с ИР. ИР 2 и 3 увеличивает вероятность ГКС+МТХ и ГКС+ПА (Рисунок 39). При увеличении ИР вероятность выбора МТХ значительно падает. Не выявлено связи выбора режима с полом, возрастом пациента, длительность болезни до терапии.

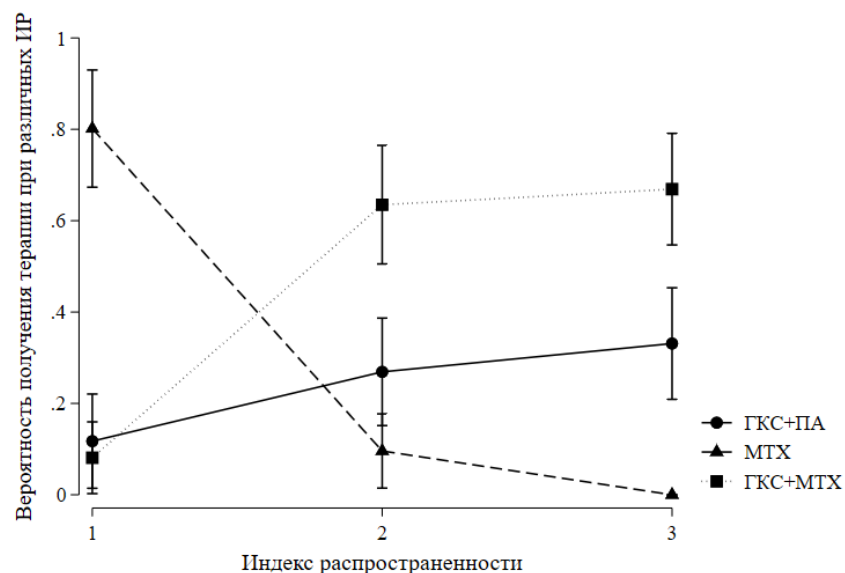


Рисунок 39 – Корреляция выбора БТ с индексом распространенности у больных с ЮОСД линейная туловища и конечности

3.4.3. Поиск сроков восстановления подвижности суставов при ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища и конечностей по гемитипу на фоне лечения

Тяжесть больных ЮОСДЛТК главным образом определяется наличием и характером поражения суставов. Поэтому, нами проведено исследование динамики контрактур у всех 145 пациентов, имевших контрактуры, на фоне различных режимов БТ.

При кумулятивной оценке всех режимов БТСтарт 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%). После 12 месяцев вероятность улучшения функции суставов снижается. К 24 месяцу наблюдается максимальный эффект лечения, и доля пациентов с частичным или полным восстановлением сохраняется на уровне 91,5%. После 36 месяца терапии число пациентов с контрактурами значительно уменьшается, что на графике отражается снижением положительной динамики. (Рисунок 40, Рисунок 41). 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 период с 6 по 12 месяц, при отсутствии положительной динамики в 12 месяцев, вероятно необходимо проводить смену режима БТ.

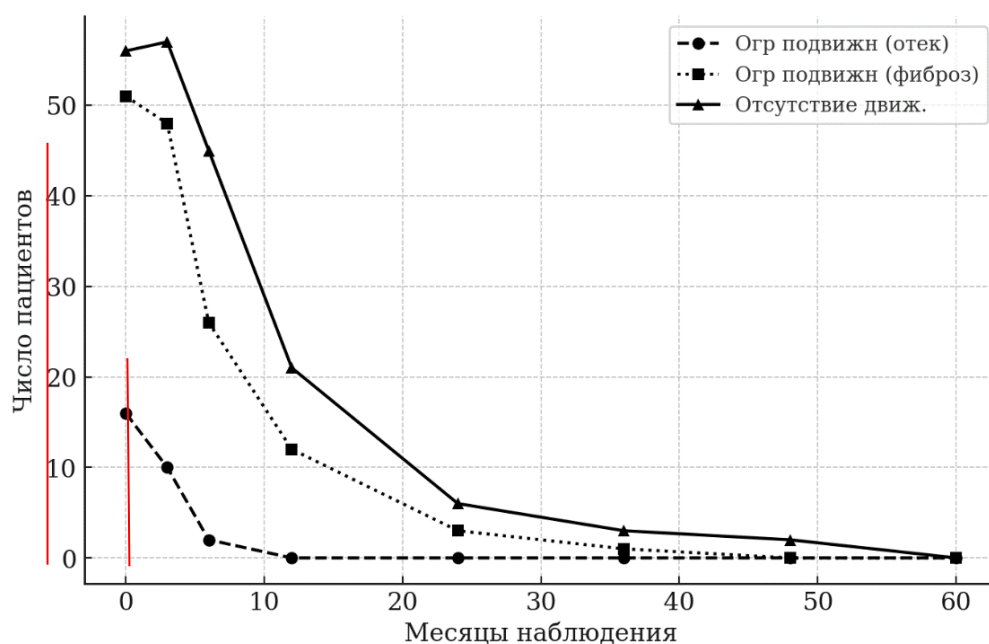


Рисунок 40 – Динамика восстановления подвижности суставов у больных с разной степенью нарушения подвижности в группе ЮОСД линейная туловище и конечности

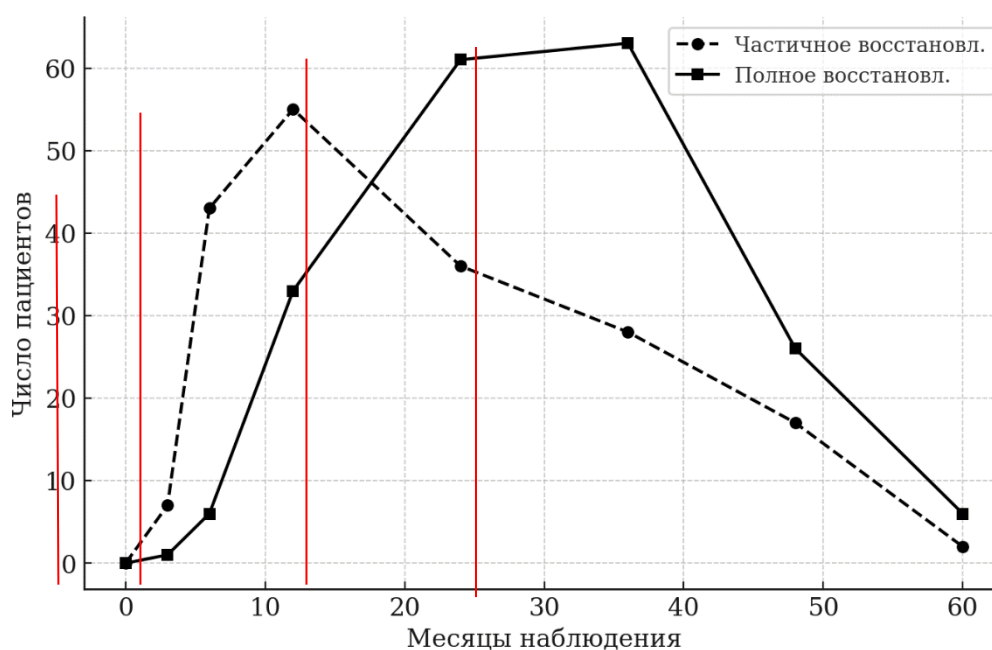


Рисунок 41 – Динамика полного и частичного восстановления подвижности суставов в группе ЮОСД линейная туловище и конечности

На Рисунке 42 изображено восстановление подвижности суставов при контрактурах вследствие отека и фиброза периартикулярных тканей. Логично, что

в случае отека периартикулярных тканей восстановление подвижности суставов возникает раньше, с 1- 6 месяц лечения, тогда как при фиброзных изменениях с 3-12 месяцев.

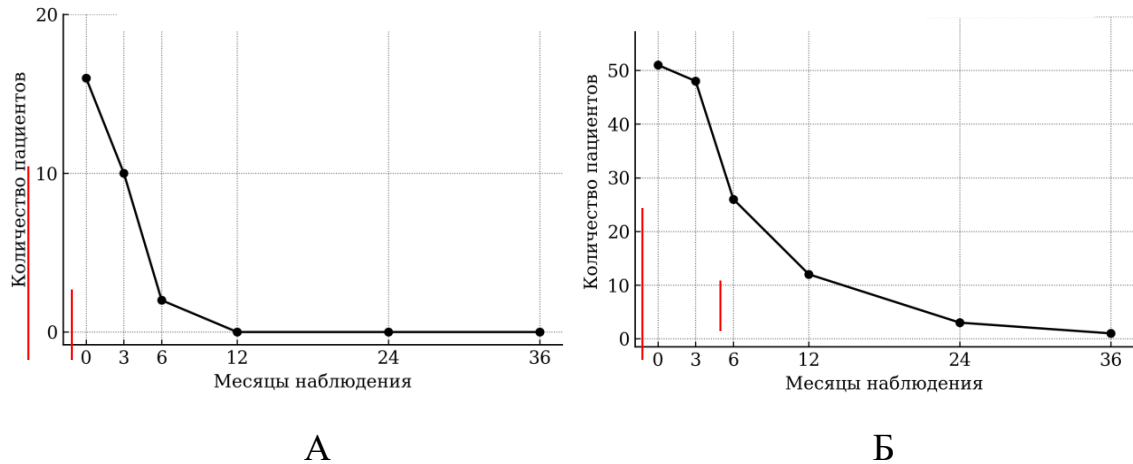


Рисунок 42 – Динамика восстановления подвижности суставов у пациентов с контрактурами за счет отека периартикулярных тканей(А), фиброза периартикулярных тканей (Б)

3.4.4. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы с поражением туловища и конечностей

Все три режима БТСтарт оказались эффективны, что отражается в увеличении числа пациентов с восстановлением подвижности суставов (Рисунок 43), снижении ИА (Рисунок 44) и уменьшении КС (Рисунок 45). График предсказанной вероятности улучшения функции суставов (Рисунок 46) показывает, что режим ГКС+МТХ, начиная с 6 месяца статистически значимо превышает по эффективности другие режимы. Снижение ИА на фоне трех режимов БТ представлено на Рисунке 44 ИА резко снижается в течение первых 3 месяцев лечения при режимах, включающих ГКС, к 6 месяцу терапии при монотерапии МТХ.

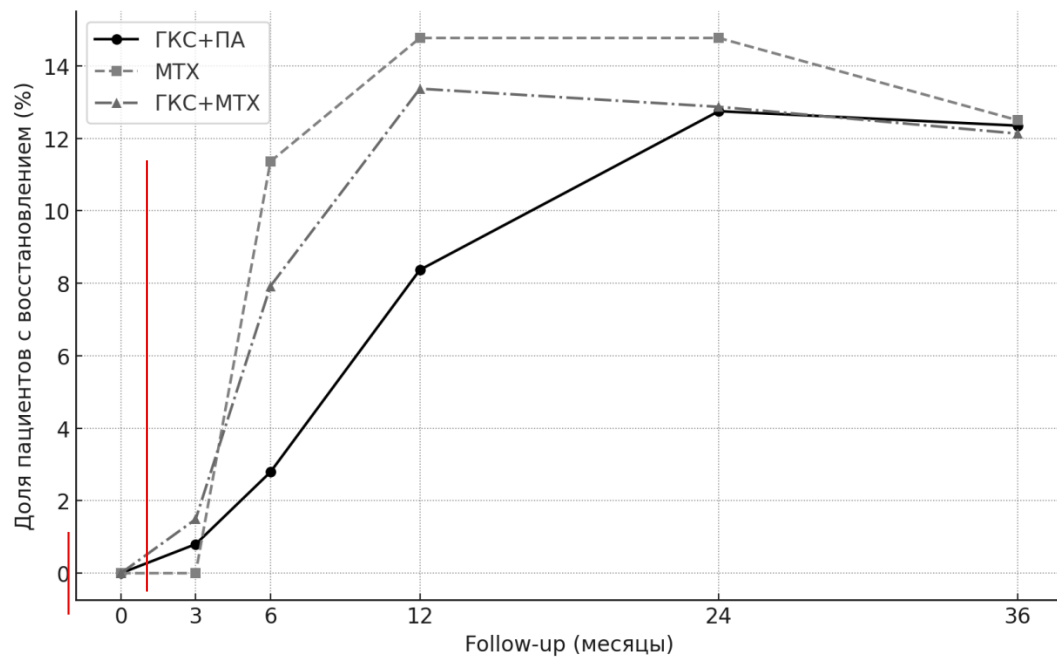


Рисунок 43 – Динамика восстановления подвижности суставов у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне трех режимов БТСтарт

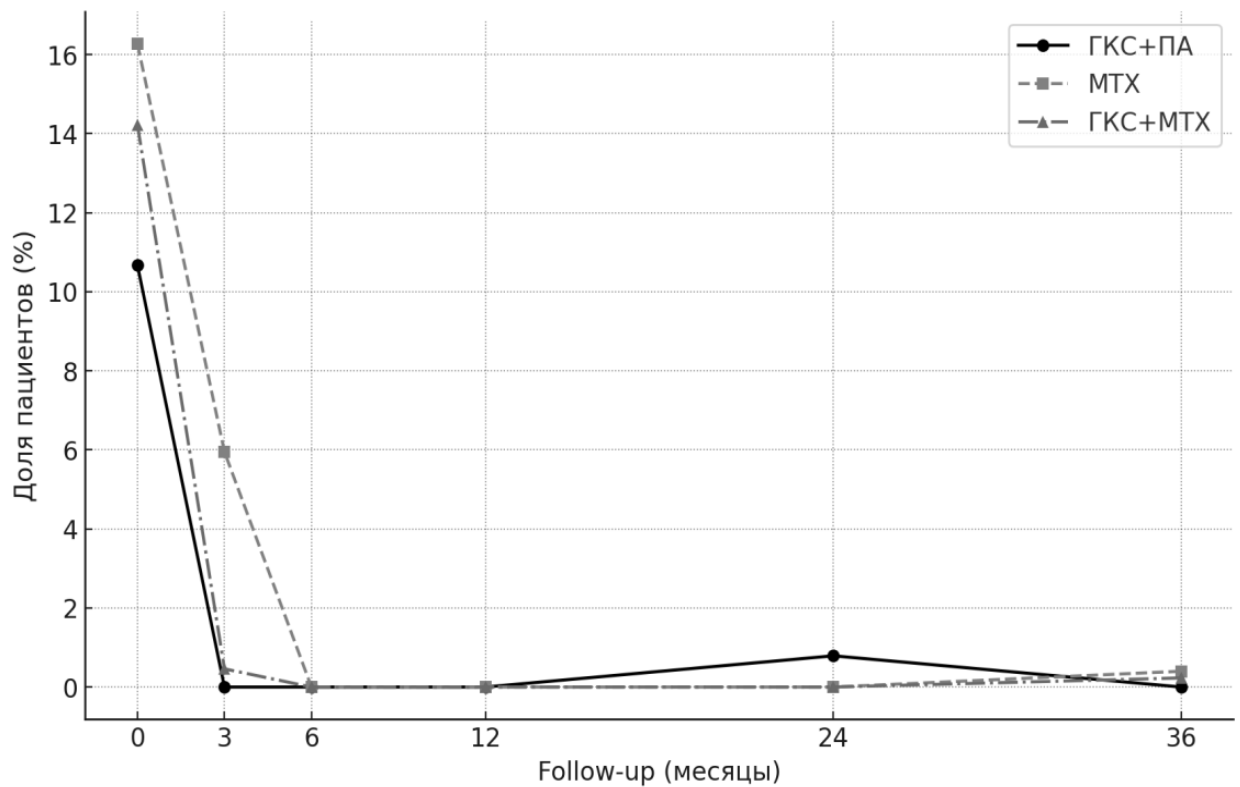


Рисунок 44 – Динамика снижения индекса активности 3 степени у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне трех режимов БТСтарт

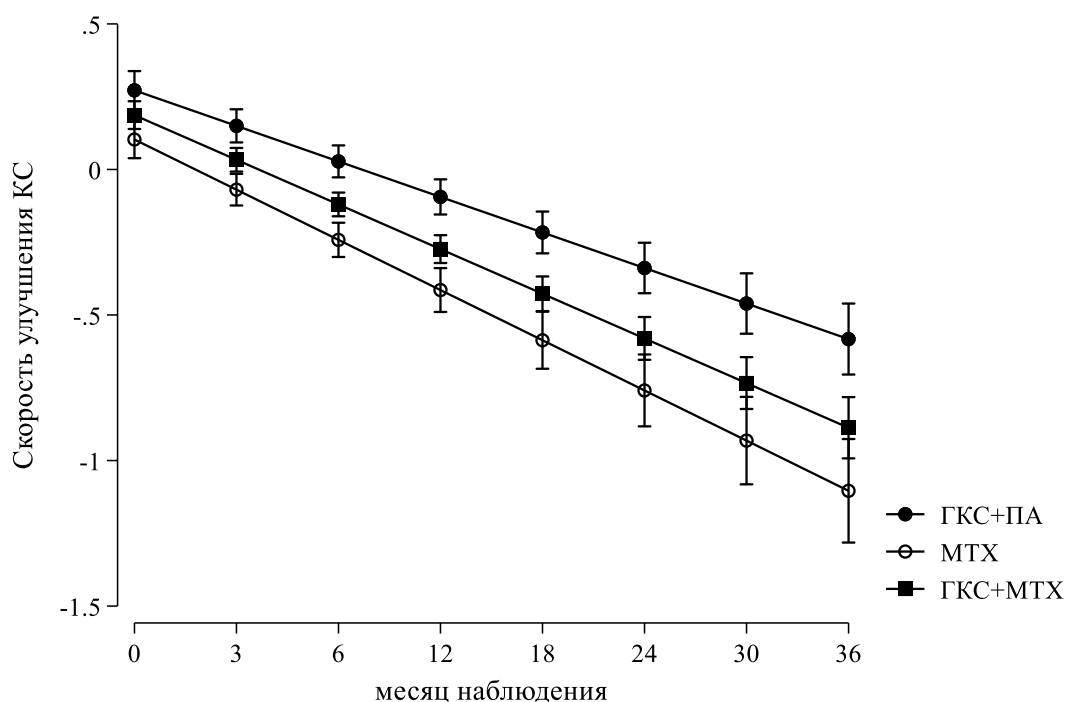


Рисунок 45 – Скорость улучшения (уменьшения) кожного счета у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне трех режимов БТСтарт

Как следует из Рисунка 45, скорость уменьшения КС статистически значимо выше при режимах включающих ГКС.

Сравнение эффективности режимов БТСтарт по предсказанной вероятности восстановления подвижности суставов представлена на Рисунке 46. Можно отметить, что режим ГКС+МТХ с 6 месяца терапии статистически значимо эффективнее двух других режимов.

Сравнение общей оценки эффекта терапии («хороший», «недостаточный», «отсутствие») при различных видах БТСтарт (Рисунок 47), свидетельствует о лучшем эффекте лечения при режиме ГКС+МТХ, по сравнению с двумя другими режимами, при этом эффективность режима ГКС+ПА самая низкая.

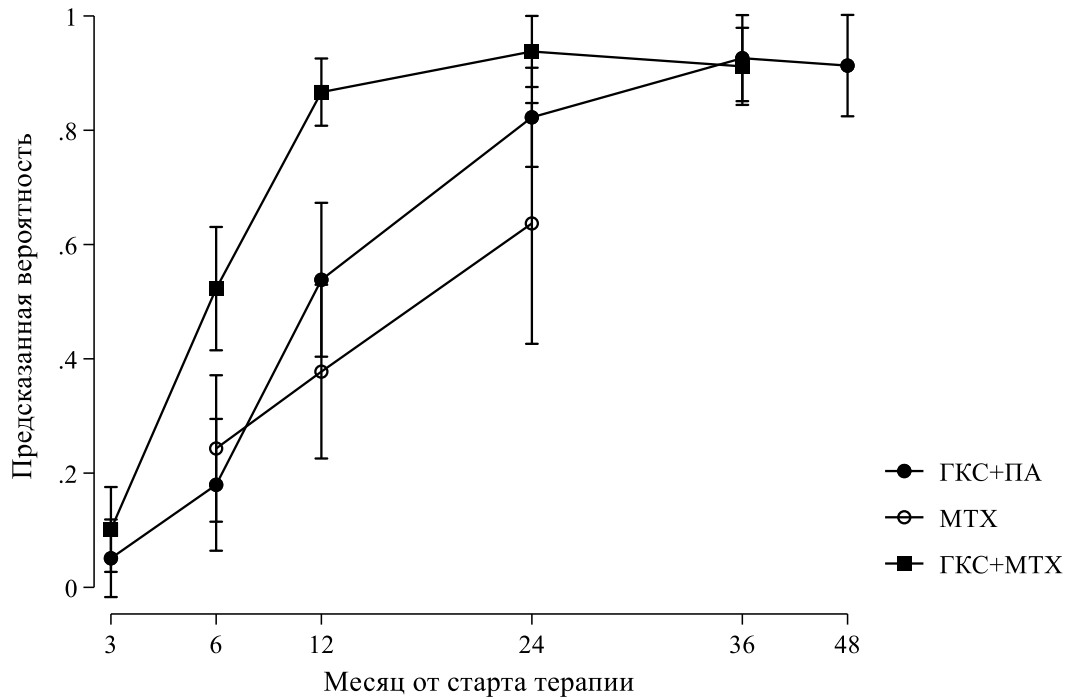


Рисунок 46 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне трех режимов БТСтарт

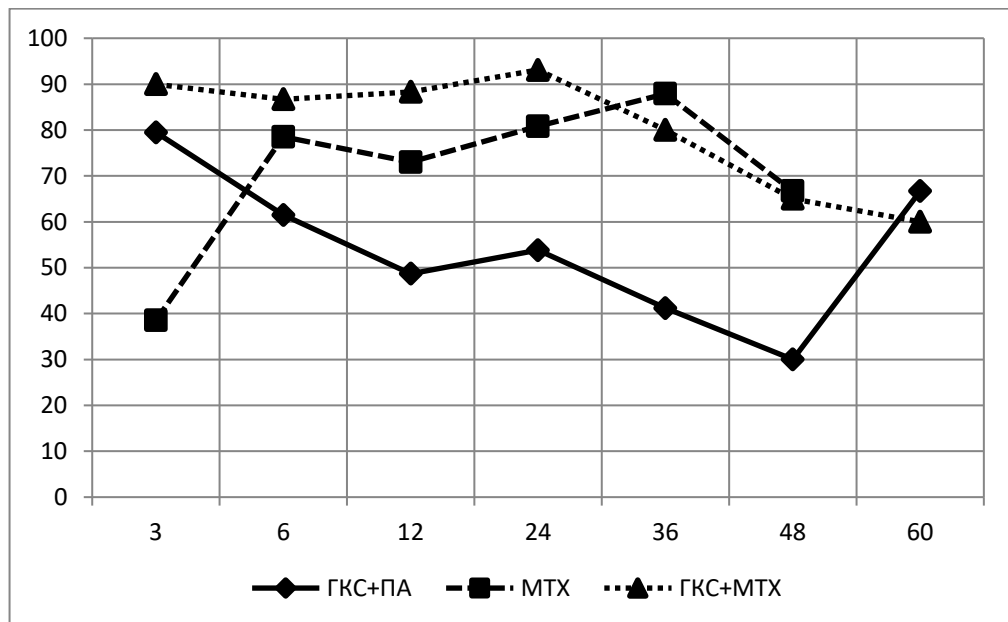


Рисунок 47 – Сравнение оценки эффекта терапии («хороший», «недостаточный», «отсутствие») при различных видах БТСтарт у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности

3.4.5. Сравнительная эффективность стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией линейной формы с поражением туловища и конечностей с разными индексами распространенности

Поскольку в группах присутствуют пациенты с различным ИР, что существенно влияет на эффективность терапии, мы провели оценку сравнительной эффективности терапии в группе больных с ИР 2 и 3, отдельно в группе с ИР 1.

Таблица 29 – Клиническая характеристика пациентов ЮОСД линейная туловище и конечности с ИР 2 и ИР 3 (N=124)

Характеристика\ Режим БТСтарт	ГКС + ПА (M±m) (N = 34)	MTX (M±m) (N = 20)	ГКС + MTX (M±m) (N = 71)	p-value
Возраст дебюта	7,4 (2,9)	6,6 (2,3)	7,4 (2,7)	0,670
Возраст начала терапии	9,7 (3,1)	7,4 (2,5)	9,2 (2,9)	0,426
Месяцев от дебюта до старта терапии	26,2 (24,7)	10,9 (9,6)	19,7 (18,9)	0,447
Кожный счет, ед.	17,0 (10,3)	6,6 (2,1)	12,1 (6,8)	0,066
Поражение суставов	100%	95,0%	95,8%	0,455
Контрактура 3	44,1%	26,3%	48,5%	0,226
ИА 3	67,6%	90,0%	83,1%	0,085
ИС 0, 1	0,0%	0,0%	1,4%	0,682
ИС 3	88,2%	60,0%	73,2%	0,057
Относительная площадь контрольного очага	15,6%	6,2%	12,9%	0,414
Плотность контрольного очага	7,6 (4,4)	6,8 (3,9)	7,5 (3,9)	0,541
Уменьшение длины конечности	32,4%	0,0%	9,4%	0,001***
Уменьшение объема конечности	64,7%	10,0%	41,8%	<0,001***

Как следует из Таблицы 29, пациенты ЮОСДЛТК с ИР 2 и 3 получавшие три разных режима БТСтарт не отличались по основным характеристикам, за исключением параметров уменьшения длины и объема конечности, что в группе получавшей режим МТХ встречалось реже.

Вероятность восстановления подвижности суставов при трех режимах БТСтарт у больных с ИР 2 и 3.представлена на Рисунке 48.

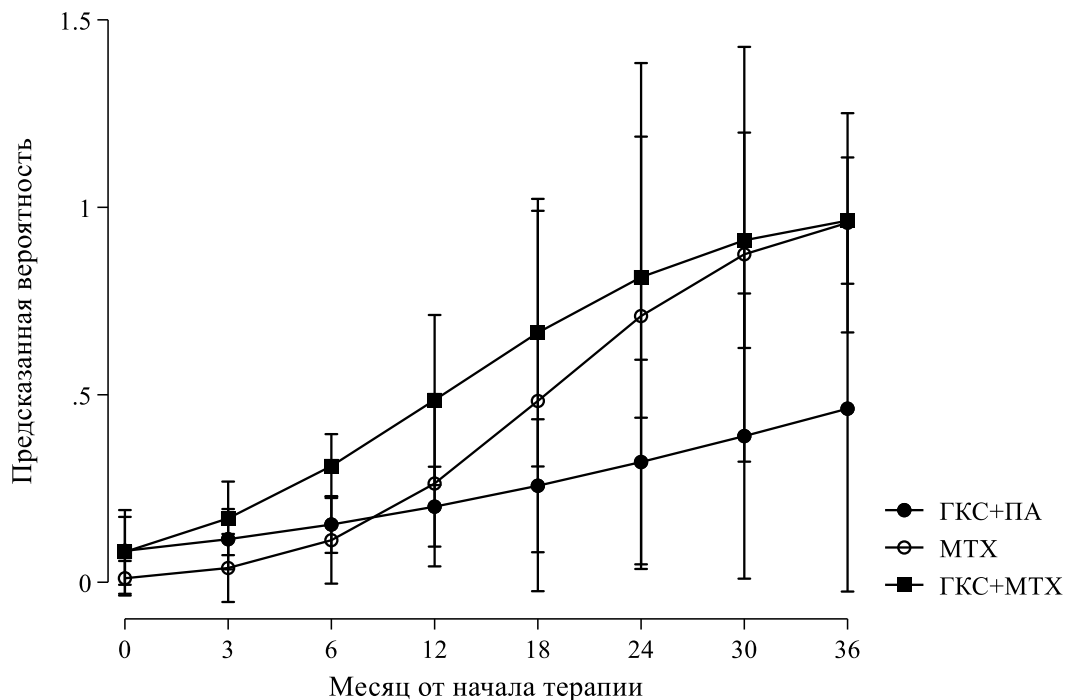


Рисунок 48 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов у больных ЮОСД линейная туловище и конечности на фоне лечения тремя режимами БТСтарт у пациентов с ИР 2 и 3

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 (различия статистически не значимы). 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.

Сходные результаты получаются при оценке вероятности уменьшения ИР при трех режимах терапии, режим ГКС+МТХ статистически значимо эффективнее других режимов.

Сравнение эффективности режимов ГКС+МТХ и ГКС+ПА по вероятности уменьшения ИР (Рисунок 49) показывает статистически значимую эффективность режима ГКС+МТХ. Полученные данные подтверждают необоснованность применения терапии ПА в настоящее время.

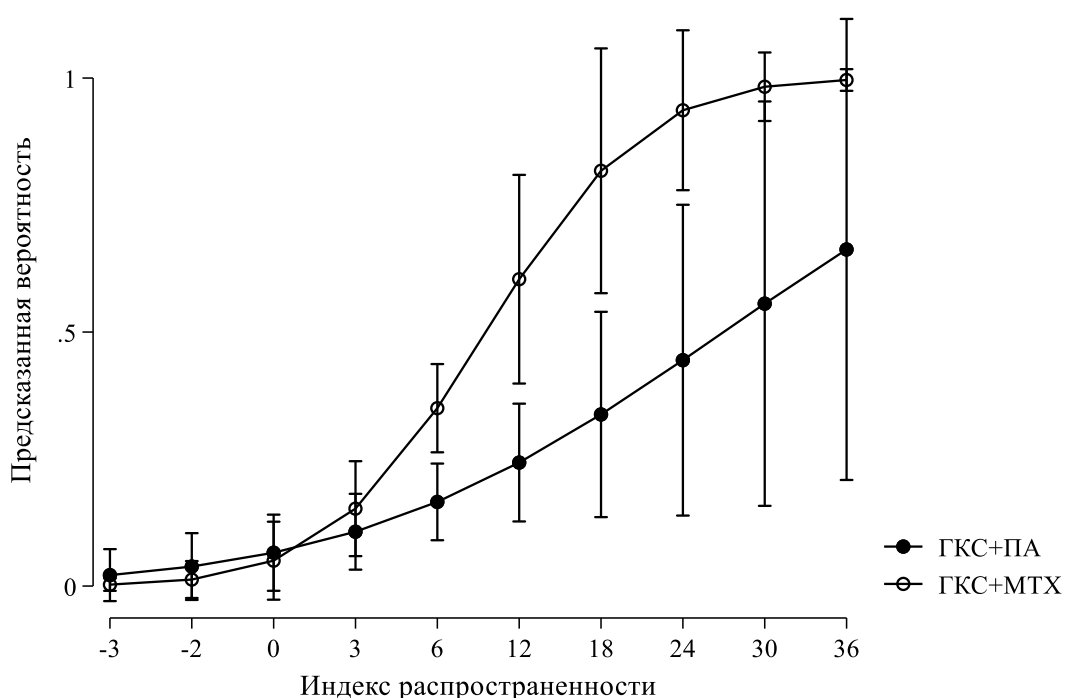


Рисунок 49 – Предсказанная вероятность уменьшения индекса распространенности на фоне лечения ГКС+ПА и ГКС+ МТХ у пациентов с ЮОСД линейная туловище и конечности ИР 2 и 3

Эффективность всех режимов БТСтарт значимо выше при меньшей длительности болезни до лечения. Чем больше месяцев прошло с момента дебюта до начала терапии, тем ниже вероятность улучшения состояния (коэффициент = 0.058, $p < 0.0001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что при ЮОСДЛ с ИР 2 и 3 целесообразно применять терапию ГКС+МТХ.

Наибольшее число пациентов (48) с ИР 1 получали режим МТХ, ГКС+МТХ получили 4, ГКС+ПА 5 больных. Только 37% больных на терапии МТХ имели ПС, из них у 30% за счет отека периартикулярных тканей. При других режимах ПС имелось у 100 и 50% больных (Таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика пациентов ЮОСД линейная туловище и конечности с ИР1 получавших различную БТСтарт

Характеристика\Режим БТСтарт	ГКС + ПА (M±m) (N = 5)	МТХ (M±m) (N = 48)	ГКС + МТХ (M±m) (N = 4)	p-value
Кожный счет, ед.	8,2 (4,6)	7,3 (5,2)	12,0 (10,7)	0,117
Поражение суставов	100%	36,9%	50,0%	0,025
Контрактура				
Ограничение за счет отека периарт тканей	20,0% (n=1)	29,4% (n=5)	0,0% (n=0)	
Ограничение за счет фиброза периартик тканей	40,0% (n=2)	41,2% (n=7)	50,0% (n=1)	
Отсутствие движений в суставе	40% (n=2)	29,4% (n=5)	50,0% (n=1)	0,792
ИА 3	80,0%	97,8%	100%	0,119
ИС 0, 1	20,0%	13,0%	0,0%	0,662
ИС 3	60,0%	37,0%	50,0%	0,555
Относительная площадь контрольного очага	12,3%	12,4%	11,6%	0,429
Плотность контрольного очага	10,2 (2,9)	7,1 (4,1)	5,8 (0,5)	0,052
Возраст дебюта	9,6 (3,6)	8,1 (2,5)	5,8 (2,0)	0,009
Возраст начала терапии	10,0 (4,0)	8,9 (2,8)	6,8 (1,3)	0,582
Месяцев от дебюта до старта терапии	8,8 (5,6)	9,1 (9,7)	9,8 (8,8)	0,165
Уменьшение длины конечности	0,0%	6,5%	100%	0,009***
Уменьшение объема конечности	20,0%	4,3%	0,0%	0,038**

Сравнительная эффективность режима МТХ и ГКС+МТХ по восстановлению подвижности суставов при ИР1 представлена на Рисунке 50.

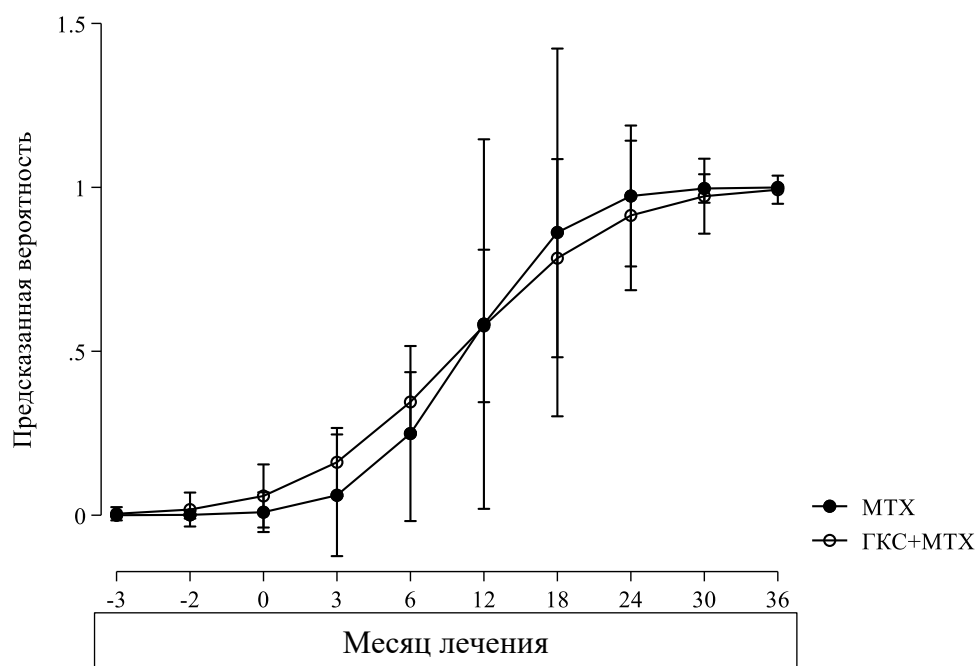


Рисунок 50 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов у больных с ЮОСД линейная туловище и конечности ИР 1 на фоне 2-х режимов БТСтарт

Анализ вероятности восстановления подвижности суставов показывает отсутствие различий в эффективности режима МТХ и режима ГКС+МТХ.

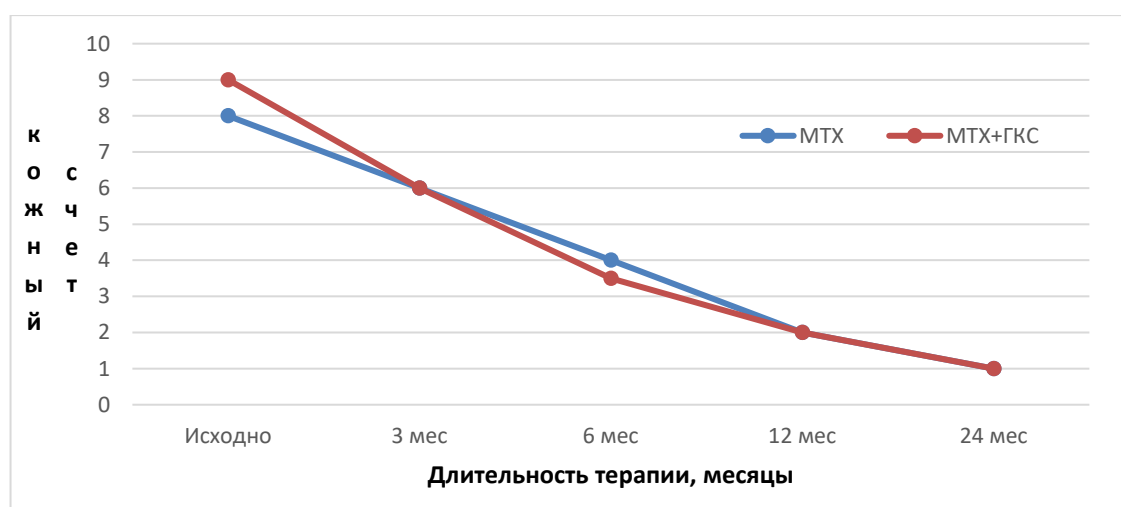


Рисунок 51 – Динамика кожного счета у больных с ЮОСД линейная туловище и конечности ИР 1 на фоне 2-х режимов БТСтарт

Динамика КС на терапии ГКС+МТХ и МТХ также не имеет статистически значимых различий (Рисунок 51), что подтверждает отсутствие необходимости в назначении ГКС при ЮОСДЛ с ИР1. Мы считаем принципиально важным, что у больных ЮОСДЛ с ИР1, не требуется подолнительного назначения ГКС к МТХ.

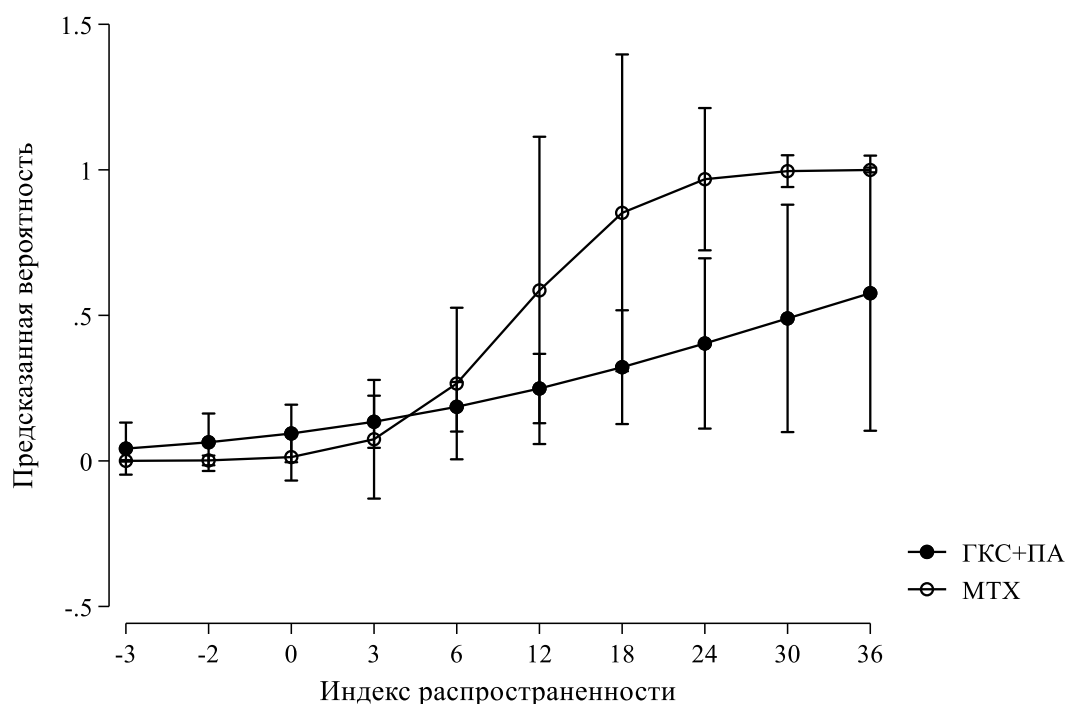


Рисунок 52 – Предсказанная вероятность восстановления подвижности суставов у больных с ЮОСД линейная туловище и конечности ИР 1 на фоне 2-х режимов МТХ и ГКС+ПА

Вместе с тем, при ИР1 начиная с 6 месяца терапии режим МТХ оказался эффективнее режима ГКС+ПА (Рисунок 52), что свидетельствует о нецелесообразности использования режимов с ПА в настоящее время.

Клинический пример 1.

Пациентка М, 13 лет, поступила для лечения в ревматологическое отделение N2 Сеченовского центра материнства и детства в мае 2025г.

Анамнез жизни. Ребенок от 1 нормально протекавшей беременности, роды в срок, весом 3000 г, длиной 50 см, по Апгар 8\9 баллов. На грудном вскармливании до 11 мес, прикорм введен во время. Физическое и психомоторное развитие в

соответствии с возрастом. Вакцинирована по календарю, без реакций. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания. В апреле 2025 года через 2 месяца после наступления менархе родители обратили внимание на появление пятен на голених и бедрах, которые в динамике увеличивались в размерах. По месту жительства заподозрения Ограниченная склеродермия.

Состояние девочки при поступлении в стационар в мае 2025г - средней тяжести за счет обширных линейных очагов склеродермии на обеих голених и бедрах, имеет место индурация и блеск в очаге, лиловый венчик по периферии очага на правом бедре. Суставы внешне не изменены, движения в полном объеме. По внутренним органам физикально без отклонений, физиологические отправления в норме,зев чистый. При лабораторном обследовании обнаружен АНФ в титре 1:640, остальные показатели в пределах нормы. По данным инструментального обследования патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Диагноз. Ювенильная ограниченная склеродермия, линейное поражение обеих нижних конечностей, подострое течение, акт 3.

Учитывая высокую клиническую и лабораторную активность болезни, индекс распространенности процесса 2 начата стартовая базисная терапия ГКС через рот в дозе 0.5 мг\кг сут (30 мг\сут) - 8 недель, последующим постепенным снижением дозы до 12.5 мг к сентябрю 2025г и метотрексатом парентерально в дозе 17,5 мг\неделю. На фоне терапии отмечалась отчетливая положительная динамика (Рисунок 53), через 4 месяца от начала терапии очаг на правой ноге практически не виден, на левой –представлен гиперпигментацией и поверхностной атрофией.



А

Б

В

Рисунок 53 – Фото очагов на голенях до лечения (А); через 2 месяца лечения (Б); через 4 месяца лечения (В)

Данный клинический пример демонстрирует эффективность стартовой базисной терапии у подростка с Ювенильной ограниченной склеродермией линейной формы, индексом распространенности 2; при данной форме обязательно использование ГКС вместе с цитостатиком.

3.4.6. Заключение по подглаве 3.4. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной ограниченной склеродермии линейной формы и туловища и конечностей

Проведена оценка клинико-демографических параметров пациентов группы ЮОСДЛТК(N=181), в том числе в зависимости от режима БТСтарт. Поиск характеристик склеродермического процесса (КС, ИА, ИС, ИР, плотность очага, длительность болезни до лечения) , влияющих на выбор БТ выявил, что выбор режим БТ статистически значимо коррелирует только с ИР. Наличие поражения кожи с ИР 2 и 3 увеличивает вероятность назначения режима БТ включающего ГКС-ГКС+MTX или ГКС +ПА. Нами проведена оценка динамики восстановления

подвижности суставов у 145 больных с ЮОСДЛ, имевших контрактуры суставов, на фоне БТСтарт. Установлено, что при использовании режимов БТСтарт восстановление подвижности суставов происходит в период с 6 по 12 месяц лечения, при этом к 24 месяцу лечения достигается полное восстановление подвижности суставов. Считаем практически важным выявленный паттерн, поскольку в случае отсутствия частичного восстановления подвижности суставов к 12 месяцу лечения, следует решать вопрос об усилении (смене) базисной терапии. В тоже время, до 6 месяца лечения следует продолжать начатый режим БТ старт, давая возможность реализоваться действию препаратов.

Анализ сравнительной эффективности режимов БТСтарт у больных ЮОСДЛТК с ИР2 и ИР3 по отношению к восстановлению подвижности суставов и уменьшению ИР показал, что статистически значимую эффективность ГКС+МТХ по сравнению с другими режимами. Эффективность режима ГКС+ПА самая низкая среди трех режимов БТСтарт, поэтому ее применение не оправдано.

У пациентов ЮОСДЛТК с ИР 1 не получено различий в эффективности режимов ГКС+МТХ и МТХ. Таким образом, больных с ИР1 можно лечить без применения ГКС, монотерапией МТХ, получая такие же результаты как при лечении ГКС+МТХ, но избегая осложнений ГКС терапии.

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 как в шкале LoSCAT, тем самым проще в практическом применении и позволяет выбрать вариант БТ: при ИР2,3- ГКС+МТХ. при ИР1- МТХ.

3.5. Ювенильная ограниченная склеродермия распространенной бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

3.5.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией распространенной бляшечной формы и режимов стартовой базисной терапии

Группу ЮОСДРБ составили 94 пациента, среди них 76 девочки (81,3%) и 18 мальчиков (18,7%), соотношение м\д 1: 4,2 Девочек значительно больше ($p < 0.001$).

Возраст дебюта в среднем составил 8,9 месяцев, средний возраст начала терапии составил 10,7 лет. Различий между мальчиками и девочками в возрасте дебюта не обнаружено ($p = 0,538$, $p = 0,673$). Среднее количество месяцев до начала терапии составило 17,6 месяцев. (Таблица 12) Характеристика пациентов до начала БТСтарт представлена в Таблице 31, следует отметить, что данная группа отличалась высоким кожным счетом, малым числом больных с поражением суставов (6%), по сравнению с группой ЮОСДТЛК. При этом среднее время от начала болезни до лечения в этих группах схожее (16,7 и 17,6 мес.).

Таблица 31 – Клиническая характеристика больных ЮОСД распространенной бляшечной формы на начало терапии (N=94)

Характеристика пациентов - 1	M±m	Mdn(min,max)
Возраст дебюта, лет	8,9 (3,2)	9,0 (2,0 – 15,0)
Возраст начала терапии, лет	10,7 (3,2)	11,0 (3,0 – 17,0)
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	17,8(18,6)	12,0(1,0 – 102)
Кожный счет	23,2 (7,5)	24,0(8,0 – 46,0)
Относительная площадь контрольного очага(%)	13,2 (8,6)	11,4(2,9 – 53,3)
Плотность контрольного очага	7,2 (3,6)	6,0(0,0 – 20,0)

Продолжение Таблицы 31

Характеристика пациентов-2	N	% от группы ЮОСДРБ
Наличие поражения суставов, среди которых:	6	6,4
- ограниченная подвижность за счет отека	3	3,2
- ограниченная подвижность за счет фиброза	2	2,1
- отсутствие движения в суставе	1	1,1
Индекс активности:		
1	1	1,1
2	5	5,3
3	88	93,6
Индекс склероза		
1	1	1,1 %
2	45	47,9%
3	48	51,0%

Пациенты группы ЮОСДРБ получали такие же 3 режима БТСтарт, распределение пациентов по режимам БТСтарт представлено на Рисунке 54. Большинство (42,5%) больных получали режим ГКС+МТХ.

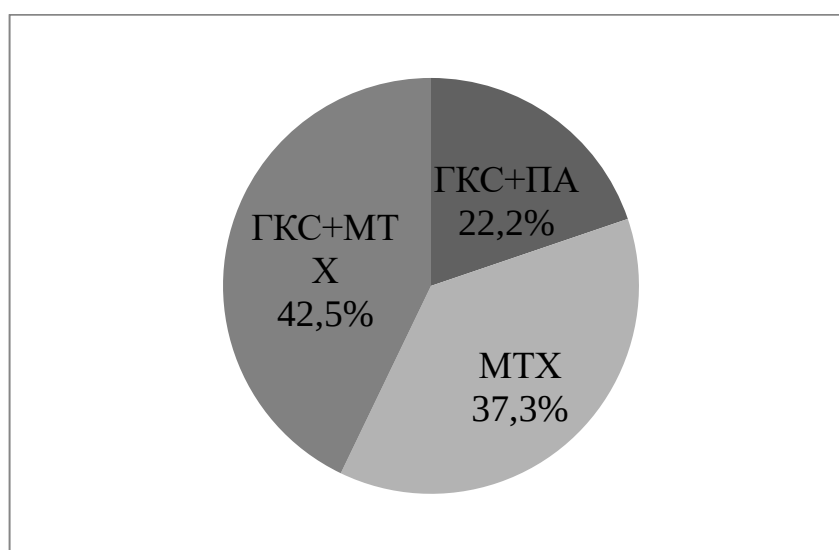


Рисунок 54 – Распределение пациентов группы ЮОСД распространенной бляшечной формы по режимам БТСтарт

Таблица 32 – Сравнительная характеристика пациентов ЮОСД распространенной бляшечной формы получавших различные режимы БТСтарт

Характеристика	ГКС + ПА (N = 19)	MTX (N = 35)	ГКС + MTX (N =40)	p-value
Кожный счет, ед.	26,2 (7,2)	19,4 (6,4)	25,7 (7,1)	0,480
ИС 3	100%	97,1%	87,2%	0,107
ИС 2	0,0%	0,0%	2,6%	0,510
ИС 1	44,4%	44,1%	56,4%	0,516
Относительная площадь контрольного очага	16,4%	13,3%	12,1%	0,414
Плотность контрольного очага	6,8 (2,3)	6,7 (2,7)	8,0 (4,6)	0,423
Возраст дебюта	9,3 (3,4)	9,1 (3,6)	8,4 (2,7)	0,814
Возраст начала терапии	10,6 (3,5)	10,6 (3,5)	10,6 (2,8)	0,491
Месяцев от дебюта до старта терапии	16,0 (14,1)	13,9 (14,6)	19,1 (18,6)	0,592
Индекс активности:				0,071*
ИА 1	0,0%	2,9%	0,0%	
ИА 2	0,0%	0,0%	12,8%	
ИА 3	100%	97,1%	87,2%	

Сравнительная характеристика пациентов получавших различные режимы БТСтарт представлена в Таблице 32. По всем характеристикам кроме индекса активности пациенты сопоставимы при разных формах терапии.

3.5.2. Поиск характеристик кожного процесса при ювенильной ограниченной склеродермии распространенной бляшечной формы, влияющих на выбор стартовой базисной терапии

Нами проведен анализ клинико-демографических характеристик пациентов, для выявления параметров, влияющих на выбор терапии. Модель мультиномиальной логистической регрессии выявила, что назначение режимов терапии при ЮОСДРБ зависит от различных характеристик кожного поражения. Относительная площадь контрольного очага достоверно ассоциирована с выбором ГКС+ПА ($p = 0.038$), высокая плотность контрольного очага увеличивает шансы на назначения комбинированных режимов терапии с использованием ГКС. ($p = 0.054$). Наибольшая корреляционная связь выбора режима БТСтарт с величиной КС (Рисунок 55). При КС от 10 до 20 ед. вероятность назначения МТХ более 80%. По мере роста КС эта вероятность стремительно снижается. При КС более 25 назначается режим ГКС+МТХ. ГКС+ПА остается "редким" выбором, но растет при высоком КС. При КС > 30 вероятность повышается до 20–30%.

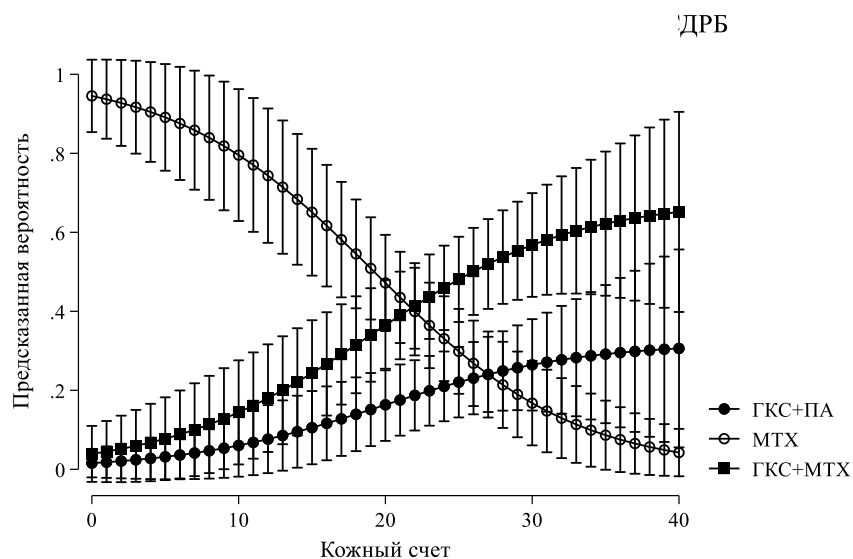


Рисунок 55 – Корреляционная связь предсказанной вероятности выбора режима БТСтарт в зависимости от кожного счета у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы

Таким образом, установлено, что из всех параметров характеризующих кожный процесс, именно КС является определяющим в выборе режима терапии при ЮОСДРБ.

3.5.3. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией распространенной бляшечной формы

Все три режима БТСтарт были эффективны при ЮОСДРБ, что отражается снижением показателя КС у всех пациентов (Рисунок 56). При этом, эффект лечения по показателю КС был достоверно лучше при режиме ГКС+МТХ, нежели при режиме МТХ, что делает необоснованным назначение монотерапии МТХ при ЮОСДРБ. Сравнение эффективности режимов ГКС+МТХ и ГКС+ПА (Рисунок 56, 57) показало преимущества первого режима.

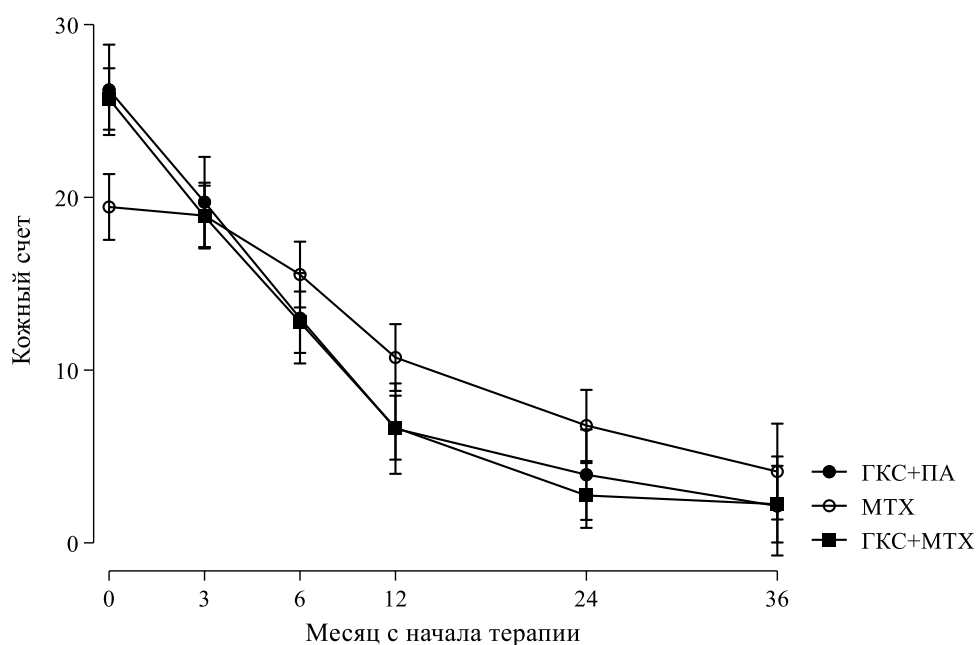


Рисунок 56 – Динамика кожного счета у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы на 3-х режимах БТСтарт

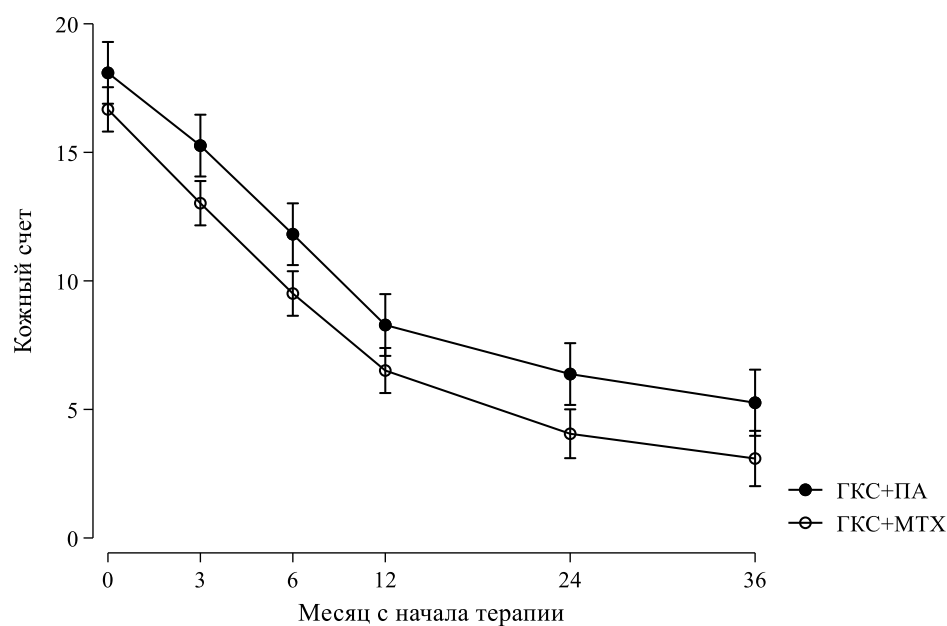


Рисунок 57 – Динамика кожного счета у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы на 2-х режимах БТСтарт

Динамика уменьшения площади контрольного очага (Рисунок 58) также показывает преимущества режима ГКС+ МТХ, по отношению к двум другим режимам.

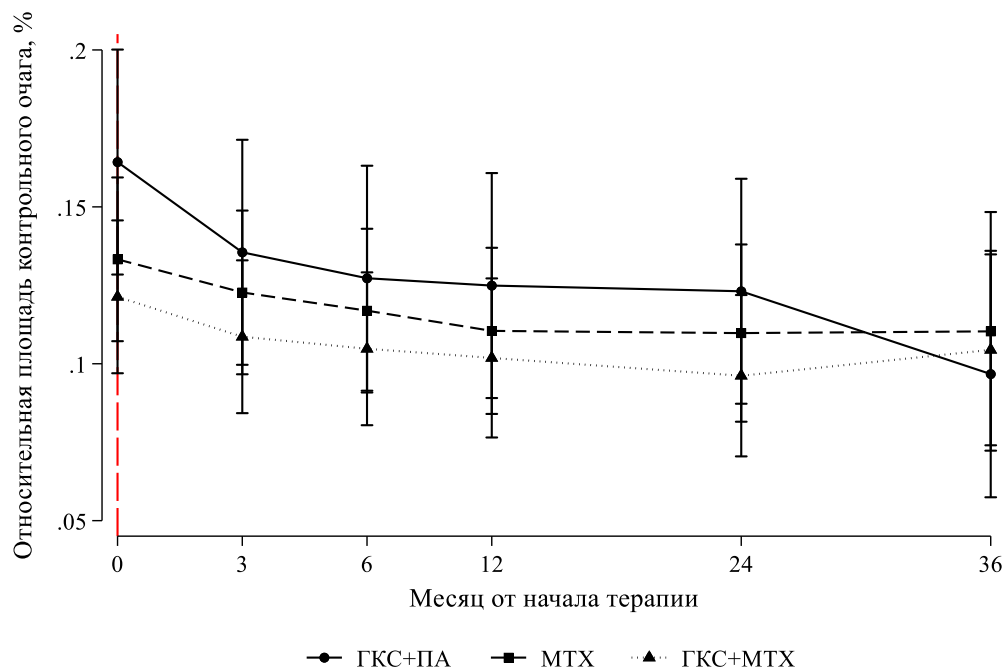


Рисунок 58 – Динамика относительной плотности контрольного очага у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы на 3-х режимах БТСтарт

Динамика уменьшения плотности контрольного очага показывает аналогичные результаты (Рисунок 59).

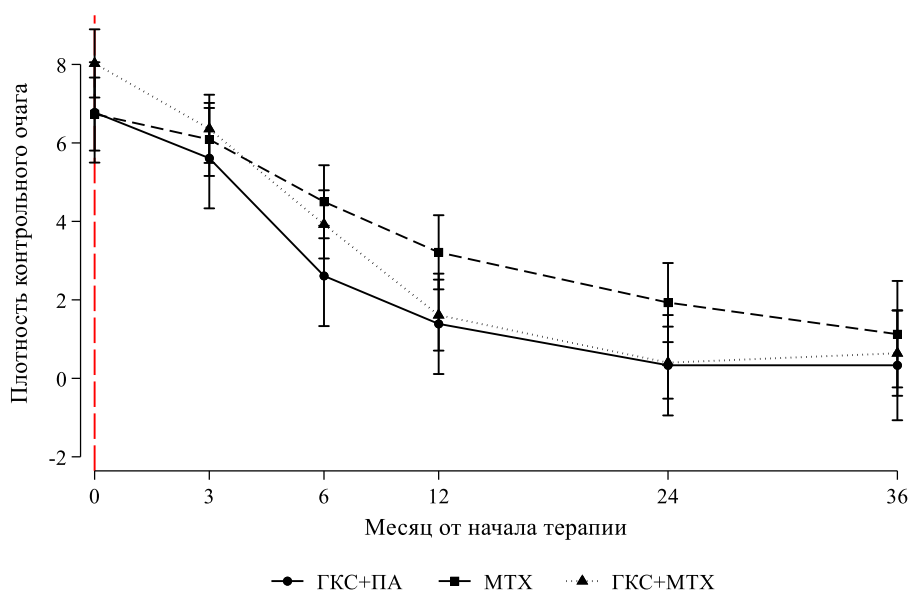


Рисунок 59 – Динамика плотности контрольного очага у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы на 3-х режимах БТСтарт

При всех режимах БТСтарт значимое снижение показателей кожного склеродермического процесса происходит с 6 по 12 мес лечения. При сравнении общей оценки эффективности режимов БТстарт, ГКС+MTX также показывает лучший результат (Рисунок 60).

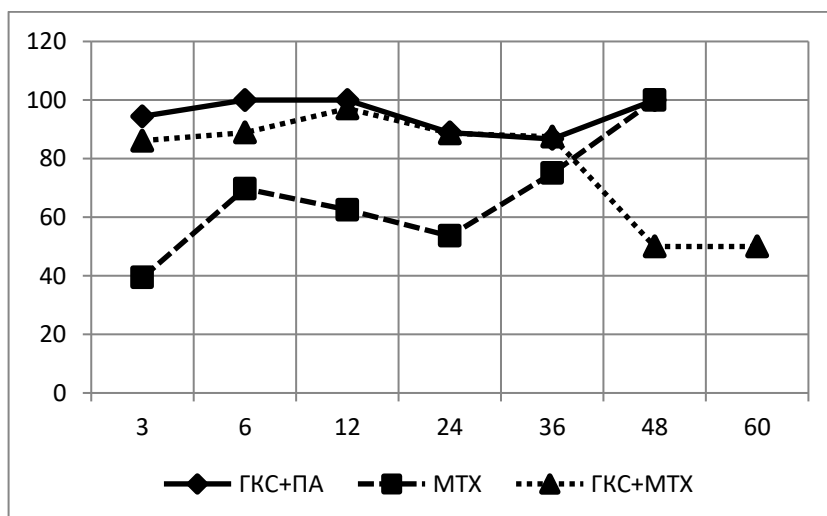


Рисунок 60 – Динамика общей эффективности режимов БТстарт у больных ЮОСД распространенной бляшечной формы

3.5.4. Заключение по подглаве 3.5. Ювенильная ограниченная склеродермия распространенной бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДРБ (N=94), в том числе в зависимости от режима БТСтарт.

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. 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, при этом достигнуть достоверного снижения активности болезни возможно к 12 месяцам терапии. Наиболее чувствительным критерием оценки эффективности является снижение КС.

3.6. Ювенильная ограниченная склеродермия очаговой бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

3.6.1. Общая характеристика группы, режимов стартовой базисной терапии

Группа ЮОСДОБ представлена 76 пациентами, среди них 60 девочек (79,0%) и 16 мальчиками (21,0%), соотношение м\д 1: 3,8, девочек значительно больше ($p < 0.001$).

Возраст дебюта болезни в среднем составил 9 лет. Средний возраст начала терапии составил 10,4 лет. Среднее количество месяцев от дебюта болезни до

начала терапии составило 12,3 месяца, что меньше чем в группах ЮОСДТК, ЮОСДРБ и ЮОСДЛЛ. Различий между мальчиками и девочками по вышеперечисленным параметрам не было.

Группа характеризуется малым КС, по сравнению с группами ЮОСДТК, ЮОСДРБ, аналогичной названным группам плотностью контрольного очага, достаточно высокой степенью активности процесса, отсутствием поражения суставов (Таблица 33).

Следует подчеркнуть, что все пациенты группы до назначения БТСарт как минимум 3 месяца получали местную терапию ГКС и ингибиторами кальциневрина в форме крема и мази, без эффекта.

Таблица 33 – Клиническая характеристика больных ЮОСД очаговой бляшечной формы (N=90)

Характеристика пациентов -1	N	% от группы
Индекс активности:		
1	1	1,1
2	13	14,5
3	76	84,4
Индекс склероза		
1	8	8,9
2	36	40,0
3	46	51,1
Поражение суставов	0	0,0
Уменьшение длины конечности	0	0,0
Уменьшение объема конечности	0	0,0
Характеристика пациентов -2	M±m	Mdn(min,max)
Возраст дебюта, лет	9,4±3,1	(2-15)
Возраст начала терапии, лет	10,5±3,1	(9,7-11,2)
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	12,3±10,8	(9,9-14,4)

Продолжение Таблицы 33

Кожный счет	5,7±4,9	3,0(2,0-28,0)
Относительная площадь контрольного очага %	12,8 ± 9,3	8,8(2,9-34,5)
Плотность контрольного очага	6,9 ± 2,9	7,0(2,0-14,0)

Пациенты группы ЮОСДОБ получали главным образом терапию БТСтарт двух видов- ПА или МТХ (Рисунок 61).

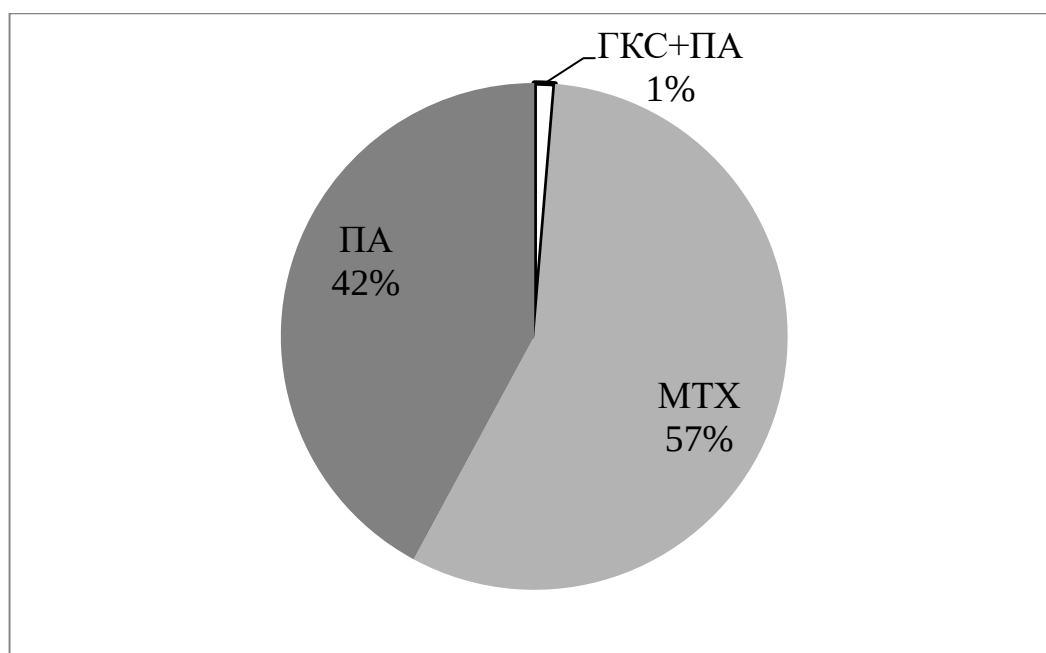


Рисунок 61 – Распределение пациентов группы ЮОСД очаговой бляшечной формы по видам БТСтарт

Поскольку БТСтарт ГКС+ПА получал лишь 1 пациент, мы исключили его из дальнейшего исследования. Из Таблицы 34 с характеристикой больных получавших различные виды БТСтарт следует, что группы пациентов были сопоставимы по всем клиническим характеристиками кожного процесса, за исключением КС, и ИА 3 которые были выше в группе режима МТХ.

Таблица 34 – Клиническая характеристика пациентов ЮОСД очаговой бляшечной формы получавших различные режимы БТСтарт

Характеристика пациентов -1\ режим БТстарт	MTX (N = 43) (M±m)	ПА (N = 32) (M±m)	p-value
Кожный счет, ед.	7,6 ± 6,2	3,9 ± 1,7	0,002***
Плотность контрольного очага	7,2 ± 2,8	6,8 ± 3,0	0,574
Возраст дебюта	8,3 ± 3,4	10,8 ± 2,3	0,001***
Возраст начала терапии	9,6 ± 3,4	11,7 ± 2,5	0,006***
Месяцев от дебюта до старта терапии	12,5 ± 10,8	11,8 ± 9,2	0,761
Характеристика пациентов -2\ режим БТстарт	% от группы		
ИА 3	90,7%	75,0%	0,068*
ИС 0, 1	2,3%	15,6%	0,036**
ИС 3	44,2%	56,3%	0,308
Относительная площадь контрольного очага	12,9%	13,3%	0,858
Индекс активности:			0,068*
ИА 1	0,0%	0,0%	
ИА 2	9,3%	25,0%	
ИА 3	90,9%	75,0%	
Индекс склероза:			0,934
ИС 1	2,3%	15,6%	
ИС 2	53,5%	28,1%	
ИС 3	44,2%	56,3%	

3.6.2. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией очаговой бляшечной формы

На Рисунках 62, 63, 64 представлена динамика изменений различных показателей кожного процесса, сравнительно на фоне двух режимов терапии. Следует отметить, что все показатели характеризуют 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.

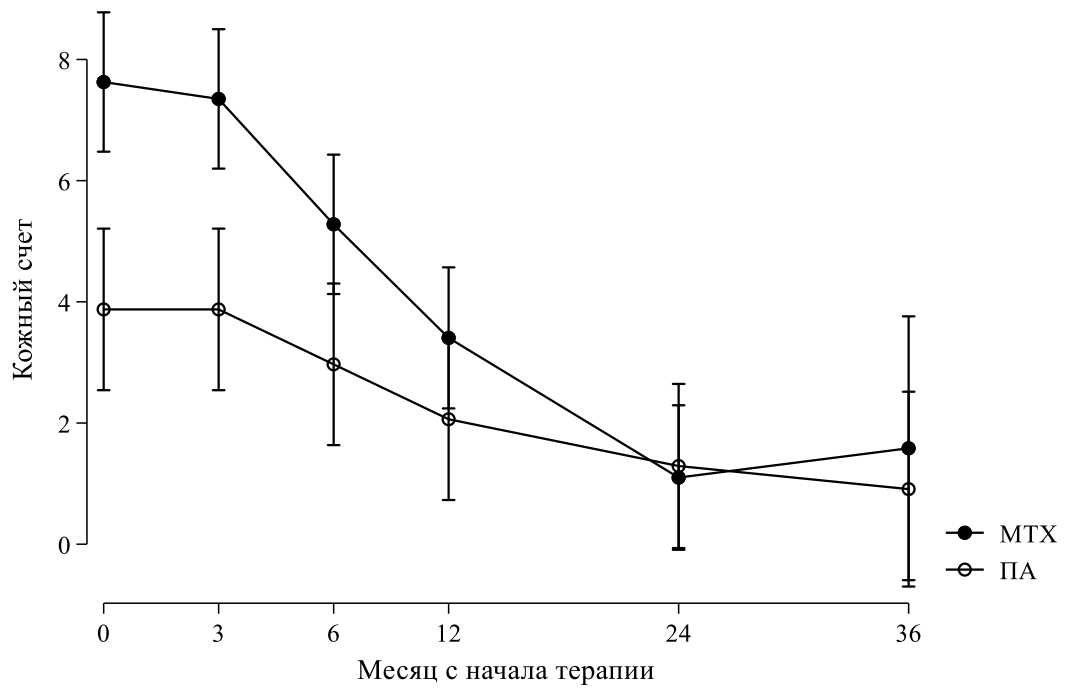


Рисунок 62 – Динамика показателя КС для различных видов терапии пациентов группы ЮОСД очаговой бляшечной формы

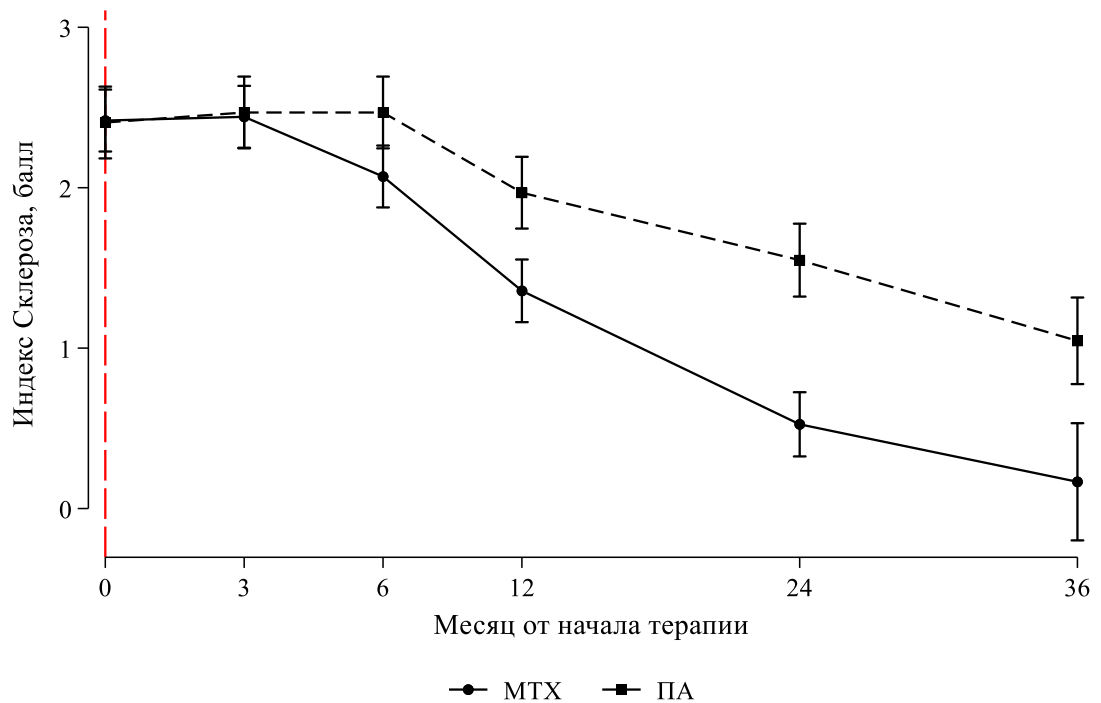


Рисунок 63 – Динамика кожного счета у больных ЮОСД очаговой бляшечной формы на фоне терапии MTX и ПА

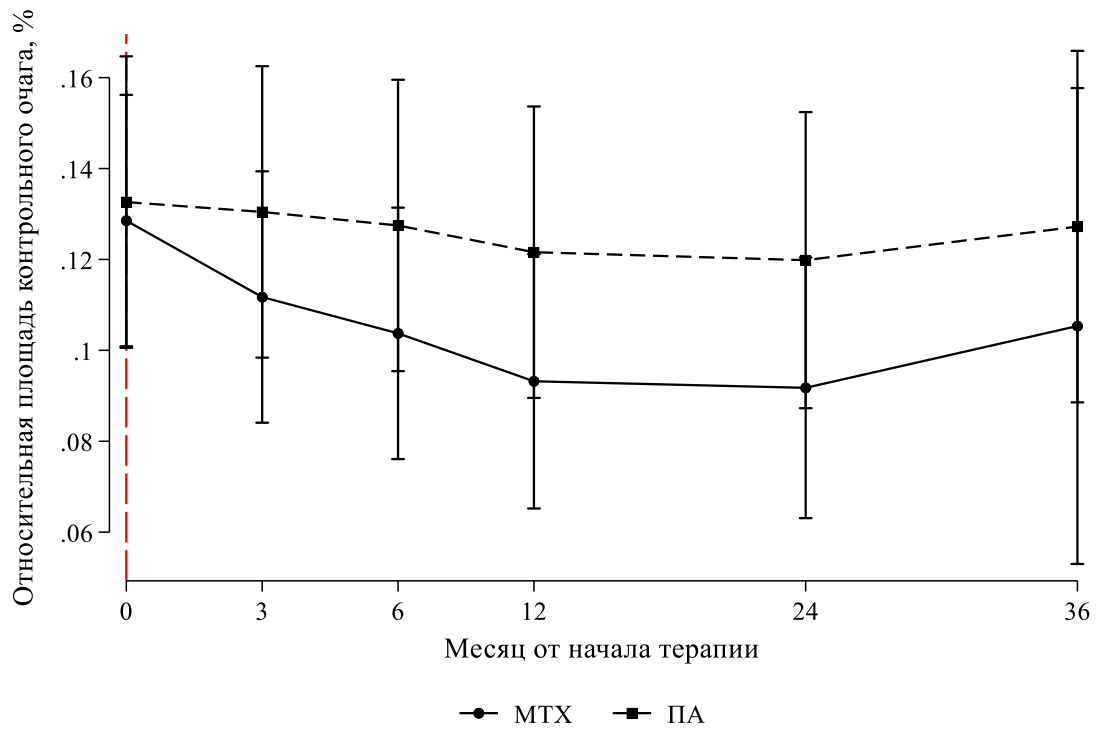


Рисунок 64 – Динамика площади контрольного очага у больных ЮОСД очаговой бляшечной формы на фоне терапии MTX и ПА

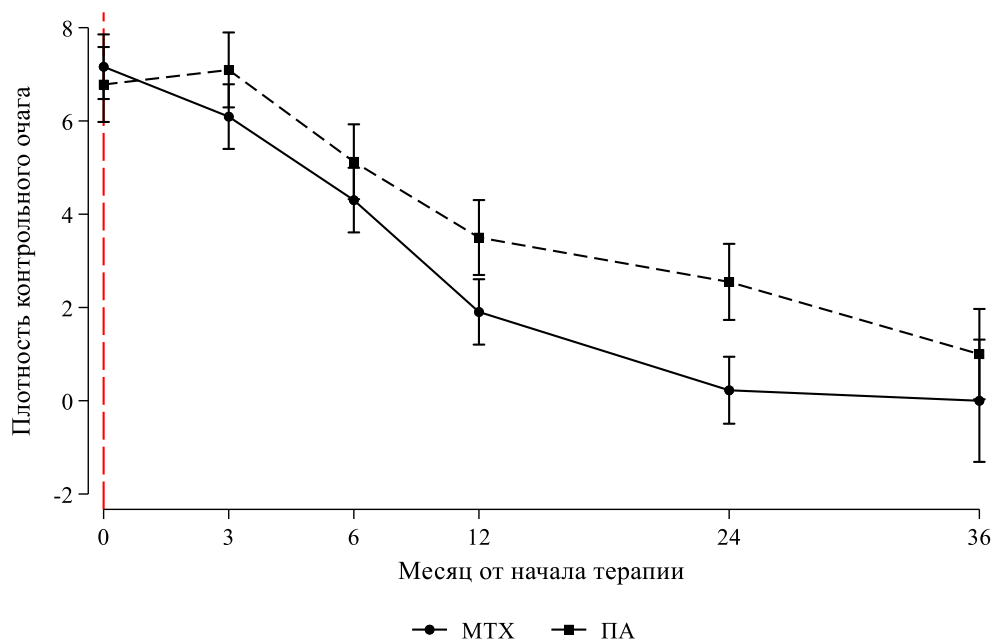


Рисунок 65 – Динамика плотности контрольного очага у больных ЮОСД очаговой бляшечной формы на фоне терапии MTX и ПА

Кумулятивная оценка общей эффективности терапии также подтверждает, что режим МТХ имеет большее воздействие на патологический процесс (Рисунок 66).

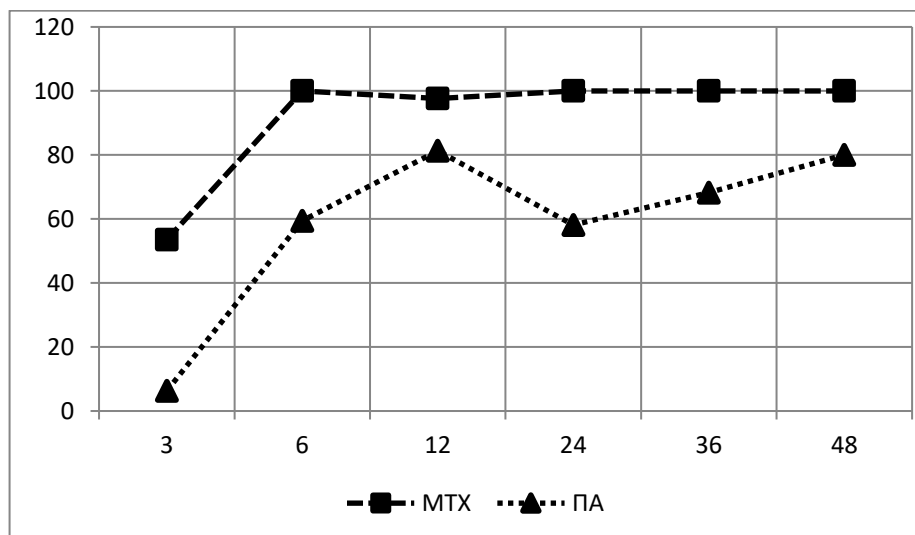


Рисунок 66 – Кумулятивная оценка общей эффективности режимов БТСтарт у больных ЮОСД очаговой бляшечной формы на фоне терапии МТХ и ПА

Несмотря на большую эффективность режима МТХ, следует отметить, что режим ПА также оказывает положительное влияние на пациентов ЮОСДОБ, при этом по параметрам КС к 12, 24 и 36 месяцам статистически значимых отличий эффективности нет. Площадь контрольного очага и плотность контрольного очага к 36 месяцу лечения достоверно не отличается на 2 х режимах.

3.6.3. Заключение по подглаве 3.6. Ювенильная ограниченная склеродермия очаговой бляшечной формы: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДОБ (N=90), в том числе в зависимости от режима БТСтарт.

Установлено, что режим МТХ имеет более быстрое и сильное положительное воздействие на кожный патологический процесс при ЮОСДОБ,

чем режим ПА. Достигнуть значимого эффекта возможно к 6-12 месяцу терапии, при этом основными критериями эффективности лечения являются уменьшение ИС и Пл.

Режим ПА также способен эффективно воздействовать на кожный процесс, но в более поздние сроки, чем МТХ, а именно через 24 и 36 месяцев терапии.

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, возможно использовать режим ПА, снижающий активность болезни позже- к 24-36 месяцу.

3.7. Ювенильная ограниченная склеродермия по гемитипу поражения туловища: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

3.7.1. Общая характеристика группы, режимов стартовой базисной терапии

В нашем исследовании мы выделили в отдельную группу линейную склеродермию с поражением туловища по гемитипу. Данная форма ЮОСД не выделена в самостоятельную группу в международной классификации ЮОСД. Однако, мы придерживаемся взгляда отечественных ревматологов, в том числе Н.Н.Уваровой [6] которая выделяет данную форму ЮОСД в самостоятельную, подчеркивает, что ЮОСДГ является специфическим вариантом болезни, который присущ именно детскому возрасту. ЮОСДГ занимает в нашем исследовании 15,7 % от всей основной группы ЮОСД и представляет собой тяжелый вариант болезни. Группа ЮОСДГ представлена 97 пациентами, среди них 72 девочки (74,0%) и 25 мальчиками (26,0%), соотношение м/ж составляет 1:2,8, девочек значимо больше ($p < 0.001$). Возраст дебюта болезни в среднем составил 6,3 года, ($SD = 2,7$) с размахом от 1 до 13 лет. Возраст мальчиков и девочек отличается на 5% уровне и составил 5,3 и 6,7 лет соответственно ($p = 0,024$). Средний возраст

начала терапии составил 8,6 ,различий между мальчиками и девочками в возрасте начала терапии не обнаружено ($p = 0,267$). Среднее количество месяцев от дебюта болезни до начала терапии составило 26,0. Различий между мальчиками и девочками в длительности без терапии не обнаружено ($p = 0,349$) (Таблица 35).

Группа ЮОСДГ отличается от других форм ЮОСД самым высоким кожным счетом, что закономерно, поскольку имеется поражение половины туловища и конечностей верхней и нижней , а также 100% поражением суставов в группе, причем отсутствие движений в суставе - самый тяжелый вариант ограничения подвижности присутствует у 73% больных, у 40% и 66 % детей имелось уменьшение длины и объема конечности соответственно. Обращает внимание длительный срок болезни до начала терапии в группе -26 мес.

Таблица 35 – Клиническая характеристика больных ЮОСД по гемитипу поражения туловища на начало терапии (N=97)

Характеристика-1	N=97	%
Наличие поражения суставов, среди которых:	97	100,0
- ограниченная подвижность за счет отека	2	2,1
- ограниченная подвижность за счет фиброза	25	24,7
- отсутствие движения в суставе	70	72,2
Индекс активности:		
1	3	3,1
2	22	21,7
3	73	75,2
Индекс склероза		
1	0	0,0
2	24	24,7
3	73	75,2
Уменьшение длины конечности	37	39,4
Уменьшение объема конечности	58	65,2

Продолжение Таблицы 35

Характеристика-2	M±m	Mdn(min,max)
Возраст дебюта, лет	6,4±2,7	6,0(1,0 – 13,0)
Возраст начала терапии, лет	8,6±3,2	9,0(3,0 – 15,0)
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	26,1±22,9	18,0(3,0 – 120,0)
Кожный счет	29,7±8,4	28,0(3,0 – 52,0)
Относительная площадь контрольного очага %	15,6±7,9	14,0(4,2 – 44,6)
Плотность контрольного очага	6,3±3,1	6,0(0,0 – 20,0)

Пациенты ЮОСДГ получали режимы БТСтарт – ГКС+МТХ или ГКС+ПА, за исключением 1 больного получавшего МТХ, в связи с чем, из дальнейшего исследования данным режим БТСтарт исключен (Рисунок 67).

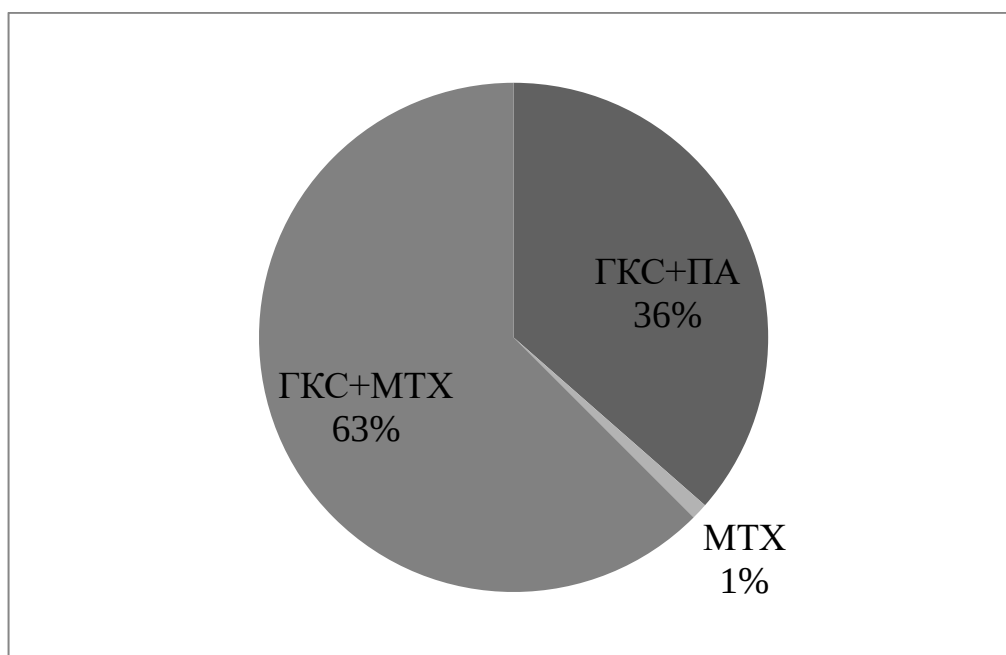


Рисунок 67 – Распределение пациентов группы ЮОСДГ по гемитипу гемитипу туловища по режимам БТСтарт

Таблица 36 – Характеристика пациентов с ЮОСД по гемитипу поражения туловища в зависимости от режима БТСтарт

Характеристика пациентов 1\режим БТстарт	ГКС + ПА (N = 35)	ГКС + МТХ (N = 60)	p-value
	(M±m)	(M±m)	
Возраст дебюта болезни	6,8 (3,0)	6,0 (2,5)	0,163
Возраст начала терапии	9,6 (3,5)	8,1 (3,1)	0,032**
Месяцев от дебюта болезни до начала терапии	30,8 (28,6)	23,5 (18,9)	0,140
Кожный счет, ед.	31,8 (9,0)	29,1 (7,2)	0,105
Плотность контрольного очага	5,6 (2,6)	6,7 (3,3)	0,084*
Характеристика пациентов 2\режим БТстарт			
Поражение суставов	100%	100%	NA
Контрактура – отсутствие движений в суставе	77,1%	71,7%	0,564
ИА 3	74,3%	77,7%	0,797
ИС 0, 1	0,0%	0,0%	NA
ИС 3	88,6%	93,3%	0,426
Относительная площадь контрольного очага	17,1%	14,9%	0,203
Индекс активности:			0,733
ИА 1	2,9%	1,7%	
ИА 2	22,9%	21,7%	
ИА 3	74,3%	76,6%	
Индекс склероза:			0,426
ИС 1	0,0%	0,0%	
ИС 2	11,4%	6,7%	
ИС 3	88,6%	93,3%	
Уменьшение длины конечности	60,0%	28,1%	0,001***
Уменьшение объема конечности	79,4%	58,5%	0,044**
Примечания: *** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.10.			

Представленная в Таблице 36 сравнительная характеристика пациентов по вариантам БТСтарт показывает сопоставимость групп по основным

характеристикам патологического процесса. При этом группа больных получавших ГКС+ПА отличается большим количеством пациентов с уменьшением длины и объема конечности, что отражает в первую очередь большую давность болезни в этой группе и соответственно большей тяжестью поражения (длительность болезни до лечения также больше).

Установлено, что выбор метода терапии определяется величиной плотности очага и КС. До КС = 30 значимо чаще назначают ГКС+МТХ (Рисунок 68, 69).

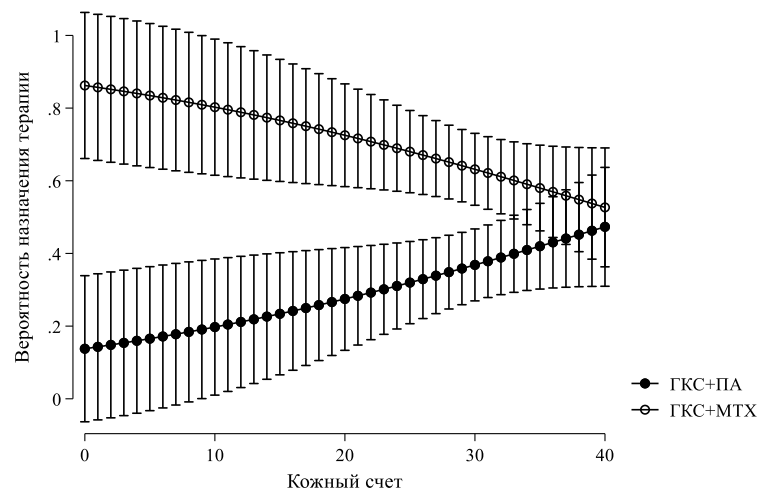


Рисунок 68 – Выбор терапии в зависимости от величины кожного счета у больных с ЮОСД по гемитипу поражения туловища

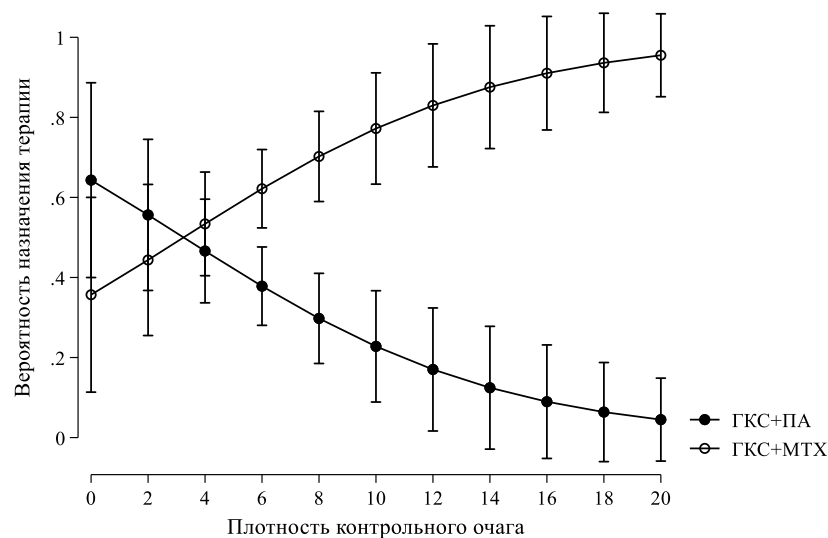


Рисунок 69 – Выбор терапии в зависимости от плотности контрольного очага у больных с ЮОСД по гемитипу поражения туловища

3.7.2. Сравнительная эффективность двух режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией по гемитипу поражения туловища

Анализ сравнительной эффективности двух режимов БТСарт при ЮОСДГ показал преимущества режима ГКС+МТХ, в виде статистически значимого большего снижения показателей КС, индекса склероза, более выраженного восстановления контрактур (Рисунок 70, 71, 72, Приложение Е, Таблицы Е.2, Е.3) и лучшего кумулятивного эффекта терапии (Рисунок 73). Динамика ИА, Пл и площади контрольного очага лучше у режима ГКС+ МТХ, но не имеет статистически значимых отличий с режимом ГКС+ПА (Приложение Е, Таблицы Е.4, Е.5, Е.6). Кумулятивная эффективность БТСарт также выше при режиме ГКС+МТХ (Рисунок 73).

Оба режима начинают работать с 1 месяца лечения, за счет действия ГКС, однако значимый эффект развивается с 12 месяца, достигая максимума к 24 месяцу. Терапевтический эффект при ЮОСДГ развивается позже, чем при бляшечных формах, что обусловлено большим объемом и тяжестью поражения кожи и суставов при данной форме болезни.

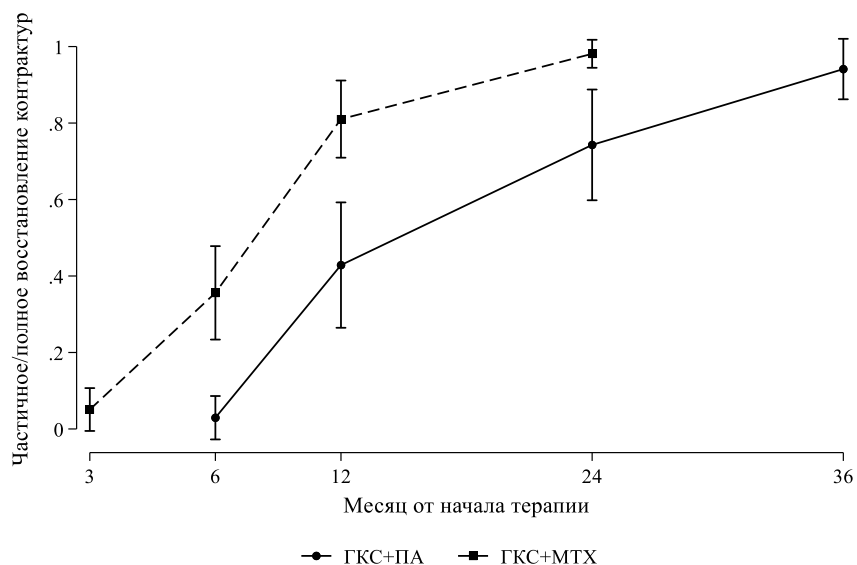


Рисунок 70 – Частичное или полное восстановление контрактур при разных режимах БТСарт у больных с ЮОСДГ по гемитипу поражения туловища

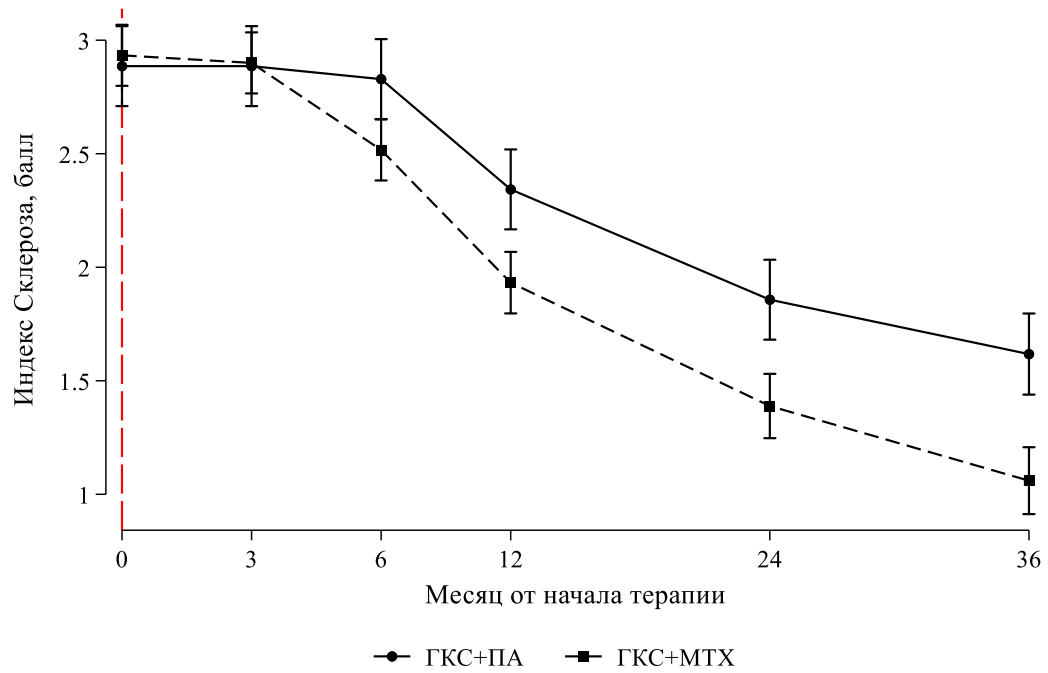


Рисунок 71 – Динамика Индекса склероза при разных режимах БТСтарт у больных с ЮОСД по гемитипу поражения туловища

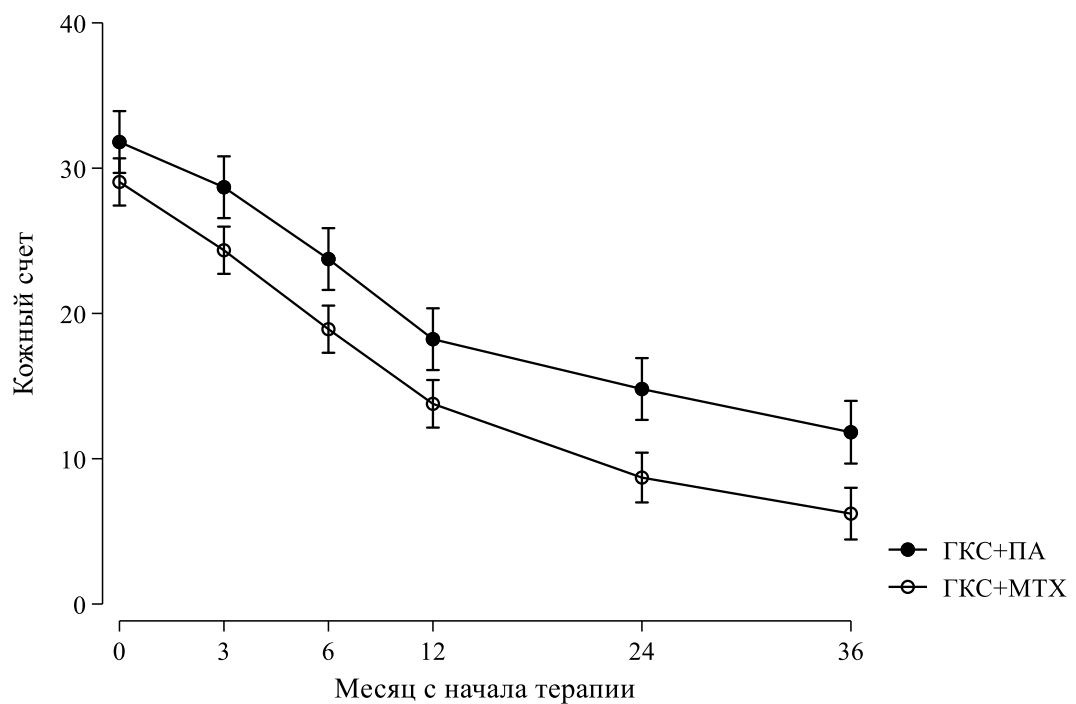


Рисунок 72 – Динамика показателя КС при разных режимах БТСтарт у больных с ЮОСД по гемитипу поражения туловища

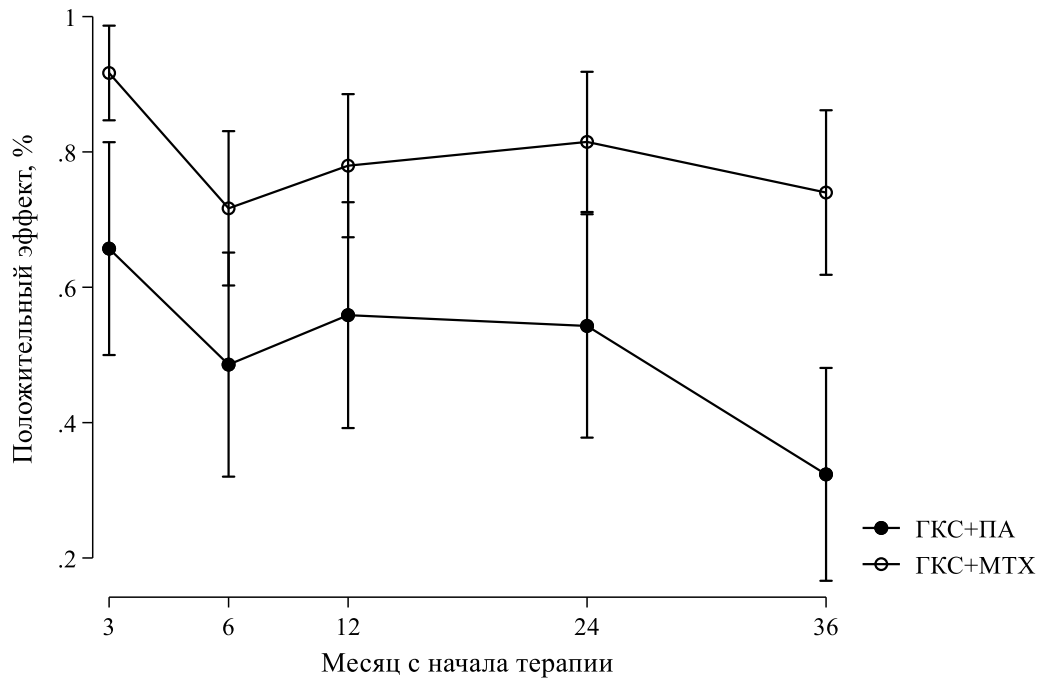


Рисунок 73 – Динамика кумулятивной эффективности терапии при разных режимах БТСтарт у больных с ЮОСД по гемитипу поражения туловища

Клинический пример 2.

Пациент В.Е. 5 лет поступила в детское ревматологическое отделение в марте 2012 г.

Анамнез жизни- родилась от 1 беременности, в срок, весом 3030 г, дл. 49 см, по Апгар 8\9 баллов. На раннем искусственном вскармливании, прикорм вводился в срок. Физическое и психомоторное развитие в соответствии с возрастом. Привита по календарю, без реакций. Аллергоанамнез не отягощен. У бабушки - псориаз. Перенесла ветряную оспу, редко болела ОРВИ.

Анамнез заболевания. Больна с сентября 2011 г. Когда после инсоляции появились пятна на левой половине груди, живота спереди, на спине, на левом бедре и голени. Расценивались как солнечный ожог. Однако пятна стали распространяться и уплотняться, появилось ограничение движений в левом коленном суставе, в декабре – аналогичные очаги на плече и левой щеке. По месту жительства диагностирована склеродермия, направлена в нашу клинику.

При поступлении состояние средней тяжести за счет генерализованного поражения левой половины туловища, от щеки до левой стопы. Очаги в стадии индурации, с лиловым венчиком, некоторые пораженные участки кожи в стадии фиброза, выражен блеск; обращает внимание ограничение разгибания левого коленного и левого голеностопных суставов за счет уплотнения окружающих тканей (Рисунок 74-А). При обследовании: в общем анализе крови лейкоциты 11 тыс, СОЭ 23 мм\час, выявлен АНФ в титре 1:320, повышение иммунного глобулина G сыворотки. При инструментальном обследовании внутренних органов характерных для системной склеродермии поражений не выявлено. С 15.03.12 г. начата базисная терапия преднизолон в дозе 1 мг \кг\сут (20 мг\сут), метотрексат 10 мг\нед (из расчета 15 мг.м.кв. поверхности тела).

Диагноз. Ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища по гемитипу слева (сгибательная контрактура левого коленного сустава), подострое течение, акт 3 степени. Преднизолон в максимальной дозировке получала 10 недель, далее постепенное снижение до 12,5 мг\сут, затем с декабря 2012г – до 5 мг\сут, полностью отменен в апреле 2013 г. На фоне проводимой терапии через месяц отмечена ликвидация местной активности в очагах, прекратился рост очагов, через 6 месяцев отмечено отчетливое размягчение пораженных тканей, увеличение объема движения в левом коленном суставе. Спустя 14 месяцев лечения отмечен хороший эффект терапии в виде значительного регресса склеродермического поражения кожи, восстановления подвижности левого коленного сустава, очаги представлены поверхностным фиброзом и атрофией, гиперпигментацией (Рисунок 74-Б).



А



Б

Рисунок 74 – Внешний вид пациента до лечения. Распространенные очаги склеродермии в стадии эритемы, индурации (А); Внешний вид пациента спустя 14 месяцев терапии. Очаги с клеродермии в стадии гиперпигментации и поверхностной атрофии (Б)

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует эффективность проведенной базисной терапии ГКС и метотрексатом у ребенка с ювенильной ограниченной склеродермией, с поражением туловища по гемитипу слева. Учитывая высокую активность и большую площадь поражения, использованы ГКС в лечебной дозе 1 мг\кг\сут. Отчетливый эффект лечения, в том числе восстановление подвижности суставов отмечен только спустя 12 месяцев терапии.

3.7.3. Заключение по подглаве 3.7. Ювенильная ограниченная склеродермия по гемитипу: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДГ (N=96), в том числе в зависимости от режима БТСтарт. Большинство больных получали режимы ГКС+ПА и ГКС+МТХ.

Выявлено, что режим ГКС+МТХ имеет статистически значимую большую эффективность, чем режим ГКС+ПА. Лечебный эффект реализуется в сроки от 12 до 24 месяцев терапии при обоих режимах.

Основными критериями эффективности лечения являются уменьшение контрактур и КС.

Таким, образом, в лечении пациентов с ЮОСДГ, рекомендуется использовать режим ГКС+ МТХ. В случае непереносимости МТХ или невозможности использовать МТХ по иным причинам, режимом второй линии терапии является режим ГКС+ПА, который снижает активность процесса, но в более поздние сроки, к 36 месяцу.

3.8. Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу: характеристика группы; сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

3.8.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией с линейным поражением лица по гемитипу, режимов стартовой базисной терапии

Группа представлена 125 пациентом, среди них 74 девочками (60,2%) и 51 мальчиками (40,8 %, соотношение м\д 1:1,5., девочек больше ($p=0.023$), тем не менее, в этой группе достоверно больше мальчиков по сравнению с другими группами ЮОСД (Таблица 12).

Возраст дебюта в среднем составил 6,5 лет. Средний возраст начала терапии составил 9,4 лет. Различий между мальчиками и девочками в возрасте начала терапии не обнаружено ($p = 0,218$). Среднее количество месяцев от дебюта болезни до начала терапии составило 33,5, что является самым большим сроком среди форм ЮОСД. Наблюдаются статистически значимые различия между мальчиками и девочками в длительности без терапии ($p = 0,031$). У мальчиков в среднем длительность от дебюта заболевания до старта терапии составила 27,2 месяцев, а у девочек аналогичный показатель равен 37,6 месяцев. Клиническая характеристика пациентов группы ЮОСДЛЛ представлена в Таблице 37. Обращает внимание, что пациенты группы имеют различные проявления вовлечения в процесс нервной системы (НС), костей лица, зубочелюстной области и увеит.

Таблица 37 – Клиническая характеристика больных ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу на начало БТСтарт (N=125)

Характеристика пациентов 1	% от группы	
Индекс активности:		
0	4,8	

Продолжение Таблицы 37

1	8	
2	30,4	
3	56,8	
Индекс склероза		
1	6,6	
2	23,1	
3	70,3	
Неврологические нарушения	47,2	
Головная боль	61,2	
Эписиндром	28,1	
Поражение черепно мозговых нервов	24,0	
Гемиплегическая мигрень	1,7	
Острое нарушение мозгового кровообращения	2,5	
Изменения на ЭЭГ	33,9	
Очаговые изменения в ткани головного мозга при МРТ	46,3	
Поражение сосудистой оболочки глаза	8	
Поражение костей лица	62,5	
Поражение языка	47,9	
Поражение зубочелюстного аппарата	47,9	
Уменьшение объема лица	63,6	
Характеристика пациентов 2	M±m	Mdn(min,max)
Возраст дебюта болезни (лет)	6,5 ± 3,3	6(1-15)
Возраст начала терапии (лет)	9,4 ± 3,4	10(3-16)
Длительность болезни до терапии (мес)	33,5±29,8	24(2-156)
Кожный счет	4,6 ± 3,8	3,0(2-37)
Относительная площадь контрольного очага(%)	8,9± 6,0	7,9(2,5-36,7)
Плотность контрольного очага	3,4± 2,9	4,0 (0-12)
Балл лицо	5,8± 2,7	5,0 (0-14)

Мы провели сравнение основных клинико-демографических характеристик болезни у пациентов линейной склеродермией в двух группах – ЮОСДЛ и ЮОСДТК, результаты представлены в Таблице 38. Группы сильно отличаются друг от друга, так в группе ЮОСДЛ число мальчиков больше, чем в группе

ЮОСДТК; имеется более ранний дебют болезни и статистически значимо больший период от начала болезни до лечения. Последнее имеет отражение в виде меньшего числа больных с ИА 3 балла и высоким процентом детей с ИС 3 балла, по сравнению с группой ЮОСДЛТК. Помимо этого, группа ЮОСДЛЛ характеризуется высокой частотой поражения нервной системы – у 47% детей, в том числе такими серьезными проявлениями как эписиндром, поражение ЧМ нервов, острое нарушение мозгового кровообращения(ОНМК), которые подтверждаются данными МРТ головного мозга (очаговые изменения ткани головного мозга на стороне кожного очага) и ЭЭГ (эпилептиформный паттерн).

Таблица 38 – Клинико-демографическая характеристика пациентов групп ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу и ЮОСД линейная с поражением туловища и конечностей

Характеристика	% в группа ЮОСДЛ (N=125)	% в группа ЮОСДЛТК (N=181)	P value
Возраст дебюта болезни (годы)	6,5	7,7	1,00
Соотношение мальчики\девочки	1:1,5	1:2,3	
Длительность болезни до терапии (мес)	33,5	17,9	<0,001***
Индекс активности 3 балла	58,7	84,8	<0,001***
Индекс склероза 3 балла	70,3	64	0,605
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	0,0	<0,001***

Продолжение Таблицы 38

Поражение костей лицевого скелета	62,5	0,0	<0,001***
Атрофия языка	47,9	0,0	<0,001***
Поражение зубочелюстного аппарата	47,9	0,0	<0,001***
Уменьшение объема лица	63,6	5,8	<0,001***

Клинический пример 3.

Больная З. К. поступила в Университетскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в феврале 2012 г. с жалобами на появление очагов синюшного цвета на лице, участка выпадения волос на голове, уменьшение правой половины носа, приступы судорог с потерей сознания.

Анамнез жизни. Девочка от 2 беременности, протекавшей с токсикозом I триместра, роды в срок, самопроизвольные, вес -3490 г., длина - 52 см, находилась на искусственном вскармливании, росла и развивалась нормально. Редко болела ОРВИ. Имеет пищевую аллергию в виде сыпи на сладкое, цитрусовые. Привита по возрасту, без реакций до настоящего заболевания.

Анамнез заболевания (Рисунок 75). Ребенок заболел в июне 2011 г. в возрасте 2 лет 10 мес., когда впервые появилась слабость в левой руке, слюнотечение, неоднократная рвота. Второй приступ развился через месяц, сопровождался судорогами конечностей, кратковременной потерей сознания. При МРТ головного мозга в перивентрикулярном белом веществе в области переднего рога, задних отделов тела и заднего рога правого бокового желудочка визуализированы зоны измененного магнитно-резонансного сигнала. Состояние расценено как криптогенная фокальная эпилепсия, назначен финлепсин в дозе 16 мг/кг/сут, приступы эпилепсии прекратились. Спустя 2 месяца отмечено появление очага на коже в виде синевы, затем уплотнения светло-коричневого цвета на лбу и в области правого уха. Изменения на коже трактовались врачами как сосудистый компонент эпилепсии. В январе 2012 г. впервые обратили

внимание на асимметрию лица, уменьшение правой половины лба, носа, уплотнение, блеск кожи в этом месте, а также участок алопеции в лобно-теменной области справа. Дерматологом заподозрена очаговая склеродермия. Изменения на коже в виде синевы, уплотнения и уменьшения правой половины лица постепенно увеличивались в размере, одновременно увеличился участок алопеции на голове, кожа в этом месте стала плотной, блестящей, с сиреневым оттенком. В феврале 2012 г. возобновились приступы судорог с потерей сознания. Госпитализирована в неврологическое отделение, где при МРТ головного мозга был обнаружен очаг в белом веществе прежней локализации и размеров, при электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлена эпилептиформная активность. Тогда же диагностирован текущий иридоциклит правого глаза.

Впервые госпитализирована в УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в феврале 2012 г. При поступлении состояние девочки – средней тяжести за счет приступов судорог, обширного поражения кожи лица и головы. В статусе обращала внимание асимметрия лица - уменьшение половины лба, скуловой области, крыла носа, западение верхней губы справа. Отмечено незначительное западение внутреннего края глазной щели. В лобно-теменной области обнаружен линейный участок алопеции размером 8 х 3 см, сиреневой окраски с уплотнением и блеском, отмечено выпадение волос правой брови, сине-фиолетовое окрашивание по спинке и правому крылу носа, блеск, истончение кожи (Рисунок 76). По внутренним органам физикальные данные без отклонений от нормы. По лабораторно-инструментальным данным в общем анализе крови, общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологии не обнаружено. Выявлен ревматоидный фактор — 48 МЕ\мл, повышение Иммуноглобулина G -1600 мг\дл, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, АТА, АЦА не обнаружены. При ЭГДС – выявлен терминальный эзофагит, гипотония пищевода, при инструментальном обследовании легких, сердца патологии не выявлено. Диагностирован иридоциклит правого глаза, подострое течение, неполная ремиссия.

Диагноз. Ювенильная системная склеродермия с поражением кожи, подкожной клетчатки, костей лица и головы по типу «удар саблей» справа в стадии индурации и фиброза, поражение головного мозга (очаговые изменения в лобной и затылочной областях справа, вторичная эпилепсия с генерализованными приступами), иридоциклит справа, поражение желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода); подострое течение, активность 2 степени.

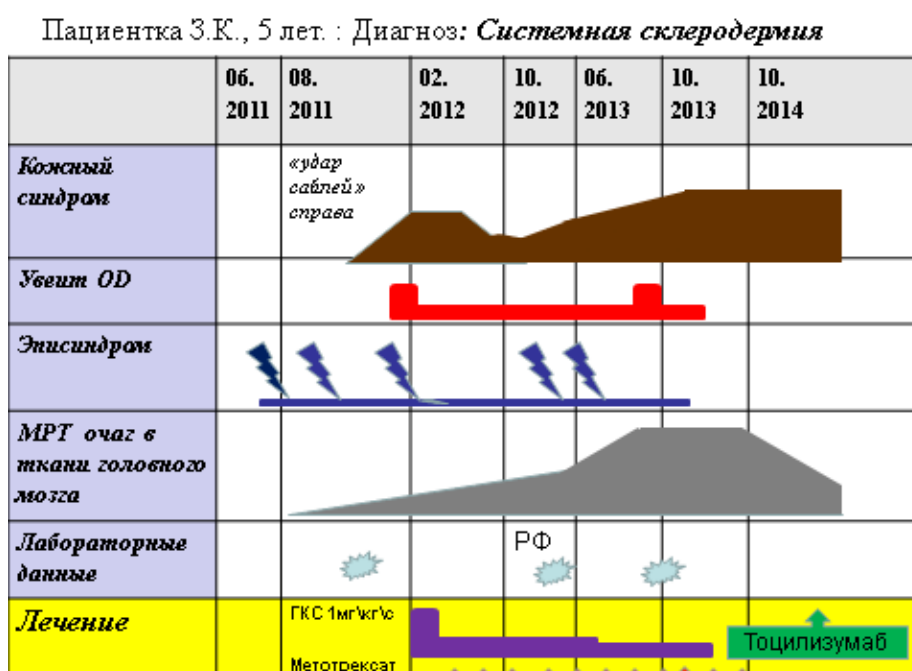


Рисунок 75 – Анамнез заболевания пациентки З.К.



Рисунок 76 – МРТ головного мозга, в динамике



Рисунок 77 – Внешний вид больного. Участок индукции с лиловым венчиком на лбу, на спине носа, в области носогубной складки справа; уменьшение правой половины носа, выпадение волос правой брови

Девочке назначена терапия ГКС в дозе 1 мг\кг\сут–25 мг\сут, который получала в максимальной дозе 10 недель, метотрексат (МТХ) в дозе 10 мг\м кв.\нед.–7,5 мг\нед., продолжала получать противосудорожную терапию карбамазепином в дозе 300 мг\сут, фолиевую кислоту, препараты калия, кальция, антациды. На фоне проводимой терапии отмечено уменьшение местной активности в очагах склеродермии, прекращение их роста, отсутствие приступов эпилепсии. Доза ГКС постепенно снижена до 5 мг\сут, МТХ девочка получала в дозе 10 мг\нед с редкими перерывами из-за ОРВИ. Обострение заболевания

отмечено в марте 2013 г., когда вновь ежемесячно стали возникать эпилептические приступы, проведено усиление противосудорожной терапии. Через 3 месяца отмечено усиление индукции в очаге в лобно-теменной области справа, нарастание атрофии правой половины лица. Спустя месяц развился рецидив иридоциклита справа, в связи с чем, начато местное лечение кортикостероидами. Еще через 2 месяца при МРТ головного мозга зафиксирован рост очага (размером 30 x 14 мм) в белом веществе в области переднего рога правого бокового желудочка. При инструментальном обследовании внутренних органов специфического для склеродермии поражения не выявлено.

Учитывая отрицательную динамику заболевания консилиумом врачей было решено начать применение Тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг в сочетании с метотрексатом (12 мг/м кв./нед.). Лечение тоцилизумабом получала в течение 14 месяцев. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в очаге склеродермии, прекратились эпизоды судорог, достигнута ремиссия увеита и выявлено уменьшения размера гиперинтенсивного очага в периваскулярном отделе белого вещества правой лобной области до 23 x 11 мм.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое поражение нервной системы у ребенка с линейным очагом склеродермии на лице, в виде эпилепсии, очага в ткани головного мозга и иридоциклита на стороне кожного поражения. Несмотря на своевременную диагностику и адекватную стартовую базисную терапию ГКС и МТХ. у ребенка развился рецидив кожного синдрома, увеита, приступов эпилепсии и роста очага в ткани головного мозга. Применение Тоцилизумаба позволило достигнуть снижения активности болезни.

Нами впервые представлены 3 случая ОНМК у детей с ЮОСДЛЛ, клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 39.

Таблица 39 – Характеристика пациентов с ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу и ОНМК

Характеристика\пациент	Пациент С.С.	Пациент Ш.М.	Пациент Ф.Е.
Пол, возраст на момент инсульта	Мальчик, 10 лет	Мальчик, 7 лет	Девочка, 6 лет
Начальные клинические проявления	Кожный синдром	Инсульт	Инсульт
Время появления инсульта	Через 2 г 4 мес <u>после</u> кожного Синдрома	За 1 год <u>до</u> кожного синдрома	За 1г 2 мес <u>до</u> кожного синдрома
Локализация очага инсульта и гемипоражения кожи головы	Совпадает	совпадает	Совпадает
Число инсультов \ ТИА	1	1\13	1\5
Судороги	Нет	Есть	Есть
Неврологический дефицит	Гемипарез справа	Альтернирующий синдром: асимметрия носогубных складок слева и гемиплегия правой руки	Левосторонний гемипарез
Генетическая тромбофилия	Выявлена	Выявлена	Выявлена
Антифосфолипидный синдром	Выявлен	Нет	Нет

Продолжение Таблицы 39

МРТ головного мозга	Очаги глиоза в белом веществе лобных и теменных долей перивентрикулярно с выявлением участков глиоза и кавитации в левом таламусе и базальных ядрах	Очаги 2-6 мм, сливающиеся между собой в белом веществе головного мозга пери вентрикулярно в области переднего рога и тела левого бокового желудочка и конвекситально	Множественные очаги глиоза белого вещества правой гемисферы, очаг с выраженным геморрагическим пропитыванием в области головки хвостатого ядра
Аномалия сосудов ГМ	не выявлена	задняя трифуркация левой внутренней сонной артерии	Артерио-венозная мальформация правой задней мозговой артерии и правой средней мозговой артерии
ЭЭГ	Эпилептиформная активность в лобно-височном, центральном отделе левого полушария	Эпилептиформная активность в лобно-височном отделе левого полушария	Дисфункция диэнцефальных мозговых структур

В двух случаях заболевание дебютировало транзиторной ишемической атаки (ТИА), в сочетании с эпилептическими приступами, за год и более до характерного поражения кожи лица. У обоих пациентов сформировалась симптоматическая фокальная эпилепсия со вторичной генерализацией.

Анализ случаев выявил, что у двух пациентов (пациенты Ш.М. и Ф.Е. Таблица 39) при проведении МРТ в контрастном сосудистом режиме выявлены мальформация сосудов головного мозга (МСГМ). В одном случае (пациент Ф.Е.) установлены признаки артерио-венозной мальформации правой задней мозговой

артерии и правой средней мозговой артерии, зафиксировано нарушение проходимости (тромбоз) правой средней мозговой артерии. В остром периоде выявлен ишемический очаг с геморрагическим компонентом в области подкорковых ядер правой гемисферы (Рисунок 78). В другом случае (пациент Ш.М.) выявлено отхождение левой задней мозговой артерии от левой внутренней сонной артерии – картина задняя трифуркация левой внутренней сонной артерии и обеднение сосудистого рисунка в бассейне конечных ветвей левой средней мозговой артерии. Примечательно, что у обоих пациентов с МСГМ ИИ или ТИА возникали задолго (год и более) до появления характерных склеродермических изменений на коже головы и лица; эпизоды ТИА у них были многократными.

Пациент с однократным ИИ (С.С.) без установленной МСГМ дебютировал с кожного синдрома. При МРТ за год до эпизода ИИ выявлены очаговые изменения белого вещества левой гемисферы. Эпилептических приступов у него не было, но при проведении ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность в лобно-височном, центральном отделе левого полушария. Также, у данного пациента были выявлены маркеры антифосфолипидного синдрома: антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт.

Обращает внимание, что ишемические поражения головного мозга во всех описанных выше случаях отмечены на стороне кожного поражения, в двух случаях совпали со стороной МСГМ. У всех пациентов выявлена генетическая тромбофилия (ГТ). У Пациента С.С. выявлена гомозиготная мутация в гене PAI-I, гетерозиготные мутации в генах MTR, MTRR, MTHFR, фибриногена бета, альфа2-интегрин. У пациента Ш.М. - гетерозиготная мутация в гене коагуляционного фактора VII, XII, интергрина Альфа-2, метионин - синтазы-редуктазы., у пациента Ф.Е. - гетерозиготная мутация в гене коагуляционного фактора XII, PAI-1, MTR, MTRR, MTHFR, альфа2-интегрин. Множественные гетерозиготные мутации в ферментах фолатного цикла были выявлены у двух детей. При этом у одного пациента мутации в генах фолатного цикла сочетались с мутацией в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor -1).

На Рисунках 78, 79, 80 представлена МРТ картина головного мозга с очаговыми изменениями вследствие ОНМК у трех пациентов.

Анализ случаев ОНМК у больных ЮОСДЛЛ, позволяет предположить, что сочетание врожденной МСГМ вместе с ГТ, гипергомоцистеринемией и поражением сосудов мозга в рамках эндартериита при склеродермии явилось причиной инсультов в двух из наших наблюдений. Многократный характер ТИА у этих пациентов, по-видимому, обусловлен в том числе МСГМ.

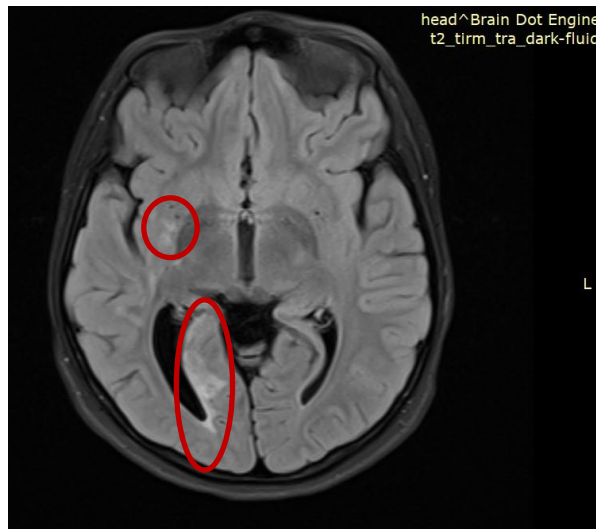


Рисунок 78 – МРТ головного мозга. Очаги геморрагического пропитывания

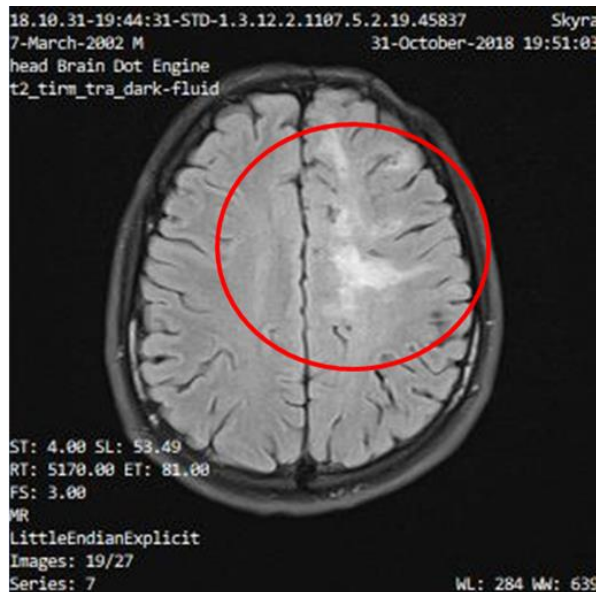


Рисунок 79 – МРТ головного мозга. Очаговое поражение белого вещества левого полушария мозга ишемического генеза с вовлечением области подкорковых ядер, пара - и перивентрикулярных отделов гемисферы



Рисунок 80 – МРТ головного мозга пациента. В белом веществе левой гемисферы в лобной и теменной долях отмечается наличие единичных разнокалиберных (размером от 3 мм до 8 мм) неправильной формы округлых участков усиления МР сигнала в режиме T2,Flair.В области левого гипоталамуса линейный участок измененного МР сигнала 15x3 мм

Помимо неврологических нарушений у больных из группы ЮОСДЛЛ выявлено поражение сосудистой оболочки глаза (ПСГ) у 10 больных, в форме иридоциклита и хориоретинита. На Рисунке 81 представлены преципитаты на задней поверхности роговицы у больного с острым иридоциклитом. Клиническая характеристика пациентов с ПСГ размещена в Таблице 40. Обращает внимание различная длительность склеродермии к моменту развития ПСГ- от 3 до 120 месяцев, двусторонний характер иридоциклита у 3 больных. Одностороннее поражение отмечалось всегда на стороне поражения кожи лица. У 2 больных ПСГ сочеталось с эписиндромом, у всех обнаруживался АНФ. У 3 детей в исходе процесса отмечено стойкое снижение остроты зрения.

Таблица 40 – Клиническая характеристика пациентов с поражением сосудистой оболочки глаза у больных с ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пол	ж	ж	ж	ж	ж	м	ж	м	м	ж
,возраст дебюта болезни	3	8	3	4	3	6	5	6	5	6

Продолжение Таблицы 40

[illegible]



Рисунок 81 – Острый иридоциклит, преципитаты у больного ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу

Таким образом, группа ЮОСДЛЛ характеризуется частым поражением НС и ПСГ, по сравнению с группой ЮОСДТК. В связи с выявленными отличиями, мы решили сопоставить общую эффективность БТСтарт в названных группах, результаты представлены в Приложении Е и на Рисунке 82.

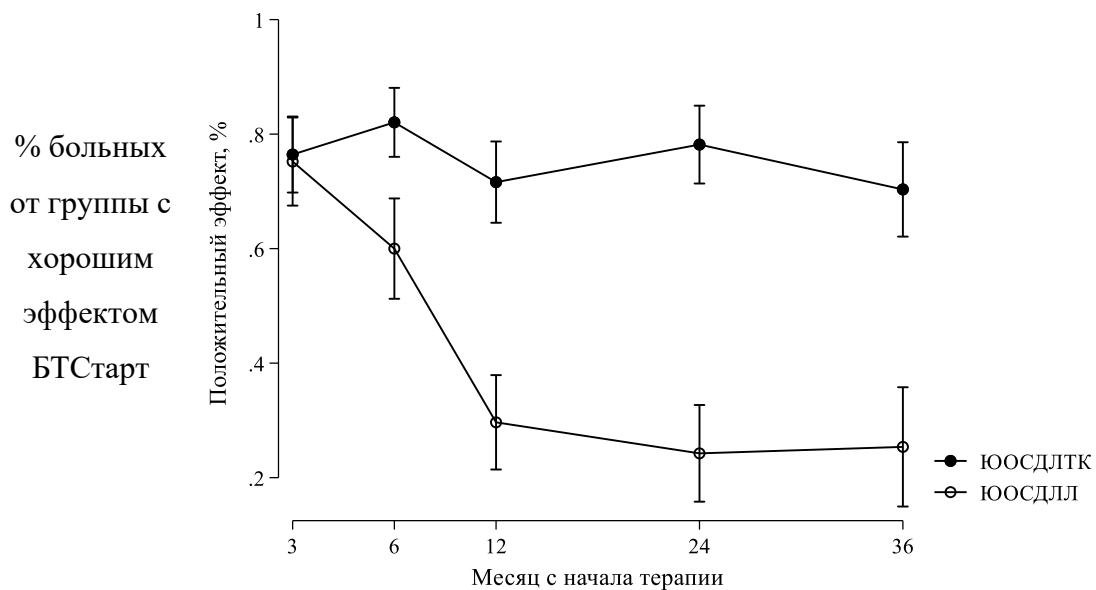


Рисунок 82 – Сравнительная эффективность режимов БТСтарт у больных с ЮОСДЛ поражение туловища и конечностей и ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу

Обращает внимание, что начиная 6 месяца лечения процент больных с хорошим эффектом терапии в группе ЮОСДЛЛ статистически значимо ниже, чем в группе ЮОСДЛТК, через 12 мес составляет 30% против 70% соответственно.

Как представлено на Рисунке 83 большинство пациентов группы ЮОСДЛЛ получали режимы ГКС+МТХ и ГКС+ПА. Режим МТХ получал лишь один больной, поэтому из дальнейшего исследования мы исключили этот режим БТСтарт.

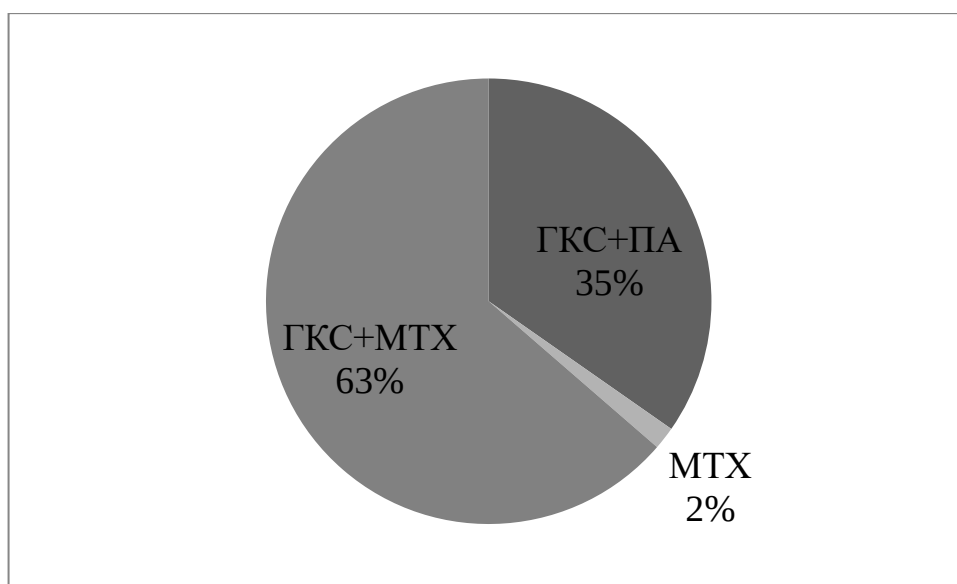


Рисунок 83 – Распределение пациентов группы ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу по видам БТСтарт

Клиническая характеристика пациентов получавших различные режимы БТСтарт представлена в таблице.

Таблица 41 – Клиническая характеристика пациентов ЮОСД с линейным поражением лица по гемитипу, получавших различные режимы БТСтарт (N=125)

Характеристика	ГКС + ПА (N = 43)	ГКС + МТХ (N = 82)	p-value
Кожный счет, ед.	4,5 (2,5)	4,7 (4,4)	0,695
Относительная площадь контрольного очага	11,6%	7,5%	<0,001***
Плотность контрольного очага	3,7 (2,8)	3,3 (3,0)	0,457
Возраст дебюта	6,5 (3,7)	6,6 (3,2)	0,928
Возраст начала терапии	10,0 (3,2)	9,0 (3,5)	0,146

Продолжение Таблицы 41

Месяцев от дебюта до старта терапии	41,4 (33,8)	28,7 (26,5)	0,026**
Балл лица	6,7 (3,3)	5,3 (2,3)	0,009***
Уменьшение объема лица	73,8%	58,4%	0,095*
Поражение нервной системы	47,6%	46,7%	0,928
Очаг на МРТ	45,2%	46,7%	0,874
Поражение сосудистой оболочки глаз	2,4%	7,8%	0,231
Эписиндром	38,1%	22,1%	0,062*
ОНМК	0,0%	2,6%	0,292
Головная боль	78,6%	51,9%	0,004***
Поражение ЧМ нервов	35,7%	18,2%	0,033**
Гемиплегическая мигрень	2,4%	1,3%	0,661
Изменения на ЭЭГ	42,9%	28,6%	0,056*
Поражение костей лицевого скелета	75,6%	55,8%	0,035**
Поражение языка	67,5%	37,7%	0,002***
Поражение зубочелюстного аппарата	70,0%	36,4%	<0,001***
Индекс активности:			0,006***
ИА 1	9,5%	7,8%	
ИА 2	50,0%	20,8%	
ИА 3	40,5%	68,8%	
Индекс склероза:			0,612
ИС 1	4,8%	6,5%	
ИС 2	19,0%	25,9%	
ИС 3	76,2%	67,5%	

Пациенты, получавшие БТСтарт ГКС+ПА, отличаются большей давностью заболевания и соответственно более выраженными необратимыми изменениями лица, что отражено в ряде клинических характеристик (Таблица 41). В этой группе оказались пациенты, находившиеся на лечении до 2005г, когда МТХ не использовался нами в терапии.

3.8.2. Сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии у больных с ювенильной ограниченной склеродермией с линейным поражением лица по гемитипу

Проведена сравнительная оценка эффективности двух режимов БТСарт (Приложение Е, Рисунки Е.1, Е.2, Е.3). Установлено, что режим ГКС+ПА уступает по эффективности режиму ГКС+МТХ.

Поскольку пациенты сильно отличались по длительности заболевания и степени необратимых изменений лица, мы выделили больных длительностью болезни до 2 лет к началу БТСарт и сравнили эффективность режимов у них (Рисунок 84, 85), среди них оценили сравнительную эффективность 2-х режимов отдельно у пациентов с высоким Баллом Лицо (>5) (Рисунок 86).

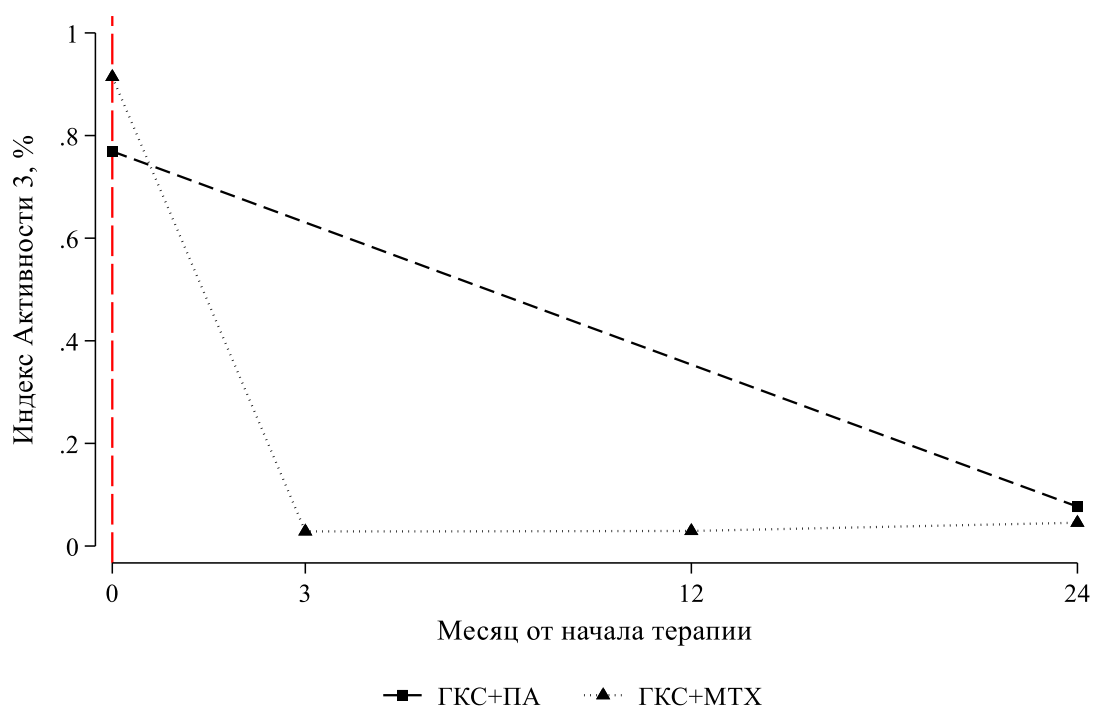


Рисунок 84 – Динамика Индекс активности на фоне БТСарт пациентов группы ЮОСДЛЛ длительностью болезни до 2 лет

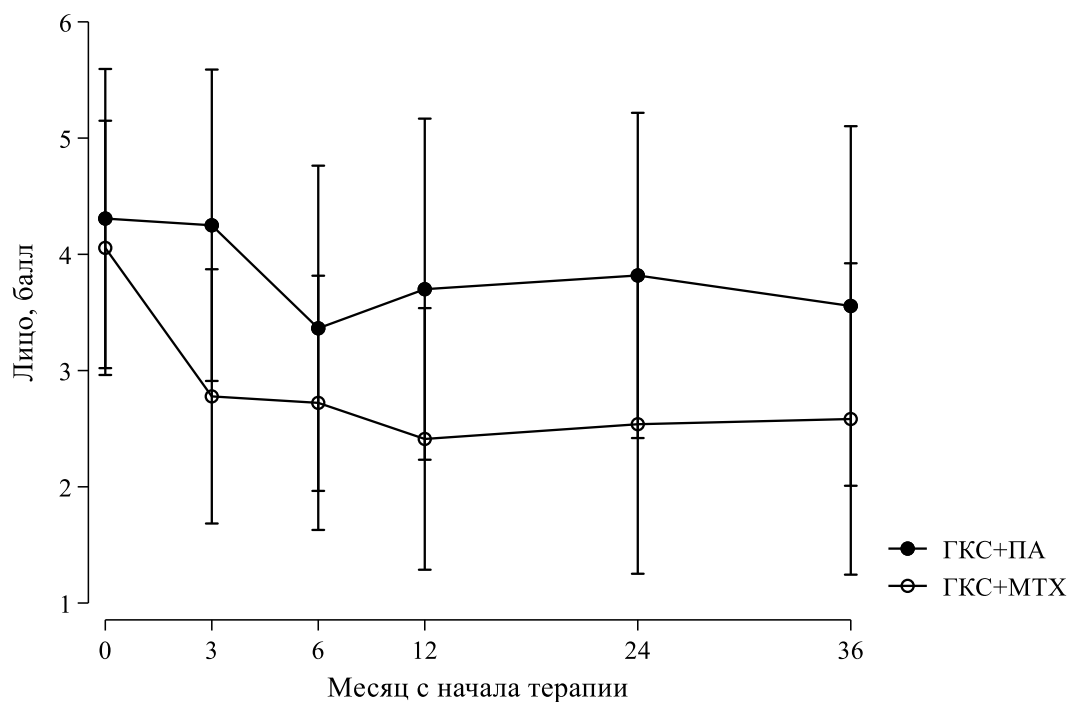


Рисунок 85 – Динамика показателя Балл Лицо пациентов на фоне БТСтарт пациентов группы ЮОСДЛЛ длительностью болезни до 2 лет

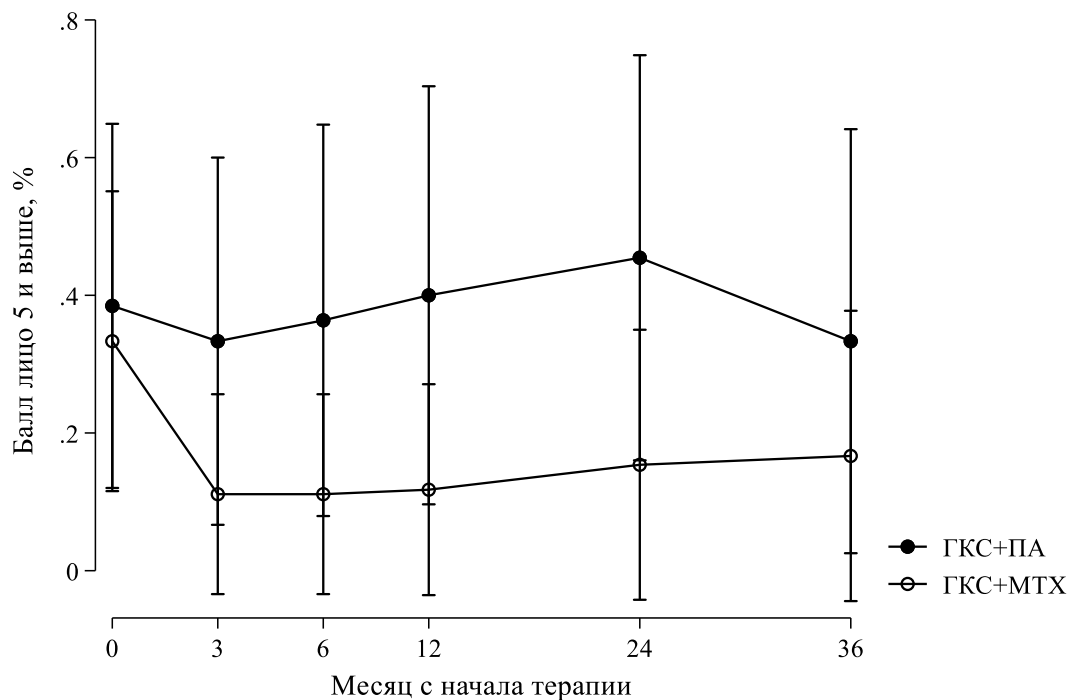


Рисунок 86 – Динамика показателя Балл Лицо пациентов на фоне БТСтарт пациентов группы ЮОСДЛЛ длительностью болезни до 2 лет Баллом лицо более 5 ед

Сравнительный анализ выявляет преимущества режима ГКС+МТХ по сравнению с ГКС+ПА по скорости и степени снижения активности патологического процесса.

Поскольку поражение нервной системы и ПСГ отмечались преимущественно у пациентов получавших ГКС+ПА, нам не удалось сравнить эффективность влияния режимов на эти проявления болезни.

3.8.3. Заключение по подглаве 3.8. Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу

Проведен анализ клинико-демографических характеристик у 125 пациентов основной группы ЮОСДЛЛ. Установлено, что группа характеризуется высокой частотой поражения нервной системы и ПСГ, худшими результатами терапии БТСтарт по сравнению с ЮОСДЛТК.

В лечении больных с ЮОСДЛЛ рекомендуется применять режим БТСтарт ГКС+МТХ, с последующим решением вопроса о переключении на второй режим – ГИБП +МТХ\МФМ через 3- 6 месяцев терапии (См. подглаву 3.8.10).

3.9. Ювенильная ограниченная склеродермия смешанной формы и пансклеротической формы: характеристика группы, сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

3.9.1. Общая характеристика группы и режимов стартовой базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией смешанной формы и пансклеротической формы

Группу составили 28 детей с ЮОСДС, среди них 25 девочек (92,6%) и 3 мальчика (7,4%). Девочек значительно больше ($p < 0.001$). Средний возраст начала терапии составил $10,4 \pm 2,7$, среднее количество месяцев от дебюта болезни до

начала терапии составило $15,9 \pm 15,2$ месяцев. Различий между мальчиками и девочками по этим характеристикам не обнаружено ($p = 0,945$). Группу ЮОСДП составила одна девочка (Таблица 42). Пациенты этих групп отличаются частым поражением суставов (у 85%), достаточно высоким кожным счетом и плотностью контрольного очага, у 1/4 пациентов отмечалось уменьшение объема пораженной конечности.

Большинство пациентов группы ЮОСДС получали режим ГКС+МТХ (Рисунок 87). Достоверных различий пациентов получавших различных режимов БТСтарт по клиническим характеристикам не выявлено (Таблица 43).

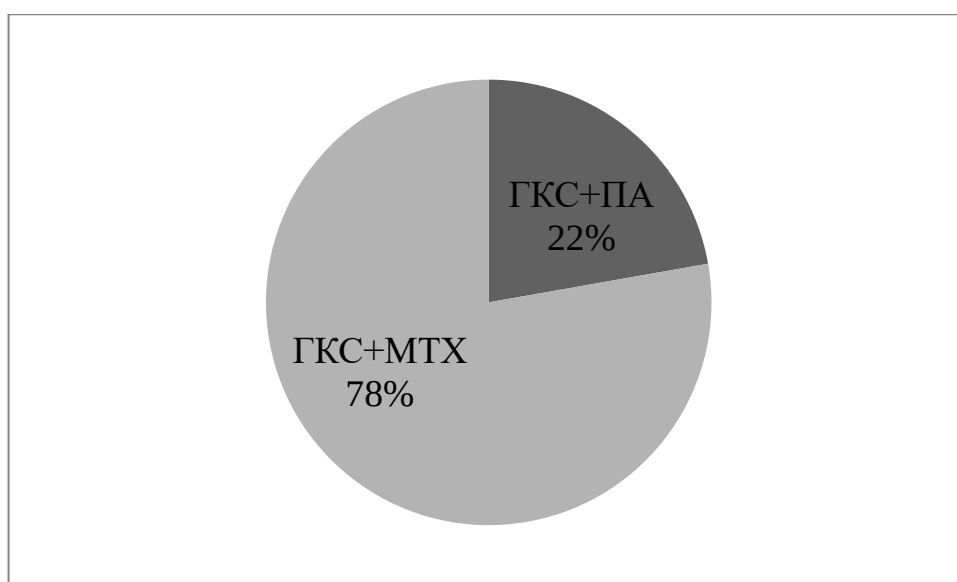


Рисунок 87 – Распределение пциентов с ЮОСД смешанной формы по вариантам БТСтарт

Таблица 42 – Клиническая характеристика больных ЮОСД смешанной формы на начало терапии (N=28)

Характеристикапациентов -1	N	%
Наличие поражения суставов, среди которых:	24	85,2
- ограниченная подвижность за счет отека	8	29,6
- ограниченная подвижность за счет фиброза	9	33,3
- отсутствие движения в суставе	6	22,2
Индекс активности:		
1	0	0,0

Продолжение Таблицы 42

2	2	7,4
3	26	92,6
Индекс склероза		
1	0	0,0
2	11	37,0
3	17	63,0
Индекс распространенности		
1	5	22,7
2	11	50,0
3	6	27,3
Уменьшение длины конечности	2	8,3
Уменьшение объема конечности	6	25,0
Характеристика пациентов-2	M±m	Mdn(min,max)
Кожный счет	24,4 (7,7)	26,0
Относительная площадь контрольного очага	13,9% (9,9%)	10,0%
Плотность контрольного очага	8,5 (5,6)	8,0

Таблица 43 – Клиническая характеристика пациентов ЮОСД смешанной формы, получавших разные режимы БТСтарт

Характеристика	ГКС + ПА (N = 7)	ГКС + МТХ (N = 21)	p-value
Кожный счет, ед.	21,2 (9,6)	23,9 (7,3)	0,246
Поражение суставов	100%	81,0%	0,247
Контрактура 3	16,7%	29,4%	0,541
ИА 3	83,3%	95,2%	0,326
ИС 0, 1	0,0%	0,0%	NA
ИС 3	66,7%	49,8%	0,831
Относительная площадь контрольного очага	19,1%	10,1%	0,409
Плотность контрольного очага	10,0 (1,8)	8,1 (6,2)	0,098
Возраст дебюта	9,8 (1,6)	8,7 (2,6)	0,784
Возраст начала терапии	11,3 (2,0)	10,1 (2,8)	0,185
Месяцев от дебюта до старта терапии	15,0 (14,6)	16,1 (15,7)	0,410

Продолжение Таблицы 43

Индекс активности:			0,326
ИА 1	0,0%	0,0%	
ИА 2	16,7%	4,8%	
ИА 3	83,3%	95,2%	
Индекс склероза:			0,831
ИС 1	0,0%	0,0%	
ИС 2	33,3%	38,1%	
ИС 3	66,7%	61,9%	
Индекс распространенности:			0,765
ИР 1	20,0%	23,5%	
ИР 2	40,0%	52,9%	
ИР 3	40,0%	23,5%	
Уменьшение длины конечности	16,7%	5,6%	0,394
Уменьшение объема конечности	50,0%	16,7%	0,102

С пансклеротической формой (ЮОСДП) в основной группе была только 1 пациентка. Она получала первоначально ГКС+ПА, в течение 2 лет, затем МТХ - еще 5 лет.

3.9.2. Эффективность режимов стартовой базисной терапии больных ювенильной ограниченной склеродермией смешанной формы

Анализ эффективности режимов БТСтарт больных ЮОСДС и ЮОСДП показывает большую эффективность режима ГКС+МТХ, по сравнению с ГКС+ПА по показателю КС, ИС, относительной площади контрольного очага и общей эффективности, без статистически значимых различий (Рисунок 88, 89, 90, 91).

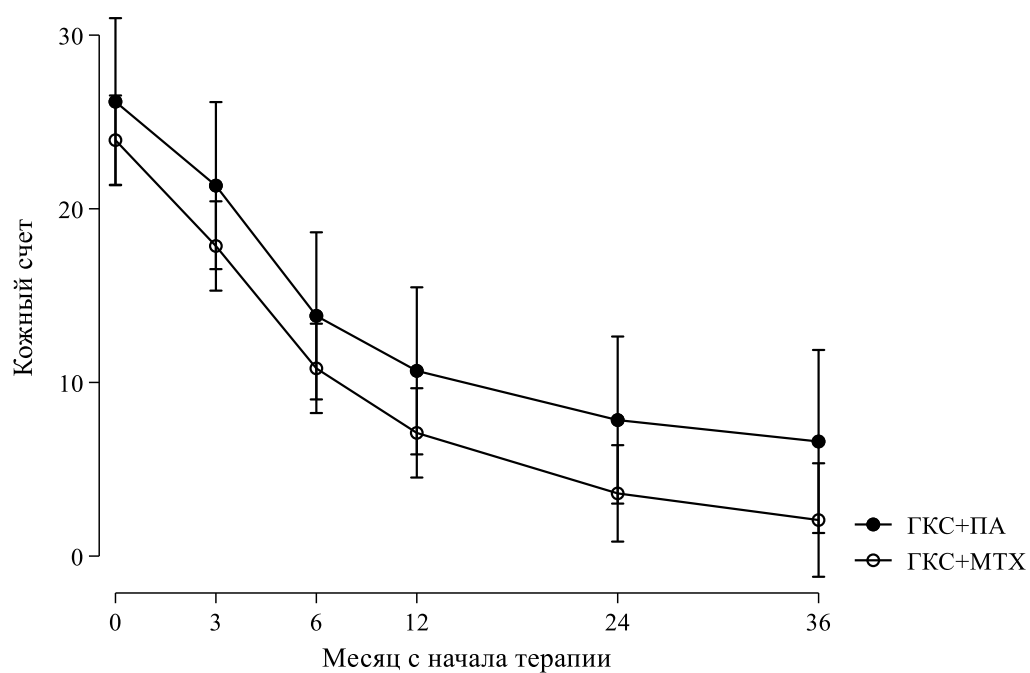


Рисунок 88 – Динамика показателя Кожный Счет для различных видов терапии пациентов группы ЮОСД смешанной формы

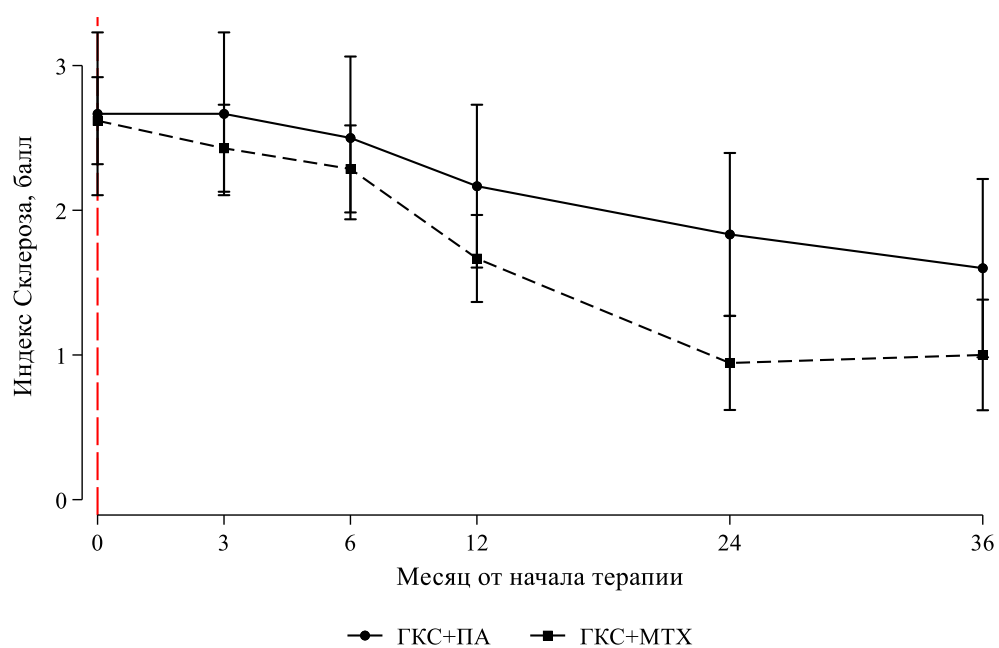


Рисунок 89 – Динамика показателя Индекс склероза для различных видов терапии пациентов группы ЮОСД смешанной формы

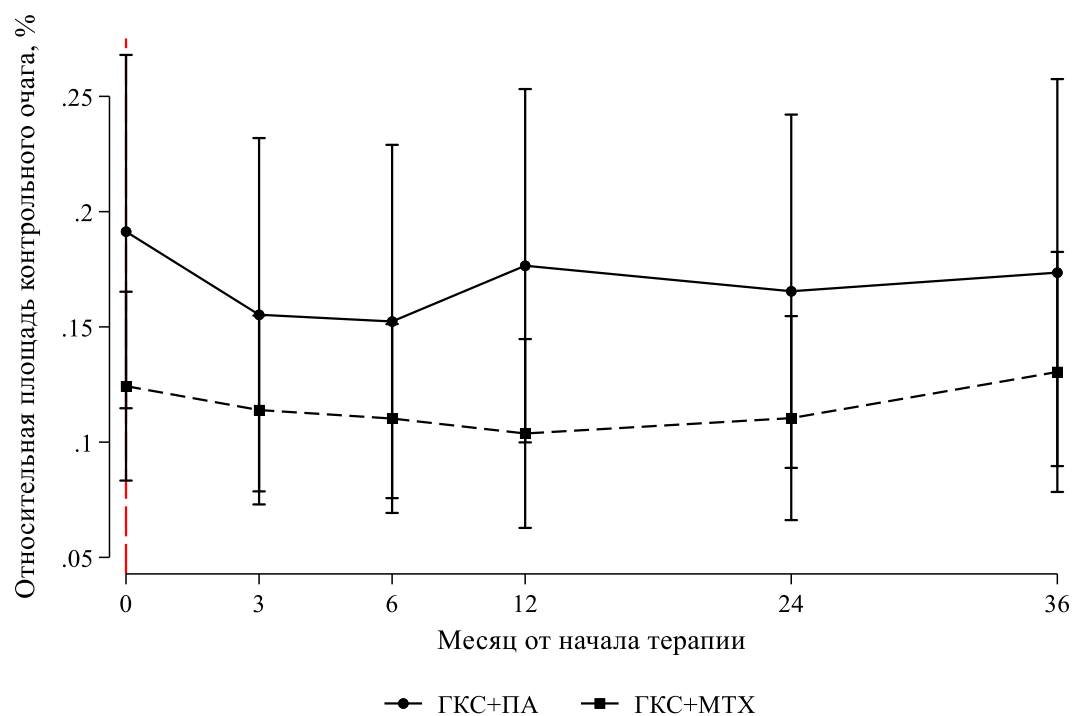


Рисунок 90 – Динамика показателя относительная площадь контрольного очага для различных видов терапии пациентов группы ЮОСД смешанной формы

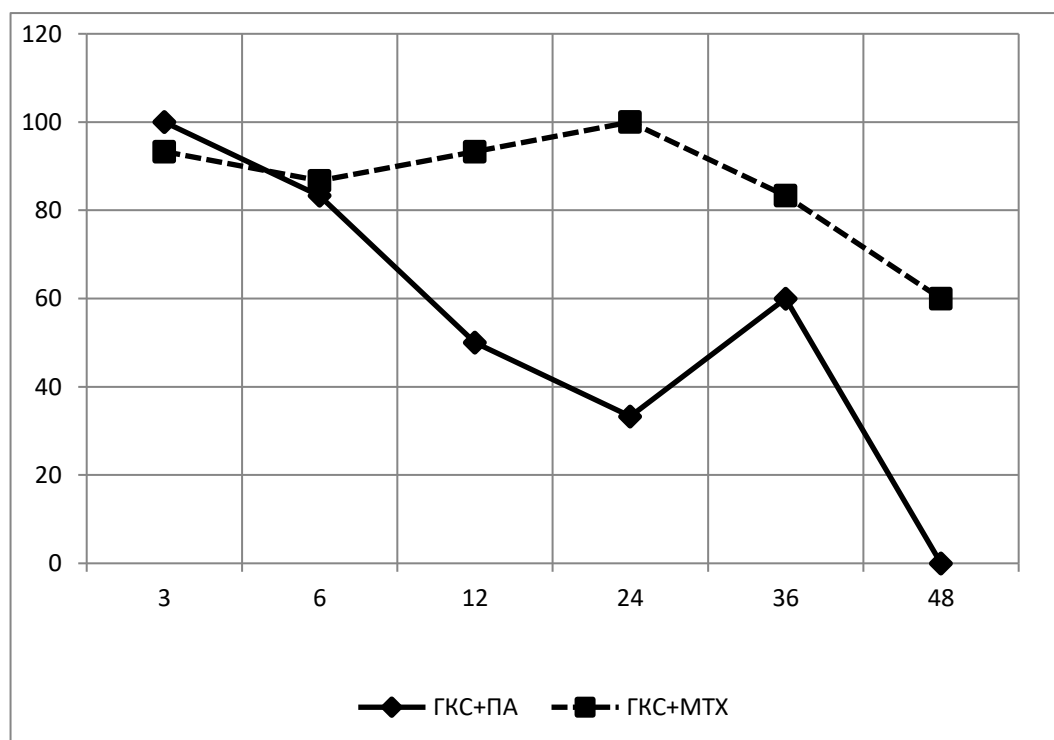


Рисунок 91 – Эффективность режимов БТСтарт при ЮОСД смешанной формы

3.9.3. Заключение по подглаве 3.9. Ювенильная ограниченная склеродермия смешанной формы и пансклеротической формы: характеристика группы, сравнительная эффективность режимов стартовой базисной терапии

Выявлены клинические особенности группы ЮОСДС. Состоящей из 28 пациентов, а именно группа характеризуется высоким процентом поражения суставов, КС.

Установлено, что режим БТСтарт ГКС+МТХ рекомендуется для лечения пациентов с данной формой болезни, поскольку он более эффективен в сроки от 12 месяцев терапии.

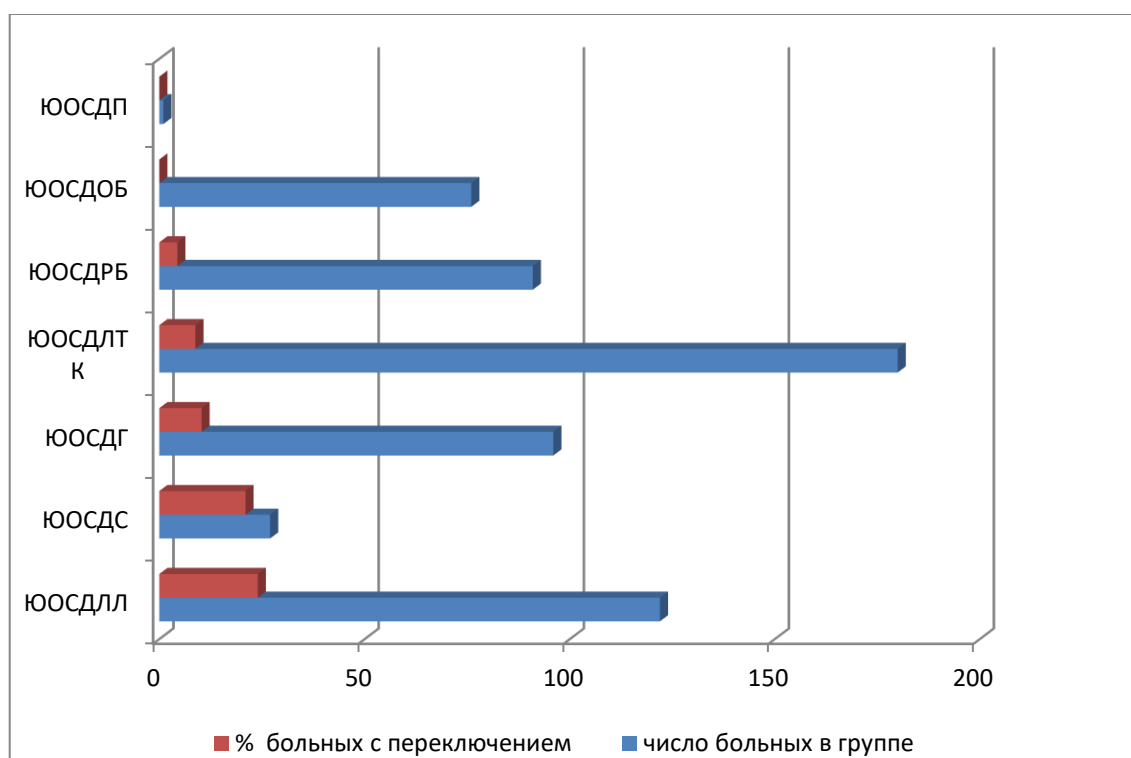
3.10. Переключение на второй режим базисной терапии у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

3.10.1. Общая характеристика пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией с переключением на второй режим базисной терапии

Среди пациентов ЮОСД получивших БТСтарт хороший эффект терапии через 6 месяцев отмечался в среднем у 73,3% больных (от 80,8% до 61,5% в различных группах). Доля хорошего эффекта БТСтарт была самая низкая (61,5%) в группе ЮОСДЛЛ, что еще раз подчеркивает своеобразие данной группы пациентов. Отсутствие желаемого эффекта терапии привело к смене терапии на другой режим, режим второй линии- что мы обозначили термином «переключение». Режимов переключения использовано два- режим МТХ+МФМ и режим ГИБП + МТХ\МФМ (см.Главу Материалы и методы). Среди 616 пациентов ЮОСД получавших БТСтарт у 11.1% терапия была недостаточно эффективной или неэффективной, что потребовало переключения на другой режим терапии (Таблица 44). Чаше других переключение потребовалось пациентам с ЮОСДЛЛ- 24.6%, ЮОСДС -22.2%, ЮОСДГ-10.4%, ЮОСДЛТК –

Таблица 44 – Частота переключения на вторую линию БТ при разных клинических вариантах ЮОСД

Клинически й вариант	N	Хороший эффект БТСтарт через 6 мес., % от группы	Хороший эффект БТСтарт через 12 мес., % от группы	Без переключе ния	С переключе нием	% переключе ния в группе
ЮОСД ЛТК	181	80,8	73,5	165	16	8,8%
ЮОСД ЛЛ	125	61,5	37,9	94	31	24,8%
ЮОСД РБ	94	81,7	84,3	90	4	4,3%
ЮОСД ОБ	90	82,9	89,3	90	0	0,0%
ЮОСД Г	97	64,5	71,2	87	10	10,3%
ЮОСД П	1	0,0	100,0	1	0	0,0%
ЮОСД С	28	76,5	69,7	22	6	21,4%
Итого	616	73,3	67,7	549	67	10,9%
Примечание: $\chi^2 = 40.48$, $p < 0.001$ — различия в распределениях статистически значимы.						



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

Рисунок 92 – Частота переключения на второй режим БТ по группам ЮОСД

Таблица 45 – Частота переключения в зависимости от стартовой терапии

БТСтарт	Без переключения	С переключением	Всего	% переключения
ГКС + ПА	140	0	140	0,0
МТХ	147	2	149	1,3
ГКС + МТХ	218	64	282	22,7
ПА	45	0	45	0,0
Итого	550	66	616	10,7
Примечание: $\chi^2 = 78,19$, $p < 0,001$ – различия в распределениях статистически значимы.				

Частота переключений при разных видах БСтарт представлена в Таблице 45. Наибольшее число переключений оказалось среди пациентов получавших режим

ГКС+МТХ, который получали самые тяжелые больные. Это связано в первую очередь с тем, что в последние 3 года исследования нами стало использоваться переключение на второй режим БТ. В предыдущие годы пациенты чаще получали терапию ГКС+ПА или ПА, мы не использовали МТХ, МФМ, ГИБП до 2010 г.

Поскольку пациенты с линейными формами ЮОСД, включая гемитип склеродермии, значительно отличаются по характеристикам патологического процесса от пациентов с гемитипом поражения лица (ЮОСДЛЛ) мы провели оценку прогностической ценности по влиянию на вероятность необходимости переключения и эффективности переключения отдельно в группах ЮОСДЛЛ и других формах совместно.

3.10.2. Переключения в группе с ювенильной ограниченной склеродермией без группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной с поражением лица по гемитипу

В группе ЮОСД без ЮОСДЛЛ проведено 36 переключений с БТСтарт, из них 27 на режим МТХ+МФМ, 9 на режим ГИБП +МТХ/МФМ. У 3 пациентов было проведено второе переключение на режим ГИБП +МТХ/МФМ, виду плохой переносимости или недостаточной эффективности первого режима переключения (Рисунок 93).

Переключения в среднем в группе производились через 37,7 мес ($M=37,7 \pm 18,4$; $Md = 36$ (84;9), четверть пациентов переключалась до 24 месяцев, три четверти пациентов (75%) - до 48 месяцев.

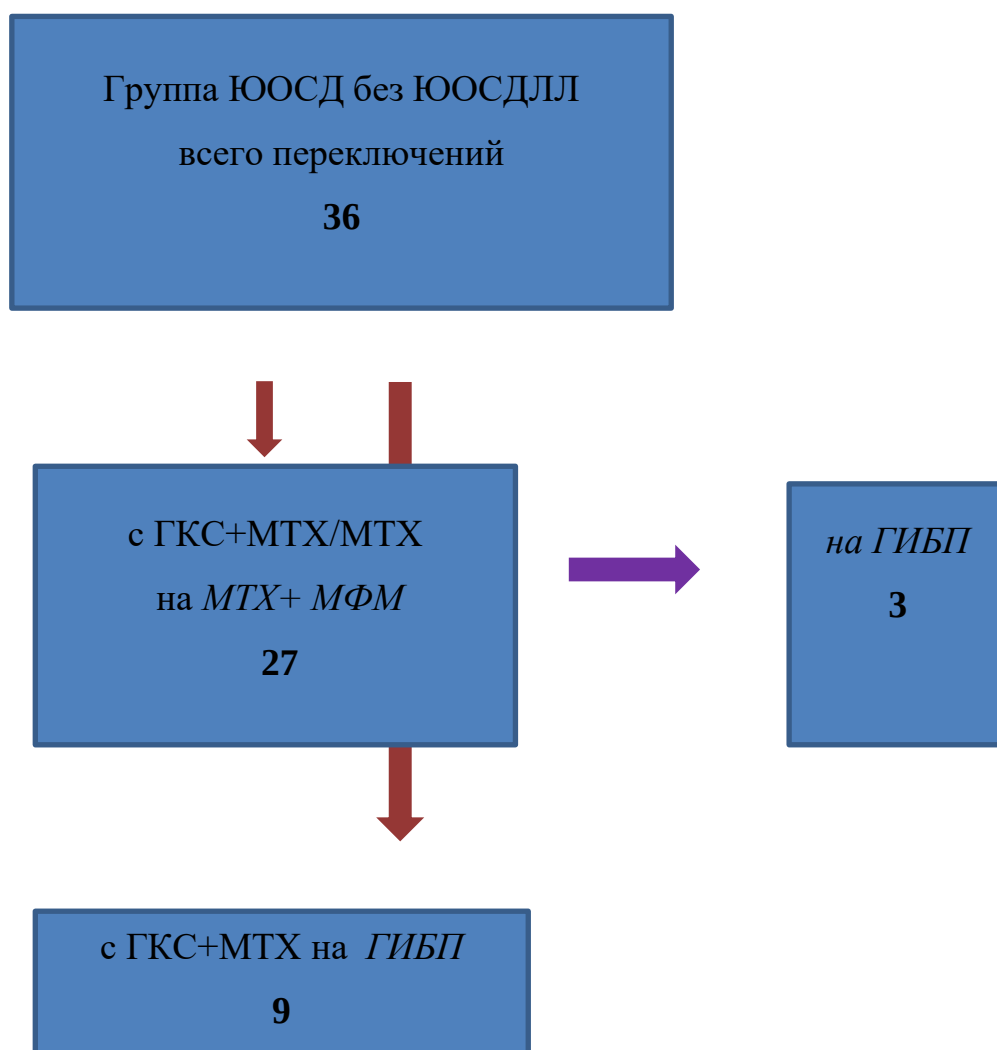


Рисунок 93 – Структура переключений в группе ЮОСД без группы ЮОСД линейная с поражением лица по гемитипу

3.10.2.1. Поиск предикторов переключения на второй режим базисной терапии пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией без группы линейная с поражением лица по гемитипу

Таблица 46 – Клинические характеристики пациентов ЮОСД без группы ЮОСДЛЛ с переключением и без переключения до начала терапии

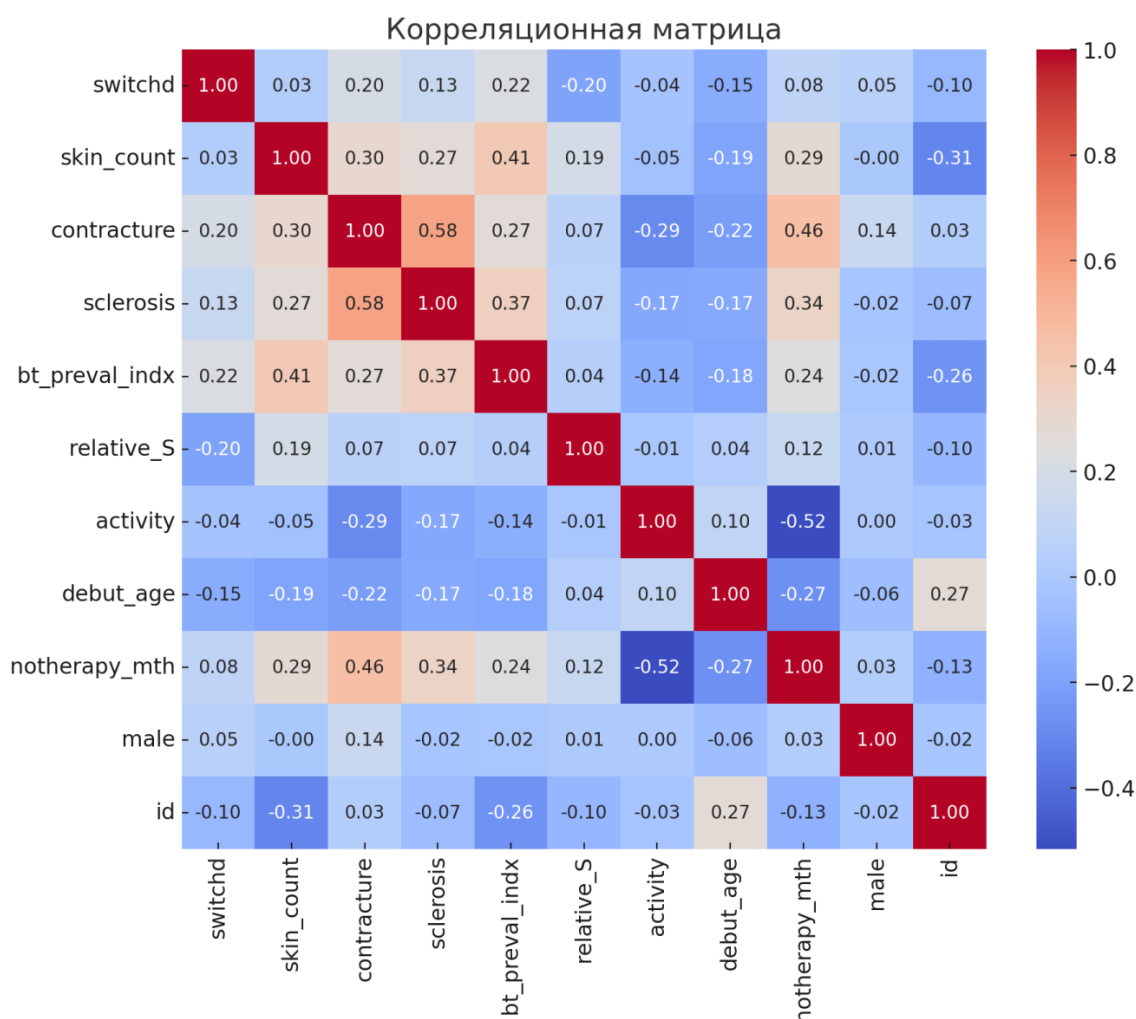
Характеристика-1	Без переключения (N=491)	С переключением (N=35)	p-value
Наличие поражения суставов, среди которых:	55,2%	86,1%	0,001***

Продолжение Таблицы 46

- ограниченная подвижность за счет отека	14,2%	0,0%	0,004***
- ограниченная подвижность за счет фиброза	37,9%	22,6%	
- отсутствие движения в суставе	47,9%	77,4%	
Индекс активности:			0,241
1	1,6%	5,6%	
2	13,3%	11,1%	
3	85,1%	83,2%	
Индекс склероза			0,046**
0	0,2%	0,0%	
1	3,2%	0,0%	
2	33,6%	13,9%	
3	63,0%	86,1%	
Индекс распространенности			0,002***
1	31,3%	0,0%	
2	31,8%	39,3%	
3	36,8%	60,7%	
Уменьшение длины конечности	15,4%	10,7%	0,893
Уменьшение объема конечности	29,6%	37,5%	0,626
Характеристика-2			
Кожный счет	17,2	18,6	0,496
Площадь контрольного очага	20,8	11,5	0,001***
Относительная площадь контрольного очага	14,0%	7,6%	0,001***
Плотность контрольного очага	7,3	5,7	0,014**
Возраст дебюта, лет	8,0	6,3	0,001***
Возраст начала терапии, лет	9,6	8,3	0,018**
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	17,5	23,4	0,067*

Как видно из Таблицы 46, группы пациентов с переключением и без переключения статистически значимо отличались по большинству характеристик.

Проведен поиск исходных клинических характеристик влияющих на вероятность необходимости переключения БТ пациентов ЮОСД (без группы ЮОСДЛЛ). На Рисунке 94 представлена тепловая карта коэффициентов корреляции.



Примечание: Расшифровка переменных: switched – переключение на другую терапию, skin_count – кожный счет, contracture – контрактуры, sclerosis – индекс склероза, bt_preval_indx – индекс распространенности, relative_S – относительная площадь поражения кожи, activity – индекс активности, debut_age – возраст дебюта, notherapy_mth – количество месяцев от дебюта до начала терапии, male, id – уникальный номер пациента.

Рисунок 94 – Тепловая карта коэффициентов корреляции между характеристиками пациентов ЮОСД (без группы ЮОСДЛЛ) и переключением терапии

Корреляционный анализ с использованием тепловой карты установил, что высокой корреляции (>0.5) между переменными нет, что означает, что факторы относительно независимы. Не установлено единственного достоверного предиктора переключения. Наибольшая положительная корреляция переключений наблюдается с двумя одновременными параметрами: относительная площадь поражения тела и количеством месяцев от дебюта до начала терапии.

При использовании метода «дерево решений» (Рисунок 95), установлено, что наибольшее влияние на выбор переключения также влияет относительная площадь поражения тела и количеством месяцев от дебюта до начала терапии. Пациенты с большей площадью поражения поверхности кожи и длительным отсутствием терапии чаще меняют лечение.

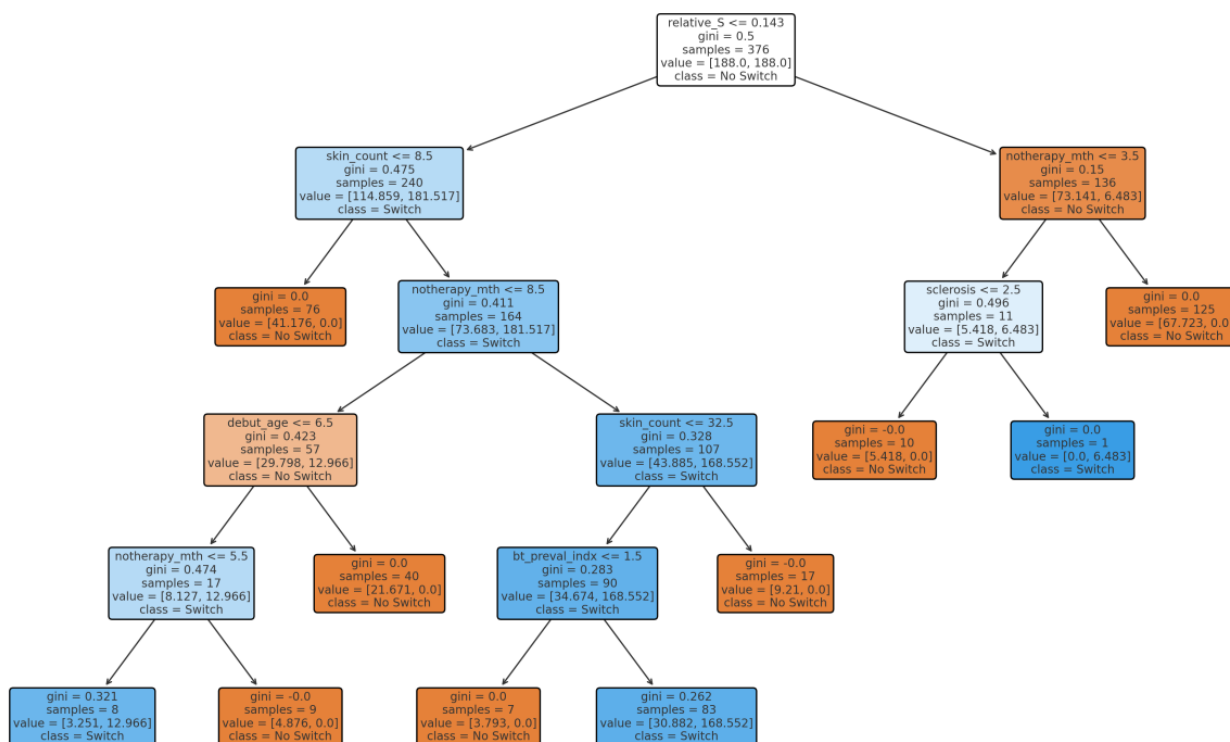


Рисунок 95 – Дерево решений категоризации пациентов ЮОСД (без группы ЮОСДЛЛ) по признаку наличия или отсутствия переключений на другую терапию

Вероятность необходимости проведения переключения на второй режим БТ была также оценена одновременно с использованием следующих признаков (многофакторный анализ):

1. Отношение шансов (ROR – relative odds ratio) для логистической регрессии
2. P-value для оценки значимости коэффициентов
3. Важность признаков в дереве решений

4. Среднюю глубину использования признаков в дереве, результаты представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Вероятность необходимости проведения переключения на второй режим БТ с использованием многофакторного анализа

Признак	Отношение шансов для лог. регрессии	p-value	Значение в «дереве решений»	Глубина признака в «дереве решений»
Относит площадь контрольного очага	0.132	0.000	0.450	3.1
Кожный счет	0.956	0.452	0.278	2
Длительность болезни до лечения	1.833	0.000	0.103	2
Индекс распространенности	1.492	0.000	0.088	0
Возраст дебюта болезни	0.781	0.000	0.051	2.5
Наличие контрактур	2.483	0.000	0.029	4
Индекс склероза	1.250	0.000	0.000	
Индекс активности	1.525	0.000	0.000	
Мужской пол	1.259	0.000	0.000	
Примечание: Интерпретация данных: Если $ROR > 1$ и статистически значим (то есть $p\text{-value} < 0.05$), признак увеличивает вероятность переключения. Если $p\text{-value} < 0.05$, признак значимо влияет на переключение. Показывает, насколько часто этот признак используется для разбиений Если глубина ≈ 0 , признак используется в корне дерева.				

Таким образом, установлено, 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.

3.10.2.2. Поиск оптимальных сроков переключения на второй режим базисной терапии пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией без группы с ювенильной ограниченной склеродермией линейной с поражением лица по гемитипу

Поскольку группы пациентов с переключением и без переключения сильно отличались по большинству характеристик патологического процесса, мы использовали метод мэтчинга для выделения групп, сопоставимых по характеристикам и провели поиск в сопоставимых группах (Таблица 48).

Таблица 48 – Основные характеристики заболевания у больных ЮОСД без пациентов с поражением лица по гемитипу в группе с переключением и без переключения на второй режим БТ

Характеристика	Среднее значение характеристики для группы:		p-value		
	С переключением	Без переключения	Без подбора группы соответствия	Группа с тремя ближайшими соседями	Группа с пятью ближайшими соседями
Кожный счет	18.556	17.193	0.373	0.658	0.027**
Наличие контрактур	2.806	2.634	0.024**	0.478	0.001***
Индекс склероза	2.861	2.593	0.000***	0.959	0.519
Индекс распространенности	2.472	2.025	0.000***	0.776	0.045**
Относительная площадь контрольного очага	0.077	0.14	0.000***	0.011**	0.000***
Индекс активности	2.778	2.834	0.542	0.623	0.762
Возраст дебюта болезни	6.306	8.034	0.001***	0 568	0.926
Длительность болезни до лечения	23.444	17.547	0.067*	0.839	0.357
Мужской пол	0.306	0.221	0.297	0.154	0.545

Используя алгоритмы методов подбора ближайшего соседа, подобраны пары для каждого пациента с переключением (ближайшие три соседа, ближайшие пять соседей). После мэтчинга по 3 ближайшим соседям различия между группами в большинстве показателей становятся статистически незначимыми, что свидетельствует об улучшении сопоставимости ($p > 0.05$ почти по всем переменным).

Как видно на Рисунке 96, после 6 месяца терапии группы начинают отличаться по характеристикам патологического процесса и эффекту лечения.

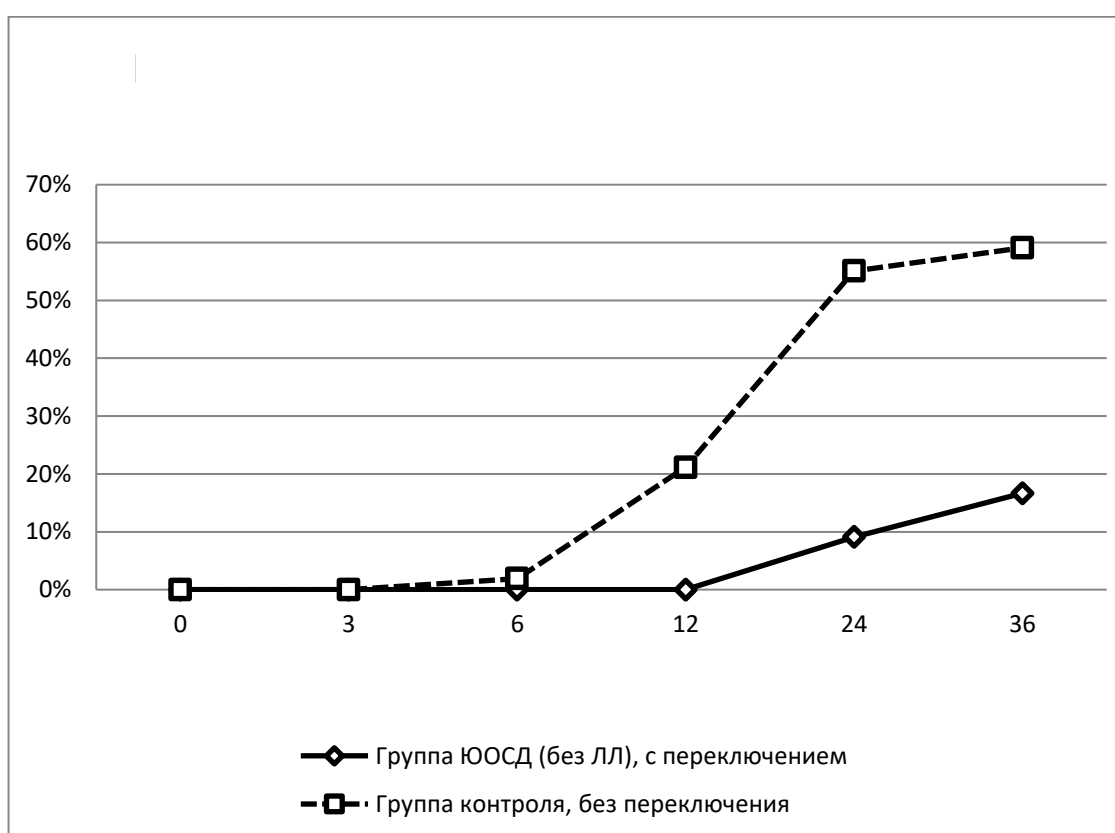


Рисунок 96 – Доля пациентов с ЮОСД без пациентов с поражением лица по гемитипу с восстановлением подвижности суставов в группах с переключением и без переключения на режиме Стартовой базисной терапии

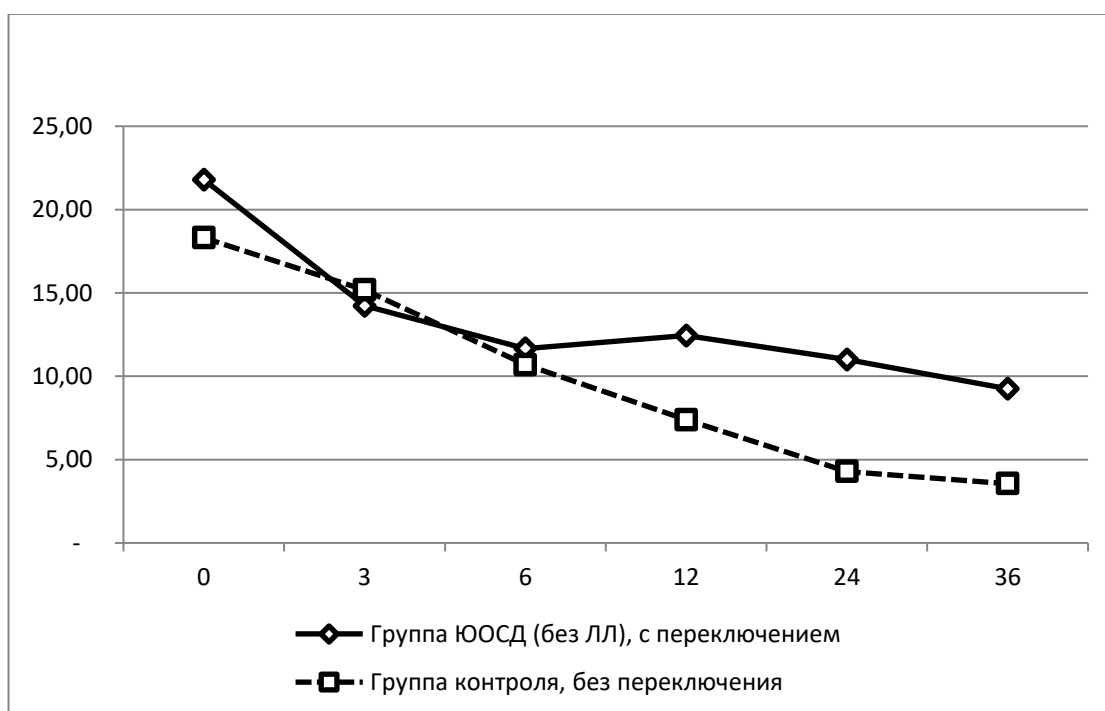


Рисунок 97 – Динамика Кожного счета у больных с ЮОСД без пациентов с поражением лица по гемитипу в группах с переключением и без переключения на режиме Стартовой базисной терапии

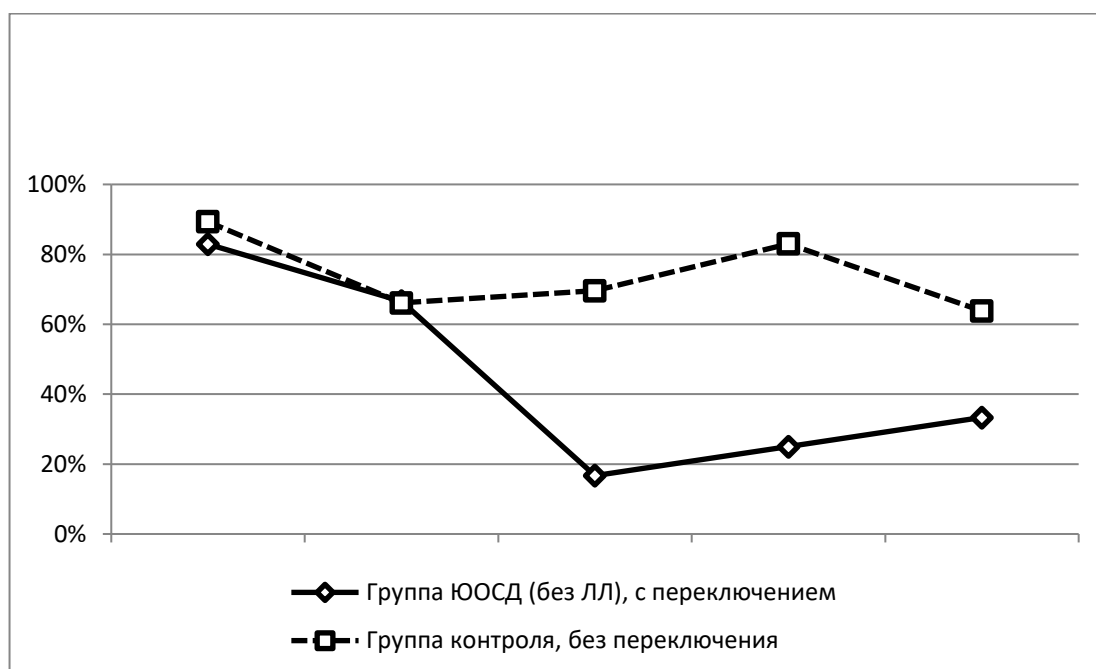


Рисунок 98 – Доля пациентов с хорошим эффектом терапии в группах с переключением и без переключения у больных ЮОСД без пациентов с поражением лица по гемитипу

Таким образом, методом мэтчинга оценки эффективности лечения в группах больных с переключением и без переключения, установлено, что в сроки 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 кожного счета.

3.10.3. Эффективность переключения на второй режим базисной терапии в группе с ювенильной ограниченной склеродермией без пациентов с поражением лица по гемитипу

Как следует из графиков на Рисунках 96, 97, 98 переключение на второй режим БТ оказалось эффективным. При этом по показателю восстановления подвижности суставов, снижению ИС и эффекту терапии статистически достоверные различия в эффективности режимов МТХ+МФМ и ГИБП + МТХ/МФМ отсутствуют (Рисунок 99, 100, 101).

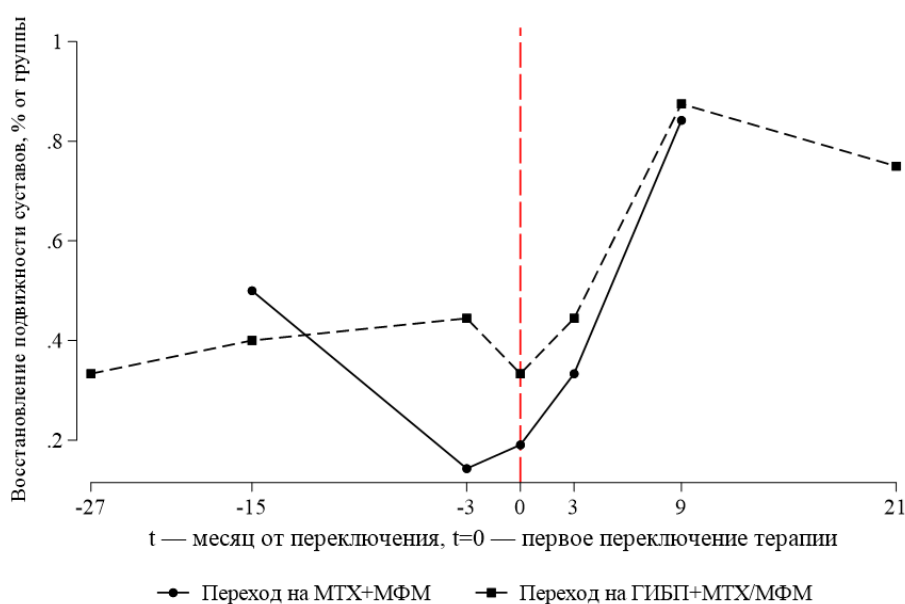


Рисунок 99 – Динамика восстановления подвижности суставов (% больных с восстановлением от группы) после переключения на МТХ+МФМ и на ГИБП + МТХ/МФМ

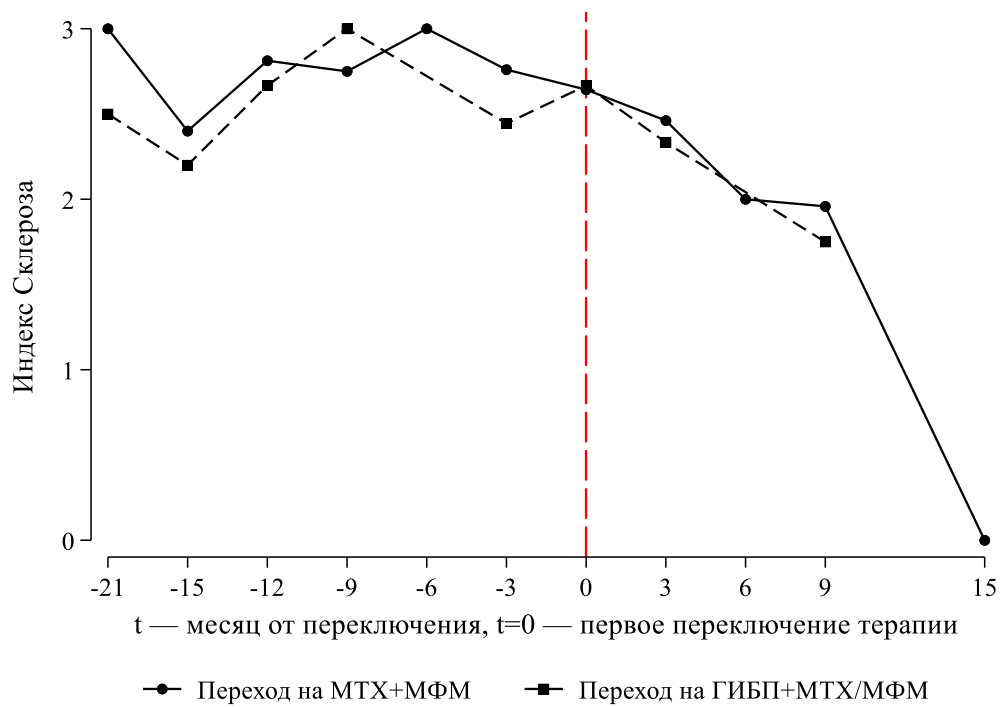


Рисунок 100 – Динамика снижения индекса склероза после переключения на МТХ+МФМ и на ГИБП + МТХ\МФМ

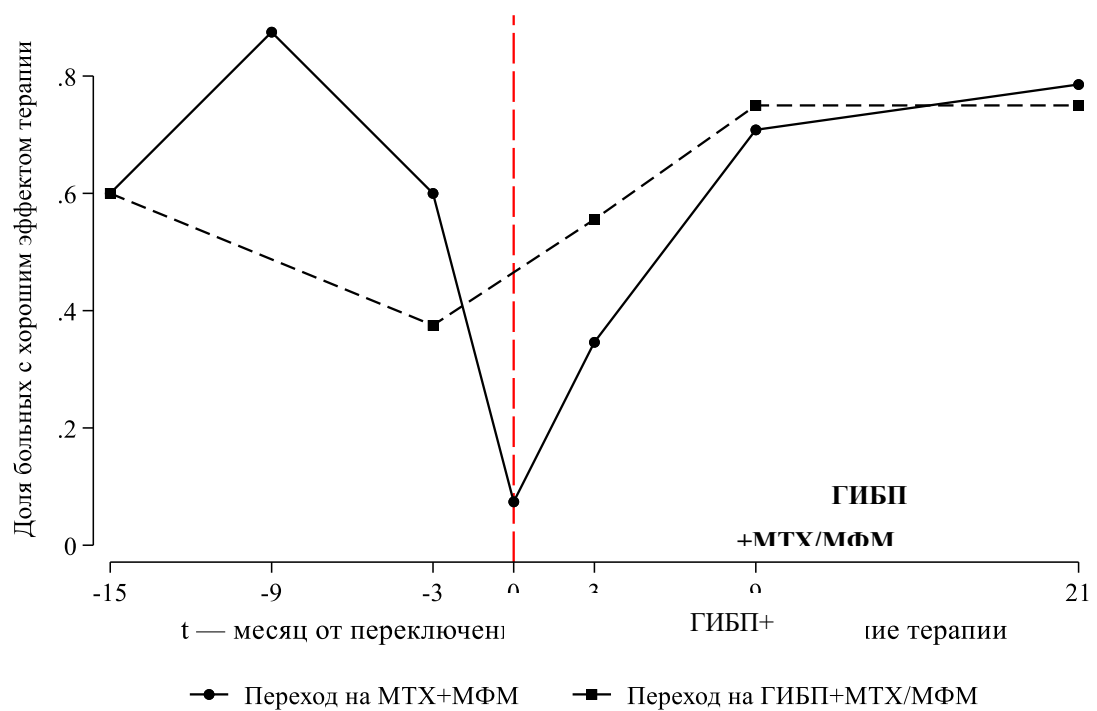


Рисунок 101 – Динамика доли пациентов с хорошим эффектом лечения после переключения на МТХ+МФМ и на ГИБП + МТХ\МФМ

Клинический пример 3.

Пациентка С.П. 10 лет поступила в Сеченовский центр материнства и детства в марте 2024г

Анамнез жизни. Девочка родилась от 2 беременности, 1 родов в срок, весом 2950 г, дл 49 см. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту. Аллергоанамнез – сыпь на антибиотики пенициллинового ряда. Привита по возрасту, без реакции. Наследственность по ревматическим заболеваниям неотягощена. В 3 года перенесла острую пневмонию, далее ОРВИ до 6 раз в год. Травм, операций не было.

Анамнез настоящего заболевания. Заболела весной 2023г, когда на коже над левым голеностопным суставом появилось пятно, которое вскоре уплотнилось, приобрело темно-желтую окраску. Очаг постепенно распространился на тыл стопы и голень. К врачам обратились через год от начала болезни. При госпитализации состояние средней тяжести- линейные очаги склеродермии на тыле стопы и по наружной поверхности голени слева, над левым голеностопным суставов плотный очаг, движения в суставе резко ограничены. При обследовании выявлен АНФ 1:640. При инструментальном обследовании внутренних органов изменений характерных для системной склеродермии не обнаружено.

Диагноз. Ювенильная ограниченная склеродермия, с линейным поражением стопы, голени слева (контрактура левого голеностопного сустава), атк 2-3 ст.

Назначена базисная терапия ГКС 0,5 мг\кг сут и МТХ 17,5 мг\нед (15 мг\м.кв.), через 8 нед начато снижение ГКС, полная отмена через 10 месяцев. Ввиду выраженности фиброзно-склеротических изменений, нарушением подвижности голеностопного суставов, сохраняющимся положительным АНФ, спустя 5 месяцев от начала лечения к МТХ добавлен МФМ из расчета 600 мг.м.кв. поверхности тела 2 раза в сутки. Через месяц приема двух цитостатиков отмечена выраженная положительная динамика, с последующим нарастанием антифиброзного эффекта и восстановлением подвижности левого голеностопного сустава (Рисунок 102). Длительность терапии двумя цитостатиками составила 12

месяцев, после чего МФМ был отменен, продолжила получать МТХ еще года. Следует отметить, что в период лечения двумя иммунодепрессантами у девочки наступило менархе, переносимость лечения была хорошей.



А

Б

Рисунок 102 – До лечения (А); через 12 месяцев терапии (Б)

Данный клинический пример показывает эффективность и безопасность применения комбинации двух цитостатиков - МТХ и МФМ у пациентки с большой длительностью болезни до лечения, выраженным нарушением подвижности сустава, за счет поражения периартрикулярных тканей при склеродермии.

3.10.4. Переключение на другой режим базисной терапии у больных ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу

3.10.4.1. Общая характеристика группы с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу с переключением на второй режим базисной терапии; поиск предикторов переключения

30 пациентов (24 %) рассматриваемой группы ЮОСДЛЛ (N=125) переключались на второй режим БТ. Переключения в среднем в группе производились через 42,6 мес от начала терапии ($M \pm 23,0$; $Md = 36$ (9;132)), четверть пациентов переключалась до 30 месяцев, 75% группы до 51 месяца.

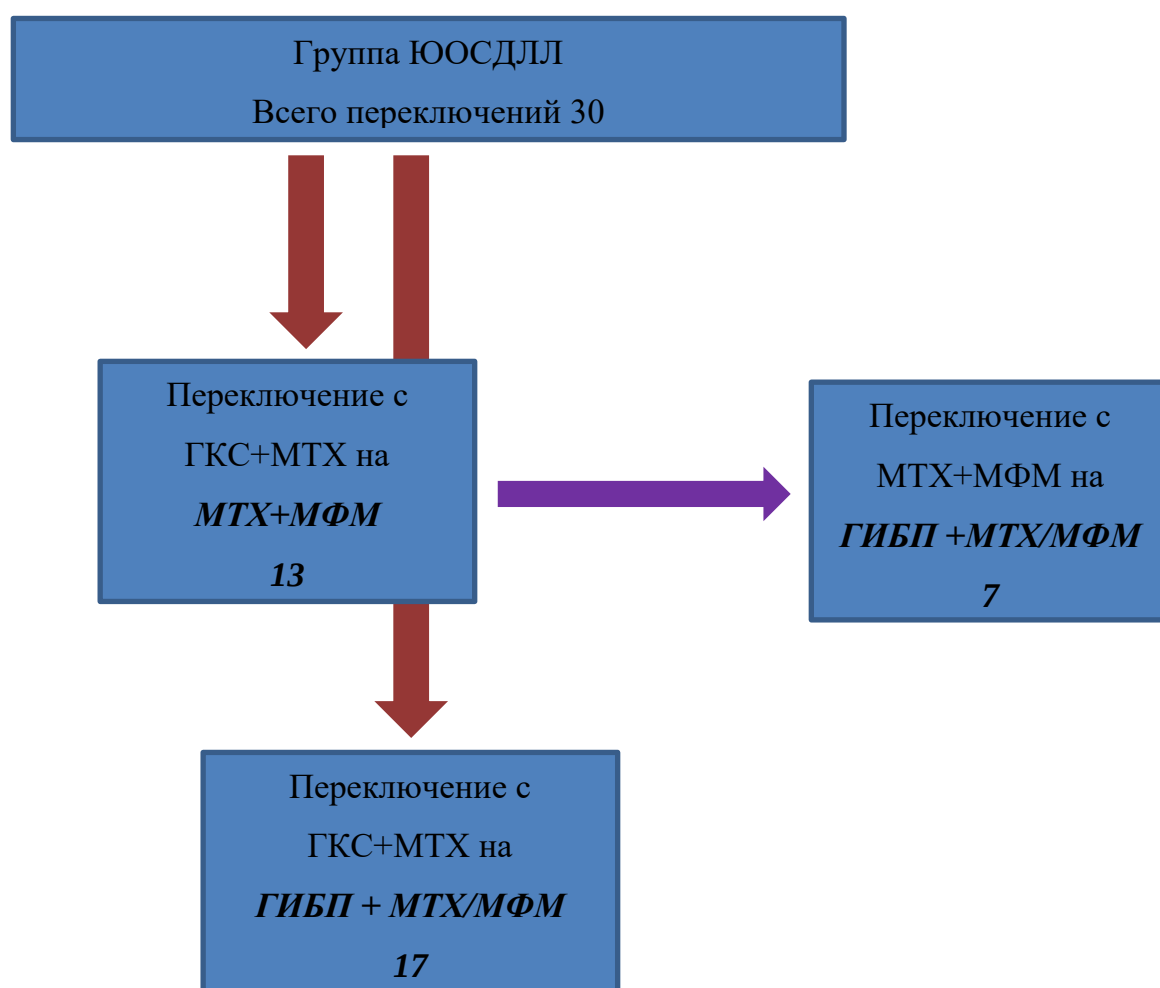


Рисунок 103 – Структура переключений в группе ЮОСД с поражением лица по гемитипу

Характеристика пациентов ЮОСДЛЛ в группах с переключением и без в Таблице 49.

Таблица 49 – Клиническая характеристика пациентов ЮОСДЛЛ с переключением и без переключения

Характеристика	Без переключения (N=95)	С переключением (N=30)	p-value
Индекс активности:			0,001***
1	10,9%	3,3%	
2	39,1%	6,7%	
3	47,8%	90,0%	
Индекс склероза			0,401
0	0,0%	0,0%	
1	7,6%	3,3%	
2	25,0%	16,7%	
3	67,4%	80,0%	
Кожный счет	4,8	3,8	0,192
Балл лицо	6,0	4,8	0,040**
Относительная площадь контрольного очага	10,2%	4,5%	<0,001***
Плотность контрольного очага	3,6	2,7	0,138
Уменьшение объема лица	70,7%	40,0%	0,002***
Неврологическая симптоматика	51,1%	33,3%	0,092
Очаг на МРТ	50,0%	33,3%	0,114
Увеит	5,4%	6,7%	0,803
Эписиндром	33,7%	10,0%	0,012**
ОНМК	3,3%	0,0%	0,321
Головная боль	66,3%	43,3%	0,025**
Поражение ЧМ нервов	28,3%	10,0%	0,041**
Гемиплегическая мигрень	2,2%	0,0%	0,420
Изменения на ЭЭГ	39,1%	16,7%	0,024**
Поражение кости	69,2%	43,3%	0,011**
Поражение языка	53,3%	30,0%	0,027**
Поражение зубов	54,4%	26,7%	0,008***
Возраст дебюта, лет	6,5	6,6	0,924
Возраст начала терапии, лет	9,7	8,5	0,091
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	37,1	22,7	0,021**

Все случаи переключения в группе ЮОСДЛЛ наблюдаются у пациентов, начавших лечение с ГКС + МТХ или ГКС + МФМ.

Таблица 50 – Сравнение клинических характеристик пациентов ЮОСДЛЛ получивших стартовую терапию ГКС+МТХ с и без переключением на 2 режим

Характеристика	ГКС + МТХ без переключения (N = 48)	ГКС + МТХ с переключением (N =30)
Кожный счет, ед.	5,3 (5,4)	3,9 (1,6)
Балл лицо	5,6 (2,7)	4,8 (1,2)
Относительная площадь контрольного очага	9,3% (***)	4,5%
Плотность контрольного очага	3,6 (3,4)	2,8 (2,1)
Возраст дебюта	6,6 (3,3)	6,6 (3,1)
Возраст начала терапии	9,4 (3,5)	8,4 (3,5)
Месяцев от дебюта до начала терапии	32,7 (29,9) (*)	22,1 (18,1)
Балл лицо	5,6 (2,7)	4,8 (1,2)
Уменьшение объема лица	68,8% (**)	41,4%
Неврологическая симптоматика	54,2% (*)	34,5%
Очаг на МРТ	54,2% (*)	34,5%
Поражение сосудистой оболочки глаз	8,3%	6,9%
Эписиндром	29,2% (*)	10,3%
ОНМК	4,2%	0,0%
Головная боль	56,3%	44,8%
Поражение ЧМ нервов	22,9%	10,3%
Гемиплегическая мигрень	2,1%	0,0%
Изменения на ЭЭГ	35,4% (*)	17,2%
Поражение костей лицевого скелета	64,6% (**)	41,4%
Поражение языка	41,7%	31,0%
Поражение зубов	41,7%	27,6%
Индекс активности:		
ИА 1	12,5%	0,0%
ИА 2	29,2%	6,9%
ИА 3	54,2% (***)	93,1%
Индекс склероза:		
ИС 1	8,3%	3,5%
ИС 2	31,3%	17,2%
ИС 3	60,4% (*)	79,3%
Примечание: Статистически значимые отличия от группы ГКС + МТХ с переключением на (***) 99% уровне, (**) 95% уровне, (*) 90%.		

Сравнение групп с переключением и без выявило, что группа без переключения статистически значимо отличалась большими : относительной площадью контрольного очага, длительностью болезни до начала терапии, уменьшением объема лица, поражением костей лицевого скелета, поражением нервной системы, что отражает тяжесть данной группы, обусловленную преимущественно большей длительностью процесса. В группе с переключением значимо выше был ИА 3 и ИС 3, именно эти характеристики являются предикторами необходимости переключения на второй режим БТ.

Поиск прогностических характеристик для переключения на второй режим БТ методом «дерево решений» для группы ЮОСДЛЛ (Приложение Е) выявил, что дополнительным маркером, указывающим на необходимость переключения, является отсутствие снижения ИА до 0 к 12 месяцам терапии.

3.10.4.2. Поиск оптимальных сроков переключения на второй режим базисной терапии пациентов группы с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу

Используем метод подбора группы соответствия (мэтчинг) для подбора схожей группы пациентов с переключением (подбор осуществлен методом ближайшего соседа, найдены три ближайших соседа к каждому пациенту с переключением).

Таблица 51 – Сопоставимость характеристик пациентов ЮОСДЛЛ с переключением и контрольной группы без переключения (ПОСЛЕ МЭТЧИНГА)

Характеристика	p-value
Индекс активности	0,001***
Балл лицо	0,572
Кожный счет	0,063*
Относительная площадь контрольного очага	0,032**
Плотность контрольного очага	0,182
Уменьшение объема лица	0,229
Неврологическая симптоматика	0,163

Продолжение Таблицы 51

Очаг на МРТ	0,805
Увеит	0,820
Эписиндром	0,607
Головная боль	0,828
Поражение ЧМ нервов	0,476
Гемиплегическая мигрень	0,420
Изменения на ЭЭГ	0,491
Поражение кости	0,665
Поражение языка	0,951
Поражение зубов	0,050*
Возраст дебюта, лет	0,197
Возраст начала терапии, лет	0,209
Количество месяцев от дебюта до начала терапии	0,770

Метод мэтчинга позволил существенно сократить различия между исследуемой группой пациентов с переключением терапии (Таблица 51).

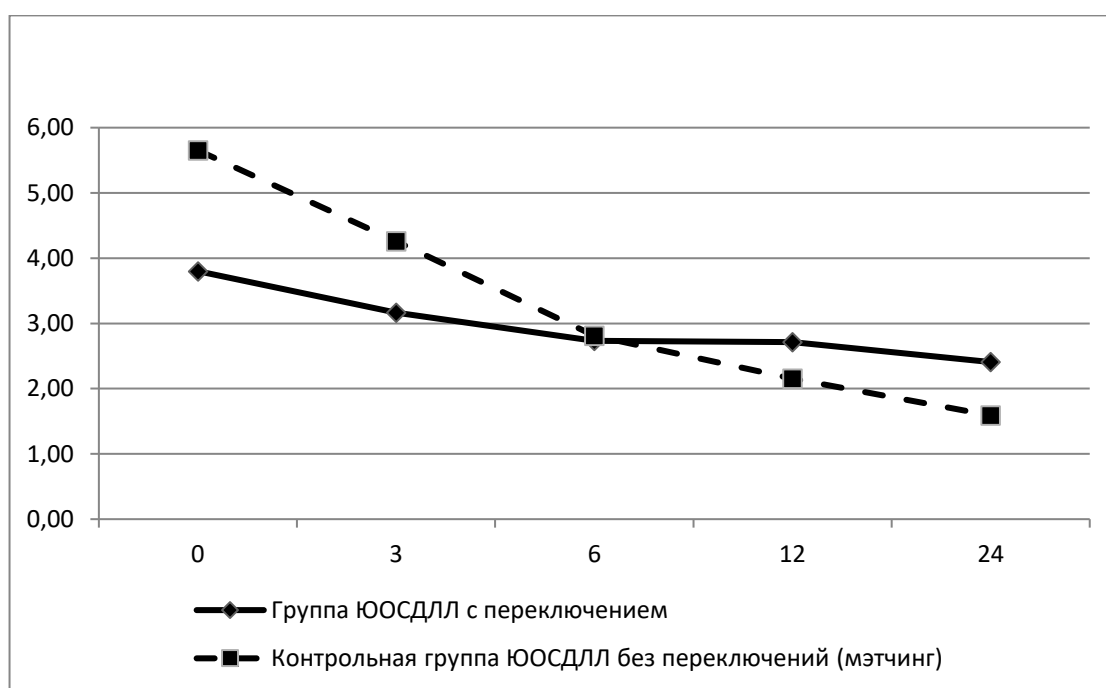


Рисунок 104 – Динамика Кожного счета в группах ЮОСДЛЛ с переключением и без на режиме БТСарт

КС и показатель балл лицо в группе без переключения быстро снижался к 3 мес лечения (Рисунок 104, 105).

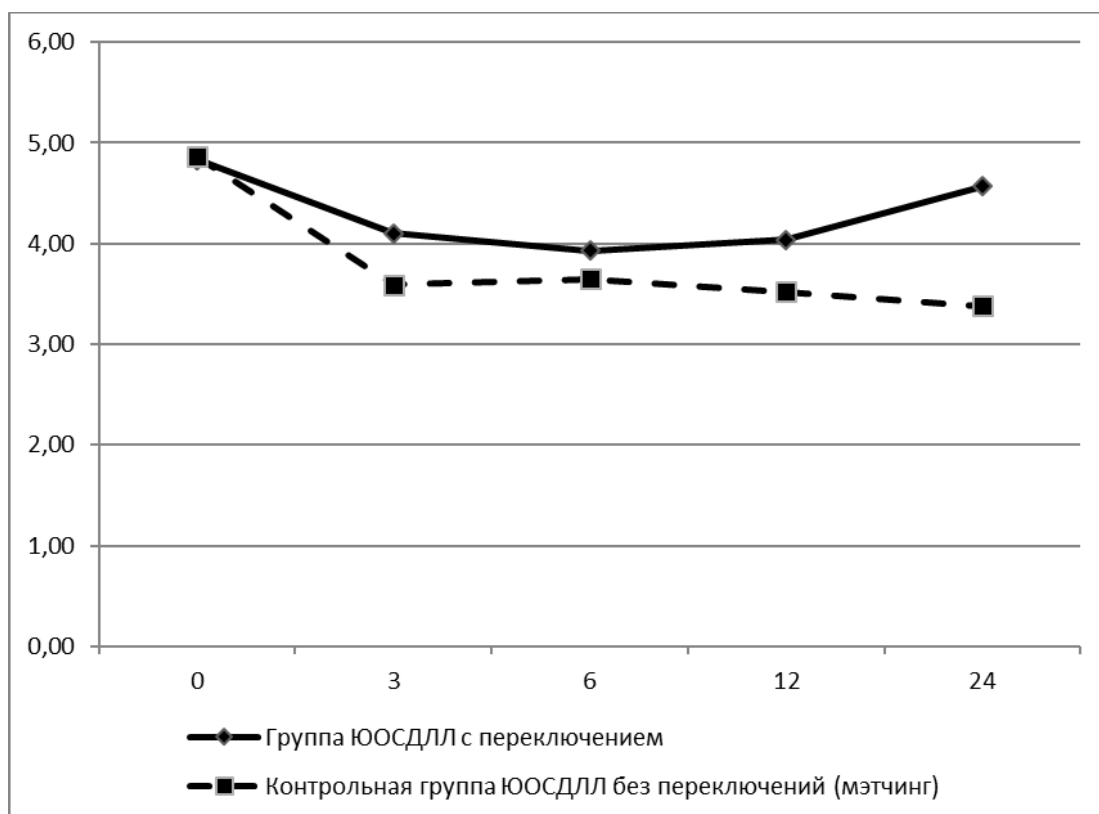


Рисунок 105 – Динамика показателя Балл лицо в группах ЮОСДЛЛ с переключением и без на режиме БТСтарт

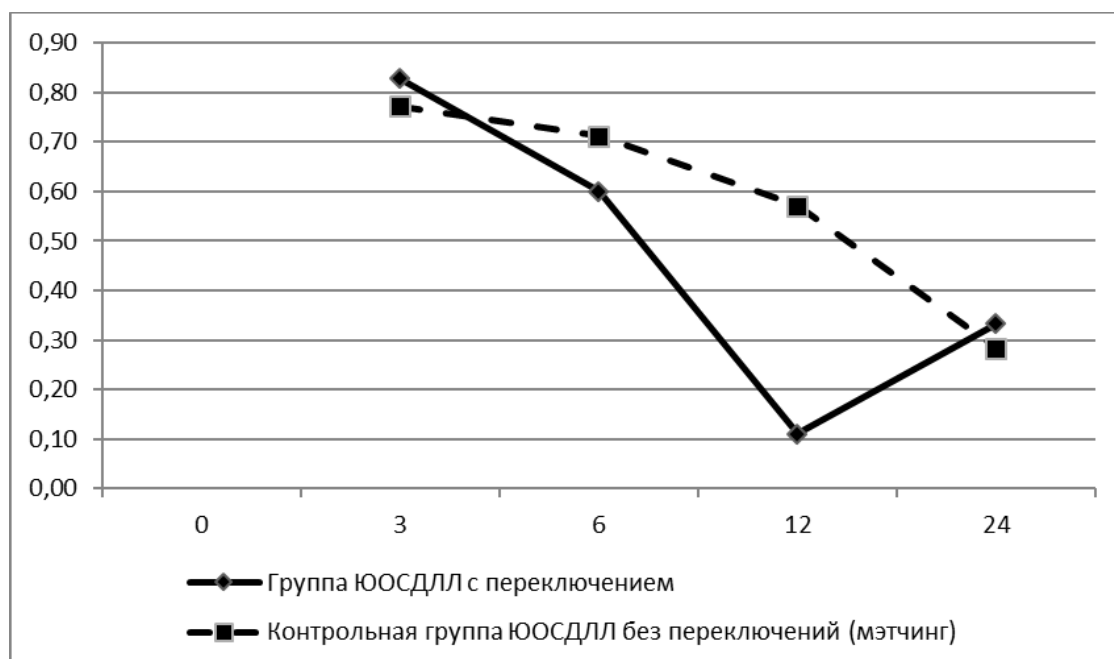


Рисунок 106 – Общая эффективность режима БТСтарт группах ЮОСДЛЛ с переключением и без на режиме БТСтарт

Обращает внимание, что после 3 месяца лечения общая эффективность терапии резко падает в группе с переключением.

Таким образом, нами 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.

3.10.4.3. Эффективность переключения на второй режим базисной терапии в группе с ювенильной ограниченной склеродермией с поражением лица по гемитипу

Сравнительная эффективность переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ представлена на Рисунках 107, 108, 109, 110.

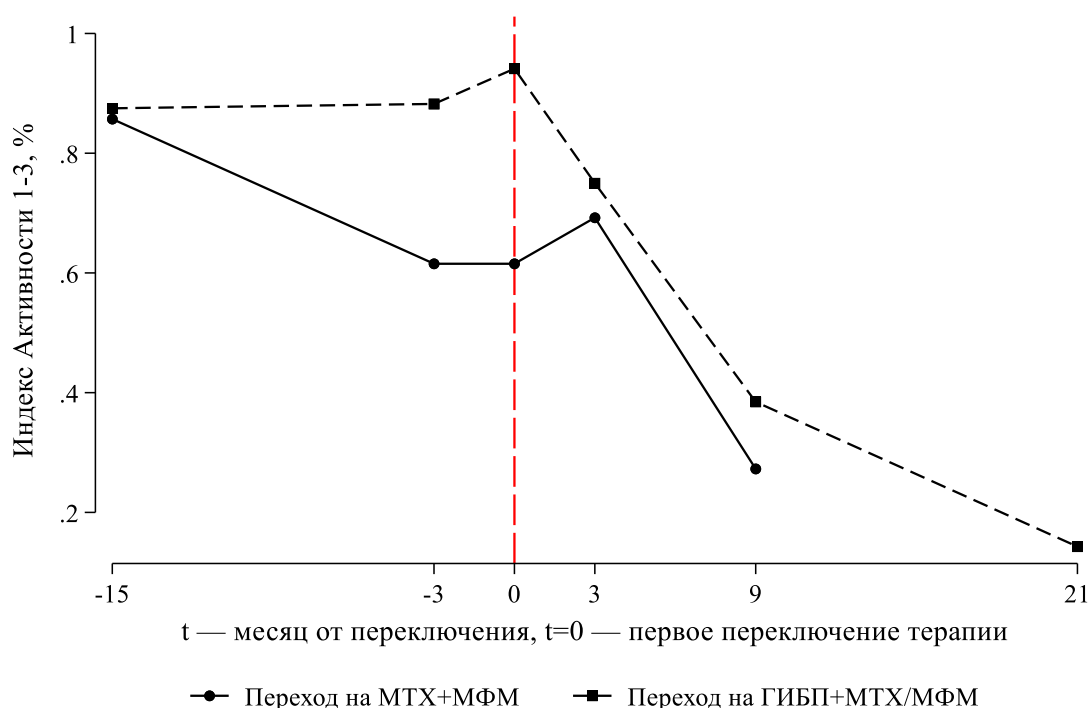


Рисунок 107 – Динамика Индекса Активности после переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ

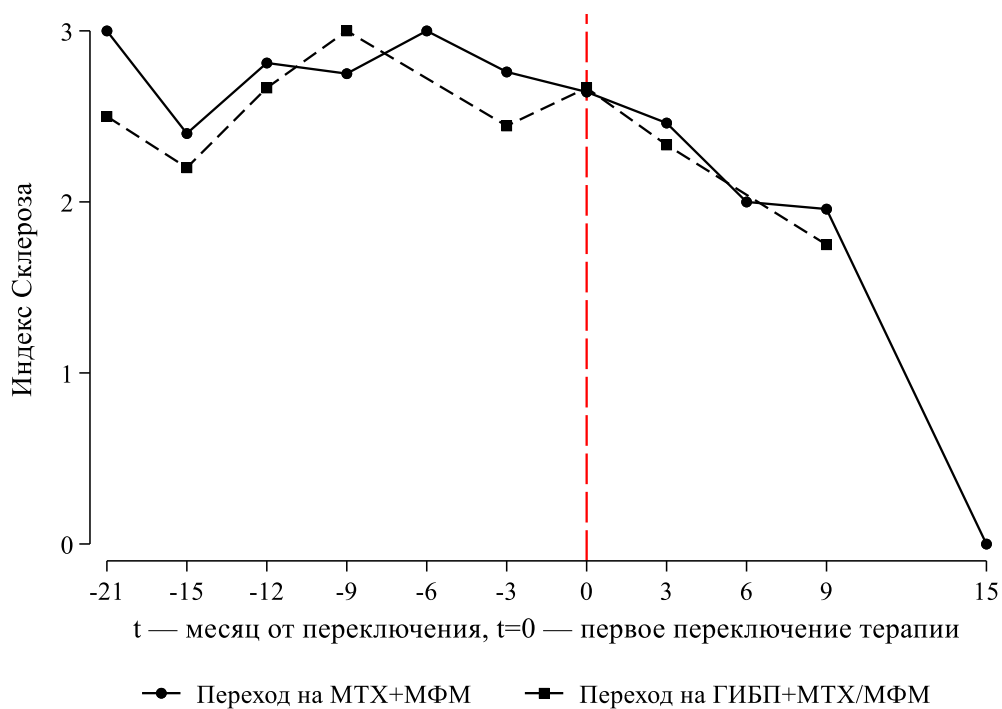


Рисунок 108 – Динамика Индекса Склероза после переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ

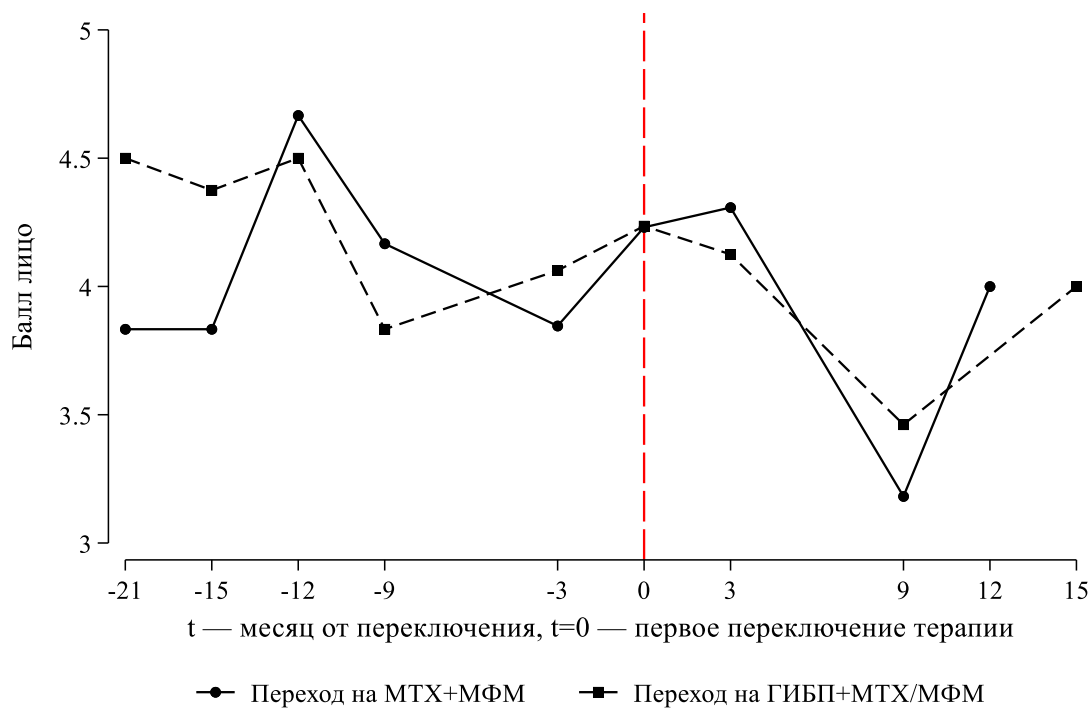


Рисунок 109 – Динамика показателя Балл лицо после переключения переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ

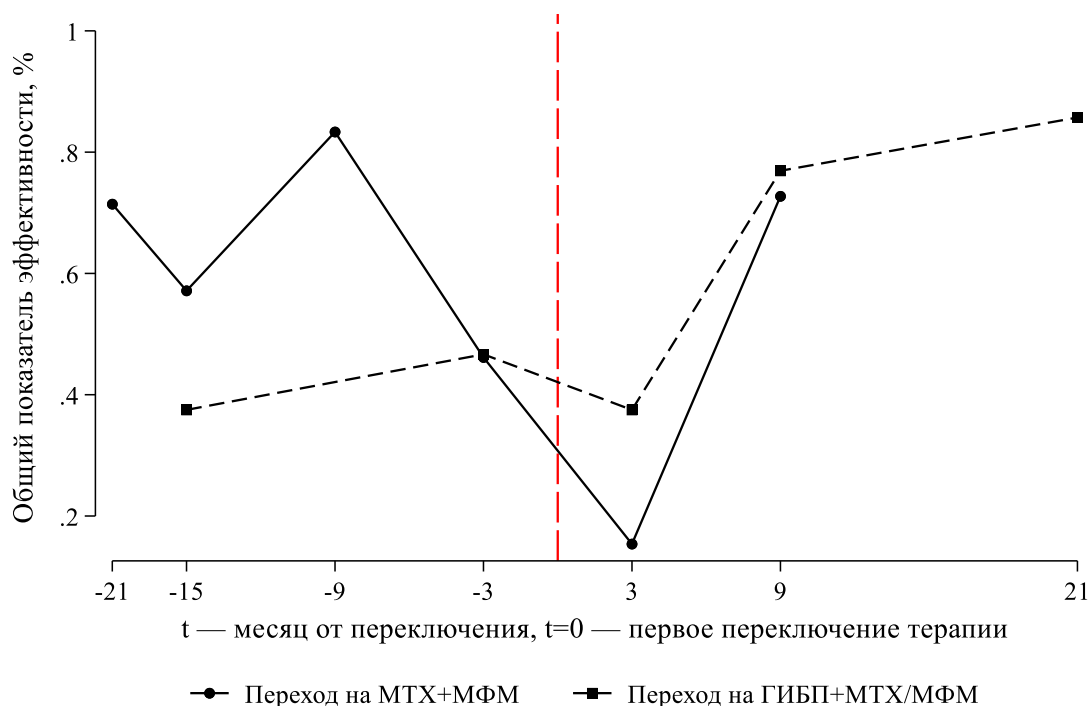


Рисунок 110 – Динамика показателя общая эффективность лечения после переключения на второй режим БТ у больных ЮОСДЛЛ

Как видно на рисунках, переключение на ГИБП+МТХ\МФМ дает снижение активности процесса уже к 3 месяцам лечение, раньше чем другой режим. Отмечается более выраженное снижение КС, ИА и ИС при режиме ГИБП +МТХ\МФМ.

Клинический пример 4.

Пациент Л.С. 12 лет, поступил в ревматологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства в сентябре 2023г.

Анамнез жизни. Мальчик родился от 3 беременности, 1 родов, в срок, весом 3120 г, дл 52 см, закричал сразу. На грудном вскармливании находился 10 месяцев, прикорм введен с 4 месяцев. В физическом и психическом развитии от сверстников не отставал. Привит по возрасту, без реакции. С 3 до 8 лет часто болел ОРВИ, бронхитами. Аллергоанамнез – сыпь на цитрусовые, шоколад. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез настоящего заболевания. В апреле 2023г на лбу справа появилось розовое пятно, расценивали как аллергическую реакцию, получал местно ГКС с

кратковременным эффектом. В июне отмечено распространение пятна на всю левую половину лба и на левую бровь. В августе 2023г амбулаторно в Сеченовском центре материнства и детства установлен диагноз склеродермия, направлен на лечение.

При поступлении состояние ближе к удовлетворительному, вся правая половина лба представлена склеродермическим очагом в стадии индурации, лиловый венчик по периферии, очаг распространяется на правую бровь, имеется выпадение волос. По внутренним органам физикально отклонений не выявлено. Лабораторной, иммунологической активности болезни не обнаружено. По инструментальным данным, включая МРТ головного мозга, ЭЭГ, осмотр глаз щелевой лампой- патологии в рамках склеродермии не выявлено.

Диагноз Ювенильная ограниченная склеродермия, с линейным поражением лица по гемитипу справа, акт 3 ст.

Назначена базисная терапия ГКС 0,5 мг\кг массы в сутки- 20 мг\сут (длительность лечебной дозы составила 10 недель) и МТХ из расчета 15 мг.м.кв. в неделю, парентерально. Отмечена положительная динамика в очаге в виде прекращения его роста, уменьшения индурации и блеска. Однако при снижении дозы ГКС до 7,5 мг сут через 8 месяцев от начала терапии отмечено усиление индурации в центре очага, на лбу справа. Учитывая недостаточную эффективность стартовой базисной терапии, к лечению ГКС и МТХ подключен Тоцилизумаб в возрастной дозировке, инфузии 1 раз в 4 недели. Через 2 месяца терапии Тоцилизумабом значительно уменьшилась индурация в очаге, что позволило полностью отменить ГКС. Лечение Тц и МТХ было продолжено еще в течение 2 лет, что привело к ликвидации индурации в очаге, уменьшению его площади (Рисунок 111).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что подключение ГИБП – Тц к МТХ позволило добиться выраженного снижения активности болезни и предотвратить развитие гемиатрофии лицевого скелета у пациента.

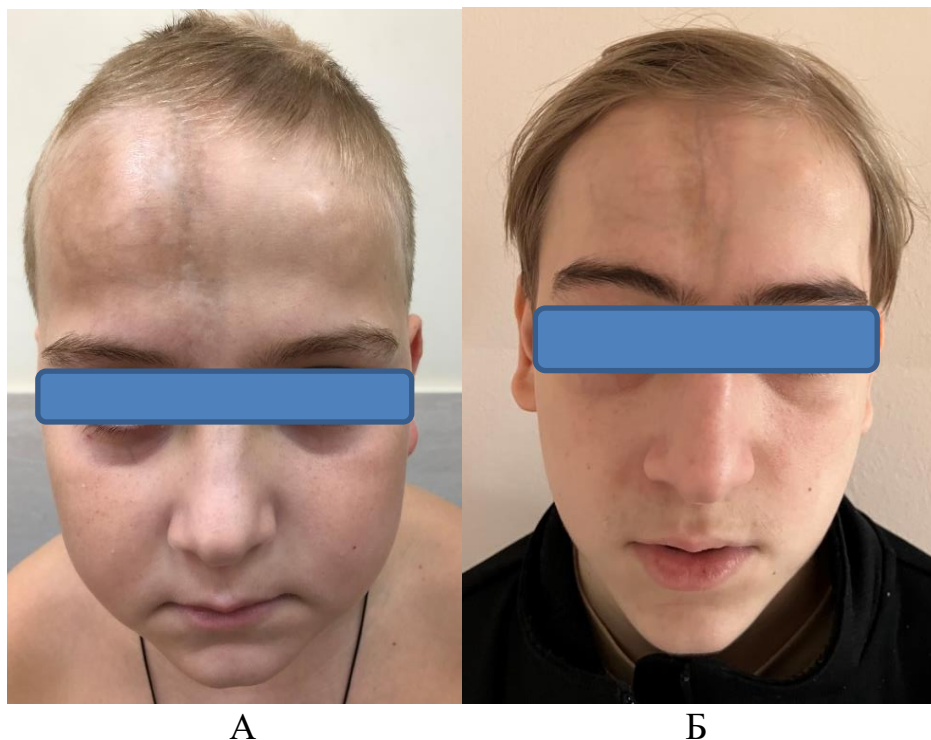


Рисунок 111 – Внешний вид пациента на терапии ГКС+МТХ (А); Внешний вид пациента на терапии МТХ и Тц (Б)

3.10.5. Заключение по подглаве 3.10. Переключения на другой режим базисной терапии у пациентов ювенильной ограниченной склеродермией

Переключение на второй режим БТ у пациентов с низкой эффективностью БТ Старт проведено у 66 больных, преимущественно в группах ЮОСДЛЛ и ЮОСДТК. Как показано в Таблице 52 переключение на режим МТХ+МФМ оказалось более эффективным у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей, включая гемитип, менее эффективным у пациентом ЮОСДЛЛ.

Таблица 52 – Эффективность переключения на второй режим БТ на момент времени t от переключения, %

Группа	Хороший эффект (% от группы), N= переключения на ГКС+МФЛ- 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

Установлено, что у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей (включая гемитип) и 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, 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.

3.11. Продолжительность базисной терапии. Рецидивы заболевания у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией на фоне лечения.

Безлекарственная ремиссия

Проведена оценка длительности применения режимов БТСтарт (Таблица 53) при разных клинических вариантах ЮОСД. 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.

Таблица 53 – Средняя длительность проведения стартовой базисной терапии у больных с ЮОСД

Клинический вариант ЮОСД	Продолжительность БТСтарт, месяцы, среднее (медиана)	Стандартная ошибка	95% ДИ: Нижняя граница	95% ДИ: Верхняя граница
ЮОСДЛТК	35.86 (36)	0.94	34.00	37.71
ЮОСДЛЛ	35.87 (36)	1.20	33.52	38.22
ЮОСДРБ	32.80 (36)	1.08	30.67	34.93
ЮОСДОБ	30.07 (24)	0.95	28.20	31.93
ЮОСДГ	47.03 (48)	1.21	44.65	49.42
ЮОСДП	36.00 (36)	—	—	—
ЮОСДС	37.64 (36)	1.98	33.75	41.53

Таблица 54 – Средняя продолжительность различных режимов БТСтарт

Режим БТСтарт	Продолжительность БТСтарт, месяцы, среднее (медиана)	Стандартная ошибка	95% ДИ: Нижняя граница	95% ДИ: Верхняя граница
ГКС + ПА	41.31 (36)	0.85	39.64	42.99
МТХ	28.16 (24)	0.81	26.57	29.76
ГКС + МТХ	39.06 (36)	0.85	37.39	40.72
ПА	33.33 (36)	1.32	30.75	35.92

Наибольшей оказалась длительность применения режима ГКС+ПА (41.3 мес) и ГКС+ МТХ (39.06 мес), различия с режимами короткой продолжительности статистически значимы (Таблица 54). Это обусловлено более тяжелым исходно вариантом течения болезни, при котором назначался режим с ГКС.

Таким образом, применение БТСтарт у больных ЮОСД отличалось достаточно большой длительностью, в среднем -; меньшая длительность лечения требовалась при бляшечных формах ЮОСД.

Нами оценено количество рецидивов на фоне лечения, общее число составило 65 – 11,6% от общего числа пациентов (N=616). Из таблицы и рисунка следует, что первые 2 рецидива отмечены через 12 месяцев лечения, далее большое число рецидивов отмечено в 24 мес (2,6%) и 36 месяцев (3,6%). Средний срок развития рецидивов составил-23 месяца.

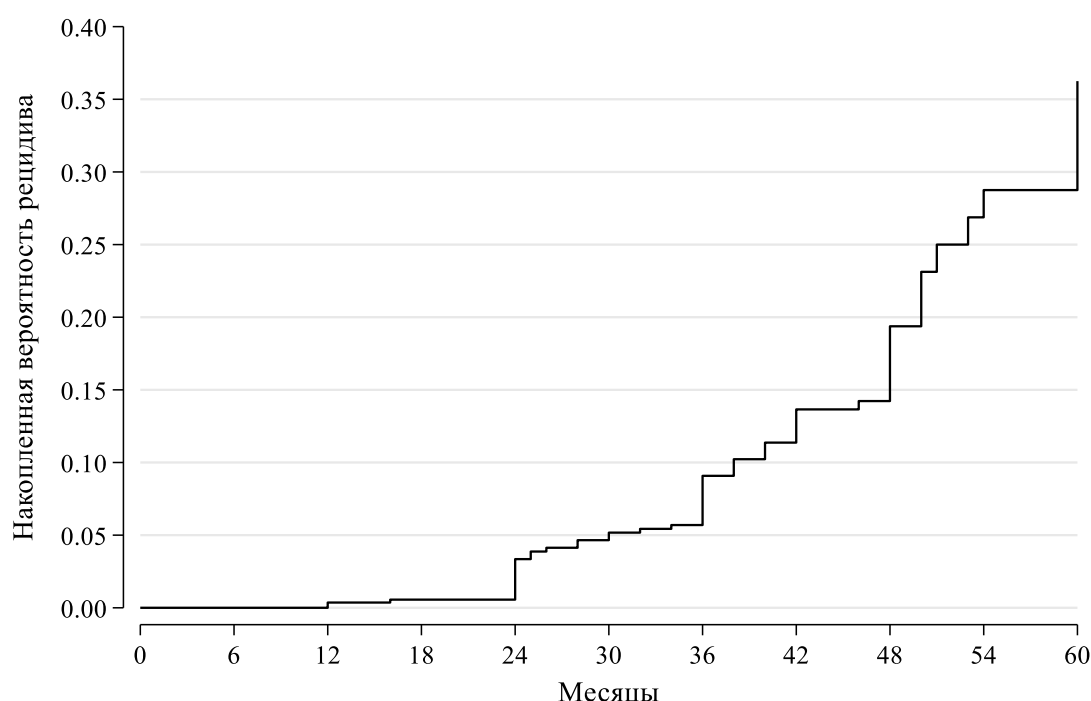


Рисунок 112 – Кривая Каплана Майера по накопленной вероятности рецидива у больных ЮОСД на фоне лечения

Таблица 55 – Рецидивы у больных ЮОСД на фоне лечения с ДИ 95%

Месяц	N	Выживаемость S(t)	SE(станд ошибка)	95% ДИ	Кумулятивный риск рецидива, %
0	616	1.000	—	—	0.0
6	557	1.000	—	—	0.0

Продолжение Таблицы 55

12	551	0.996	0.003	0.986–0.999	0.4
24	498	0.968	0.008	0.949–0.981	3.2
36	362	0.911	0.014	0.879–0.935	8.9
48	151	0.809	0.026	0.752–0.854	19.2
60	39	0.643	0.053	0.529–0.737	35.7

Через 48 мес в среднем от 75- до 85% пациентов не имеют рецидивов на фоне продолжения БТ. До 60 месяца- получали терапию 39 пациентов, из них у 10 человек был рецидив.

Для того чтобы оценить причину рецидива, вероятность его связи с отменой ГКС, которая проводилась в среднем на 12 месяце лечения, мы сравнили накопленную вероятность рецидива среди пациентов получавших БТ с применением ГКС и без ГКС (Рисунок 113, Таблица 56). Можно отметить, что в группе БТ с ГКС рецидивы появляются с 12 месяца лечения, то есть после отмены ГКС. В группе БТ без ГКС рецидивов в этом момент нет, с учетом ДИ 95%, статистически значимых различий между группами нет. Эти различия могут быть связаны как с отменой ГКС, так и большей тяжестью болезни у пациентов, получавших БТ Старт с ГКС.

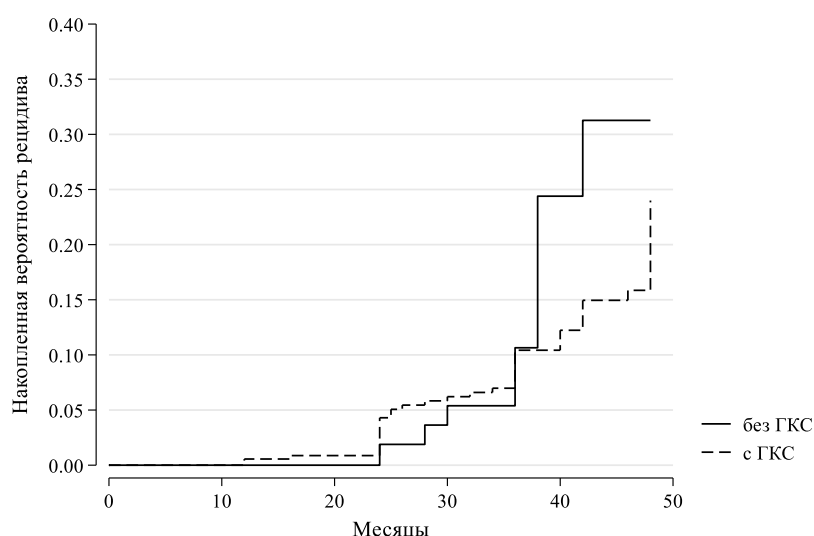


Рисунок 113 – Кривая Каплана Майера по накопленной вероятности рецидива у больных ЮОСД при режиме БТ с ГКС и без ГКС

Таблица 56 – Накопленная вероятность рецидива с ДИ 95% в группах больных ЮОСД получавших базисную терапию с ГКС и базисную терапию без ГКС

Месяц лечения	Без ГКС, N	Без ГКС, рецидивы, % (95% ДИ)	С ГКС, N	С ГКС, рецидивы, % (95% ДИ)
6	120	0.0% (—)	362	0.0% (—)
12	119	0.0% (—)	357	0.6% (0.1–2.2)
24	106	1.9% (0.5–7.3)	318	4.3% (2.6–7.2)
36	54	10.7% (5.1–21.5)	243	10.4% (7.4–14.6)
48	10	31.3% (15.1–57.6)	93	24.0% (17.8–31.9)

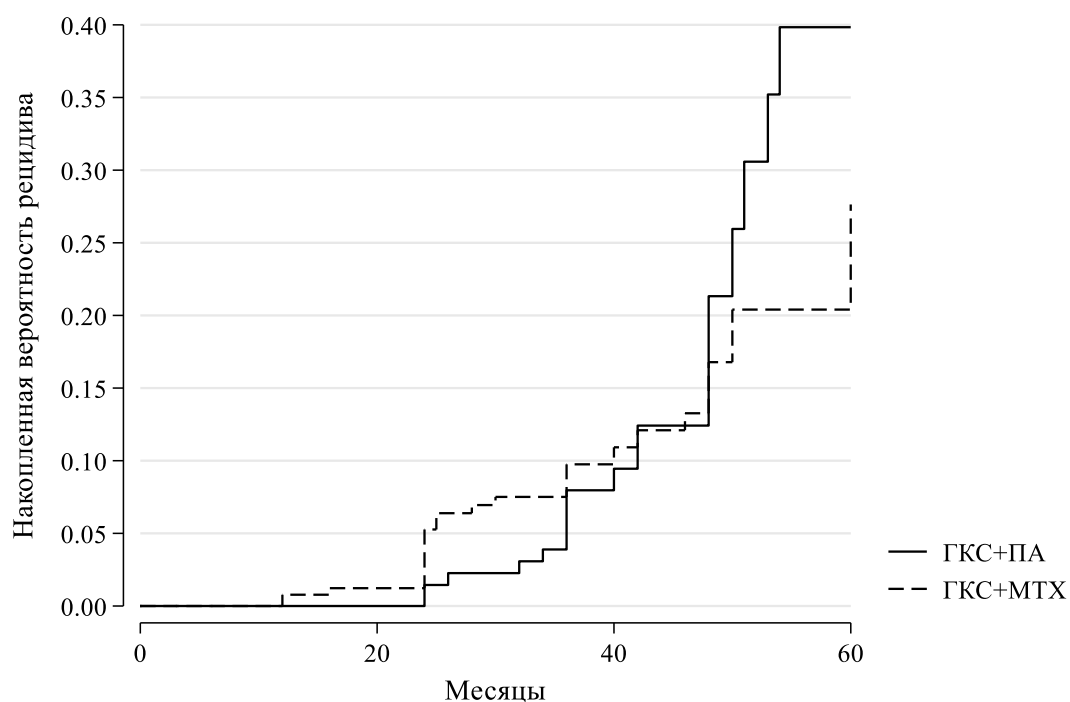


Рисунок 114 – Кривая Каплана Майера по накопленной вероятности рецидивов у пациентов ЮОСД при режимах БТ ГКС+МТХ, ГКС+ПА

Анализ накопленной вероятности рецидивов у пациентов ЮОСД при режимах БТ ГКС+МТХ, ГКС+ПА (Рисунок 114) выявляет большее число рецидивов в группе ГКС+МТХ, что можно объяснить более тяжелым течением болезни в данной группе. Рецидивы при режиме ГКС+МТХ возникают с 12

месяца лечения, в группе ГКС+ПА - отсутствуют, различия нельзя объяснить прекращением приема ГКС.

Летальных исходов группе пациентов с ЮОСД не было.

Нами оценена частота и продолжительность безлекарственной ремиссии у пациентов, средняя продолжительность которой составила 20,87 мес (SD=14,31), а медиана (Q1–Q3) -12 (12–24) мес. Распределение пациентов ЮОСД по длительности безлекарственной ремиссии представлено в Таблице 57.

Таблица 57 – Распределение пациентов ЮОСД по длительности безлекарственной ремиссии

Значение, мес	Частота	%	Накопит. %
0,3	1	0,40	0,40
6,96	1	0,40	0,81
12	137	55,47	56,28
24	67	27,13	83,40
36	24	9,72	93,12
42	1	0,40	93,52
48	9	3,64	97,17
60	1	0,40	97,57
66	1	0,40	97,98
72	1	0,40	98,38
84	3	1,21	99,60
108	1	0,40	100,00

55,5% пациентов достигают ≥ 12 мес безлекарственной ремиссии.

У части пациентов ремиссия сохраняется 24–48 и более месяцев (максимум 108). Доли пациентов с длительной ремиссией: ≥ 24 мес – 43,7%, ≥ 36 мес – 16,6%, ≥ 48 мес – 6,5%. Следует отметить, что мы наблюдаем пациентов по 18 лет включительно, что влияет на общий результат.

3.11.1. Заключение по подглаве 3.11. Продолжительность базисной терапии. Рецидивы заболевания у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией на фоне лечения. Безлекарственная ремиссия

Средняя длительность БТСтарт при ЮОСД составила – 36 мес. Она была наибольшей при клинических вариантах болезни отличающихся большой площадью и тяжестью поражения.

Рецидивы в группе ЮОСД на фоне лечения составили 11,6% от группы, средний срок развития рецидива – 23 мес. Рецидивы после 12 месяцев лечения чаще возникали в группе режима БТ с ГКС, что может быть связано в отмене препарата в этот временной период. 55,5% пациентов достигают безлекарственной ремиссии длительностью более 12 месяцев.

3.12. Сравнение эффективности терапии в архивной и основной группах пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

Нами оценен характер терапии проводимой у больных архивной и основной групп с ЮОСД (Рисунок 115, 116, Таблица 58).

Пациенты ЮОСД архивной группы преимущественно получали препараты лидазы (местно и в инъекциях), витаминотерапию, физиопроцедуры (парафинотерапию, ванны и др).

Лишь 4,7% от 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.

В противоположность этому все пациенты основной группы получали БТ старт, преимущественно- комбинацию ГКС с ПА или МТХ (69,3%), остальные получали монотерапию МТХ или ПА.



Рисунок 115 – Виды лечения в архивной группе больных ЮОСД (N=171)

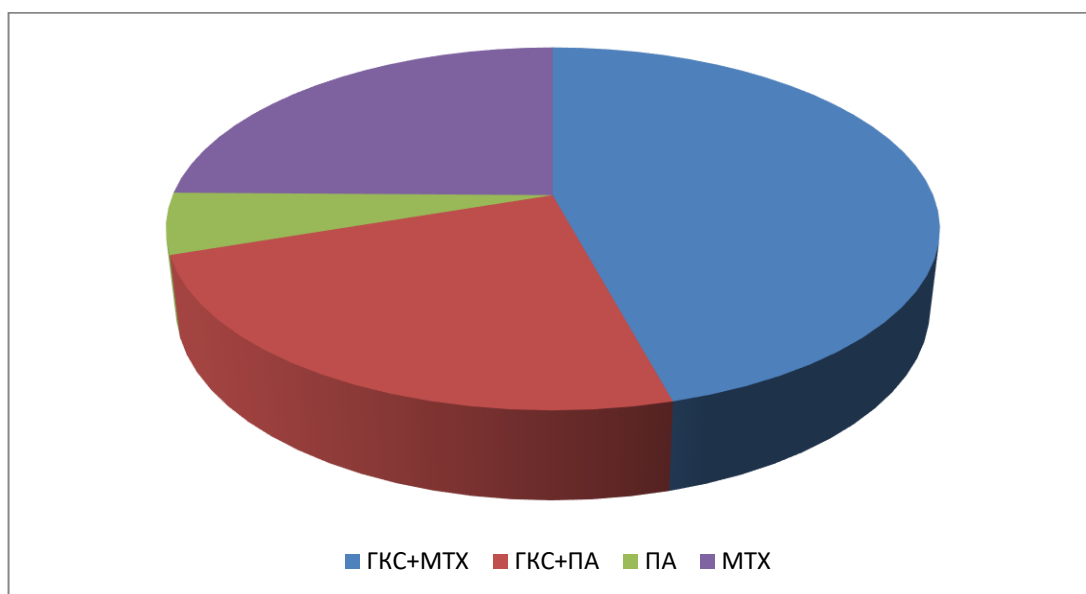


Рисунок 116 – Виды БТ старт в основной группе больных ЮОСД (N=616)

Таблица 58 – Распределение пациентов по различным видам терапии в основной и архивных группах

архивная группа, (N = 171)	n	%	основная группа, (N = 616)	n	%
ГКС	8	4,7	ГКС + MTX	281	45,6
Пенициламин	5	2,9	ГКС + ПА	147	23,9
Делагил / Плаквенил	22	12,9	ПА	33	5,4
Лидаза, витамины, физиотерапия	152	88,9	MTX	155	25,2
Пенициллин	20	11,7			

Таблица 59 – Динамики КС и ИС Таблица изменения показателей КС и ИС в основной архивной группах исходно и через 12 месяцев лечения

Терапия	Log (1+КС)			Индекс склероза		
	До терапии	Через 1 год терапии	p-value*	До терапии	Через 1 год терапии	p-value*
Архивная группа						
ГКС	2.29	2.62	0.871	0.88	2.00	0.983
Пенициламин	2.98	3.05	0.603	0.60	2.20	0.990
Делагил/Паквенил	2.08	2.81	1.000	0.68	2.09	1.000
Лидаза, витамины, физиотерапия	1.74	2.48	1.000	0.52	1.68	1.000
Пенициллин	1.71	2.43	1.000	0.70	1.80	1.000
Наблюдаемая группа						
ГКС+МТХ	2.58	1.68	0.000***	2.62	1.85	0.000***
ГКС+ПА	2.65	1.89	0.000***	2.70	1.86	0.000***
ПА	1.54	1.06	0.000***	2.75	2.22	0.000***
МТХ	2.19	1.44	0.000***	2.41	1.97	0.017***
Примечания: *p-value гипотезы о значимом снижении показателя.						

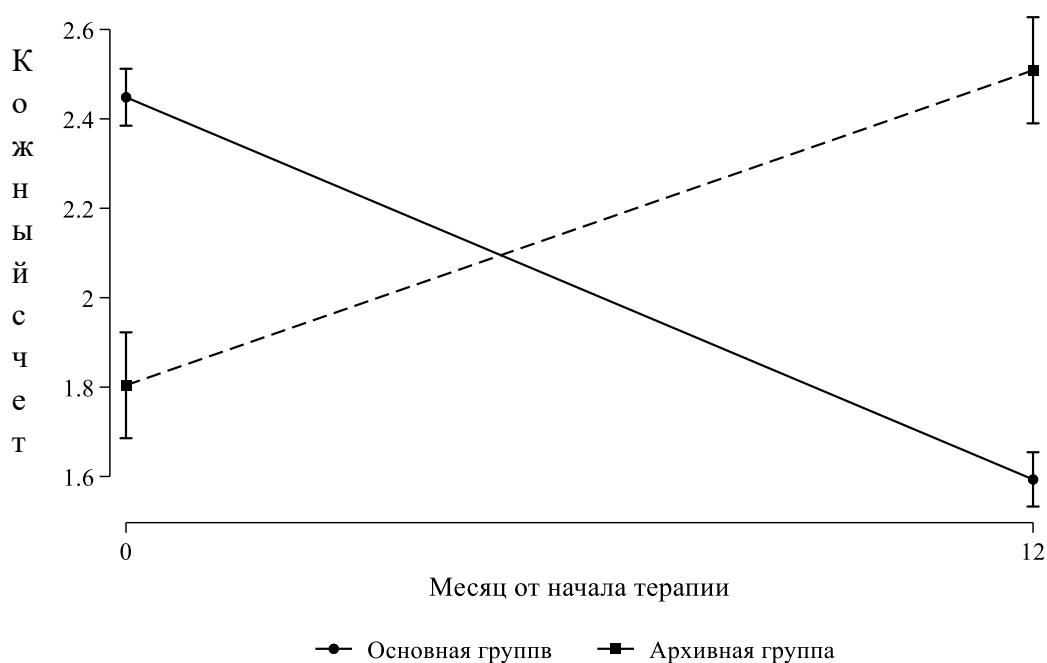


Рисунок 117 – КС в динамике у пациентов архивной и основной групп, исходно и через 1, 2 месяцев лечения

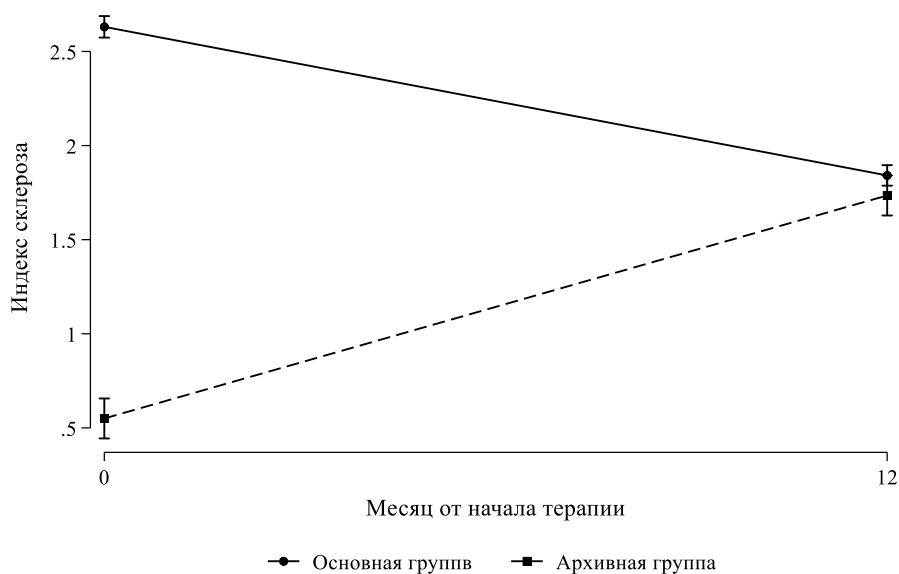


Рисунок 118 – ИС в динамике в динамике у пациентов архивной и основной групп, исходно и через 12 месяцев лечения

Установлено (Рисунок 117, 118, Таблица 59), что в архивной группе ЮОСД лечение не приводило к уменьшению КС и ИС, в противоположность основной группе ЮОСД, получавшей современные режимы БТ.

3.12.1. Заключение по подглаве 3.12. Сравнение эффективности терапии в архивной и основной группах пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией

Сравнение лечения в основной (N=616) и архивной группах (N=171) пациентов с ЮОСД показало принципиальные отличия групп, интенсивный характер иммунодепрессивной терапии в основной группе. В архивной группе 89% больных получали лечение без применения лекарственных средств, обладающих иммунодепрессивным или разрушающим коллаген действием. Значительные отличия в терапии привели к прогрессированию болезни у пациентов архивной группы, в отличие от больных основной группы, что подтверждает необходимость и эффективность современной БТ.

3.13. Ювенильная системная склеродермия: клинико-демографические характеристики пациентов основной и архивной групп; эффективность режимов базисной терапии

3.13.1. Сравнение клинико-демографических характеристик и лечения в основной и контрольной группах

Группу ЮССД составили 78 пациентов. Проведена сравнительная оценка клинико-демографических характеристик пациентов основной и архивной групп (Таблица 60). В обеих группах преобладали девочки, но возраст дебюта болезни и длительности болезни до постановки диагноза были меньше в архивной группе. Отличия клинической картины заключались в том, что среди архивной группы чаще, чем в основной встречался акросклеротический вариант болезни; поражение сердца, ЛАГ. 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 – ЭГДС, КТ органов грудной клетки, УЗИ слюнных желез, сиалографии, 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.

Таблица 60 – Клиническая характеристика пациентов ЮССД основной и архивных групп

Параметр	ЮССД Основная группа N;Me	ЮССД 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

Продолжение Таблицы 60

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
Вариант болезни*	33 (82,5)	19 (50%)	0,002
- диффузное поражение кожи			
- акросклеротический вариант	7 (17,5)	19 (50)	0,002
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.			

Таким образом, клиническая характеристика и основные возрастно-половые характеристики двух групп совпадают. Отличия по частоте висцеритов в 2 из 3 случаев может быть объяснено уменьшением процента выявляемости в архивной группе в виду отсутствия информативного инструментального оборудования в тот период. Исходя из этого, мы не установили очевидного естественного патоморфоза ССД 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.

Отмечено, что заболевание протекало тяжелее в архивной группе, что отражается в увеличении индекса тяжести болезни и присоединении новых висцеритов (Таблица 61, Рисунок 119).

Таблица 61 – Динамика болезни на фоне терапии в основной и архивной группах

	ССД Основная группа N=40, Ме	ССД Архивная группа N=38, Ме	p
Индекс тяжести болезни исходно	13,3 (10;18)	20 (16;22)	0,001
Индекс тяжести болезни через 12 мес терапии	10 (6,3;12,0)	22 (18;28)	0.001
Присоединение поражения новых органов (число б-х)	2 (5%)	8 (21%)	0,034

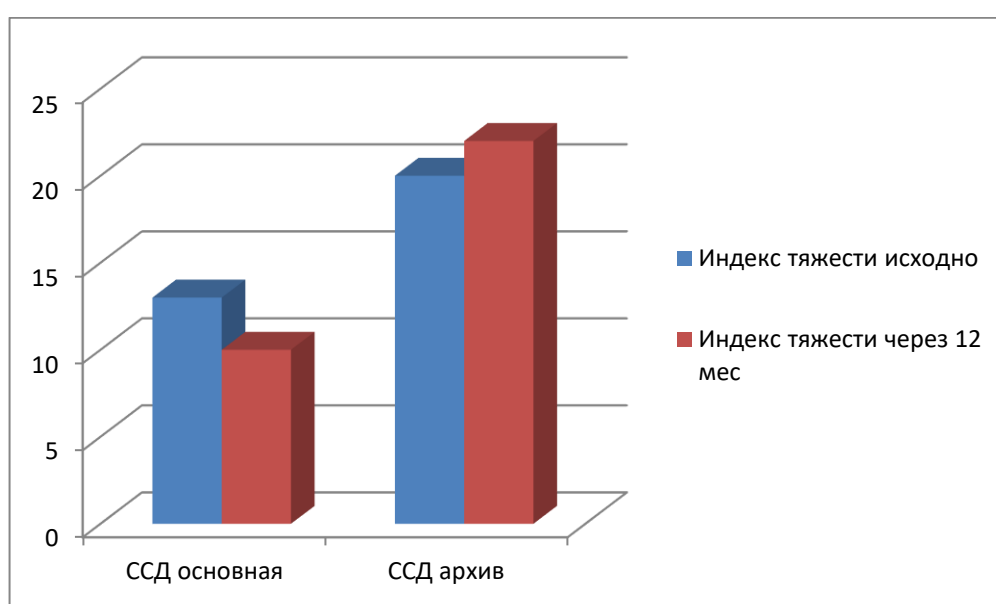


Рисунок 119 – Индекс тяжести ЮССД у больных архивной и основной групп исходно через 12 месяцев наблюдения

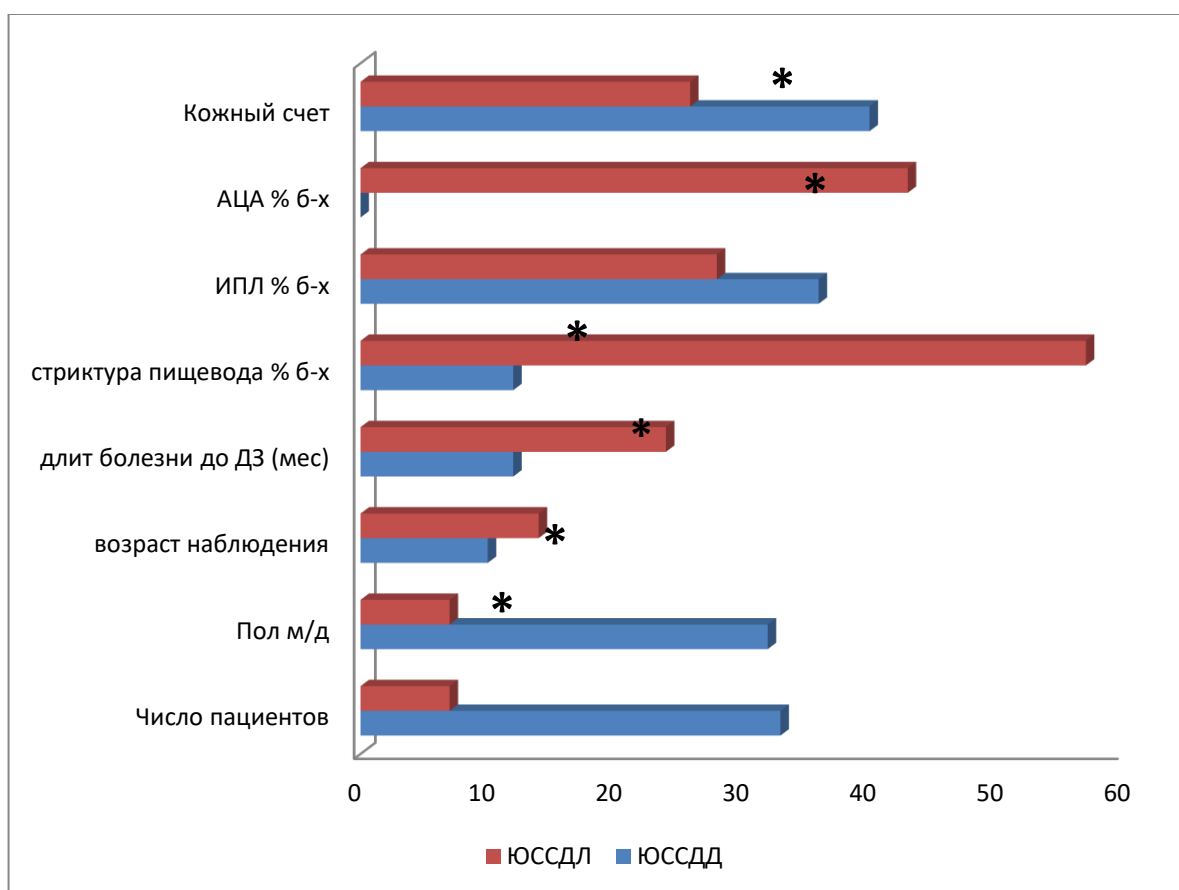
Клинико-иммунологические характеристики больных ЮССД по группе в целом и в подтипах ЮССДд и ЮССДл представлены в Таблице 62 и на Рисунок 120, Приложение Ж, Таблица Ж.1. Сравнение показало, что длительность болезни до постановки диагноза, осложнение в виде частота стриктуры пищевода, выявление АЦА было выше, чем в группе ЮОСДЛ.

Таблица 62 – Клинические особенности болезни в основной группе в зависимости от формы ЮССД

	ССДд	ССДл	р	ССДд+ ССД л
Число пациентов*	33	7	0,001	40
Пол м\д*	1/32	3/7	0,011	4/36
Возраст наблюдения*	10,0±3,2	14,4 ±1,1	0,001	10,8± 3,4
Возраст дебюта болезни(годы)	9,0 (6;10)	11(8;12)	0,103	9(6,3;10)
Длит болезни до постановки диагноза** (мес)	12 (4;24)	24 (11;40)	0,071	16
Дебют				
- поражения кожи	33(100)	7 (100)		40 (100)
- поражение суставов	17 (51,3)	3 (42,9)	0,677	20 (50)
- синдром Рейно	13 (39,4)	5 (71,4)	0,122	18 (45)
- сочетание	19 (47,5)	3 (42)	0,621	22 (55)
Клинические проявления				
Индуративно-фиброзное поражение кожи	33 (100)	7 (100)	-	40 (100)
индурация	28 (84)	5 (71,4)	0,788	33 (82)
Контрактуры суставов	33 (100)	7 (100)	-	40 (100)
Кальциноз мягких тканей	11 (33,3)	4 (57,1)	0,237	15 (37,5)
Поражение мышц	24 (72,7)	5 (71,4)	0,994	29 (72,5)
Уменьшение открывания рта	18 (54,5)	5 (71,4)	0,412	23 (57,5)
Гипомимия	21 (63,6)	6 (85,7)	0,633	27(67,5)
Синдром Рейно	28 (84,8)	7 (100)	0,271	35 (87)

Продолжение Таблицы 62

Дигитальные рубчики	13 (39,4)	5(71,4)	0,122	18 (45)
Дигитальные некрозы	9(27,0)	5 (71,4)	0,151	35 (47,5)
Телеангиэктазии	9 (27,3)	3 (42,9)	0,414	10 (25)
Поражение ЖКТ	26 (78,7)	6(85,7)	0,180	32 (80)
пищевод	26 (78,7)	7 (85,7)	0,689	33 (82,5)
- гипотония	22(66,6)	6 (85,7)	0,686	28 (70)
- эрозии и язвы	16 (48,5)	4 (57,1)	0,814	20(50)
- стриктура*	4 (12,1)	4 (57,1)	0,046	8 (20)
желудок	22 (66,6)	5 (71,4)	0,807	27 (67,5)
кишечник	3 (9,1)	1 (14,3)	0,677	4 (10)
Интерстициальное поражение легких	12 (36,3)	2 (28,5)	0,782	14 (37,5)
- одышка	6 (15,6)	1 (14,3)	0,835	7 (17,5)
- изменения при КТ	12 (36,3)	2 (28,5)	0,782	14 (37,5)
- ЛАГ	-	-	-	-
Поражение сердца	4 (12,1)	2 (28,6)	0,268	6 (15)
Поражение почек	1 (3,0)	0	0,641	1 (2,5)
Сухой синдром	11 (66,7)	2(28,6)	0,860	12 (30)
Дефицит массы тела	24 (72,7)	7 (100)	0,594	31 (77,5)
Лабораторная активность Лейкоцитоз > 10х10х9	14 (42,4)	3 (42,9)	0,983	17 (42,5)
СОЭ> 25 мм\час	12 (36,3)	2 (28,5)	0,782	14 (35)
АНФ	24 (72,7)	4(57)	0,125	28 (81)
АТА	8 (24,2)	3 (42,9)	0,470	11(31,4)
АЦА*	0	3 (42,9)	0,002	3 (8,5)
Анти РНП	6	0	0,266	6 (17)
Анти ДНК	2(6)	0	0,517	2 (6,2)
Кожный счет*	40±7,3	25,9±1,7	0,001	19±6,1
Индекс тяжести болезни	13 (9;16)	18(15;20)	0.024	13 (10;18)
Примечание: *Различия статистически значимые; **Тенденция к достоверности различий.				



Примечания: * различия статистически значимые.

Рисунок 120 – Клинические проявления ЮССДД и ЮССДЛ в основной группе

Мы сравнили основные клинические проявления ЮССД в дебюте болезни и в период разгара, данные представлены на графике (Рисунок 121). У всех наших пациентов в дебюте отмечалось поражение кожи. Частота поражения ЖКТ и ИПЛ практически не увеличивалась в разгар болезни, составляя 82,5% и 37,5%, что отражает особенность ЮССД, в виде названных ведущих висцеритов у детей. При этом, частота поражения мышц, суставов, кальциноза мягких тканей, а также присоединения поражения сердца и почек увеличивалась со временем течения болезни, свидетельствуя о накоплении необратимых фиброзно-склеротических изменений в тканях и органах.

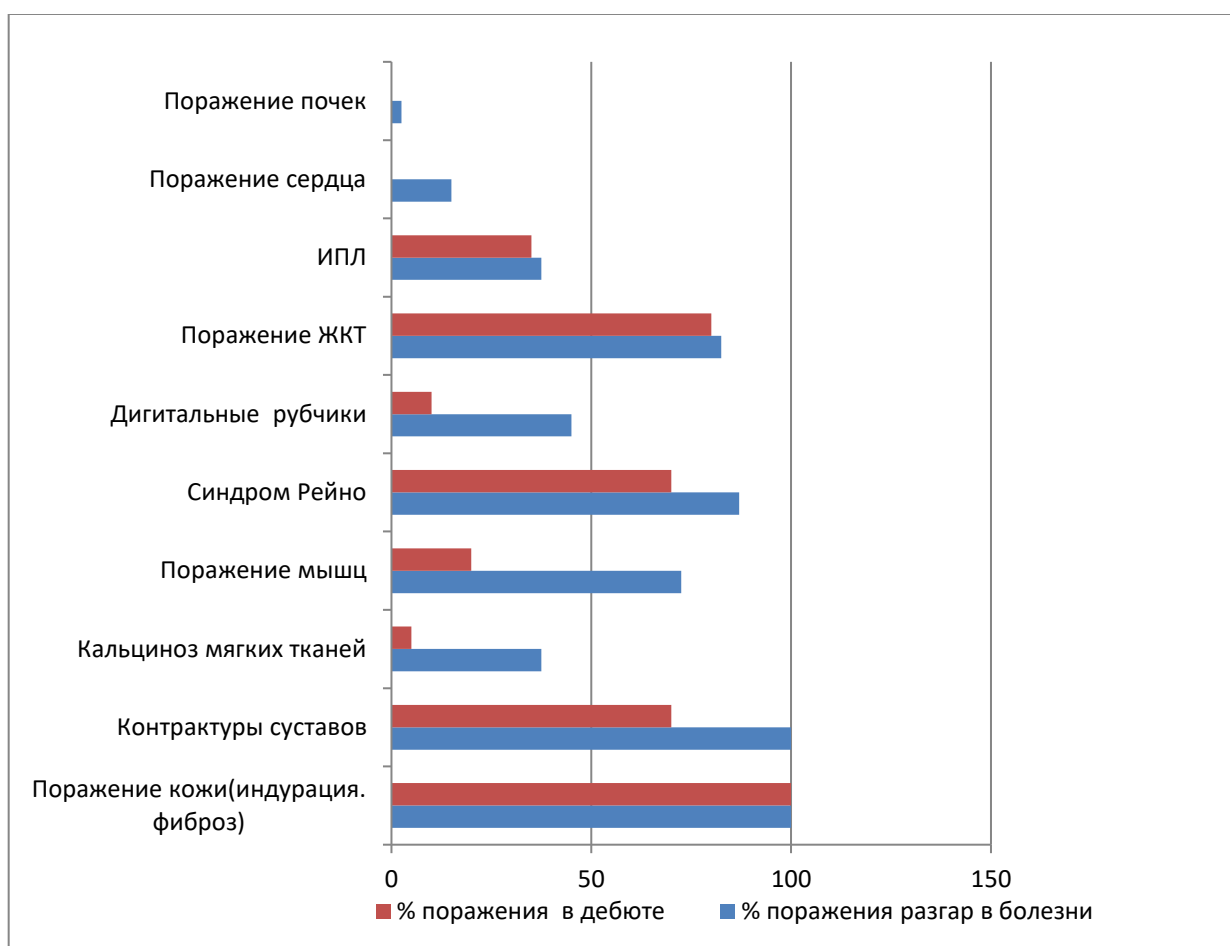


Рисунок 121 – Клинические проявления ССД в дебюте и разгаре болезни

Клинический пример 5

Девочка С.Р., 13 лет поступила в ревматологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства в октябре 2021 г.

Анамнез жизни. Родилась от 2 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1, 2 триместрах, от 2 родов, на 37 неделе беременности, весом 2800, дл. 47 см, Апгар 7\8 баллов. Развивалась с задержкой физического развития, говорит с 4 лет. Привита по индивидуальному календарю, без реакции. Часто болела ОРВИ, в 3 г и 5 лет – острая пневмония; энтеровирусная инфекция в 7 лет. У матери – аутоиммунный тиреоидит. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. С 8 летнего возраста (2010 г), когда стали замечать похолодание кончиков пальцев рук, позже ног. Спустя 2 года появились дигитальные язвы на кончиках пальцев рук. Обследовалась неоднократно у сосудистых хирургов, неврологов, без четкого диагноза. Получала курсами

спазмолитики, антиагреганты. В 2019 появилось ограничение подвижности суставов рук и ног, мелких суставов кистей, позже обратили внимание на появление кальцинатов в мягких тканях. Только в 2021 г обследована стационарно по месту жительства, в Армении. Установлен диагноз Системная склеродермия, с поражением, кожи, суставов, легких, выявлены антифофолизомеразные антитела, АНФ. Обратились для лечения в нашу клинику.

При поступлении состояние девочки тяжелое, выражены дистрофия, плотность кожи повсеместно, уменьшена ротовая апертура, ограничена подвижность межфаланговых суставов кистей рук, локтевых, коленных, тазобедренных суставов, кальцинаты над суставами рук. Пальцы рук синюшные, с дигитальными рубчиками. В легких дыхание ослаблено, частота дыхания 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, звучные, с частотой 100 ударов в минуту, артериальное давление 105/70 мм рт.ст. Пальпация брюшной полости затруднена из-за плотности кожи, перкуторно печень + 2 см из под ребра, селезенка не пальпируется, склонность к запорам. В зеве катаральных явлений нет. В общем анализе крови - лейкоцитоз, ускорение СОЭ. При инструментальном обследовании выявлено интерстициальное поражение легких, гипотония и расширение пищевода, эрозия в его нижней трети. Выявлен АНФ 1:5120, АТА, а также наследственная тромбофилия (гомозиготные мутации MTRR (66A>G), FGB (-455 G>A), ITGA2 (807 C>T), гетерозиготные мутации MTHFR (1298 A>C), MTR (2756 A>G).



Рисунок 122 – График анамнеза заболевания пациентки С.Р.

Диагноз: Системная склеродермия, лимитированная форма (CREST-синдром), с поражением пищеварительного тракта (гипотония пищевода, эзофагит), поражением легких (интерстициальный пульмонит), синдром Рейно, АНФ +, Scl 70 +, RNP/Sm +), акт 3 ст.



А

Б

Рисунок 123 – Пациентка С.Р. Внешний вид. Маскообразное лицо, теленгиэктазии, уменьшение ротовой апертуры, контрактуры суставов кисти, синдром Рейно, пренекроз 3 пальца левой кисти (А); Компьютерная томография органов грудной клетки- участки интерстициального фиброза по типу «матового стекла» (Б)

Пациенту была назначена базисная терапия ГКС 1 мг/кг/сут, пульс-терапия циклофосфамидом, а также курсы инфузий вазaproстана, органоспецифическая терапия. Спустя 6 месяцев терапии циклофосфамидом он был заменен на МФМ, инициирована терапия Ритуксимабом, учитывая прогрессирование поражения легких. Несмотря на активную базисную терапию, включая ГИБП состояние пациентки характеризовалось лишь стабилизацией основного заболевания, отсутствием прогрессирования поражения легких, при этом оставались выраженные расстройства микроциркуляции, пренекроз фаланги кисти.

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности диагностики лимитированной формы системной склеродермии, с постепенным нарастанием контруктур суставов, расстройств периферического кровообращения, интерстициального пульмонита. Длительный срок болезни без лечения – 5 лет, развитие необратимых фиброзно-склеротических изменений

кожи, суставов, сосудов, внутренних органов не позволили кардинально изменить ход болезни, несмотря на активную базисную терапию.

3.13.2. Лечение больных с с ювенильной системной склеродермией

3.13.2.1. Сравнение лечения у пациентов основной и архивной групп

Проведен сравнительный анализ характера базисной иммунодепрессивной терапии у пациентов основной и архивной групп (Рисунок 124, Приложение Ж, Таблица Ж.2).

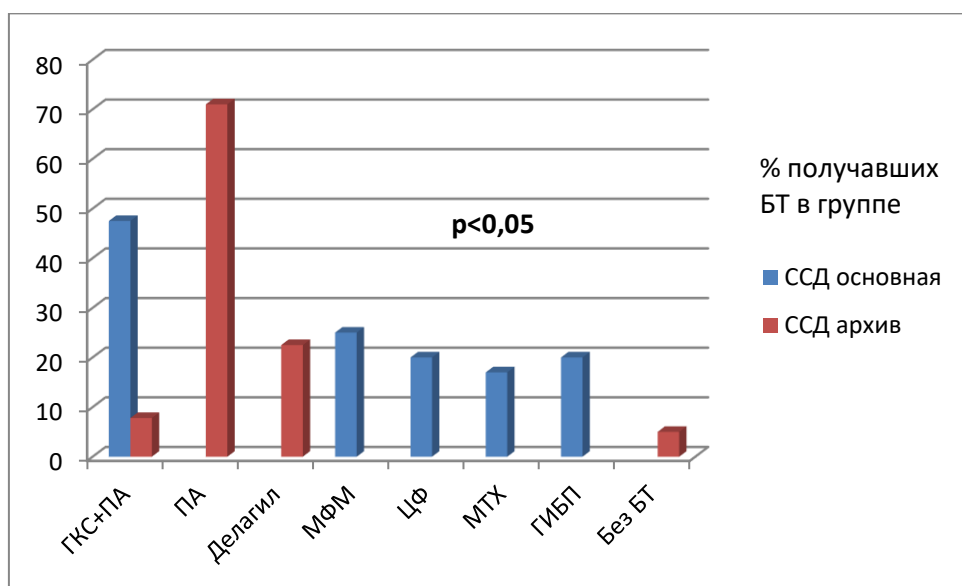


Рисунок 124 – Базисная терапия в основной и архивной группах пациентов ЮССД

Только 38% архивной группы получали ГКС перорально в дозах от 0.3 до 1 мг\кг коротким курсом, многие пациенты лечились только делагилом или ПА, курсом до 3 месяцев, 5 больных получали только местную терапию. Комбинацию ГКС и ПА получали 8% архивной группы. В основной группе все получали комбинированную терапию ГКС и ПА или ГКС в сочетании с МТХ, ЦФ, МФМ, зачастую проводились переключения с одного ИД на другой.

3.13.2.2. Сравнительная эффективности стартовых режимов базисной терапии при ювенильной системной склеродермии в основной группе больных

Проведено сравнение эффективности двух режимов стартовой БТ при ЮССД- режима ГКС+ПА и режима ГКС+МТХ (ГКС+МФМ, ГКС+ПТ ЦФ). Поскольку по данным литературы [19, 21, 325, 328, 329] эффективность терапии с применением разных цитостатиков (МТХ, МФМ, ПТ ЦФ) сравнима, а число пациентов получавших различные цитостатики менее 10, мы объединили эти виды лечения (Таблица 63).

Таблица 63 – Сравнение клинических характеристик больных, получавших 2 режимами БТ

Характеристика -% наличия в группе	ГКС+ПА (N=19)	ГКС+ПТ ЦФ/МТХ/МФМ (N=21)	p-value
Индурация кожи	100%	100%	NA
Фиброз кожи	58%	86%	0.049
Поражение мышц	68%	76%	0.582
Синдром Рейно	79%	95%	0.119
Дигитальные некрозы	26%	67%	0.011
Кальциноз мягких тканей	47%	29%	0.221
Контрактуры суставов	100%	100%	NA
Поражение ЖКТ	74%	94%	0.105
Интерстициальное поражение легких	11%	62%	0.001
- одышка	5%	43%	0.006
- изменения при КТ ОГК	11%	62%	0.001
Поражение сердца	16%	18%	0.881
Поражение почек	0%	0%	NA
Сухой синдром	26%	38%	0.427
СОЭ выше 25мм \час (Панченко)	47%	24%	0.118
Лейкоцитоз выше 10X9	53%	33%	0.217
АНФ положит	84%	86%	0.894
АТ к ДНК положит	42%	19%	0.112
АТ Scl-70 положит	32%	57%	0.105
АТА положит	5%	5%	0.942
АТ RNP положит	16%	19%	0.786

Продолжение Таблицы 63

Кожный счет(Md)	39.9 (SD=6.8, 24-50)	35.8 (SD=9.2, 23-46)	0.118
Индекс тяжести ЮССД (Md)	11.2 (SD=4.8, 2-21)	16.0 (SD=4.6, 8- 26)	0.002
Дефицит массы тела	74%	82%	0.532
Летальный исход	11%	5%	0.489

Пациенты, получавшие разные режимы терапии отличались частотой поражения ЖКТ и легких (что объясняется отсутствием современной диагностики в архивной группе) большей выраженностью синдрома Рейно в основной группе.

Оба режима стартовой БТ были эффективным, с незначительным преимуществом режима ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ. (Рисунок 125, 126, 127) без статистической значимости, кроме ИПЛ и поражения суставов при котором режим ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ оказался статистически значимо эффективнее (Рисунок 128, 129).

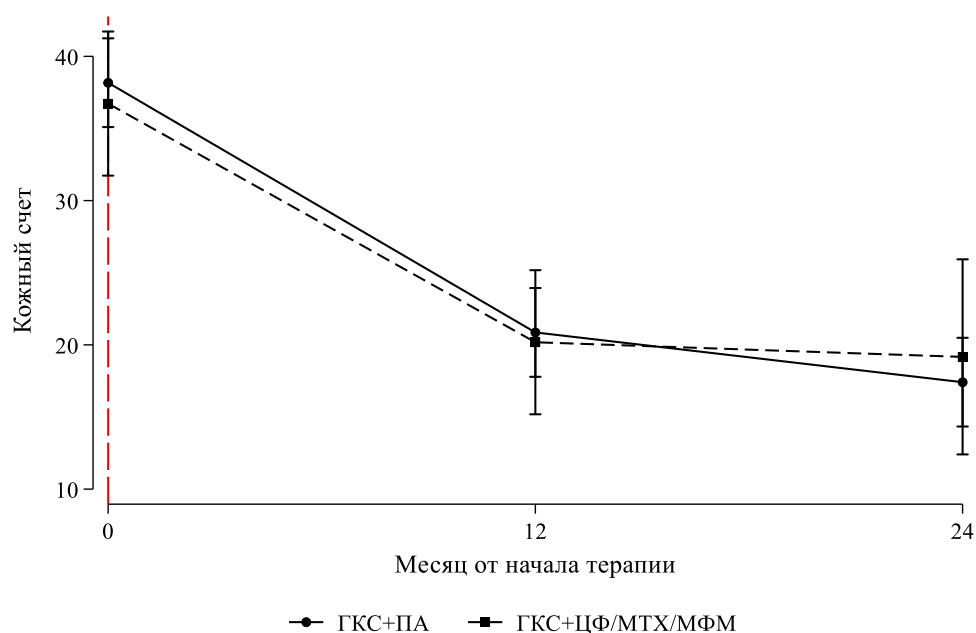


Рисунок 125 – Эффективность двух режимов стартовой базисной терапии по показателю к кожный счет у больных ЮССД

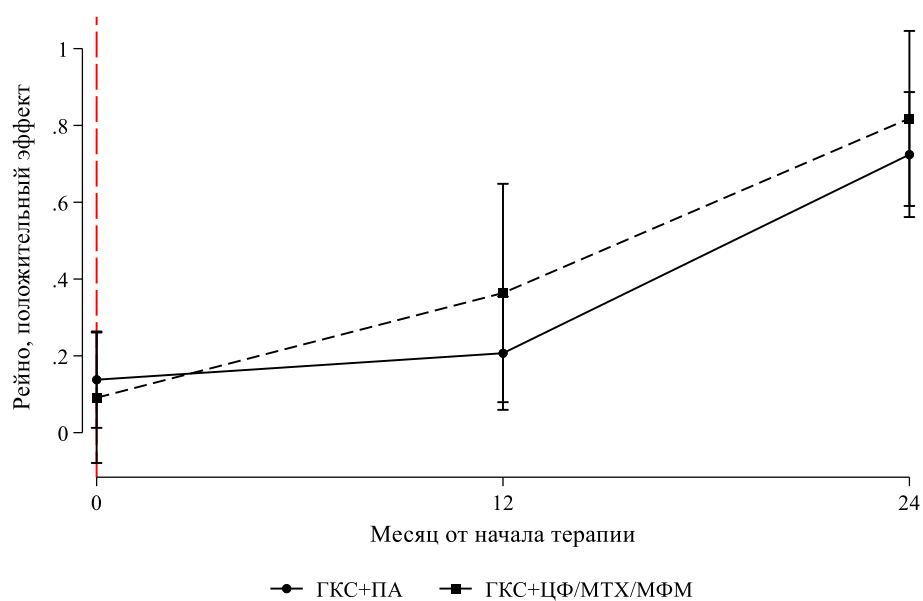


Рисунок 126 – Уменьшение проявлений синдрома Рейно при двух режимах стартовой базисной терапии у больных ЮССД

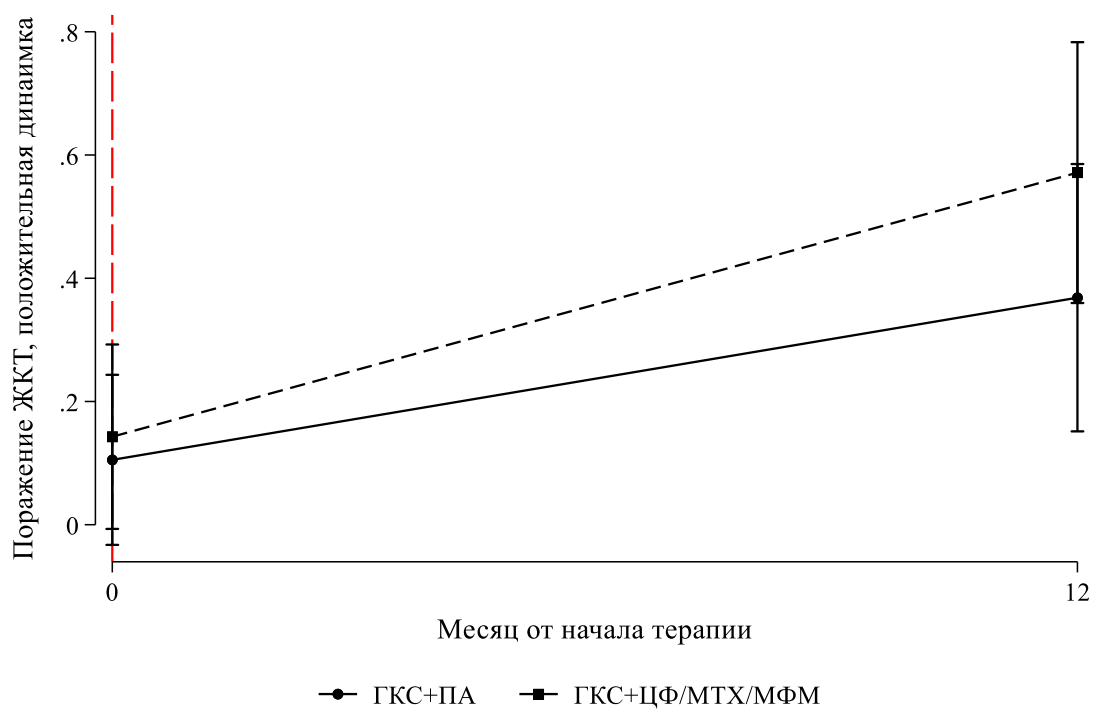


Рисунок 127 – Уменьшение степени выраженности поражения ЖКТ при двух режимах стартовой базисной терапии у больных ЮССД

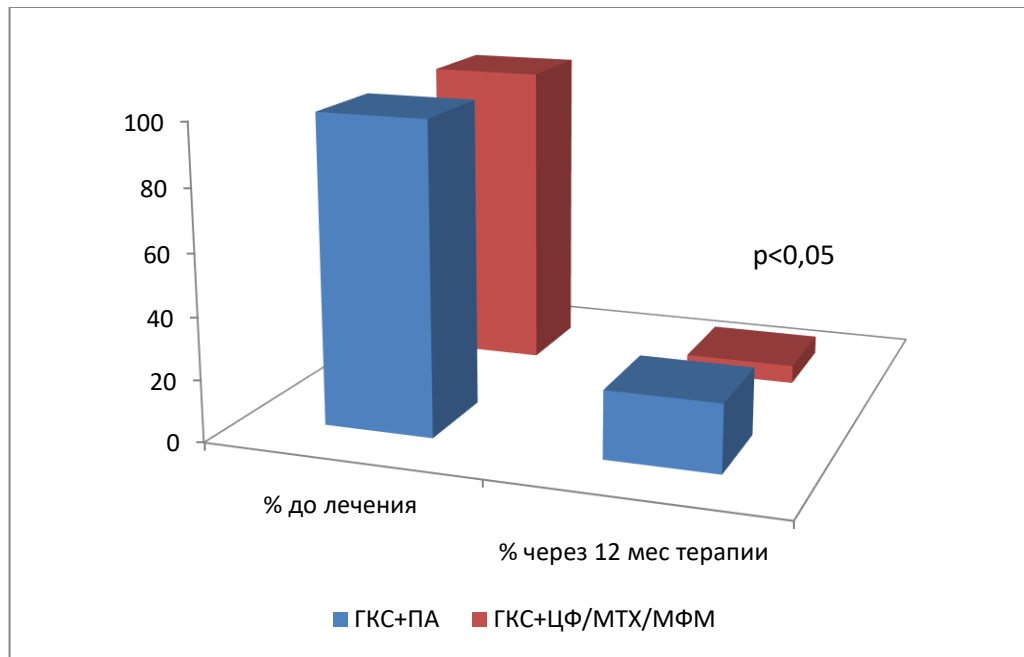


Рисунок 128 – Частота поражения суставов у больных ЮССД до лечения и через 12 месяцев при двух режимах стартовой базисной терапии

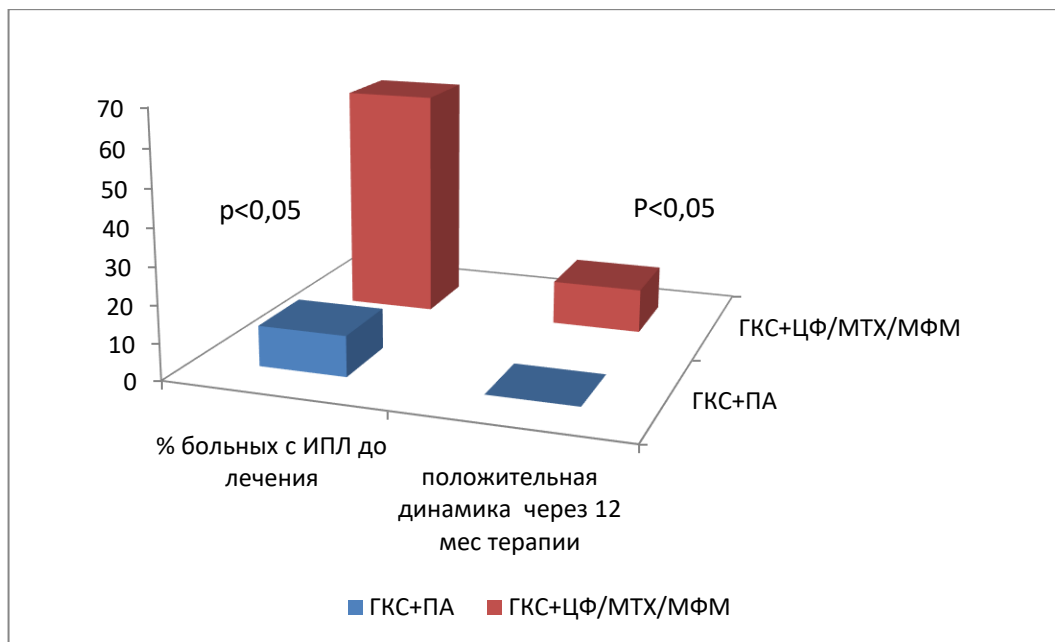


Рисунок 129 – Частота интерстициального поражения легких по данным КТ ОГК до лечения и через 12 месяцев терапии при двух режимах БТ у пациентов ЮССД

3.13.2.3. Эффективность переключения режима стартовой базисной терапии на режим с генно-инженерными биологическими препаратами у больных ювенильной системной склеродермией в основной группе

Из 40 больных ЮССД 11 пациентов (27,55) переключались на второй режим БТ ГКС+ МФМ +РТ. Все переключения производились в группе, где стартовая терапия была ГКС+ЦФ/МТХ/МФМ, что связано с тем, что в период применения режима ГКС+ПА отсутствовал мировой опыт использования ГИБП (ГКС+МФМ+РТ/ТЦ) при СД. Средней срок переключения на режим с ГИБП составил 25,4 мес (Md 12 мес; 6-72 мес, SD = 24,13 мес) после начала первого режима терапии. Срок переключения от начала болезни был значительно большим 36,2 мес (Md 26 мес; 8-72 мес, SD = 26,3 мес)

Сравнительный анализ клинических характеристик больных с переключением и без переключения установил, что группа переключения отличалась статистически значимыми высокой частотой поражения легких (как по наличию одышки, так и по инструментальным данным), наличием генетической тромбофилии и высоким индексом тяжести ЮССД. Главным показанием для переключения на режим ГКС+МФМ+РТ послужило прогрессирование или отсутствие положительной динамики со стороны легких на фоне стартовой терапии (у 10 больных, 9 переключены на режим с РТ, 1 на режим с ТЦ). Все больные с ИПЛ до переключения на режим с ГИБП ранее получали ГКС+ПТЦФ, затем ГКС+МФМ. Одной пациентке инициировали режим с ТЦ ввиду прогрессирования кожно-суставного процесса.

Переключения на режим с ГИБП проводились в сроки от 6 до 48 месяцев.

Таблица 64 – Клиническая характеристика пациентов на момент по группам с переключением терапии и без

Характеристика	Вся выборка (N=40)	Без переключения (N=29)	С переключением (N=11)	p-value
Индурация кожи	100%	100%	100%	NA
Фиброз кожи	73%	66%	91%	0.108
Поражение мышц	73%	76%	64%	0.439
Синдром Рейно	88%	86%	91%	0.688
Дигитальные некрозы	48%	38%	73%	0.049**
Кальциноз мягких тканей	38%	45%	18%	0.120
Контрактуры суставов	100%	100%	100%	NA
Поражение ЖКТ	83%	79%	100%	0.151
Поражение легких	38%	21%	82%	0.000***
Одышка	28%	14%	55%	0.007***
КТ	38%	21%	82%	0.000***
ДЛСО/спирометрия	77%	92%	60%	0.077*
Поражение сердца	15%	17%	13%	0.719
СОЭ выше 25 мм\час (Панченко)	35%	38%	27%	0.528
Сухой синдром	33%	31%	36%	0.748
Лейкоцитоз выше 10 10х9	43%	45%	36%	0.629
АНФ полож	85%	86%	81%	0.728
АТ к ДНК полож	30%	31%	27%	0.817
АТ Scl-70 полож	45%	38%	64%	0.145
АЦА полож	5%	3%	9%	0.465
АТ RNP полож	18%	21%	9%	0.388
Генетическая тромбофилия	20%	7%	36%	0.020**
Кожный счет(Md)	37.4 (SD=9.2, 11-50)	38.2 (SD=8.1, 23-50)	36.7 (SD=9.3, 24-46)	0.631
Индекс тяжести ЮССД (Md)	13.8 (SD=5.2, 2-26)	12.5 (SD=5.2, 2-26)	17.1 (SD=3.8, 10-24)	0.011**

Проведено моделирование оценки вероятности переключения на другую терапию (Таблица 65), которое выявило, что переключение показано проводить при поражении легких и Индекс тяжести ЮССД, более 15 баллов.

Таблица 65 – Результаты модели оценки вероятности переключения на второй режим БТ

Характеристика	Группа без переключений	Группа с переключением
Поражение легких	8% (p=0.140)	60% (p=0.000)
ИПЛ по данным КТ	15% (p=0.014)	61% (p=0.000)
Индекс тяжести ЮССД, более 15 баллов	12% (p=0.061)	56% (p=0.000)

У всех 11 больных, после переключения на второй режим БТ отмечена положительная динамика, главным образом она проявлялась стабилизацией или уменьшением проявлений ИПЛ (по данным КТ ОГК), уменьшением кожного счета (Рисунок 130, 131), что нашло отражение в снижении индекса тяжести ЮССД (Рисунок 132).

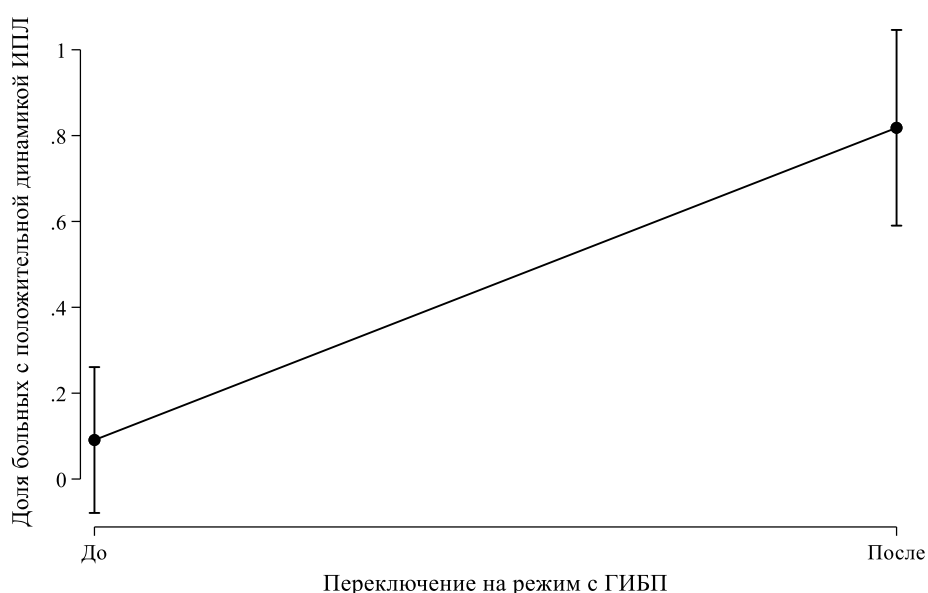


Рисунок 130 – Доля больных с положительной динамикой легочного процесса после переключения на режим с ГИБП у больных ЮССД

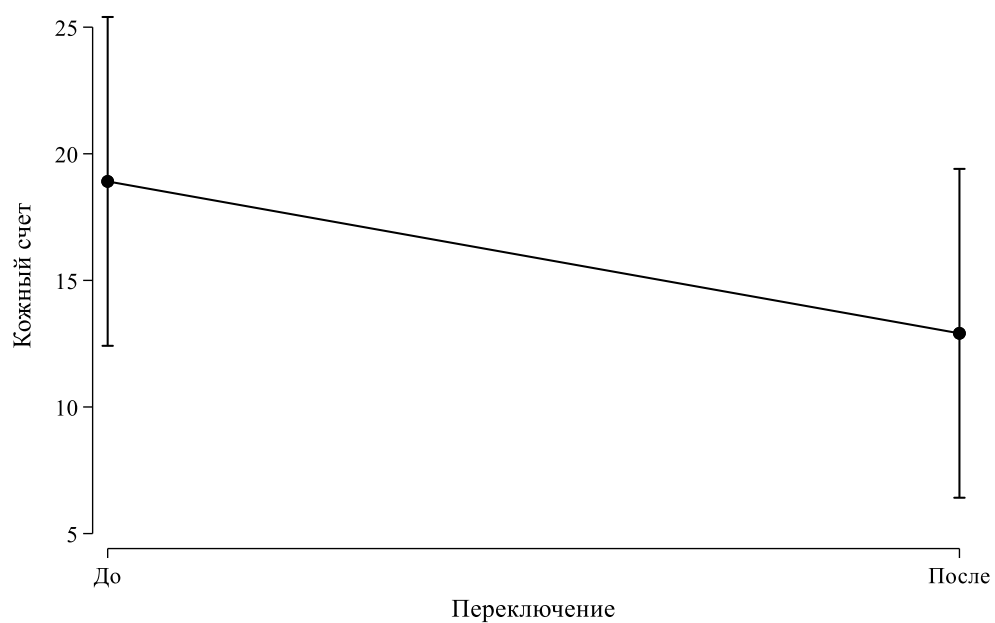


Рисунок 131 – Динамика кожного счета после переключения на режим с ГИБП у больных ЮССД

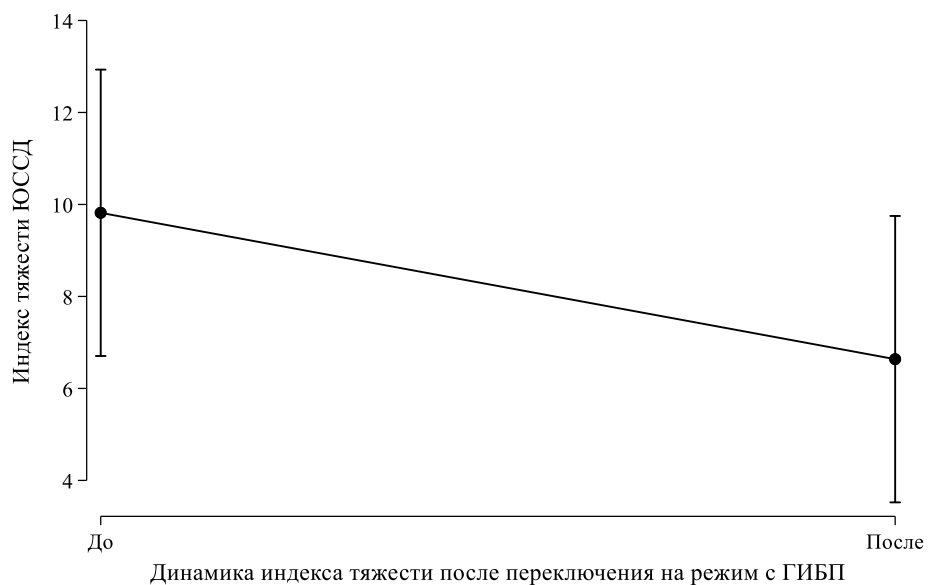


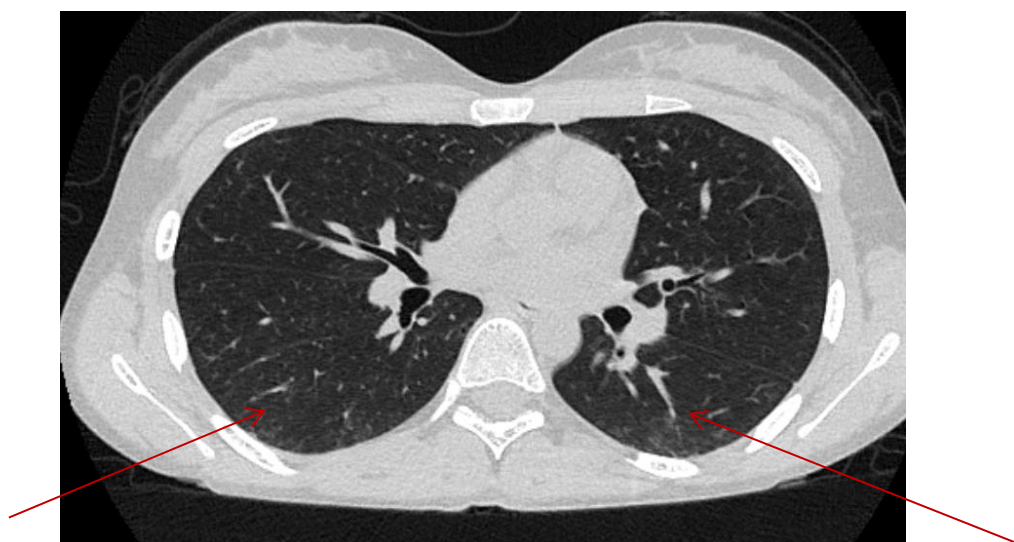
Рисунок 132 – Динамика индекса тяжести ЮССД после переключения на режим с ГИБП

Таким образом, переключение на режим базисной терапии с ГИБП позволяет статистически значимо уменьшить проявления ИПЛ, снизить индекс тяжести ЮССД.

На приведенных ниже снимках КТ ОГК пациентки Т.А., 14 лет (Рисунок 133) отмечается стабилизация и уменьшение проявлений интерстициального фиброза легких на фоне подключения терапии Ритуксимабом.



А



Б

Рисунок 133 – До лечения ритуксимабом. Участки фиброза по типу матового стекла (А); После курса Ритуксимаба. Уменьшение интенсивности фиброзных изменений (Б)

3.13.2.4. Летальные исходы в основной группе больных с ювенильной системной склеродермией

Выживаемость оценена в группе из 40 человек, за которыми наблюдали на протяжении суммарного периода в 2 237 человеко-месяцев. Продолжительность наблюдения варьировала от 24 до 130 месяцев, медианное время наблюдения составило 54 месяца. За время наблюдения зарегистрировано 3 случая смерти. Все 3 летальных исхода возникли 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.

Таблица 66 – Характеристика летальных исходов в основной группе ЮССД

Пациент	Н.	В.	К.
пол \возраст на момент смерти (годы)	ж\18	ж \14	ж\ 12
Длительность ЮССД до летального исхода (мес)	144	72	72
Вариант ЮССД -Диффузная (Д)\ - Лимитированная (Л)	Д	Д	Д

Таблица 67 – Точечные оценки выживаемости Kaplan–Meier

Время	Выживаемость S(t)	SE	95% ДИ
2 года	1.000	—	—
5 лет	1.000	—	—
10 лет	0.333	0.272	0.009 – 0.774

Таким образом, смертность на фоне наблюдения в основной группе из 40 пациентов ЮССД составила 3% на 100 пациенто-лет ли 7,5 % от группы.

5 % летняя выживаемость составила 100%. 10-летняя выживаемость- 71,4%, к сожалению, не может быть достоверно оценена в данной группе в связи с квотированием выборки: после 6 лет наблюдения выбыли 25% пациентов, также мы ограничены периодом наблюдения 18 лет (детский возраст) (Таблица 67, Рисунок 132).

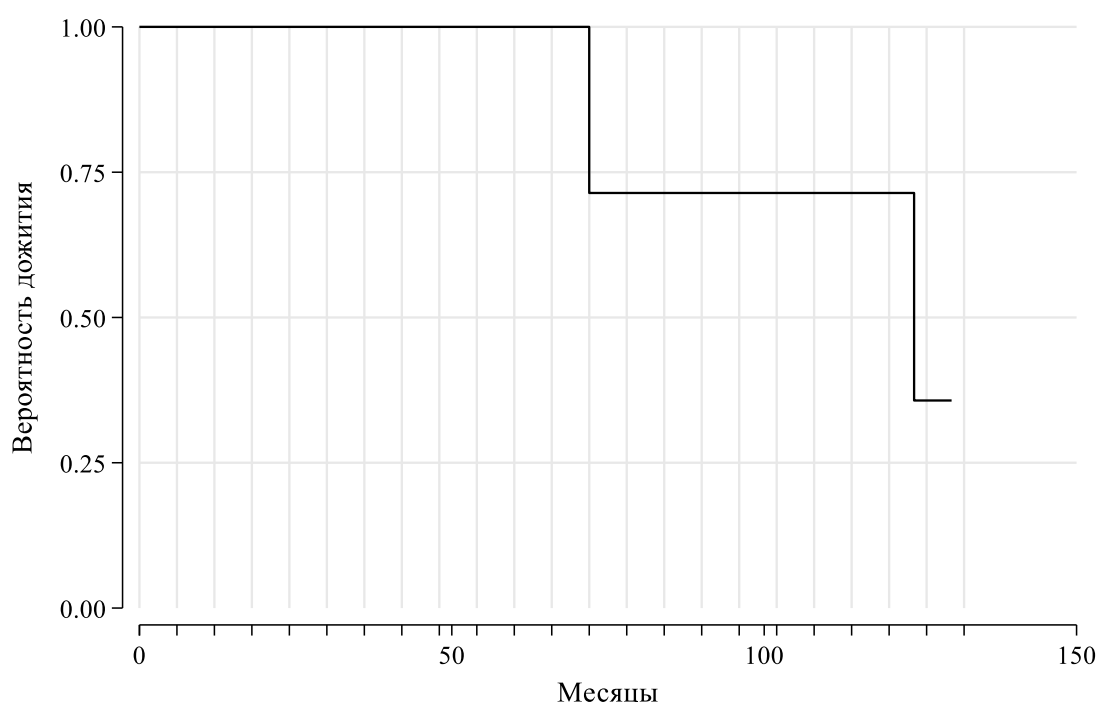


Рисунок 134 – Выживаемость больных ЮССД Kaplan–Meier

3.13.3. Заключение по подглаве 3.13. Ювенильная системная склеродермия: клинико-демографические характеристики в основной и контрольной группе; эффективность режимов базисной терапии

Группу ЮССД составили 78 пациентов. В архивной и основной группах преобладали девочки, при этом в архивной группе возраст дебюта болезни и длительности болезни до постановки диагноза были меньше. У

пациентов архивной группы чаще, чем в основной встречался акросклеротический вариант болезни; поражение сердца, ЛАГ. Поражение ЖКТ, ИПЛ, сухой синдром встречалось чаще в основной группе. Индекс тяжести болезни был достоверно выше в архивной группе. Отмечено, что заболевание протекало тяжелее в архивной группе, что отражается в увеличении индекса тяжести болезни и присоединении новых висцеритов.

Установлено, что в основной группе пациентов длительность болезни до постановки диагноза, осложнение в виде частота стриктуры пищевода, выявление АЦА было выше, чем в группе ЮОСДЛ, чем в группе ЮОСДД

Оба режима стартовой БТ были эффективным, с незначительным преимуществом режима ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ по сравнению ГКС+ПА. При этом режим ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ оказался статистически значимо эффективнее в отношении ИПЛ и поражения суставов. Показано, что переключение на режим базисной терапии с ГИБП позволяет статистически значимо уменьшить проявления ИПЛ, снизить индекс тяжести ЮОСД, что было отмечено у всех 11 больных с проведенным переключением на второй режим БТ

За время наблюдения зарегистрировано 3 летальных исхода, все - среди девочек, с диффузной формой поражения кожи. 5 -% летняя выживаемость в основной группе ЮОСД составила 100%.

3.14. Переносимость базисной иммуноподавляющей терапии

Плохая переносимость режимов БТ отмечена у 57 больных (8,7 %). из 656 детей с ЮОСД и ЮОСДД основной группы. Из них в 30 % случаев требовалась отмена препаратов.

На Рисунке 135 представлена частота нежелательных лекарственных реакций при различных видах БТ, она была наибольшей при режиме ГИБП+ МТХ\МФМ (у 12,5% пациентов),против 3-10% при остальных режимах. При сравнении 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. При этом развитие лейко, нейтропении и гипогаммаглобулиемии требовали отмены лечения, в то время как расстройства со стороны ЖКТ успешно купировались симптоматической терапией.

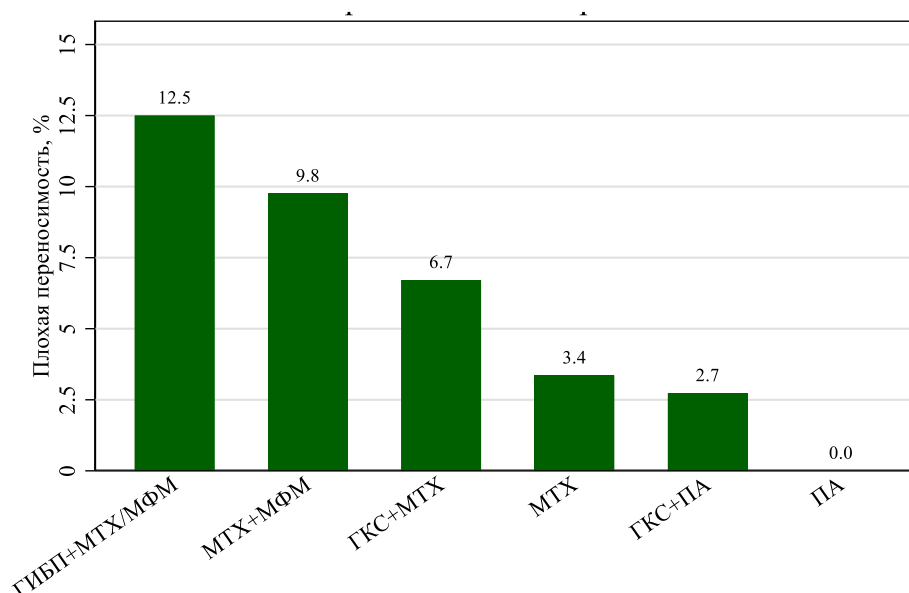


Рисунок 135 – Частота нежелательных лекарственных реакции при различных режимах базисной терапии

Среди нежелательных лекарственных реакций наиболее часто встречались нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, нарушение функции печени (Рисунок 136). При этом в большинстве случаев они устранялись приемом симптоматических средств.

В последние годы мы максимально вакцинировали детей от пневмококковой инфекции, гриппа в связи с чем число ОРВИ и обострений хронических инфекционных заболеваний резко сократилось. Дополнительно к вакцинации рекомендовали обучение на дому на фоне приема лечебных доз ГКС.

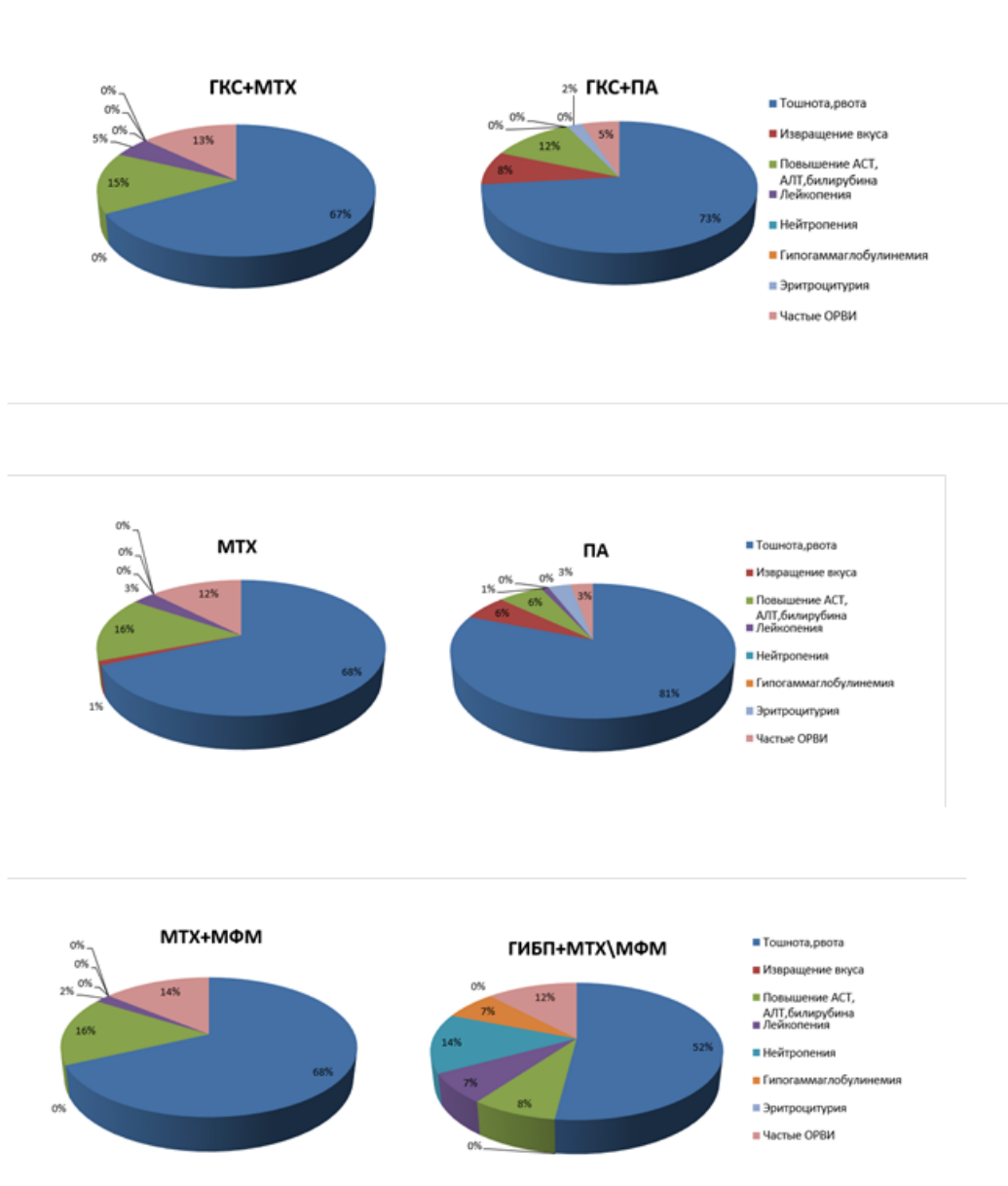


Рисунок 136 – Частота и характер нежелательных лекарственных реакций у больных ЮС на различных режимах базисной терапии

Чаще нежелательные лекарственные реакции в виде нейтропении, гипогаммаглобулинемии и стойкой лейкопении возникали при использовании режимов включающих ГИБП и требовали отмены препарата.

Нами не зафиксировано появления латентной туберкулезной инфекции или развития случаев активного туберкулезного процесса у пациентов на фоне БТ. Мы считаем, что это результат тщательного скрининга на туберкулезную инфекцию и проведения профилактического лечения проводимого нами, согласно клиническим рекомендациям.

3.14.1. Заключение по подглаве 3.14. Переносимость базисной иммуноподавляющей терапии

Нежелательные лекарственные реакции отмечены у 8,7% пациентов получавших различные режимы базисной терапии. Наиболее часто отмечены Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ, при этом они требовали отмены лишь в 1,5% случаев. При лечении режимом с использованием ГИБП у 12,5 % детей лейко и нейтро пения и\или гипогаммаглобулинемия, что всегда требовало отмены препарата.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено на основании ретроспективного анализа клинической картины, иммунологических характеристик и результатов лечения 865 пациентов ЮС, среди них 787 больных ЮОСД и 78 пациентов с ЮССД. Соотношение ЮОСД и ЮССД составило 15 : 1 в основной группе и 4,5 : 1 в архивной группе, (в целом - 10 : 1), что совпадает с литературными данными о том, что ОСД в 7-10 раз встречается чаще, чем ССД [2, 3, 11]. Известно, что у взрослых с ОСД соотношение мужчин\женщин 1:5 [83]. Подавляющее большинство пациентов 75,9% были женского пола. Среди больных ЮССД преобладание девочек было более заметным, чем среди пациентов с ЮОСД. В группе ЮССД чаще (соотношение полов мальчики/девочки 1:6,8 и 1: 3,0 соответственно). Это совпадает с многочисленными данными литературы, согласно которым ЮС чаще встречается у девочек [2, 3, 63]. Вместе с тем, по нашим данным соотношение мальчики/девочки при ЮОСД было выше (1:3,0), что согласуется с данными Wu E.Y [42], хотя многие других авторы [63, 441] указывают соотношение 1:2,3 - 1:2,4. При ЮССД в исследовании девочек было в 6,8 раз больше, чем мальчиков, другие авторы не указывают на такое большое различие [63]. По данным метанализа 2021г. [34] среди взрослых пациентов женщины превалируют в 4,6 раз.

Средний возраст больных к моменту дебюта болезни при ЮОСД в составил в среднем 7,5 лет (7,7 лет в основной группе и 7,0 лет в архивной, (различия статистически не значимы $p = 0,175$).

Наши данные о возрасте дебюта ЮОСД согласуются с исследованиями Zulian F. [3], Martini G. [443], различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Исследование Condi D. [444], показывает значительно более поздний возраст дебюта по сравнению с собственными данными ($p < 0,001$). В исследованиях Li S. [355], и Herrer A. [457], наблюдается небольшая тенденция к более позднему дебюту заболевания, но различия не достигают статистической значимости (Рисунок 137, Приложение Ж, Таблица Ж.3).

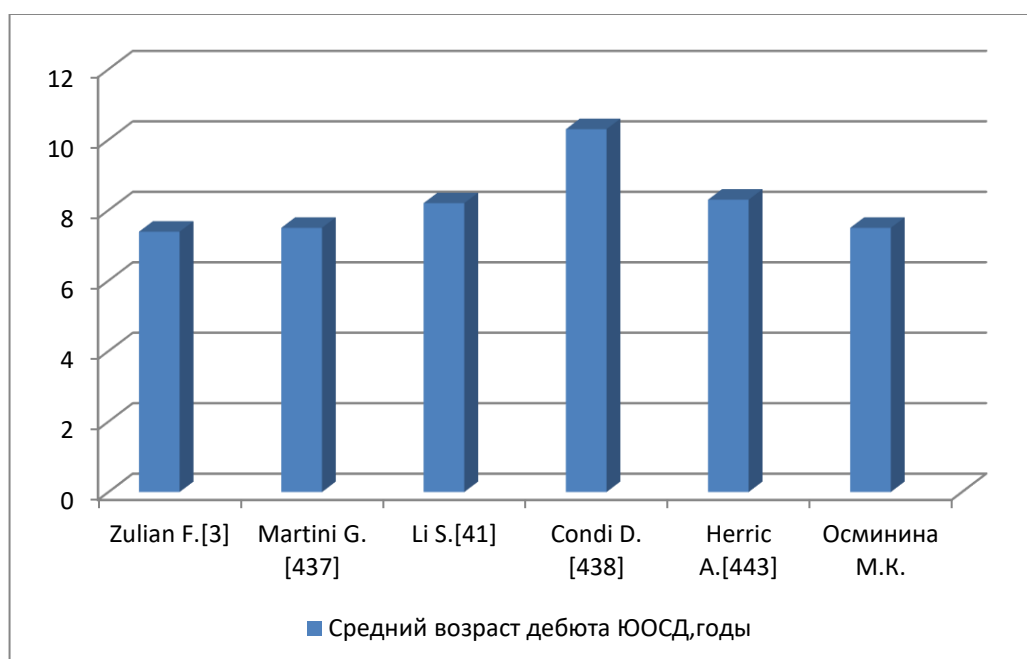


Рисунок 137 – Средний возраст дебюта ЮОСД по данным разных авторов

Пациенты с ЮОСД имели более ранний возраст к моменту дебюта заболевания (в среднем 7,5 лет), чем пациенты с ЮССД (в среднем 8,33 года, различия статистически значимы ($\chi^2 = 45,8$, $p < 0,001$). Некоторые авторы также указывают на данное различие [338, 447, 448], в то время как другие называют дебют ЮССД в 8 лет, также как и при ЮОСД [2, 42, 458].

Существуют данные [3, 10], согласно которым до 8-10 летнего возраста мальчики и девочки болеют ЮОСД с одинаковой или близкой частотой, наше исследование не подтверждает эти сведения. Дебют ЮОСД в возрасте до 8 лет и после 8 лет значимо чаще встречался у девочек, чем мальчиков (72% девочек против 28% мальчиков, $p < 0,001$ и 77% девочек против 23% мальчиков, $p < 0,001$, соответственно).

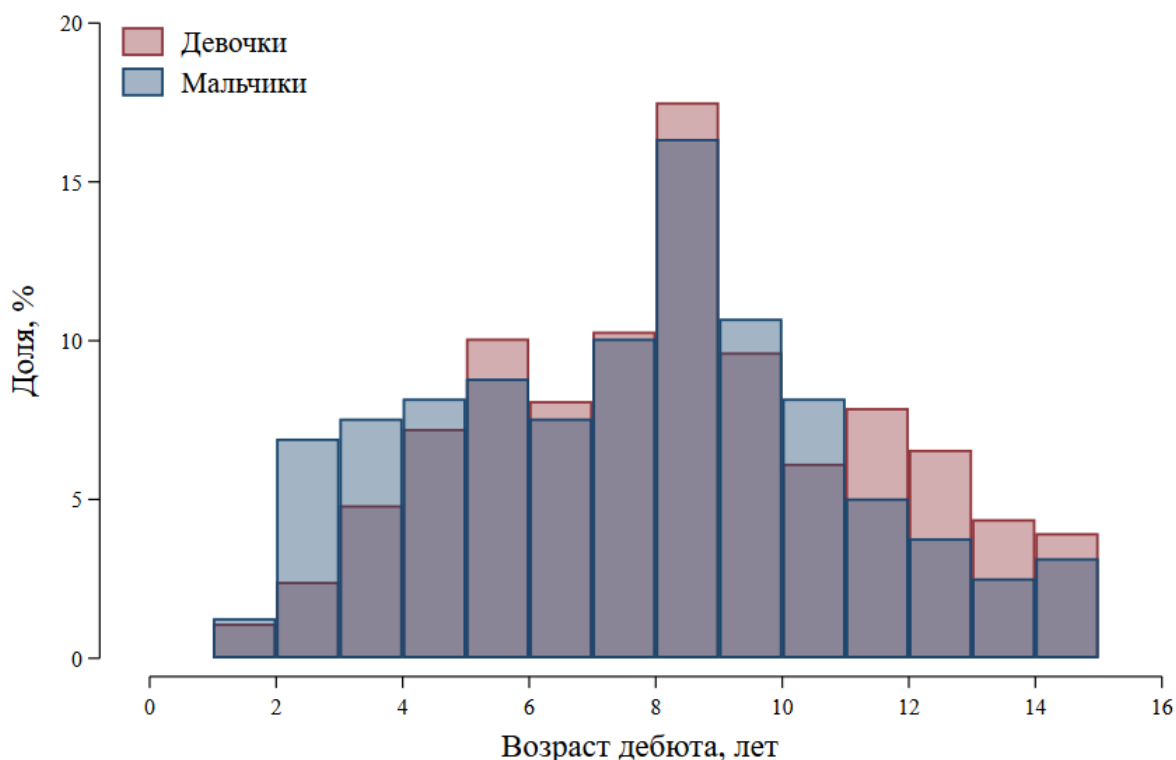


Рисунок 138 – Распределение по возрасту дебюта болезни девочек (100%) и мальчиков (%)

Анализ взаимосвязи возраста дебюта ЮОСД и пола пациента (Рисунок 138), выявил, что девочки болеют чаще мальчиков в более старшем возрасте (с 11 лет), что можно объяснить пубертатом, периодом менархе у девочек в этом возрасте.

Нами установлено, что дебют при ЮССДЛЛ и ЮССДГ происходил раньше (в среднем в возрасте 6,5 лет), чем у пациентов с ЮОСДРБ и ЮОСДОБ, где он составлял более 9 лет, различия статистически значимы ($\chi^2 = 135,7$, $p = 0,000$). Статистически значимые различия в возрасте к моменту дебюта линейных форм ЮОСД и бляшечных форм согласуются с данными о более раннем дебюте линейных форм [3, 457]. Так, аналогично нашим данным, F.Zulian [3] указывает, что при линейных формах возраст к моменту дебюта составил 6,1г, при ЮОСДОБ и ЮОСДРБ -7,8 и 8,7 соответственно. Вместе с тем описаны противоположные сведения, о более позднем дебюте этой формы [445].

Средняя длительность ЮОСД до постановки диагноза составила 22 месяца в основной группе ЮОСД и 25 месяцев в архивной группе, что статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем 18 месяцев, по данным Martini G. [443]. Обращает

внимание , что самая большая длительность времени с момента появления клинических симптомов до постановки диагноза (до 32 месяцев) в группе ЮОСДЛ, когда склеродермический очаг располагался на видном месте - на лице , по сравнению с другими формами. Различия статистически значимы ($\chi^2 = 135,7$, $p = 0,000$). По-видимому, редкость ЮОСДЛ и малая информированность врачей первичного звена медицинской помощи явились причиной этому. Аналогичные данные имеются в литературе [459].

В структуре ЮОСД до 62,2 % составили линейные формы болезни. Аналогичным оказалось распределение по формам ЮОСД в исследовании, проведенном в 270 ревматологических и дерматологических центрах (ЮОСД линейные формы - 65%, ЮОСД бляшечные- 33%) [3].

Преобладание детей с линейными формами ЮОСД отражает частую встречаемость этой формы у детей (40-81%) по данным литературы [3, 440, 441, 443, 444, 457, 458], а также то, что в наших отделениях ревматологического профиля находились пациенты с тяжелыми, прогрессирующими формами ЮОСД, нуждающиеся в системной терапии ИД. Как известно, многие пациенты с ЮОСДОБ и ЮОСДРБ успешно отвечают на местную терапию ИД, которую они получают в дерматологических лечебных учреждениях.

У 97 пациентов основной группы диагностирована линейная ЮОСД с гемитипом поражения, что составило 15,7 % от основной и 19,2 % от всей группы (в среднем 16,5%). Данная форма встречается преимущественно у детей, на это акцентируют внимание отечественные авторы Н.Г.Гусева, Н.Н.Уварова [1, 6]. По данным Н.Н.Уваровой [6] ЮОСДГ встречается у 13% больных, в зарубежной литературе Zulian F. Указывает на более высокие значения- 41% [271]. Вероятно, такое большое различие объясняется включением Zulian F. детей с односторонним поражением верхней или нижней частей тела. В нашей работе под гемитипом понимали поражением половины всего тела, от срединной линии.

Сравнение распределения больных по формам ЮОСД в основной и архивной группах показало, что в обеих группах преобладали линейные формы ЮОСД (в основной они составили 65,5% , а в архивной – 50,3% от общего числа

пациентов) (Рисунок 16) Вместе с тем, анализ соотношения форм ЮОСД в группах, выявил в архивной группе большую встречаемость бляшечных форм болезни. Различия в частоте ЮОСДРБ и ЮОСД линейных форм оказались статистически значимыми. По-видимому, больных с бляшечными формами ЮОСД в настоящее время наблюдают главным образом дерматологи. Высокая частота ЮОСДЛЛ в основной группе может быть связана с улучшением диагностики данной формы болезни. Пациенты с гемитипом с одинаковой частотой встречались в обеих группах. В архивной группе нами не была диагностирована ЮОСДС ни у одного пациента. Архивная группа формировалась нами исходя из выборки пациентов, чьи истории болезни имелись на протяжении 12 месяцев наблюдения в динамике. Поэтому различия по процентному соотношению форм болезни можно считать случайными.

В литературе есть указания [446], что ЮОСД линейных форм (ЮОСДЛ) встречается с одинаковой частотой у девочек и мальчиков, в нашей когорте пациентов девочки преобладали в соотношении м\д 1:2,2. Примечательно, что в подгруппе пациентов с линейной склеродермией лица и головы (ЮОСДЛЛ) мальчиков было больше, чем при других формах болезни. В основной группе у ЮОСДЛЛ встречалась чаще мальчиков (34,6%) по сравнению с девочками (19,4%), различие статистически значимое ($\chi^2 = 19,4$, $p < 0,001$). Подобных различий по данным литературы нам не встретилось.

Внекожные проявления в основной группе больных ЮОСД выявлены у 55% детей, преимущественно в виде поражения суставов(ПС) (у 44.5%). По данным литературы (Таблица 68), частота внекожных поражений колеблется от 26 до 70%, с преобладающим поражением суставов. Различия в частоте, вероятно, объясняются включением автором поражения мягких тканей, мы это не включали. Также отмечается, что на частоту поражения суставов, оказывает влияние процент больных с линейным поражением конечностей в группе [445, 460]. Поражение нервной системы при ЮОСД описано у 27,5% [441], 17% [271] 5,8% [291] больных, по нашим данным составляет - 10,6%. При этом, все авторы отмечают, что поражение нервной системы и увеит встречаются в основном при ЮОСДЛЛ,

по нашим данным частота составляет 47,6% и 8% соответственно. В литературе приводится частота вовлечения в процесс сосудистой оболочки глаза 0,6 - 0,5% [271, 348], по нашим данным она составляет 1,6%. Однако, Egeli В. [442] приводит частоту увеита 1,9% при ЮОСД, что близко к нашим данным. Ряд авторов выделяют поражение внутренних органов: ЖКТ - у 5% [441] и 6,2% [271], легких – у 2% [271, 441], почек - 1% [271, 441]. В нашем исследовании все выявленные изменения со стороны указанных внутренних органов у детей с ЮОСД были расценены как проявления конкурирующего заболевания.

Таблица 68 – Внекожные проявления у больных с ЮОСД по данным ряда авторов

Автор	Число пациентов в исследовании	Внекожные поражения %	Поражения суставов%
Zulian F.[271]	750	22,4	42
Branton S. [441]	341	70	57
Martini G.[288]	133	нет данных	30
Egeli В. [442]	101	18,8	63
Li S. [291]	86	57	30
Virdi A.[445]	69	26	8,5
Осминина М.К.	616	54,9	44,5

Средний возраст больных к моменту дебюта заболевания ССД в обеих группах составил 8,3 года, что совпадает с данными самого большого многоцентрового исследования [2] и данными отдельных ревматологических центров [367]. Вместе с тем, другие авторы указывают на ранний дебют болезни (6 и 6,8 лет) [449, 450] и более поздний (в 10-12 лет) [451, 452, 453, 455, 456]. По-видимому, включение в группу ЮОСД больных с Перекрестным синдромом влияет на средний возраст больных к моменту дебюта, поскольку последний дебютирует раньше ЮОСД и ЮОСДЛ [4, 453].

В основной группе ЮССД средняя длительность болезни с момента появления клинических симптомов до постановки диагноза составила 17,6 мес., что совпадает с данными G.Martini [2] -18 мес, при этом в работе Herrick A. [10] она составляет более 2 лет у 20% больных. Медиана значения данного показателя составила 14 месяцев, что сопоставимо с данными Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями за 2022г [32, 33]. 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). Интерпретация выявленных различий достаточно затруднительна. Возможно, на увеличение времени от дебюта заболевания до постановки диагноза оказала влияние произошедшая перестройка первичного звена оказания медицинской помощи, недостаточное обеспечение врачами – детскими ревматологами [11].

Нами установлено преобладание ЮССДД над ЮССДЛ в основной группе больных (p -value = 0,002), что согласуется с данным литературы [2, 6, 450, 451, 452, 453, 456]. Средний возраст пациентов к моменту дебюта также различался при ЮССДД и ЮССДЛ, был меньше (7,94 года) у больных ЮССДД, чем при ЮССДЛ (10,14 года), аналогичные сведения присутствуют в литературе [2, 365]. Длительность болезни до постановки диагноза была значимо больше при ЮССДА (16,4 мес), чем при ЮССДД (11,8 мес., p -value = 0,079), что подтверждает данные работы Jeong Ji 2023г [371], где время до диагноза ЮССДД составило 1,5 года, ЮССДЛ- 2 года, что свидетельствует о трудностях диагностики данной формы, которую часто ошибочно принимают за ювенильный хронический артрит. Среди больных с ЮССДА было больше мальчиков (33%), чем в группе с ЮССДД (17%, p -value < 0,001), что совпадает с данными многоцентрового исследования 2023 года [36].

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. Подобных исследований в у детей по данным литературы нам не встретилось.

В результате анализа данных по изучению спектра аутоантел и маркеров фиброза у 213 пациентов (30 с ЮССД и 183 с ЮОСД). установлено, что АТ и МФ обнаруживаются как при ЮССД, так и при ЮОСД. Все абсолютные значения АТ и МФ, за исключением АТК IV типа были выше при ЮССД. Частота обнаружения АТ и МФ у наших пациентов в основном совпадала со сведениями литературы, как при ССД, так и при ОСД. Абсолютные значения АТК IV типа были выше при ЮОСД, а процент позитивных больных в группе ЮОСД был выше по АТК I, II и IV типов. Эти данные можно объяснить массивным поражением эпидермиса и дермы при ОСД, в которых в большом количестве находятся коллагены I, II и IV типов. В исследовании Bernstein R. [461] автор не выявил АТК I-V типа ни у одного пациента ЮС (12 ЮОСД, 7 ЮССД). В противовес этому, в работе Ларькиной Л.В. [90], выявлено повышение АТК I и III типов, а также сывороточного ФН отмечено у всех 71 пациентов с ЮОСД, показатели коррелировали с активностью болезни, были выше при линейной ЮОСД. Эти сведения коррелируют в полученными нами данными. У взрослых пациентов ОСД отмечают увеличение АТК I-IV другие авторы [143, 144, 462]. На повышение АТК I – III ФН указывают при ССД у взрослых [90, 463].

Наши данные по выявлению АТ практически равными результатами многоцентровых исследований при ЮССД (Martini G. [2]) и при ЮОСД (Zulian F[3]) (Таблица 70, 71).

Нами не выявлено статистически значимых различий в уровнях АНФ, АТА и АЦА при ЮССДД и ЮССДЛ (Приложение Ж, Таблица Ж.2), что отмечено в литературе [464], вероятно вследствие малой выборкой нашего исследования.

АНФ, РФ, Кр Г оказались достоверно чаще повышены у больных с ПС (73% против 51%, 40% против 18%, 70% против 42%; p-value = 0,005, 0,002, 0,004 соответственно), что свидетельствует о выраженности процессов антителообразования у больных ЮОСД ПС.

Мы сравнили частоту выявления АТ в нашей группе ЮОСД с ПС с данными многоцентрового исследования Zulian F.[3], в котором проанализирован спектр АТ у пациентов ЮОСД со всеми внекожными проявлениями, поскольку подобных исследований при ЮОСД ПС нам не встретилось (Таблица 69). Процент позитивных пациентов был без статистически значимых различий по всем АТ.

Таблица 69 – Частота выявления антител у детей с внекожными проявлениями ЮОСД

Параметр	Абс число и % выявления антител в группе		
	Zulian F.[3] (N=168)	Осминина М.К. (N=125)	p
АНФ	81/157 (51,6)	70/125 (56)	0,528
РФ	28/115 (24,3)	35/ 125 (28.4)	0,624
АТА	3/75 (4,0)	10/125 (8,5)	0,297
АЦА	2/ 71 (2,8)	1/125 (0,5)	0,278
Анти ДНК	3/62 (4,8)	3/125 (2,5)	0,394

Отличительной особенностью настоящего исследования, является то, что данные получены у большого числа пациентов (213) по единым методикам и содержат большой спектр параметров. Подобные работы в литературе нам не встретились.

Выявление АТ и МФ при ЮОСД, а также статистически значимо более высокие значения у детей с линейными формами ЮОСД и с поражением суставов подтверждают высокую иммунологическую активность болезни и обоснованность применения системных, иммуноподавляющих препаратов в лечении.

Таблица 70 – Частота выявления аутоантител при ЮОСД по данным ряда авторов

[illegible]

Таблица 71 – Частота выявления аутоантител при ССД по данным ряда авторов

Показатель/ Исследование	% позитивных больных при ССД						
	АНФ	РФ	АТ ДНК	АЦА	АТА	РНП70	РНПsm
Martini G. N=153[2]	81	17	5,7	7,1	34	-	-
Rutkowska –Sak L.N=22 [450]	86,7	-	-	31,8	18,2	-	-
Jeong J.N=13[453]	100	0	0	0	53,8	18,2	-
Foeldvari I, N=88 [44]	78	-	-	9	31	-	-
Russo R N=23[451]	-	-	-	4	8	-	-
Sampaio-Barros PD N=31[468]	-	-	-	16	22,6	-	-
Bernstein R. N=7 [461]	96	-	-	-	34	-	-
Della Rossa A*, N=290 [469]	93,6	22,9	-	22,5	43,1		
Старовойтова М.Н.* , N=300 [95]	83,8			14,6	48	8,6	-
Осминина М.К. N=30	77	23	6	8	42	35	35

Примечание: *- данные взрослых пациентов.

Проведен поиск ассоциаций SNP генов участвующих в патогенезе ЮС *MMP1(rs1799750)*, *MMP9 (rs3918242)* , *NOS3(rs1799983)*, *MTHFR (rs1799983)*, и метаболизме МТХ *MTHFR (rs1801133)*, *SLC19A1 (rs1051266)*, *GGH (rs11545078)* у 217 больных с различными формами ЮС. У 63 больных оценена связь эффективности терапии МТХ с SNP генов участвующих в его метаболизме.

Установлена статистически значимая ассоциация SNP *MMP 9(rs3918242)* – аллеля СТ с ограниченной склеродермией, по сравнению с группой контроля. Этот же аллель СТ гена *MMP 9* показал тенденцию к различию в ассоциации ($p < 0,059$) у больных ОСДЛ по сравнению с другими формами болезни. Проверка значимости доминантной и рецессивной модели влияния аллеля Т гена *MMP9(rs3918242)* на развитие ЮОСД позволяют 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. Также, генотип СТ по полиморфному локусу (*rs3918242*) встречался чаще в группе ЮОСДЛЛ, чем в группе здоровых детей (37,5% против 18%, $p=0,059$).

Помимо этого, выявлено, что среди пациентов с ЮССД генотип GG гена *NOS3 (rs1799983)* GG встречался гораздо чаще (73,9%) по сравнению с группой здоровых детей (52,1%, $p=0,065$). Учитывая популяционные данные, можно предположить, что люди обладающие генотипом GG с генетической точки зрения предрасположены к развитию ЮССД. Исходя ограниченности выборки исследования, гипотеза нуждается в дополнительном подтверждении.

В работе на большой когорте европейцев с ССД [174] не получено связи SNP генов *MMP2*, *MMP9* и *MMP14* в предрасположенности к ССД, как и не найдено взаимосвязи SNP *MMP 9* и развитием ССД в работе Skarmotsou E. [175]. Эти данные косвенно подтверждают результаты нашей работы, о том, что SNP *MMP 9* ассоциировано с ОСД, а не ССД. Исследования у детей подобных нашему в литературе отсутствуют.

Заслуживает внимания, что выявленная нами ассоциация генотипа GG гена *NOS3* GG с развитием ЮССД, совпадает с данными литературы о связи этого

SNP с предрасположенностью к ССД, особенно с тяжестью сосудистых расстройств [180, 181, 182].

По данным нашего исследования не установлено связи эффективности лечения MTX с SNP генов участвующих в его метаболизме, вероятно в силу малой выборки. Многочисленными исследованиями выявлено что у больных с РА SNP гена *MTHFR* (*MTHF 677CC*) и *GGH* (*GGH 401TT*) ассоциированы с плохой переносимостью и сниженной эффективностью MTX [184, 185, 186], а *G80A* промоторной области гена *SLC19A1* может влиять на накопление MTX и эффект терапии [189, 190]. Необходимы дальнейшие исследования данных вопросов. Мы надеемся, что полученный нами датасет по SNP изученных генов у редкой популяции больных, будет использован использован для изучения проблемы с помощью датасетов из разных центров.

Поиск характеристик склеродермического процесса (КС, ИА, ИС, ИР, плотность очага, длительность болезни до лечения), влияющих на выбор БТСтарт при ЮОСДЛТК показал, режим БТ статистически значимо коррелирует только с ИР. Поражения кожи с ИР 2 и 3 увеличивает вероятность назначения режима БТ включающего ГКС - ГКС+MTX или ГКС +ПА.

Оценка сроков восстановления подвижности суставов на фоне БТСтарт. у 145 больных с ЮОСДТК и контрактурами, выявила, что восстановление подвижности суставов происходит в период с 6 по 12 месяц лечения, при этом к 24 месяцу лечения может быть достигнуто полное восстановление подвижности суставов. До 6 месяца лечения следует продолжать начатый режим БТСтарт, дожидаясь реализации действия препаратов, к 12 месяцу лечения при отсутствии частичного восстановления подвижности, следует решать вопрос об усилении (смене) режима терапии.

Установлено, что больных с ЮОСДЛТК с ИР2 и ИР3 рекомендуется назначать режим ГКС+MTX, который показал большую эффективность. Пациентов ЮОСДТК с ИР 1 с ИР1 можно лечить без применения ГКС, монотерапией MTX, получая такие же результаты как при лечении ГКС+MTX, но избегая осложнений ГКС терапии.

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

Лечение пациентов с ЮОСДОБ, торпидных к местной терапии рекомендуется проводить с применением МТХ, достижение хорошего эффекта возможно к 6-12 мес терапии, при этом основными критериями эффективности лечения являются уменьшение ИС и Пл. В случае непереносимости МТХ или невозможности его применения в силу иных причин, нужно использовать режим ПА, снижающий активность болезни позже- к 24-36 месяцу.

Для лечения пациентов с ЮОСДГ, рекомендуется использовать режим ГКС+ МТХ, критериями эффективности лечения являются уменьшение контрактур и КС. В случае непереносимости МТХ или невозможности использовать МТХ по иным причинам, режимом второй линии терапии является режим ГКС+ПА, который снижает активность процесса, но в более поздние сроки, к 36 месяцу.

Установлено, что группа ЮОСДЛЛ характеризуется высокой частотой поражения нервной системы и ПСГ, худшими результатами терапии БТСтарт по сравнению с ЮОСДЛТК. В литературе имеются многочисленные сведения о высокой частоте поражения НС в данной группе ЮОСД, структура изменений НС практически аналогична таковой по нашим данным [258, 259, 263, 271]. Исключение составляет описание трех инсультов в нашей группе [470, 471], у детей таких описаний нет. Существуют отдельные описания ОНМК у взрослых с гемисклеродермией лица [472, 473, 474, 475, 476], в одном случае у 40-летнего мужчины с сопутствующей аномалией сосудов головного мозга [474]. Анализ случаев ОНМК в группе больных ЮОСДЛ, позволяет предположить, что наличие врожденной МСГМ, в сочетании с ГТ, гипергомоцистеринемией, поражением сосудов мозга в рамках склеродермии явилось причиной инсультов в двух из наших наблюдений. На роль эндартериита сосудов головного мозга при

склеродермии и ГТ в развитии ОНМК указывают и другие авторы [477, 478, 479, 480, 481, 482].

ПСО глаза в форме иридоциклита и хориоретинита отмечено у 8 % больных, что совпадает с данными многоцентрового исследования - Zannin M. автор [265], в котором ПСГ составило 6.8%.

Наши данные свидетельствуют о рекомендации использовать режим БТСтарт ГКС+МТХ в лечении больных с ЮОСДЛЛ, с последующим решением вопроса о переключении на второй режим – ГИБП +МТХ\МФМ через 3- 6 месяцев терапии.

Лечение пациентов с ЮОСДС рекомендуется проводить с использованием режима ГКС+МТХ.

В литературе присутствует работа F.Zulian [353], подтверждающая возможности МТХ по сравнению с плацебо снижать активность ЮОСД. В работах последних лет [352, 354, 355, 361, 442, 483] подчеркивают необходимость применения системной терапии ИД при ЮОСД, называя в качестве препаратов первой линии МТХ, в том числе в комбинации с ГКС, на основании частоты использования режимов БТ по данным литературы. В работе 2012г [354] проведенной Альянсом детского артрита и ревматологических исследований (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) установлено, что при ЮОСД высокой и средней степени активности, без четкого разделения по клиническим формам болезни, 31% процент ревматологов будут лечить с применением только МТХ, 36%- с МТХ и внутривенное введение ГКС, 23%- ГКС через рот и МТХ, 10%- МФМ. Исследование проведено по базе из 464 пациентов с ЮОСД, участвовали 134 врача, проводился опрос о предпочтении в терапии. Хочется подчеркнуть, что пероральные лечебные дозы ГКС составили 1-2 мг\кг сутки. В работе есть упоминание, что линейные формы ЮОСД врачи предпочитают лечить комбинацией ГКС и МТХ. Аналогично, на основе метаанализа исследований по лечению ЮОСД, F.Zulian в 2019г [374] отмечает необходимость применения ГКС в дополнение к МТХ при линейной, пансклеротической и распространенной бляшечной ЮОСД в активной фазе болезни. E. Kunzler [484] также указывает на необходимость комбинированной

терапии ГКС и МТХ при линейной ЮОСД. Кроме этого, авторы отмечают эффективность МФМ и ГИБП в резистентных случаях [370, 371, 372, 485]. В работе 2021 [22], 50 детей с линейной ЮОСД получили лечение МТХ в течение 1 года, у 30% не было достигнуто снижения активности, еще у 16% позже развился рецидив. Эти данные косвенно свидетельствуют о недостаточной эффективности режима МТХ при линейной ЮОСД. Авторы указывают, что при сравнении с 17 пациентами с другими формами ЮОСД частота рецидивов была одинаковой. Клинических исследований по сравнению эффективности терапии при различных формах ЮОСД, проведенных на числе пациентов из одного центра в литературе нам не встретилось.

Средняя продолжительность режимов базисной терапии при ЮОСД в основной группе оказалась составила – 36 мес. Она была наибольшей при клинических вариантах болезни отличающихся большой площадью и тяжестью поражения. По данным зарубежных авторов [354, 442] рекомендуется использовать терапию МТХ не менее 2 лет, по данным Egeli [442] медиана продолжительность трапи составила 50 месяцев.

55,5% пациентов достигают безлекарственной ремиссии длительностью более 12 месяцев.

Нами впервые показана низкая эффективность режимов с применением ПА, по сравнению с режимами использующими МТХ, в литературе последних лет присутствуют сведения о редком применении ПА, без доказательств его низкой эффективности по сравнению с МТХ [354, 374].

С целью оценки степени тяжести пациента с ЮОСДЛТК и выбора БТСтарт предлагается использование ИР – простого и быстрого индекса для применения в клинической практике. Определение ИР не требует суммации многих показателей как в шкале LoSCAT, тем самым проще в практическом применении и позволяет выбрать вариант БТ: при ИР 2,3- ГКС+МТХ, при ИР1- МТХ. В иностранной литературе часто используется шкала LoSCAT [297, 298, 299, 484].

Отсутствие хорошего эффекта БТСтарт у 11.1% пациентов ЮОСД привело к смене терапии на другой режим, режим второй линии- что мы обозначили термином «переключение». Как было установлено,

Что переключение на режим МТХ+МФМ оказалось более эффективным у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей, включая гемитип, менее эффективным у пациентом ЮОСДЛЛ. По данным Zulian F. [374] недостаточная эффективность терапии МТХ у больных линейной склеродермией составила 16%, что коррелирует с нашими данными. Однако, за исключением работы Martini G. [486], в которой в отличие от наших данных, отсутствуют различия в эффективности лечения у 47 детей с ЮОСД получавших ГКС+МТХ и 22 , получавших ГКС+МФМ, исследований по сравнительной эффективности БТ нам не встретилось.

Установлено, что у пациентов с ЮОСДТК, ЮОСДГ и ЮОСДРБ в случае низкой эффективности режимов БТСтарт переключение на второй режим БТ целесообразно проводить в период с 6-12 месяца БТСтарт. Эффективность обоих режимов второй линии БТ(МТХ+МФМ и ГИБП +МТХ/МФМ) одинаковая. У пациентов ЮОСДЛЛ переключение рекомендуется проводить раньше, с 3-6 месяц БТСтарт и использовать режим ГИБП +МТХ/МФМ, как более эффективный. Подобных исследований и рекомендаций в доступной литературе нам не встретилось.

Рецидивы заболевания у больных ЮОСД на фоне лечения составили 11,6% от группы, наступали после 12 месяцев терапии. Средний срок развития рецидива составил 23 мес. Рецидивы после 12 месяцев лечения чаще возникали в группе режима БТ с ГКС, что может быть связано в отмене препарата в этот временной период. По данным G.Fadanelli [22] рецидивы возникали у 16% у больных линейной ЮОСД, получавших МТХ. В работе Egeli B. [442] у 29 % при всех формах ЮОСД отмечен рецидив на фоне системной терапии., средний срок его развития составил 20,4 месяца от начала лечения. В исследовании G.Martini среди детей с ЮОСД получавших ГКС+МТХ или ГКС+МФМ 45% и 23 % детей соответственно имели реактивацию болезни [486]. Таким образом, частота

рацидивов в нашей группе оказалась меньше, чем у зарубежных коллег, при совпадении среднего срока развития рецидива. Эти данные свидетельствуют как о разнородности исследованных групп пациентов по тяжести заболевания, так и о наличии «неответчиков» на терапию БТСтарт, а следовательно необходимости усиления лечения при недостаточной ее эффективности.

Проведенное сравнение видов терапии у больных ЮОСД основной и архивной групп, выявило значительные отличия. 89% больных архивной группы получали лечение без применения лекарственных средств обладающих иммунодепрессивным или разрушающим коллаген действием, что привело к прогрессированию болезни по показателям КС и ИС. Современная БТ проведенная у больных основной группы ЮОСД снизила активность болезни, что подтверждает необходимость и эффективность современной БТ.

Сопоставление клинических проявлений ЮОСД у пациентов архивной и основной групп выявило, что в архивной группе выявило, что в архивной группе чаще встречался акросклеротический вариант болезни; поражение сердца, ЛАГ. При этом в основной группе выявлено большее число пациентов с поражением ЖКТ, ИПЛ, сухим синдром, что мы объясняем улучшением инструментальных методов диагностики – ЭГДС, КТ органов грудной клетки, УЗИ слюнных желез, сиалографии [487], а не ростом истинной частоты висцеритов.

Нами проведено сравнение основных демографических, клинических, и иммунологических характеристик ССД в нашей группе со сведениями литературы, 5 исследованиями, из которых 1 было многоцентровое.

Таблица 72 – Пол, возраст дебюта и форма ЮОСД по данным разных авторов

Автор, число наблюдений	Пол девочки % от группы	ССД % от группы	Возраст дебюта средний, годы
Martini G (N=153)[2]#	72,5	90,8	8,1
Scalpino K *(N=110)[17]	83	37	10
Foeldvari I*(N=52)[44]	75	46	14
Rutowska-Sak L.*(N=22)[450]	68	54	6,8

Продолжение Таблицы 72

Sampaio-Barros P D(N=31)[468]	90	52	12,7
Léa Jacquel *(N=18) [454]	89	44	10
Осминина М.К. (N=40)	90	82,5	9
Примечание: #- многоцентровое исследование; *Включены пациенты с Оверлап синдромом.			

Во всех исследованиях преобладали девочки- 68-90% от группы, пациенты с ЮССД 37-90%, средний возраст также совпадал 6,8-12 лет. Некоторые авторы включали в группу ЮССД пациентов с Оверлап синдромом (ЮССДО), доля которых составляла 30%. В этих когортах ИПЛ отмечено сравнительно чаще- 55-70% случаев, по сравнению с группами без ЮССДО (29-37%). По данным литературы, у пациентов ЮССДО ИПЛ встречается чаще [454, 488, 489]. Также в группах без ЮССДО частота ССДД была выше, достигая 90%, по сравнению с группами с ССДО, где она была 37-50% (Таблица 73, Рисунок 139).

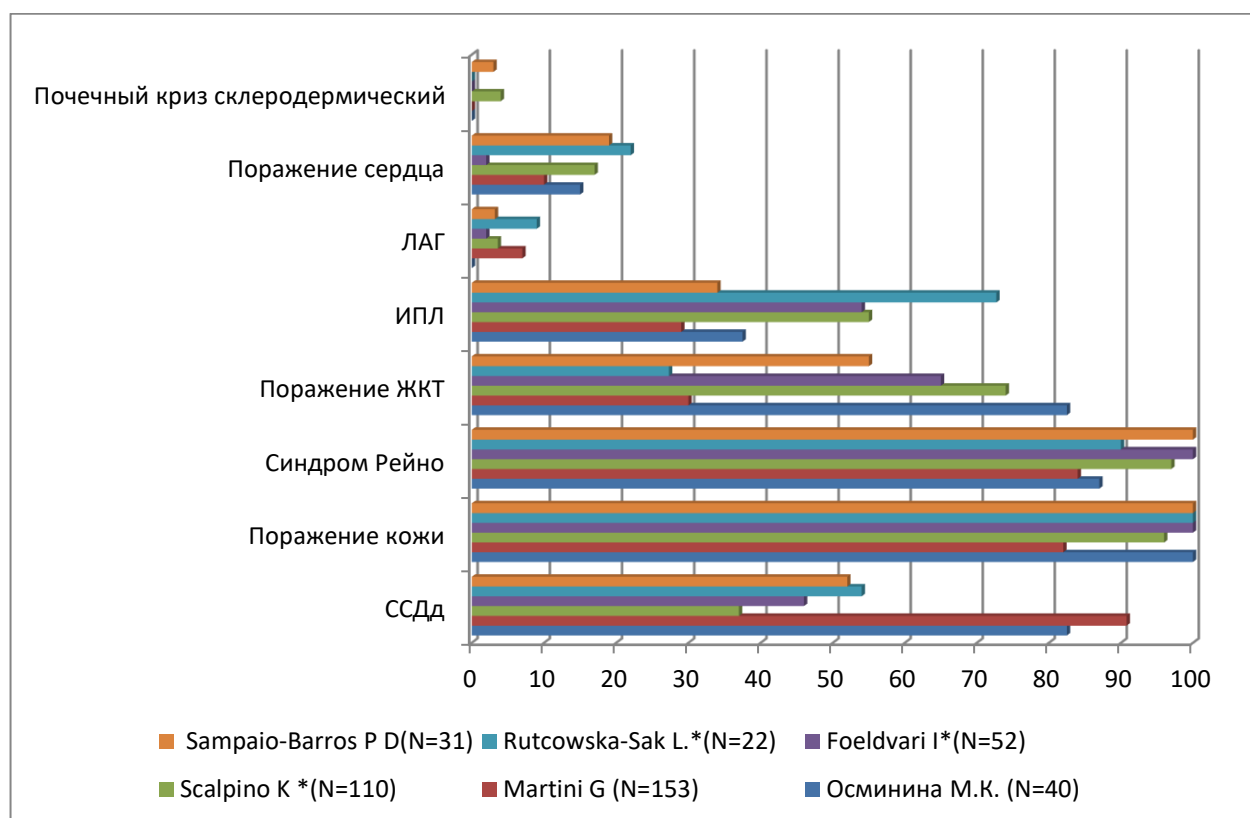


Рисунок 139 – Основные клинические проявления ССД по данным разных авторов

Частота клинических проявлений, висцеритов была сходной, за исключение самой высокой частоты поражения ЖКТ- 82% в нашем исследовании. По другим авторам она колебалась от 30-78% [2, 18, 44, 468, 490]. В работе Léa Jacquel [454] указана частота 78%, однако в расчет принимались в том числе жалобы, без инструментального подтверждения. Подобное различие обусловлено, по-видимому тем, что с ЭГДС входила в обязательный комплекс обследования для выявления поражения ЖКТ, и далее проводилось неоднократно в динамике. В исследовании Rutcowska-Sak L. [450], например, автор подчеркивает что ЭГДС проводилась не всем пациентам, а только при длительном течении болезни, поражение ЖКТ составило 27%. В других исследованиях из одного центра не детализирован процесс охвата пациентов ЭГДС, либо авторы указывали только частоту гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Некоторые авторы учитывали жалобы наряду с инструментальными данными [454, 490], результаты опросника [491]. В настоящее время в литературе обращают внимание на необходимость использования одновременно функциональных легочных тестов и лучевых методов диагностики висцеритов КТОГК, ПЭТ КТ [492, 493, 494, 495, 496]. Вместе с тем, в когортах пациентов с большой длительностью болезни до постановки диагноза [497] выявляется более высокая частота поражения легких, что объяснимо. В целом, клинические проявления, частота ССДД, возраст дебюта болезни наших пациентов больше схожи с данными многоцентрового исследования Martini G. [2], за исключением частоты поражения ЖКТ. Думается, что отсутствие больных ЮОСДО в данных исследованиях повлияло на схожесть результатов.

Профиль АТ при ЮОСД нами оценен в сравнении с другими авторами ранее, в подглаве 3.2.1. Результаты исследования профиля аутоантител и маркеров фиброза при ЮССД и ЮОСД ; приводим еще одно сравнение, с теми же авторами, что проведено по клинической картине. Данные во многом совпадают. За исключением работы Rutcowska-Sak L [450], в которой АЦА превалируют над частотой АТА. Возможно, различия обусловлены малым числом больных в группе и включением больных с ЮССДО.

Таблица 73 – Частота выявления Аутоантител у больных ЮССД по данным разных авторов

Антитела % позитивных от группы	АНФ	АТА	АЦА	РНП70	РФ
Martini G (N=153)[2]#	81	34	7,1	***	17
Scalpino K *(N=110)[17]	97	20	8	18	***
Foeldvari I*(N=52)[44]	23	33	2	15	***
Rutowska-Sak L.*(N=22)[450]	86,7	18,2	31,8	9	22
Sampaio-Barros P D(N=31)[468]	***	22	16	***	***
Léa Jacquel (N=18) [454]	100	47	12	19	***
Осминина М.К. (N=40)	81	31,4	8,5	4,0	18,6
Примечание: *** -параметр не определялся.					

Мы также провели анализ клинических проявлений в группах ССДД и ССДЛ нашего исследования с аналогичным многоцентровым исследованием 2019г [456], результаты суммированы в Таблице 73.

Таблица 74 – Сравнение клинических проявлений ЮССДД и ЮССДЛ по собственным данным и данным I.Foeldvari [456]

Показатель	ССДд (Осминина, N=33)	ССДд (Foeldvari, N=57)	p- value	ССДл (Осминина, N=7)	ССДл (Foeldvari, N=22)	p- value
Пол девочки	90%	66%	0.0082	42%	14%	0.0649
Диффузный тип ССД	82%	72%	0.2939	—	—	—
Кожный счет (средний)	40	18	—	25.9	9	—
Синдром Рейно	84%	91%	0.3562	100%	86%	0.3704
Дигитальные язвы	39%	60%	0.0536	71%	23%	0.0174

Продолжение Таблицы 74

<i>Контрактуры суставов</i>	100%	42%	<i><0.0001</i>	100%	55%	0.0209
<i>Поражение ЖКТ</i>	78.9%	38%	<i>0.0002</i>	85.7%	18%	0.0012
ИПЛ	36%	41%	0.6326	28%	22%	0.7181
ЛАГ	0%	7%	0.1585	0%	5%	0.5684
Поражение сердца	12%	3%	0.1577	28%	23%	0.7827
Почечный криз	0%	0%	—	0%	0%	—
<i>АНФ</i>	76%	24%	<i><0.0001</i>	72%	4%	<i><0.0001</i>
АТА	8%	29%	0.0205	3%	31%	0.0237
АСА	0%	3.4%	0.3075	3%	9%	0.5313
Примечание: курсивом выделены статистически значимые отличия.						

В обеих когортах преобладали девочки и диффузный тип ЮССД (90 и 66%;82 и 72% соответственно), ИПЛ при ЮССДд, у больных ЮССДд Ксч был выше. В нашей группе синдром Рейно и дигитальные язвы и поражение ЖКТ встречались чаще в группе ССДЛ, по сравнению с данными Foeldvari I. Сильно разнятся данные по профилю АТ, возможно из-за того, что в работу Foeldvari I включил 14 % пациентов ЮССДО, выделяя больных ЮССДО среди пациентов ЮССДд (n=6) и ЮССДЛ (n=5). При этом автор не указывает, согласно каким критериям данные субтипы выделены.

Сравнение характера ИД терапии в архивной и основной группе выявило, что лишь 38% архивной группы получали ГКС через рот в дозах от 0.3 до 1 мг\кг коротким курсом, комбинацию ГКС и ПА получали 8% архивной группы. Многие пациенты лечились только делагиллом или ПА, курсом до 3 месяцев, 5 больных получали только местную терапию. В основной группе все получали комбинированную терапию ГКС и ПА или ГКС в сочетании с МТХ, ЦФ,МФМ, зачастую проводились переключения с одного ИД на другой. На частое

использование ИД, более редкое ПА указывается в литературе [498, 499, 500]. По видимому, различия в терапии обусловили лекарственный патоморфоз ЮССД в сравниваемый период, что привело у пациентов архивной группы к высокому индексу тяжести ЮССД (22 балла против 10 баллов) и частому присоединению новых висцеритов (21% против 5%). Подобных сравнений в литературе нам не встретилось.

Анализ сравнительной эффективности стартовой БТ при ЮССД у больных основной группы, выявил снижение активности болезни на фоне обоих режимов лечения, с незначительным преимуществом режима ГКС+МТХ\МФМ/ПТ ЦФ, без статистической значимости различий. Исключение составляет ИПЛ и поражение суставов, при которых режим ГКС+МТХ\МФМ/ПТ ЦФ оказался статистически значимо эффективнее режима ГКС+ПА. Аналогичные сведения представлены в литературе последних лет [501, 502, 503].

У 27,55% ЮССД проводилось переключение на второй режим БТ ГКС+МФМ+РТ. Все переключения производились в группе, где стартовая БТ ГКС+ЦФ/МТХ/МФМ. Переключения проведены у больных с ИПЛ, индексом тяжести ЮССД более 15 баллов и наличием генетической тромбофилии. У всех 11 больных, переключение на режим ГКС+МФМ+РТ привело к положительному результату, в первую очередь главным в виде стабилизации или уменьшением проявлений ИПЛ (по данным КТОКГ) и снижении индекса тяжести ЮССД. При этом средний срок переключения на режим с ГИБП составил 24,5 мес и 36 мес от начала болезни. В литературе, также отмечается эффективность включения РТ в лечение больных ЮССД с ИПЛ [84, 334, 382, 388, 392, 504, 505]. По-видимому, в скором времени мы придем к более раннему переключению на режим с ГИБП, при неэффективности стартовой терапии. Сравнительно недавнее внедрение препаратов ГИБП в лечение СД, а также редкость ЮССД затрудняют определение оптимальных сроков переключения.

Мы сравнили частоту летальных исходов в основной группе ЮССД и с данными других авторов (Рисунок 140), в целом результаты оказались сходными. Исключение составляет работа Rutkowska-Sak L. [450] с процентом летальности

22,7 %, что объясняется длительным периодом наблюдения за пациентами, во взрослом возрасте. Известно, что летальность у взрослых с ССД, выше, чем у детей [506, 507, 508, 509]. В нашей группе 5- летняя выживаемость составила 100%, 10-летняя 71,4%. По данным регистра пациентов ЮССД Европейского Общества детских ревматологов [15], 5- летняя выживаемость составляет 98%, 10-летняя и 15-летняя- 87,4%, 20-летняя 82,5%. 10-летняя выживаемость в нашей группе оказалась ниже, что может быть обусловлена малой численностью группы.

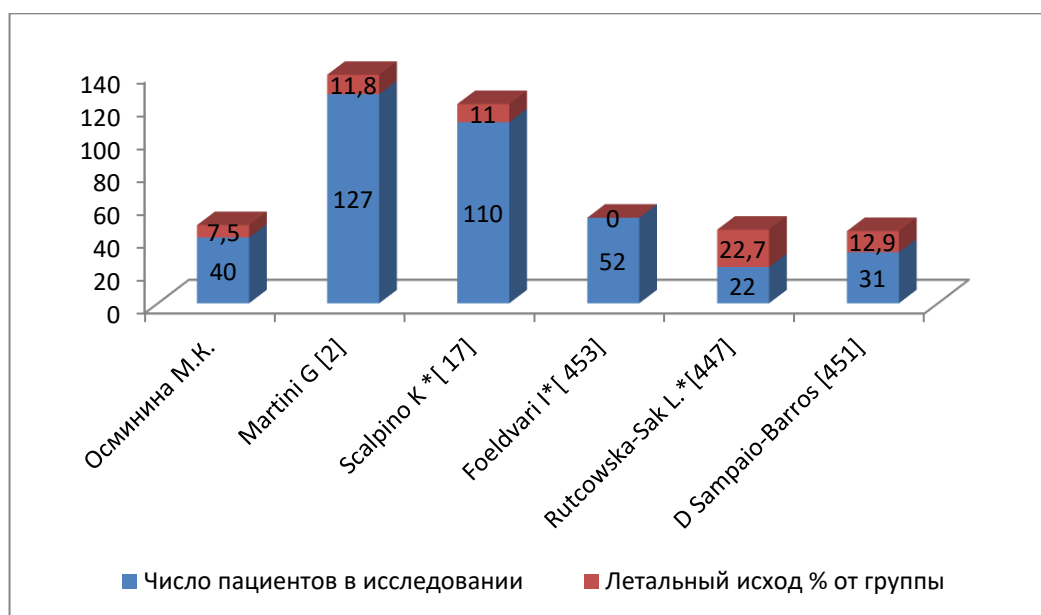


Рисунок 140 – Частота летальных исходов при ЮССД по данным разных авторов

Причинами смерти в нашей группе, как по данным литературы, явились тяжелые поражения сердца, легких с развитием функциональной недостаточности. При этом, в литературе последних лет ряд авторов указывают на значительное улучшение прогноза ССД, в том числе у взрослых, благодаря ранней диагностике и применению современного лечения [510, 511, 512, 513]. Дополнительно к традиционной базисной иммуноподавляющей терапии отмечают эффект от применения ингибиторов янус киназы [421, 425, 429, 514], CAR-T клеточной терапии [431] экстракорпоральной мембранной оксигенации [515], аутологичной трансплантации стволовых клеток [514], успешной пересадки сердца у больных ЮССД [517].

Переносимость базисной терапии отличалась по вариантам терапии, при режимах ГКС+МТХ, МТХ, МТХ+МФМ преобладали неприятные ощущения в виде тошноты, рвоты, цитолиз, гипербилирубинемия. В литературе также отмечают наиболее число нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [441, 442, 443], до 19.7% наблюдений [442]. В большинстве случаев назначением курсов симптоматической (ингибиторы протонной помпы и антациды) и дезоксиурсохолиевой кислоты удавалось избежать отмены препаратов БТ.

Режимы с ГИБП сопровождались лейко и нейтропенией, гипогаммаглобулиемией, что приводило к отмене препарата. Осложнения в виде пневмоцистной пневмонии отмечены у 2 больных, несмотря на превентивный прием Бисептола. Реактивации или возникновения активной туберкулезной инфекции у пациентов мы не наблюдали, в работе четко следовали рекомендациям по ее профилактике [438, 518].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильная (юношеская) склеродермия – термин, объединяющий две формы болезни: системную и ограниченную склеродермию с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Склеродермия – это хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и синдромом Рейно, в основе которого лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего эндартериита [1].

Ювенильная склеродермия – редкое заболевание. Первичная заболеваемость ювенильной системной склеродермией составляет 0,05 на 100 000 населения, а заболеваемость ювенильной ограниченной склеродермией - 3,4-9 случаев на 1 млн. детского населения в год [9, 10], ограниченные формы болезни у детей встречаются в 5–7 раз чаще системных [2, 3, 4]. 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) [11]. 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 [12]. 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. Ограниченная склеродермия имеет внекожные изменения в виде поражения суставов, мышц, костных структур, что приводит к инвалидизирующему поражению опорно-двигательного и зубочелюстного аппарата ребенка, лицевого скелета.

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

Диссертационная работа основана на анализе клинико-демографических данных 878 больных ювенильной склеродермией, наблюдавшихся в клинике детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н., проф. Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.). 656 детей (616 с ювенильной ограниченной склеродермией и 40 с ювенильной системной склеродермией) наблюдались в клинике детских болезней Сеченовского центра материнства и детства с период с 2004-2024 год, также были проанализированы истории болезни 209 детей из архива клиники, среди них 171 ребенок с ювенильной ограниченной склеродермией и 38 детей с ювенильной системной склеродермией. 213 больным с ювенильной склеродермией проведено определение аутоантител и маркеров фиброза (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). 289 пациентам (217) пациента с ЮС , и 72 пациента группы контроля) проведено определение полиморфизмов генов *MMP1(rs1799750)*, *MMP9(rs3918242)* , *NOS3(rs1799983)*, *MTHFR(rs1799983)*, *MTHFR(rs1801133)*, *SLC19A1(rs1051266)*, *GGH(rs11545078)*.

В исследование включено 865 пациентов ЮС, среди них 787 больных ЮОСД и 78 пациентов с ЮССД. Большинство пациентов составили девочки - 622 человека (76%). В группе ЮССД преобладание девочек было более заметным (соотношение полов мальчики/девочки 1:6,8), чем при ЮОСД (мальчики/девочки 1:3,0).

Средний возраст больных к моменту дебюта болезни при ЮОСД составил 7,5 года при ССД – 8,3 года.

При ЮОСД средний возраст пациентов к моменту дебюта заболевания был одинаковый в основной и архивной группах и составил 7,0 лет. Дебют линейной формы заболевания с локализацией на лице и по гемитипу происходил раньше (в возрасте 6,5 лет) по сравнению с бляшечными формами (в возрасте 9,5 лет). В группе с ЮОСД, как основной, так и архивной, преобладали линейные формы ЮОСД, составляя 65,5 % и 50,3% соответственно. Длительность болезни с момента появления клинических симптомов до постановки диагноза при ЮОСД составила в среднем 23 месяца, при ЮОСДЛЛ она была наибольшей. Установлено, что ЮОСДЛЛ чаще других форм поражает мальчиков.

В основной группе больных с ЮССД чаще, чем в архивной, встречался диффузный вариант болезни. ЮССД дебютировала раньше чем ЮССДЛ (соответственно, в возрасте 7,9 лет против 10,1 года), в подгруппе с ЮССД чаще встречались девочки, а длительность болезни с момента возникновения клинических симптомов до постановки диагноза была меньше, чем при ЮССДЛ.

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 ЮОДСДЛЛ – 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.

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

Исследованные АТ и МФ выявлены как при ЮССД, так и при ЮОСД. За исключением АТК IV типа абсолютные значения были выше при ЮССД. Более высокие значения АТК IV типа при ЮОСД отражают степень поражения кожи

при ЮОСД. РНП70, РНП sm, Анти ДНК, АНФ и Кр Г чаще выявлялись при ЮОСД, в то время как процент выявления РФ был одинаков в обеих группах. Установлено, что при формах ЮОСД с ПС чаще обнаруживаются АНФ, РФ, Кр Г, ГК. Данные о выявлении АТ и МФ при ЮОСД, особенно с ПС совпадают с немногочисленными данными литературы, и отражают активность аутоиммунных процессов при ЮОСД, что диктует обоснованность проведения БТ ИД.

Анализ ассоциаций *SNP* генов *MMP1*(rs1799750), *MMP9* (rs3918242) , *NOS3*(rs1799983), , *MTHFR* (rs1801133), *SLC19A1* (rs1051266), *GGH* (rs11545078) с клиническим вариантом болезни, проведенный у 217 больных ЮС, выявил достоверную ассоциацию *SNP MMP 9* (rs3918242) – аллеля *CT* с ограниченной склеродермией, по сравнению с группой контроля. Этот же аллель *CT* гена *MMP 9*(rs3918242) показал тенденцию к различию в ассоциации ($p < 0,059$) у больных ОСДЛ по сравнению с другими формами болезни. Не установлено ассоциации *SNP* генов участвующих в метаболизме МТХ с эффектом терапии МТХ.

Проведена оценка клинико-демографических параметров пациентов группы ЮОСДТК(N=181). Поиск характеристик склеродермического процесса (КС, ИА, ИС, ИР, плотность очага, длительность болезни до лечения) , влияющих на выбор БТСтарт выявил, что выбор режим БТ Старт статистически значимо коррелирует только с ИР. Наличие поражения кожи с ИР 2 и 3 увеличивает вероятность назначения режима БТ включающего ГКС : ГКС+МТХ или ГКС +ПА. Нами проведена оценка динамики восстановления подвижности суставов у 145 больных с ЮОСДЛТК , имевших контрактуры суставов ,на фоне БТСтарт. Установлено, что при использовании режимов БТСтарт восстановление подвижности суставов происходит в период с 6 по 12 месяц лечения, при этом к 24 месяцу лечения достигается полное восстановление подвижности суставов. Считаем практически важным выявленный паттерн, поскольку в случае отсутствия частичного восстановления подвижности суставов к 12 месяцу лечения, следует решать вопрос об усилении(смене) базисной терапии. В тоже время, до 6 месяца лечения следует продолжать начатый режим БТСтарт, давая возможность реализоваться действию препаратов.

Анализ сравнительной эффективности режимов БТСтарт у больных ЮОСДТК с ИР2 и ИР3 по отношению к восстановлению подвижности суставов и уменьшению ИР показал, что статистически значимую эффективность ГКС+МТХ по сравнению с другими режимами. Эффективность режима ГКС+ПА самая низкая среди трех режимов БТСтарт, поэтому ее применение не оправдано.

У пациентов ЮОСДТК с ИР 1 не получено различий в эффективности режимов ГКС+МТХ и МТХ. Таким образом, больных с ИР1 можно лечить без применения ГКС, монотерапией МТХ, получая такие же результаты как при лечении ГКС+МТХ, но избегая осложнений ГКС терапии.

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 как в шкале LoSCAT, тем самым проще в практическом применении и позволяет выбрать вариант БТ: при ИР2,3- ГКС+МТХ, а при ИР1- МТХ.

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДРБ (N=91). 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. 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, при этом достигнуть достоверного снижения активности болезни возможно к 12 месяцам терапии. Наиболее чувствительным критерием оценки эффективности является снижение КС.

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДОБ (N=76). Установлено, что режим МТХ имеет более быстрое и сильное положительное воздействие на кожный патологический процесс при ЮОСДОБ, чем режим ПА. Достигнуть значимого эффекта возможно к 6-12 мес терапии, при этом основными критериями эффективности лечения являются

уменьшение ИС и Пл. Режим ПА также способен эффективно воздействовать на кожный процесс, но в более поздние сроки, чем МТХ, а именно через 24 и 36 месяцев терапии. Таким, образом, в лечении пациентов с ЮОСДОБ, торпидных к местной терапии следует использовать режим МТХ. В случае непереносимости МТХ или невозможности его применения в силу иных причин, нужно использовать режим ПА, снижающий активность болезни позже- к 24-36 месяцу.

Проведена оценка клинико-демографических характеристик болезни у пациентов ЮОСДГ (N=96). Большинство больных получали режимы ГКС+ПА и ГКС+МТХ. Выявлено, что режим ГКС+МТХ имеет статистически значимую большую эффективность, чем режим ГКС+ПА. Лечебный эффект реализуется в сроки от 12 до 24 месяцев терапии при обоих режимах, кожный патологический процесс при ЮОСДОБ, чем режим ПА. Основными критериями эффективности лечения являются уменьшение контрактур и КС. Таким, образом, в лечении пациентов с ЮОСДГ, рекомендуется использовать режим ГКС+ МТХ. В случае непереносимости МТХ или невозможности использовать МТХ по иным причинам, режимом второй линии терапии является режим ГКС+ПА, который снижает активность процесса, но в более поздние сроки, к 36 месяцу.

Проведен анализ клинико-демографических характеристик у 125 пациентов группы ЮОСДЛЛ. Установлено, что группа характеризуется высокой частотой поражения нервной системы и ПСГ, худшими результатами терапии БТСтарт по сравнению с ЮОСДЛТК. В лечении больных с ЮОСДЛЛ следует применять режим БТСтарт ГКС+МТХ, с последующим решением вопроса о переключении на второй режим – ГИБП +МТХ\МФМ через 3- 6 месяцев терапии.

Выявлены клинические особенности группы ЮОСДС. Состоящей из 27 пациентов, а именно группа характеризуется высоким процентом поражения суставов, КС. Установлено, что режим БТСтарт ГКС+МТХ рекомендуется для лечения пациентов с данной формой болезни, поскольку он более эффективен в сроки от 12 месяцев терапии.

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.

Переключение на второй режим БТ у пациентов с низкой эффективностью БТ Старт проведено у 66 больных, преимущественно в группах ЮОСДЛЛ и ЮОСДТК. Выявлено, что переключение на режим МТХ+МФМ оказалось более эффективным у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей, включая гемитип, менее эффективным у пациентом ЮОСДЛЛ.

Установлено, что у пациентов с линейной склеродермией туловища и конечностей (включая гемитип) и 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, 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.

Рецидивы в группе ЮОСД на фоне лечения составили 11,6% от группы, средний срок развития рецидива – 23 мес. Рецидивы после 12 месяцев лечения чаще возникали в группе режима БТ с ГКС, что может быть связано в отмене препарата в этот временной период. Нами оценена частота и продолжительность безлекарственной ремиссии у пациентов, средняя продолжительность которой составила 20,87 мес (SD=14,31), а медиана (Q1–Q3) -12 (12–24) мес, 55% пациентов имеют безлекарственную ремиссию длительностью более 12 месяцев.

Сравнение лечения в основной (N=616) и архивной группах (N=171) пациентов с ЮОСД показало принципиальные отличия групп, интенсивный характер иммунодепрессивной терапии в основной группе. В архивной группе 89% больных получали лечение без применения лекарственных средств обладающих иммунодепрессивным или разрушающим коллаген действием. Значительные отличия в терапии привели к прогрессированию болезни у пациентов архивной группы, в отличие от больных основной группы, что подтверждает необходимость и эффективность современной БТ.

Сравнительный анализ оценка клинико-демографических характеристик пациентов ЮССД основной и архивной групп показал, что в обеих группах преобладали девочки, но возраст дебюта болезни и длительности болезни до постановки диагноза были меньше в архивной группе. Отличия клинической картины заключались в том, что среди архивной группы чаще, чем в основной встречался акросклеротический вариант болезни; поражение сердца, ЛАГ. При этом поражение ЖКТ, ИПЛ, сухой синдром встречалось чаще в основной группе, видимо за счет использования современных инструментальных методов диагностики – ЭГДС, КТ органов грудной клетки, УЗИ слюнных желез, сиалографии, 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.

Установлено, что только 38% архивной группы получали ГКС перорально в дозах от 0.3 до 1 мг\кг коротким курсом, многие пациенты лечились только делагиллом или ПА, курсом до 3 месяцев, 5 больных получали только местную терапию. Комбинацию ГКС и ПА получали 8% архивной группы. В основной группе все получали комбинированную терапию ГКС и ПА или ГКС в сочетании с МТХ, ЦФ, МФМ, зачастую проводились переключения с одного ИД на другой.

Проведено сравнение эффективности двух режимов стартовой БТ при ЮССД в основной группе больных - режима ГКС+ПА и режима ГКС+МТХ (ГКС+МФМ, ГКС+ПТ ЦФ). Оба режима стартовой БТ были эффективным, с незначительным преимуществом режима ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ. без статистической значимости, кроме ИПЛ и поражения суставов при котором режим ГКС+МТХ\МФМ\ПТ ЦФ оказался статистически значимо эффективнее. Из 40 больных ЮССД 11 пациентов (27,5%) переключались на второй режим БТ ГКС+ МФМ +РТ. У всех 11 больных, после переключения на второй режим БТ отмечена положительная динамика, главным образом она проявлялась стабилизацией или уменьшением проявлений ИПЛ (по данным КТОГК). Что нашло отражение в снижении индекса тяжести ЮССД.

Выживаемость оценена в группе из 40 человек, за которыми наблюдали на протяжении суммарного периода в 2 237 человеко-месяцев. За время наблюдения зарегистрировано 3 случая смерти. Продолжительность наблюдения варьировала от 24 до 130 месяцев, медианное время наблюдения составило 54 месяца. 5 летняя выживаемость больных ЮССД в основной группе составила 100%, 10 летняя выживаемость составила 71,4%.

Плохая переносимость режимов БТ отмечена у 57 больных (8,7%). Из них у 30 % – требовалась отмена препаратов. Нами не зафиксировано появления латентной туберкулезной инфекции или развития случаев активного туберкулезного процесса у пациентов на фоне БТ.

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), ($p\text{-value} < 0,001$). 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 - 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 - 2024 гг. 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 - 2024 гг. 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 месяцев лечения различными режимами стартовой БТ, поэтому у 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;

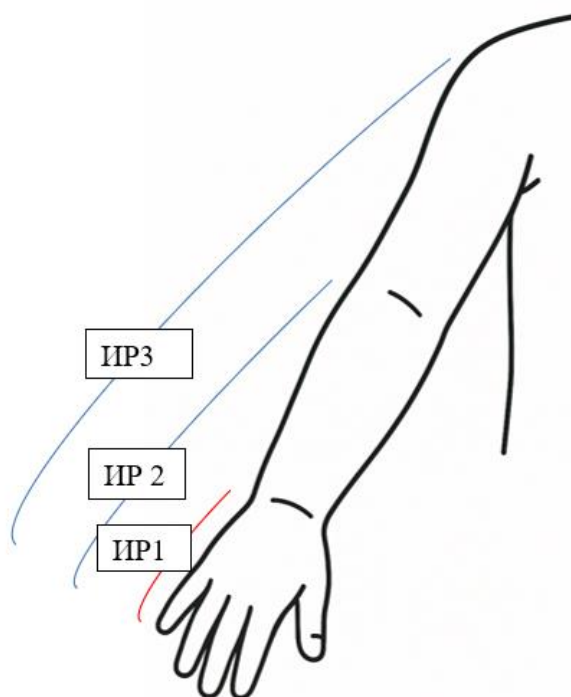


Рисунок 141 – Методика определения индекса распространенности поражения конечности

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 36 месяцев.

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 ЮССД 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 ЮССД 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 мофетиллом 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 повторяют через 6 месяцев длительность 1-2 года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – Абатацепт

анти-ДНК – Антитела к ДНК

АНФ – Антинуклеарный фактор

АРНКaТ – АнтиРНКполимеразные антитела

АТ – Антитела

АТА – Антитопоизомеразные антитела

АЦА – Антицентромерные антитела

БПС – Без поражения суставов

БТ – Базисная терапия

БТ Старт – Стартовая базисная терапия

ВКМ – Внеклеточный коллагеновый матрикс

ГАГ – Гликозамингликан

ГГГ – Гаммаглутаматгидролаза

ГИБП – Генно-инженерный биологический препарат

ГК – Гиалуроновая кислота

ГКС – Глюкокортикостероиды

ГТ – Генетическая тромбофилия

ДЛСО – Исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода

ЕЛР – Европейская лига против ревматизма

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ИА – Индекс активности

ИД – Иммунодепрессивная терапия

ИИ – Ишемический инсульт

ИЛ – Интерлейкин

ИПЛ – Интерстициальное поражение легких

ИР – Индекс распространенности

ИС – Индекс склероза

ИФ – Интерферон
ИФА – Иммуноферментный анализ
Кр Г – Криоглобулин
КГ – Кандидатные гены
КС – Кожный счет
КТ ОГК – Компьютерная томография органов грудной клетки
ЛАГ – Легочная артериальная гипертензия
МКБ – Международная классификация болезней
ММП – Матриксиные металлопротеиназы
МРТ – Магнитно-резонансная томография
МСГМ – Мальформация сосудов головного мозга
МТГФ – Метилентетрагидрофолат редуктаза
МТХ – Метотрексат
МФ – Маркеры фиброза
МФМ – Микофенолата мофетил
НД – Нинтеданиб
ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения
ОП – Однонуклеотидный полиморфизм
ОР – Овариальный резерв
ОСД – Ограниченная склеродермия
ПА – Пеницилламин
Пр – Преднизолон
ПС – Поражение суставов
ПСГ – Поражение сосудистой оболочки глаза
ПТ ЦФ – Пульс терапия циклофосфамидом
ПЭТ КТ – Позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РА – Ревматоидный артрит
РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование
РНП – Антитела к рибонуклеопротеиду
РТ – Ритуксимаб

РФ – Ревматоидный фактор

СД – Склеродермия

ССАТ – Склеродермоспецифические антитела

ССД – Системная склеродермия

ССДД – Системная склеродермия с диффузным поражением кожи

ССДЛ – Системная склеродермия с лимитированным поражением кожи

ТИА – Транзиторная ишемическая атака

ТГФ β – Трансформирующий фактор роста β

ТФ – Транспортёр фолатов

ТФР β – Трансформирующий фактор роста бета

ТЦ – Тоцилизумаб

ФБ – Фибробласты

ФН – Фибронектин

ФНО α – Фактор некроза опухоли альфа

ФРСТ – Фактор роста соединительной ткани

ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование ЭКГ

ЦК – Цитокины

ЦФ – Циклофосфамид

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮС – Ювенильная (юношеская) склеродермия

ЮОСД – Ювенильная ограниченная склеродермия

ЮССД – Ювенильная системная склеродермия

ЮССДД – Ювенильная системная склеродермия с диффузным поражением кожи

ЮССДЛ – Ювенильная системная склеродермия с лимитированным поражением кожи

ЮОСДЛЛ – Ювенильная ограниченная склеродермия с линейным поражением лица по гемитипу

ЮОСДГ – Ювенильная ограниченная склеродермия с поражением туловища по гемитипу

ЮОСДОБ – Ювенильная ограниченная склеродермия ограниченная бляшечная форма

ЮОСДРБ – Ювенильная ограниченная склеродермия распространенная бляшечная форма

ЮОСДС – Ювенильная ограниченная склеродермия смешанная форма

ЮОСДП – Ювенильная ограниченная склеродермия пансклеротическая форма

ЮОСДЛТК – Ювенильная ограниченная склеродермия линейная форма с поражением туловища и конечностей

ЮОСДЛГ – Ювенильная ограниченная склеродермия гемисклеродермия туловища

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭК – Эндотелиальные клетки

ЮРА – Ювенильный ревматоидный артрит

ЮС – Ювенильная склеродермия

ANOVA – Статистический метод для сравнения средних значений трёх и более групп, который помогает определить, являются ли различия между группами статистически значимыми или случайными

HLA – Человеческие лейкоцитарные антигены

MRSS – Модифицированный кожный счет по Роднану

SNP – Однонуклеотидный полиморфизм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия / Н.Г. Гусева; – Москва: Медицина, 1975. – 272 с.
2. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database / G. Martini, I. Foeldvari, R. Russo, R. Cuttica, A. Eberhard, A. Ravelli, T.J. Lehman, S.K. de Oliveira, G. Susic, G. Lyskina [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54 (12). – P. 3971-3978.
3. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study / F. Zulian, B.H. Athreya, R. Laxer [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – № 45(5). – P. 614-620. – Doi:10.1093/ rheumatology/kei251.
4. Ананьева, Л.П. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики / Л.П. Ананьева / *РМЖ.* – 2013. – № 6. – С. 322.
5. Сигидин, Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова; Москва: Медицина, 2004. – С. 341-487.
6. Уварова, Н.Н. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей: дисс. ... доктора мед. наук: 14.00.09; 14.00.39 / Уварова Нина Николаевна; Первый Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. – Москва, 1989.
7. Akbaş, A. A comparison of clinical, demographic and treatment characteristics of pediatric-onset and adult-onset patients diagnosed with localized scleroderma / A. Akbaş, F.Kılınç, Y. Hayran // *Dermatol Pract Concept.* – 2024. – № 14(1). – Art. e2024023. – Doi:10.5826/dpc.1401a23.
8. Волков, А.В. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни / А.В. Волков, М. Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева // *Терапевтический архив.* – 2004. – № 5. – С. 7-11.
9. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmstead County 1960-1993 / L. Peterson, A. Nelson, W. Su, T. Mason, W. O'Fallon, S. Gabriel // *J Rheumatol.* – 1997. – № 24. – P. 73-80.

10. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland / A. Herrick, H. Ennis, M. Bhushan, A. Silman, E. Baildam // *Arthritis Care Res.* – 2010. – № 62. – P. 213-218.
11. Севостьянов, В.К. Мониторинг детей с ревматическими заболеваниями и совершенствование оказания специализированной медицинской помощи : специальность 14.01.08. Педиатрия : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Севостьянов Владислав Константинович. – Москва, 2023. – 291 с.
12. Вопросы оказания специализированной ревматологической помощи детям в Центральном федеральном округе Российской Федерации / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, О.В. Баранова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2019. – № 14(3). – С. 90-96. – Doi:10.20953/1817-7646-2019-3-90-96].
13. Clinical characteristics and factors associated with disability and impaired quality of life in children with juvenile systemic sclerosis / B.E. Stevens, K.S. Torok, S.C. Li, N. Hershey, M. Curran, G.C. Higgins [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2018. – № 70. – P. 1806-1813. – Doi:10.1002/acr.23547.
14. Correction to: the incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink / J.G. Royle, P.C. Lanyon, M.J. Grainge [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2018. – № 37. – P. 2601. – Doi:10.1007/s10067-018-4219-7.
15. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis / G. Martini, F. Vittadello, O. Kasapçopur [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – № 48. – P. 119-122. – Doi:10.1093/rheumatology/ken388.
16. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease / K. Scalapino, T. Arkachaisri, M. Lucas [et al.] // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33(5). – P. 1004-1013.
17. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey / I. Foeldvari, M. Zhavania, N. Birdi, R.J. Cuttica [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – № 39(5). – P. 556-559. – Doi:10.1093/rheumatology/39.5.556.

18. Осминина, М.К. Ювенильная склеродермия // Руководство по детской ревматологии / под редакцией Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной / М.К. Осминина; – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 394-431. – ISBN 978–5–9704–1588–7.
19. Best clinical practice in the treatment of juvenile systemic sclerosis: expert panel guidance - the result of the International Hamburg Consensus Meeting December 2022 / I. Foeldvari, K.S. Torok, J. Antón, M. Blakley [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. – 2024. – № 20(4). – P. 387-404. – Doi:10.1080/1744666X.2023.2298354.
20. Лечение ювенильной склеродермии – актуальное состояние проблемы / М.К. Осминина Н.С. Подчерняева, Н.К. Зискина., Л.Г. Хачатрян., О.В. Шпитонкова, М.Д. Великорецкая // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – № 19(3). – С. 93-102. – Doi:10.20953/1817-7646-2024-3-93-102.
21. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis / I. Foeldvari, R. Culpo, F. Sperotto, J. Anton [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. – № 60(4). – P. 1651-1658. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa584.
22. Methotrexate in linear scleroderma: long-term efficacy in fifty children from a single pediatric rheumatology center / G. Fadanelli, A. Agazzi, F. Vittadello [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2021. – № 73(9). – P. 1259-1263.
23. New challenging systemic therapies for juvenile scleroderma: a comprehensive review / C. Sasseti, C. Borrelli, M. Mazuy, C. Guerriero, D. Rigante [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2025. – № 18(5). – P. 643. – Doi:10.3390/ph18050643.
24. Никитина, М.Н. Ограниченная склеродермия у детей. Вопросы клиники, патогенеза и лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.11 / Никитина Маргарита Никитична ; Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт. – Москва, 1980. – 37 с.
25. Власова, Т.М. Особенности ограниченной склеродермии у детей и возможная связь ее с системной склеродермией автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Власова Татьяна Михайловна ; Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. – Москва, 1984. – 26 с.

26. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни / О.Л. Иванов; – Москва : Шико, 2006. –477 с. – ISBN 5-900758-23-0, 5-900758-33-8.
27. Довжанский, С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии / С.И. Довжанский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 4. – С. 26-29.
28. Полотебнов, А.Г. Введение в курс дерматологии / А.Г. Полотебнов; – Санкт-Петербург: тип. Штаба отд. корп. жанд., 1896. – 35 с.
29. Струков, А.И. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней / А.И. Струков, А.Г. Бегларян; – Москва : МЕДГИЗ, 1963. – С. 217-246.
30. Тареев, Е.М. Коллагенозы / Е.М. Тареев; – Москва ; Медицина, 1965. – С. 162 - 267.
31. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы / Н.Г. Гусева; – Москва ; Медицина, 1993. – 267 с.
32. Эпидемиология диффузных заболеваний соединительной ткани у детей в Москве / В.К. Севостьянов, Е.П. Какорина, Ю.Ю. Разумов [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2022. – № 1-2. – С. 53-58. – Doi:10.26347/1607-2502202201-02053-058.
33. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным московского регистра детей с ревматическими заболеваниями / В.К. Севостьянов, П.С. Лотоцкая, С.Л. Балашов, М.К. Осминина [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2022. – № 5-6. – С. 49-58. – Doi:10.26347/1607-2502202205- 06049-058.
34. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis / M. Bairkdar, M. Rossides, H. Westerlind [et al.] // Rheumatology. – 2021. № 60. – P. 3121-3133. – Doi:10.1093/ rheumatology/keab190.
35. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017-2018 годы (статистические материалы). – Москва ; ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2019. – 208 с.

36. Gender differences in juvenile systemic sclerosis patients: Results from the international juvenile scleroderma inception cohort / I. Foeldvari, J. Klotzsche, O. Kasapcopur [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2023. – № 8(2). – P. 120-130. – Doi:10.1177/23971983221143244.
37. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis / P.J. Nietert, H.C. Mitchell, M.B. Bolster [et al.] // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 263-268.
38. Racial Differences between blacks and whites with systemic sclerosis / R.M. Silver, G. Bogatkevich, E. Tourkina [et al.] // *Curr Opin Rheumatol.* – 2012. – № 24(6). – P. 642-648. – doi:10.1097/BOR.0b013e328356d9dc.
39. Ng, S.A. Systemic sclerosis in Asians: Are there racial differences? / S.A. Ng, A.H.L. Low // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2022. – № 7(2). – P. 98-109. – Doi:10.1177/23971983221074749.
40. Jaeger, V.K. Racial differences in systemic sclerosis disease presentation: a European Scleroderma Trials and Research group study / V.K. Jaeger, M. Tikly, D. Xu // *Rheumatology (Oxford).* – 2020. – № 59(7). – P. 1684-1694. – Doi:10.1093/rheumatology/kez486.
41. Systemic sclerosis sine scleroderma is more aggressive in children than in adults / F. Tirelli, E. Zanatta, B. Moccaldi [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2024. – № 63(SI2). – P. SI215-SI218. – Doi:10.1093/rheumatology/keae304.
42. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry / E.Y. Wu, S.C. Li, K.S. Torok [et al.] // *ACR Open Rheumatol.* – 2019. – № 1 (2). – P. 119-124. – Doi:10.1002/acr2.1019.
43. Influence of childhood scleroderma on physical function and quality of life / E.M. Baildam, H. Ennis, H.E. Foster, L. Shaw, A.S. Chieng, J. Kelly [et al.] // *J Rheumatol.* – 2011. – № 38. – P. 167-173. – Doi:10.3899/jrheum.100447.
44. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort / I. Foeldvari, S.I. Nihtyanova, A. Wierk [et al.] // *J Rheumatol.* – 2010. – № 37. – P. 2422-2426. – Doi:10.3899/jrheum.100001.

45. Thomas, K.N. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart / K. N. Thomas, A. Aggarwal // Clin Rheumatol. – 2023. – № 42(10). – P. 2703-2715. – Doi:10.1007/s10067-023-06621-9.
46. Jindal, A. Clinical profile, long-term follow-up and outcome of juvenile systemic scleroderma: 25 years of clinical experience from North-West India / A. Jindal, P. Patra, S. Guleria // Clin Exp Rheumatol. – 2021. – № 39 Suppl 131(4). – P. 149-156. – Doi:10.55563/clinexprheumatol/7ubxxi.
47. Comorbidity burden on mortality in patients with systemic sclerosis / T. Fauthoux, D. Brisou, E. Lazaro [et al.] // RMD Open. – 2024. – № 10(4). – Art. e004637. – Doi:10.1136/rmdopen-2024-004637.
48. Голоева, Р.Г. Овариальный резерв при системной склеродермии / Р.Г. Голоева, Л.П. Ананьева, З.С. Алекберова // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – № 3. – Doi:10.47360/1995-4484-2023-349-355.
49. Balbir-Gurman, A. Favourable outcome of planned pregnancies in systemic sclerosis patients during stable disease / A. Balbir-Gurman, K. Toledano // Scand J Rheumatol. – 2022. – № 51(6). – P. 513-519. – Doi:10.1080/03009742.2021.1964178.
50. Saxton-Daniels, S. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea / S. Saxton-Daniels, H.T. Jacobe // Arch Dermatol. – 2010. – № 146(9). – P. 1044-1045.
51. A28: description of the juvenile localized scleroderma subgroup of the CARRA registry / E.Y. Wu, S.C. Li, K.S. Torok [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – № 66. – № S43- S44.
52. Ardalan, K. Predictors of longitudinal quality of life in juvenile localized scleroderma / K. Ardalan, C. Zigler, K. Torok // Arthritis Care Res. – 2017. – № 69. – P. 1082-1087.
53. Li, S.C. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis / S.C. Li // Pediatr Clin N Am. – 2018. – № 65. – P. 757-781. – Doi:10.1016/j.pcl.2018.04.002.
54. Marangoni, R.G. Animal models of scleroderma: recent progress / R.G. Marangoni, J. Varga, W.G. Tourtellotte // Curr Opin Rheumatol. – 2016. – № 28(6). – № 561-570. – Doi:10.1097/BOR.0000000000000331.

55. Doskaliuk, B. Borrelia burgdorferi and autoimmune mechanisms: implications for mimicry, misdiagnosis, and mismanagement in Lyme disease and autoimmune disorders / B. Doskaliuk, O. Zimba // Rheumatol Int. – 2024. – № 44(11). – P. 2265-2271. – Doi:10.1007/s00296-024-05580-x.
56. Farina, A. Fresh insights into disease etiology and the role of microbial pathogens / A. Farina, G.A. Farina // Curr Rheumatol Rep. – 2016. – № 18(1). – P. 1. – Doi:10.1007/s11926-015-0552-x.
57. Parvovirus B19 activates in vitro normal human dermal fibroblasts: a possible implication in skin fibrosis and systemic sclerosis / R. Arvia, F. Margheri, M.A. Stincarelli [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2020. – № 59(11). – P. 3526-3532. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa230.
58. Effect of the functional vp1 unique region of human parvovirus b19 in causing skin fibrosis of systemic sclerosis / D.Y. Chen, C.C. Tzang, C.M. Liu [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – № 24(20). – Art. 15294. – Doi:10.3390/ijms242015294.
59. Role of viral infections in the etiopathogenesis of systemic sclerosis / G. Moroncini, S. Mori, C. Tonnini [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2013. – № 31(2 Suppl 76). – P. 3-7.
60. Toward understanding of environmental risk factors in systemic sclerosis / L. Ouchene, A. Muntyanu, J. Lavoué [et al.] // J Cutan Med Surg. – 2021. – № 25(2). – P. 188-204. – Doi:10.1177/1203475420957950.
61. Similarities between COVID-19 and systemic sclerosis early vasculopathy: A "viral" challenge for future research in scleroderma / M. Matucci-Cerinic, M. Hughes, G. Taliani [et al.] // Autoimmun Rev. – 2021. – № 20(10). – Art. 102899. – Doi:10.1016/j.autrev.2021.102899.
62. Гусева, Н.Г. Склеродермическая группа болезней / Н.Г. Гусева // – Терапевтический архив. – 1988. – № 8. – С. 20-23.
63. Pettit, K. A case of minocycline-induced linear morphea reactivation / K. Pettit, J. Mosser-Goldfarb // J Clin Aesthet Dermatol. – 2021. – № 14(2). – P. 44-45.
64. Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis / C. Ferri, M.C.

- Arcangeletti, E. Caselli [et al.] // J. Autoimmun. – 2021. – № 124. – Art. 102727. – Doi:10.1016/j.jaut.2021.102727.
65. Jablonska, S. Familial occurrence of scleroderma / S. Jablonska // Eur Acad Dermatol Venereol. – 2001. – № 15(1). – P. 9-10. – Doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00166.x.
66. New insights into the genetics and epigenetics of systemic sclerosis / C. Angiolilli, W. Marut, M. van der Kroef [et al.] // Nat Rev Rheumatol. – 2018. – № 14. – P. 657-673. – Doi: 10.1038/s41584-018-0099-0.
67. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts / F.C. Arnett, M. Cho, S. Chatterjee, M.B. Aguilar, J.D. Reveille, M.D. Mayes // Arthritis Rheum. – 2001. – № 44. – P. 1359-1362. – Doi:10.1002/15290131(200106)44:6<1359::AIDART228>3.0.CO. – 2-S.
68. Feghali-Bostwick, C. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies / C. Feghali-Bostwick, T.A. Jr. Medsger, T.M. Wright // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 1956-1963. – Doi:10.1002/art.11173.
69. X chromosome gene methylation in peripheral lymphocytes from monozygotic twins discordant for scleroderma / C. Selmi, C.A. Feghali-Bostwick, A. Lleo [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2012. – № 169. – P. 253-262. – Doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04621.x.
70. Monozygotic twins clinically discordant for scleroderma show concordance for fibroblast gene expression profiles / F.K. Tan, M. Xiong, F.C. Arnett, C.A. Feghali-Bostwick // Arthritis Rheum. – 2005. – № 52. – P. 3305-3314. – Doi:10.1002/ art.21355.
71. Harley, J.B. Oklahoma Choctaw and systemic sclerosis: the founder effect and genetic susceptibility / J.B. Harley, B.R. Neas // Arthritis Rheum. – 1998. – № 41(10). – P. 1725-1728. – Doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1725::AID-ART4>3.0.CO –2-N.
72. HLA and autoantibodies define scleroderma subtypes and risk in African and European Americans and suggest a role for molecular mimicry / P. Gourh, S. Safran, T. Alexander [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2020. – № 117(1). – P. 552-562. – Doi:10.1073/pnas.1906593116.

73. Association of the HLA-DRB1 with scleroderma in Chinese population / D. He, J. Wang, L. Yi [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9(9). – P. e106939. – Doi:10.1371/journal.pone.0106939.
74. Association of HLA-DRB1*15:02:01, DQB1*05:01:24 and DPB1*13:01:01 in Thai patients with systemic sclerosis / W. Louthrenoo, N. Kasitanon, A. Wongthanee [et al.] // HLA. – 2022. – № 100(6). – P. 563-581. – Doi:10.1111/tan.14793.
75. Brief report: HLA-DRB1, DQA1, and DQB1 in juvenile-onset systemic sclerosis. / A.M. Stevens, S.B. Kanaan, K.S. Torok [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – № 68. – P. 2772-2777. – Doi:10.1002/art.39765.
76. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap / L.R. Wedderburn, N.J. McHugh, H. Chinoy, R.G. Cooper [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2007. – № 46. – P. 1786-1791. – Doi:10.1093/rheumatology/kem265.
77. Association of the HLA-DRB1 with scleroderma in Chinese population / D. He, J. Wang, L. Yi, X. Guo [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – № 9. – Art. e106939. – Doi: 10.1371/journal.pone.010693.
78. Analysis of class II human leucocyte antigens in Italian and Spanish systemic sclerosis / L. Beretta, B. Rueda, M. Marchini [et al.] // Rheumatology. – 2012. – № 51. – P. 52-59. – Doi:10.1093/rheumatology/ker335.
79. Nelson, J.L. The otherness of self: microchimerism in health and disease / J.L. Nelson // Trends Immunol. – 2012. – № 33. – P. 421-427. – Doi:10.1016/j.it.2012.03.002.
80. Kurteva, E. Systemic sclerosis in mother and daughter with susceptible HLA haplotype and anti-topoisomerase I autoantibodies / E. Kurteva, V. Boyadzhieva, N. Stoilov // Rheumatol In. – 2020. – № 40(6). – P. 1001-1009. – Doi:10.1007/s00296-020-04516-5.
81. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort / H. Jacobe, C. Ahn, F.C. Arnett, J.D. Reveille // Arthritis Rheumatol. – 2014. – № 66. – P. 3170-3177. – Doi:10.1002/art.38814.

82. Khan Mohammad Beigi, P. The immunogenetics of morphea and lichen sclerosis / P. Khan Mohammad Beigi // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – Vol. 1367. – P. 155-172. – Doi:10.1007/978-3-030-92616-8_7.
83. Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management / Y. Allanore, J. Varga, M. Kuwana [et al.] ; Springer International Publishing, 2024. – Doi:10.1007/978-3-031-40658-4. – ISBNs 978-3-03-140657-7.
84. An international perspective on the future of systemic sclerosis research / D.J. Abraham, C.M. Black, C.P. Denton [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* – 2025. – № 21(3). – P. 174-187. – Doi:10.1038/s41584-024-01217-2.
85. Насонов, Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии / Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* – 2023. – № 61(4). – С. 397-420. – Doi:10.47360/1995-4484-2023-397-420.
86. Identifying the signature immune phenotypes present in pediatric localized scleroderma / E. Mirizio, A. Marathi, N. Hershey, C. Ross, K. Schollaert, C. Salgado [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2019. – № 139 (3). – P. 715-718.
87. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma / K.S. Torok, S.C. Li, H.M. Jacobe [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 908. – Doi:10.3389/fimmu.2019.00908.
88. Immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis / A. Stevens, K.S. Torok, S.C. Li, S.F. Taber [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 1352 – Doi:10.3389/fimmu.2019.01352.
89. Rosendahl, A.H. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma) / A.H. Rosendahl, K. Schönborn, T. Krieg // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2022. – № 38(3). – P. 187-195. – Doi:10.1002/kjm2.12505.
90. Ларькина, Л.В. Особенности клинического течения и обмена коллагена у детей и подростков, больных ювенильной склеродермией : дис. ...канд. мед.наук : 14.00.09 / Ларькина Лина Викторовна ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2005. – 126 с.
91. Трофименко, А.С. Клинико-иммунологическое значение определения антител к I, II, III типам коллагена и эластину при системной склеродермии / А.С.

Трофименко, О.И. Емельянова, О.А. Русанова // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2023. – № 20(2). – С. 140-146. – Doi:10.29235/1814-6023-2023-20-2-140-146.

92. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57(5). – С. 539-544. – Doi:10.14412/1995-4484-2019-539-544.

93. Combinations of scleroderma hallmark autoantibodies associate with distinct clinical phenotypes / K.E.N. Clark, C. Campochiaro, L.V. Host [et al.] // Sci Rep. – 2022. – № 12(1). – Art. 11212. – Doi:10.1038/s41598-022-15062-4.

94. Truchetet, M.E. Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis / M.E. Truchetet, N.C. Brembilla, C. Chizzolini // Clin Rev Allergy Immunol. – 2023. – № 64(3). – P. 262-283. – Doi:10.1007/s12016-021-08889-8.

95. Профиль аутоантител при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Конева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54(4). – С. 418-423. – Doi:10.14412/1995-4484-2016-418-423.

96. Immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies induce a profibrotic and proinflammatory phenotype in skin fibroblasts / E. Raschi, C.B. Chighizola, L. Cesana [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2018. – № 20(1). – P. 187. – Doi:10.1186/s13075-018-1689-6.

97. Raschi, E. Scleroderma-specific autoantibodies embedded in immune complexes mediate endothelial damage: an early event in the pathogenesis of systemic sclerosis / E. Raschi, D. Privitera, C. Bodio // Adv Rheumatol. – 2020. – № 22(1). – P. 265. – Doi:10.1186/s13075-020-02360-3.

98. Hernández-Bustos, A. Biomarkers in skin autoimmunity-An update on localised scleroderma / A. Hernández-Bustos, B. Bolos, K. Astakhova // Skin Health Dis. – 2024. – № 4(2). – Art. e335. – Doi:10.1002/ski2.335.

99. Varga, J. Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal

- human dermal fibroblasts / J. Varga, J. Rosenbloom, S.A. Jimenez // *Biochem J.* – 1987. – № 247(3). – P. 597-604. – Doi:10.1042/bj2470597.
100. Current trends in vascular biomarkers for systemic sclerosis: a narrative review / B.S. Fioretto, I. Rosa, M. Matucci-Cerinic [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24(4). – Art. 4097. – Doi:10.3390/ijms24044097.
101. Bosello, S.L. More to B: the growing evidence to inform targeting B cells in scleroderma / S.L. Bosello, E.M. Vital, F. Del Galdo // *Rheumatology (Oxford).* – 2023. – № 62(5). – P. 1730-1732. – Doi:10.1093/rheumatology/keac677.
102. Involvement of B cells in the development of systemic sclerosis / A. Yoshizaki, T. Fukasawa, S. Ebata, A. Yoshizaki-Ogawa, S. Sato // *Front Immunol.* – 2022. – № 13. – Art. 938785. – Doi:10.3389/fimmu.2022.938785.
103. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma / H. Ihn, S. Sato, M. Fujimoto, K. Kikuchi, K. Takehara // *Arch Dermatol Res.* – 1995. – № 287(2). – P. 193-197. – Doi:10.1007/BF01262331.
104. Circulating levels of soluble CD30 are increased in patients with localized scleroderma and correlated with serological and clinical features of the disease / H. Ihn, N. Yazawa, M. Kubo, K. Yamane, S. Sato, M. Fujimoto [et al.] // *J Rheumatol.* – 2000. – № 27. – P. 698-702. – URL: <https://europepmc.org/article/med/10743811> Accessed.
105. Expression of CD1a and CD86 on scleroderma Langerhans cells / Y. Inoue, S. Wakasugi, T. Makino, H. Ihn // *Eur J Dermatol.* – 2008. – № 18. – P. 50-54. – Doi:10.1684/EJD.2008.0310 35.
106. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma / T. Nagaoka, S. Sato, M. Hasegawa, H. Ihn, K. Takehara // *J Rheumatol.* – 2000. – № 27(8). – P. 1917-1921.
107. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma / M. Hasegawa, S. Sato, T. Nagaoka, M. Fujimoto, K. Takehara // *Dermatology.* – 2003. – № 207(2). – P. 141-147. – Doi:10.1159/000071783.
108. Increased serum levels of TGFbeta1 in children with localized scleroderma / Y. Uziel, B.M. Feldman, B.R. Krafchik, R.M. Laxer, R.S. Yeung // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2007. – № 5. – P. 22. – Doi:10.1186/1546-0096-5-22.

109. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma / H. Ihn, S. Sato, M. Fujimoto, K. Kikuchi, K. Takehara // Arch Dermatol Res. – 1995. – № 287(2). – P. 193-197. – Doi:10.1007/BF01262331.
110. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization / V.M. Kahari, M. Sandberg, H. Kalimo, T. Vuorio [et al.] // J Invest Dermatol. – 1988. – № 90(5). – P. 664-670. – Doi: 0.1111/1523-1747.ep12560826.
111. DNA methylation patterns in juvenile systemic sclerosis and localized scleroderma / P. Coit, K.L. Schollaert, E.M. Mirizio, K.S. Torok // Clin Immunol. – 2021. – № 228. – Art. 108756. – Doi:10.1016/j.clim.2021.108756.
112. Corrado, A. The Th1 chemokine IP-10 in Systemic sclerosis / A. Corrado // Clin Ter. – 2014. – № 165(6). – P. e436-441. – Doi:10.7417/CT.2014.1789.
113. Unique and shared transcriptomic signatures underlying localized scleroderma pathogenesis identified using interpretable machine learning / A.B. Rosen, A. Sanyal, T. Hutchins, G. Werner // JCI Insight. – 2025. – № 10(7). – Art. e185758. – Doi: 10.1172/jci.insight.185758.
114. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis / E. Patnaik, M. Lyons, K. Tran [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – № 24(18). – P. 14385. – Doi:10.3390/ijms241814385.
115. Odell, I.D. Genetic and molecular drivers of scleroderma pathogenesis / I.D. Odell // Clin Dermatol. – 2025. – № 43(2). – P. 153-159. – Doi:10.1016/j.clindermatol.2024.12.007.
116. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis / M. Manetti, E. Romano, I. Rosa [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76(5). – P. 924-934. – Doi:10.1136/annrheumdis-2016-210229.
117. New insights into the mechanism of fibroblast to myofibroblast transformation and associated pathologies / M.A. Watsky, K.T. Weber, Y. Sun [et al.] // Int Rev Cell Mol Biol. – 2010. – № 282. – P. 165-192.
118. Al-Omary Obadeh, M. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma / M. Al-Omary Obadeh, S. Bondar // Georgian med news. – 2021. – № 319. – P. 102-108.

119. Single-Cell Transcriptome analysis identifies subclusters with inflammatory fibroblast responses in localized scleroderma / G. Werner, A. Sanyal, E. Mirizio [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24(12). – P. 9796. – Doi:10.3390/ijms24129796.
120. PPAR γ downregulation by TGF β in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis / J. Wei, A.K. Ghosh, J.L. Sargent [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – № 5(11). – Art. e13778.
121. Gilbane, A.J. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells/ A.J. Gilbane, C.P. Denton, A.M. Holmes // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – № 15(3). – P. 215. – Doi:10.1186/ar4230.
122. TLR8 aggravates skin inflammation and fibrosis by activating skin fibroblasts in systemic sclerosis / X. Kong, S. Jiang, Q. He [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2024. – № 63(6). – P. 1710-1719. – Doi:10.1093/rheumatology/kead456.
123. Chitturi, P. The role of positional information in determining dermal fibroblast diversity / P. Chitturi, A. Leask // *Matrix Biol.* – 2024. – № 128. – P. 31-38. – Doi:10.1016/j.matbio.2024.02.009.
124. Myofibroblast transcriptome indicates SFRP2(hi) fibroblast progenitors in systemic sclerosis skin / T. Tabib, M. Huang, N. Morse [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – № 12(1). – P. 4384.
125. Spatial multiomics decipher fibroblast-macrophage dynamics in systemic sclerosis / Z. Li, A. Rius Rigau, W. Xie [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2025. – № 84(7). – P. 1231-1245. – Doi:10.1016/j.ard.2025.04.025.
126. Fibroblast subpopulations in systemic sclerosis: functional implications of individual subpopulations and correlations with clinical features / H. Zhu, H. Luo, B. Skaug [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2024. – № 144(6). – P. 1251-1261.e13. – Doi:10.1016/j.jid.2023.09.288.
127. Single-Cell transcriptome analysis identifies subclusters with inflammatory fibroblast responses in localized scleroderma / G. Werner, A. Sanyal, E. Mirizio [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24(12). – P. 9796. – Doi:10.3390/ijms24129796.

128. Nuclear IL-33 in fibroblasts promotes skin fibrosis / J.H. Park, M. Mortaja, M. Azin, R.M. Nazarian [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2023. – № 143(7). – P. 1302-1306.e4. – Doi:10.1016/j.jid.2022.12.019.
129. Hinz, B. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases / B. Hinz, D. Lagares // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – № 16(1). – P. 11-31.
130. Cytotoxic CD4⁺ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis / T. Maehara, N. Kaneko, C. Perugino [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – № 130(5). – P. 2451-2464. – Doi:10.1172/JCI131700.
131. Immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies induce a profibrotic and proinflammatory phenotype in skin fibroblasts / E. Raschi, C.B. Chighizola, L. Cesana [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2018. – № 20(1). – P. 187. – Doi:10.1186/s13075-018-1689-6.
132. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis / W.J. Peng, J.W. Yan, Y.N. Wan [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2012. – № 32(6). – P. 1409-1414. – Doi:10.1007/s10875-012-9735-7.
133. Varga, J. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities / J. Varga, M. Trojanowska, M. Kuwana // *J. Scleroderma Relat. Disord.* – 2017. – № 2(3). – P. 137-152. – Doi:10.5301/jsrd.5000249.
134. Leong, E. Distinct Metalloproteinase Expression and Functions in Systemic Sclerosis and Fibrosis: What We Know and the Potential for Intervention / E. Leong, M. Bezuhly, J.S. Marshall // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 727451. – Doi: 10.3389/fphys.2021.727451.
135. Systems-based identification of the Hippo pathway for promoting fibrotic mesenchymal differentiation in systemic sclerosis / F. Ma, P.S. Tsou, M. Gharaee-Kermani [et al.] // *Nat Commun.* – 2024. – № 15(1). – P. 210. – Doi:10.1038/s41467-023-44645-6.
136. Elevated MMP-7 levels in patients with systemic sclerosis: correlation with pulmonary involvement / P. Moinzadeh, T. Krieg, M. Hellmich [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2011. – № 20. – P. 770-773. – Doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01321.

137. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9, their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2, vascular endothelial growth factor and sVEGFR-2 as predictive markers of ischemic retinopathy in patients with systemic sclerosis—case series report / A. Waszczykowska, M. Podgórski, M. Waszczykowski [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – № 21. – P. 8703. – Doi: 10.3390/ijms21228703.
138. Dees, C. Cellular and molecular mechanisms in fibrosis / C. Dees, D. Chakraborty, J.H.W. Distler // *Exp Dermatol.* – 2021. – № 30(1). – P. 121-131. – Doi:10.1111/exd.14193.
139. Is low molecular weight hyaluronan an early indicator of disease in avian systemic sclerosis? / S. Kerje, U. Hellman, L. Do [et al.] // *Connect Tissue Res.* – 2016. – № 57(5). – P. 337-346. – Doi:10.1080/03008207.2016.1182997.
140. Plasma glycosaminoglycan profiles in systemic sclerosis: associations with MMP-3, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2, and TGF-Beta / K. Kuźnik-Trocha, K. Winsz-Szczotka, K. Komosińska-Vashev [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – № 2020. – Art. 6416514. – Doi:10.1155/2020/6416514.
141. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin 1, in patients with localized scleroderma / F.C. Arnett, F.K. Tan, Y. Uziel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – № 42(12). – P. 2656-2659. – Doi:10.1002/1529-0131(199912)42:12<2656::AID-ANR22>3.0.CO;2-N.
142. Autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with localized scleroderma / S. Tomimura, F. Ogawa, Y. Iwata [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2008. – № 52(1). – P. 47-54. – Doi:10.1016/j.jdermsci.2008.04.013.
143. Anti-collagen antibodies in systemic sclerosis and in primary Raynaud's phenomenon / L. Riente, B. Marchini, M.P. Dolcher [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 1995. – № 102(2). – P. 354-359. – Doi:10.1111/j.1365-2249.1995.tb03789.x.
144. Samsonov, V.A. Autoantibodies to 5 types of collagen in patients with circumscribed scleroderma / V.A. Samsonov, S.A. Gareginian, O.Iu. Polevaia // *Vestn Dermatol Venerol.* – 1990. – № 12. – P. 4-7.

145. Anti-collagen type v: a marker of early systemic sclerosis? / M.R. Ugolini-Lopes, E. Mantovani, V.L.N. Bonoldi [et al.] // *Adv Rheumatol.* – 2019. – № 59(1). – P. 19. – Doi:10.1186/s42358-019-0063-y.
146. Clinical significance of autoantibodies and biomarkers of fibrosis in juvenile scleroderma / M.K. Osminina, N.A. Geppe, G.V. Tougarinova [et al.] // *New Armenian Medical Journal.* – 2016. – Vol. 10. – № 4. – P. 13-21.
147. Lysyl oxidase directly contributes to extracellular matrix production and fibrosis in systemic sclerosis / X.X. Nguyen, T. Nishimoto, T. Takihara [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2021. – № 320(1). – P. L29-L40. – Doi:10.1152/ajplung.00173.2020.
148. IGF-II regulates lysyl oxidase propeptide and mediates its effects in part via basic helix-loop-helix E40 / A.T. Adewale, S. Sharma, J.E. Mouawad [et al.] // *Matrix Biol.* – 2024. – № 132. – P. 24-33. – Doi:10.1016/j.matbio.2024.06.002.
149. Leask, A. Back to the future: targeting the extracellular matrix to treat systemic sclerosis / A. Leask, A. Naik, R.J. Stratton // *Nat Rev Rheumatol.* – 2023. – № 19(11). – P. 713-723. – Doi:10.1038/s41584-023-01032-1.
150. Extracellular Matrix-Derived Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP): Implications in Systemic Sclerosis and Fibrosis / S. Bale, P. Verma, J. Varga [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2023. – № 143(10). – P. 1877-1885. – Doi:10.1016/j.jid.2023.04.030.
151. Biomarkers of fibrosis, inflammation, and extracellular matrix in the phase 3 trial of tocilizumab in systemic sclerosis / X.R. Sheng, X. Gao, C. Schiffman [et al.] // *Clin Immunol.* – 2023. – № 254. – P. 109695. – Doi:10.1016/j.clim.2023.109695.
152. Pathophysiology of systemic sclerosis / B. Thoreau, B. Chaigne, A. Renaud [et al.] // *Presse Med.* – 2021. – № 50(1). – Art. 104087. – Doi:10.1016/j.lpm.2021. 104087.
153. Ihn, H. The role of TGF-beta signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma / H. Ihn // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2002. – № 50(5). – P. 325-331.
154. Increased expression of latent TGF-beta-binding protein 4 affects the fibrotic process in scleroderma by TGF-beta/SMAD signaling / J. Lu, Q. Liu, L. Wang [et al.] // *Lab Invest.* – 2017. – № 97(5). – P. 591-601. – Doi:10.1038/labinvest.2017.20.

155. TGF-beta-induced epigenetic deregulation of SOCS3 facilitates STAT3 signaling to promote fibrosis / C. Dees, S. Pötter, Y. Zhang [et al.] // J Clin Invest. – 2020. – № 130(5). – P. 2347-2363. – Doi:10.1172/JCI122462.
156. LGR5 expressing skin fibroblasts define a major cellular hub perturbed in scleroderma / C. Gur, S.Y. Wang, F. Sheban [et al.] // Cell. – 2022. – № 185(8). – P. 1373-1388.e20. – Doi:10.1016/j.cell.2022.03.011.
157. TANGO1 inhibitors reduce collagen secretion and limit tissue scarring / I. Raote, A.H. Rosendahl, H.M. Häkkinen [et al.] // Nat Commun. – 2024. – № 15(1). – P. 3302. – Doi:10.1038/s41467-024-47004-1.
158. Upregulation of GPX4 drives ferroptosis resistance in scleroderma skin fibroblasts / F. Zhang, Y. Xiao, Z. Huang [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2024. – № 221. – P. 23-30. – Doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.013.
159. Enhancement of zyxin promotes skin fibrosis by regulating FAK/PI3K/AKT and TGF- β signaling pathways via integrins / Y. Huang, H. Zhao, Y. Zhang [et al.] // Int J Biol Sci. – 2023. – № 19(8). – P. 2394-2408. – Doi:10.7150/ijbs.77649.
160. Spatial proximity of proteins surrounding zyxin under force-bearing conditions / J.S. Cheah, K.A. Jacobs, T.W. Lai [et al.] // Mol Biol Cell. – 2021. – № 32. – P. 1221-1228. – Doi:10.1091/mbc.E19-10-0568.
161. Single-Cell transcriptome analysis identifies subclusters with inflammatory fibroblast responses in localized scleroderma / G. Werner, A. Sanyal, E. Mirizio [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – № 24(12). – Art. 9796. – Doi:10.3390/ijms24129796.
162. Truchetet, M.E. Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis / M.E. Truchetet, N.C. Brembilla, C. Chizzolini // Clin Rev Allergy Immunol. – 2023. – № 64(3). – P. 262-283. – Doi:10.1007/s12016-021-08889-8.
163. Identification and validation of anti-protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) antibody as a novel biomarker for systemic sclerosis (SSc) / M. Liang, L. Wang, X. Tian [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2024. – № 83(9). – P. 1144-1155. – Doi:10.1136/ard-2024-225596.

164. Ras family signaling pathway in immunopathogenesis of inflammatory rheumatic diseases / M. Sadeghi Shaker, M. Rokni, M. Mahmoudi, E. Farhadi // *Front Immunol.* – 2023. – № 14. – Art. 1151246. – Doi:10.3389/fimmu.2023.1151246. eCollection 2023.
165. Biomarkers in Systemic Sclerosis: An Overview / G. Di Maggio, P. Confalonieri, F. Salton [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* – 2023. – № 45(10). – P. 7775-7802. – Doi:10.3390/cimb45100490.
166. Multiple serum biomarkers associate with mortality and interstitial lung disease progression in systemic sclerosis / M.J.S. Parker, A.S. Jee, D. Hansen [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2024. – № 63(11). – P. 2981-2988. – Doi:10.1093/rheumatology/keae110.
167. Biomarkers in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of systemic sclerosis / M. Muruganandam, A. Ariza-Hutchinson, R.A. Patel [et al.] // *J Inflamm Res.* – 2023. – № 16. – P. 4633-4660. – Doi:10.2147/JIR.S379815.
168. Biomarkers reflecting the pathogenesis, clinical manifestations, and guide therapeutic approach in systemic sclerosis: a narrative review / A. Bazsy, P. Szodoray, Y. Shoenfeld [et al.] // *Clinical Rheumatology.* – 2024. – № 43. – P. 3055-3072. – Doi:10.1007/s10067-024-07123-y.
169. Kose, H. Interferons dominate damage and activity in juvenile scleroderma / H. Kose, A. Simsek, M.A. Kizmaz // *Mod Rheumatol.* – 2024. – № 34(6). – P. 1178-1184. – Doi:10.1093/mr/roae03.
170. Баранов, В.С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонифицированная медицина / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // *Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера».* – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 80-85.
171. Systemic sclerosis pathogenesis: contribution of recent advances in genetics / C. Orvain, S. Assassi, J. Avouac [et al.] // *Curr Opin Rheumato.* – 2020. – № 32(6). – P. 505-514. – Doi:10.1097/BOR.0000000000000735.
172. Ishikawa, Y. Genetics of systemic sclerosis / Y. Ishikawa, C. Terao // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2020. – № 5(3). – P. 192-201. – Doi:10.1177/2397198320913695.

173. The Immunogenetics of systemic sclerosis / B. Ünlü, Ü. Türsen, Z. Rajabi [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – № 1367. – P. 259-298. – Doi:10.1007/978-3-030-92616-8_10.
174. Global skin gene expression analysis of early diffuse cutaneous systemic sclerosis shows a prominent innate and adaptive inflammatory profile / B. Skaug, D. Khanna, W.R. Swindell [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – № 79. – P. 379-386. – Doi:10.1136/annrheumdis-2019-215894.
175. Gumkowska-Sroka, O. Immunogenetics of systemic sclerosis / O. Gumkowska-Sroka, K. Kotyla, P. Kotyla // *Genes (Basel).* – 2024. – № 15(5). – P. 586. – Doi:10.3390/genes15050586.
176. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis / P. Dieude, M. Guedj, J. Wipff [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 60(1). – P. 225-233.
177. Polymorphisms in STAT4 and IRF5 increase the risk of systemic sclerosis: a meta-analysis / Y. Xu, W. Wang, Y. Tian [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2016. – № 55(4). – P. 408-416.
178. A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations / L. Bossini-Castillo, J.E. Martin, J. Broen [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2012. – № 21(4). – P. 926-933. – Doi:10.1093/hmg/ddr522.
179. Identification of IL12RB1 as a novel systemic sclerosis susceptibility locus / E. Lopez-Isac, L. Bossini-Castillo, S.G. Guerra [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – № 66(12). – P. 3521-3523.
180. Confirmation of TNIP1 but not RHOB and PSORS1C1 as systemic sclerosis risk factors in a large independent replication study / L. Bossini-Castillo, J.E. Martin, J. Broen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – № 72(4). – P. 602-607. – Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201888.
181. Analysis of Anti-RNA Polymerase III Antibody-positive Systemic Sclerosis and Altered GPATCH2L and CTNND2 Expression in Scleroderma Renal Crisis / E.P. Stern, S.G. Guerra, H. Chinque [et al.] // *J Rheumatol.* – 2020. – № 47(11). – P. 1668-1677. – Doi:10.3899/jrheum.190945.

182. Wipff, J. Association of metalloproteinase gene polymorphisms with systemic sclerosis in the European Caucasian population / J. Wipff, P. Dieude, J. Avouac // *J Rheumatol.* – 2010. – № 37(3). – P. 599-602. – Doi:10.3899/jrheum.090973.
183. Analysis of matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism -1562 C/T in patients suffering from systemic sclerosis with and without ulcers / E. Skarmoutsou, F. D'Amico, M. Marchini [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2011. – № 27(6). – P. 873-877. – Doi:10.3892/ijmm.2011.661.
184. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis / T.F. Rech, S.B. Moraes, M. Bredemeier [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2016. – № 15(4). – Doi:10.4238/gmr15049077.
185. The single nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 in patients with systemic sclerosis / C.I. Joung, Y.I. Na, E.S. Shin [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2008. – № 28. – P. 1183-1185. – Doi:10.1007/s00296-008-0628-2.
186. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population / M. Manetti, I.L. Manneschi, C. Fatini [et al.] // *J Rheumatol.* – 2010. – № 37(9). – P. 1852-1857. – Doi:10.3899/jrheum.100237.
187. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis / T.F. Rech, S.B.C. Moraes, M. Bredemeier [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2016. – № 15(4). – Doi:10.4238/gmr15049077.
188. Endothelial nitric oxide gene polymorphism and risk of systemic sclerosis: predisposition effect of T-786C promoter and protective effect of 27 bp repeats in Intron 4 / I. Sinici, U. Kalyoncu, S. Karahan [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2010. – № 28(2). – P. 169-175.
189. Hemorheologic profile in systemic sclerosis: role of NOS3 -786T > C and 894G >T polymorphisms in modulating both the hemorheologic parameters and the susceptibility to the disease / C. Fatini, L. Mannini, E. Sticchi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54(7). – P. 2263-2270. – Doi:10.1002/art.21933.
190. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis / C.

Fatini, F. Gensini, E. Sticchi [et al.] // *Am J Med.* – 2002. – № 112(7). – P. 540-544. – Doi:10.1016/s0002-9343(02)01069-0.

191. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma / L.I. Romero, D.N. Zhang, J.P. Cooke [et al.] // *Vasc Med.* – 2000. – № 5(3). – P. 147-158. – Doi:10.1177/1358836X0000500304.

192. 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.

193. Lack of association of eNOS (G894T) and p22phox NADPH oxidase subunit (C242T) polymorphisms with systemic sclerosis in a cohort of French Caucasian patients / Y. Allanore, D. Borderie, H. Lemaréchal [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2004. – № 350(1-2). – P. 51-55. – Doi:10.1016/j.cccn.2004.07.008.

194. Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis / M. Yanagimachi, T. Naruto, T. Hara [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – № 71(2). – P. 237-243. – Doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03814.x.

195. Effect of SNPs in folate metabolism on MTX response / Y. Ghodke-Puranik, A.S. Puranik, P. Shintre [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2015. – № 16(18). – P. 2020-2026.

196. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome / A. Lima, M. Bernardes, R. Azevedo [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2016. – № 17(15). – P.1649-1674. – Doi:10.2217/pgs-2016-0067.

197. Genetic Polymorphisms of GGH and ABCC2 Are Associated with Methotrexate Intolerance in Patients with Rheumatoid Arthritis / A. Escudero-Contreras, C. López-Medina, E. Collantes-Estévez [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – № 10(18). – P. 4070. – Doi:10.3390/jcm10184070.

198. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (RFC1, MDR1) и GGH на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите / И.В. Девальд, Е.А.

- Ходус, Д.Ю. Нохрин, Е.Б. Хромова [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – № 17(4). – С. 28-34. – Doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34.
199. SLC19A1 pharmacogenomics summary / S.W. Yee, L. Gong, I. Badagnani [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2010. – № 20(11). – P. 708-715. – Doi:10.1097/FPC.0b013e32833eca92.
200. The impact of folate pathway variants on the outcome of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients / A.M. Nomair, A. Abdelati, F.I. Dwedar [et al.] // Clin Rheumatol. – 2024. – № 43(3). – P. 971-983. – Doi:10.1007/s10067-024-06892-w.
201. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? / S. Szamosi, Z. Csiki, E. Szomják [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2009. – № 36(2-3). – P. 145-149. – Doi: 10.1007/s12016-008-8105-y.
202. Can pharmacogenetic variants in TPMT, MTHFR and SLCO1B1 genes be used as potential markers of outcome prediction in systemic sclerosis patients? / M. Jelovac, N. Kotur, B. Ristivojevic [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – № 24(10). – P. 8538. – Doi:10.3390/ijms24108538.
203. Frequency of pharmacogenomic variants affecting safety and efficacy of immunomodulators and biologics in a South Asian population from Sri Lanka / P. Ranasinghe, C. Liyanage, N. Sirisena [et al.] // Hum Genomics. – 2024. – № 18(1). – P. 107. – Doi:10.1186/s40246-024-00674-w.
204. Tsou, P.S. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics / P.S. Tsou, A.H. Sawalha // J Autoimmun – 2017. – № 83. – P. 73-94. – Doi:10.1016/j.jaut.2017.05.004.
205. GWAS for systemic sclerosis identifies six novel susceptibility loci including one in the Fcγ receptor region / Y. Ishikawa, N. Tanaka, Y. Asano [et al.] // Nat Commun. – 2024. – № 15. – P. 319. – Doi:10.1038/s41467-023-44541-z.
206. DNA methylation patterns in juvenile systemic sclerosis and localized scleroderma / P. Coit, K.L. Schollaert, E.M. Mirizio [et al.] // Clinical Immunology. – 2021. – Vol. 228. – Art. 108756. – Doi:10.1016/j.clim.2021.108756.

207. Novel insights into systemic sclerosis using a sensitive computational method to analyze whole-genome bisulfite sequencing data / J.C.Y. Yu, Y. Zeng, K. Zhao [et al.] // Clin Epigenetics. – 2023. – № 15. – P. 96. – Doi:10.1186/s13148-023-01513-w.
208. Pathogenic roles of autoantibodies and aberrant epigenetic regulation of immune and connective tissue cells in the tissue fibrosis of patients with systemic sclerosis / C.Y. Tsai, S.C. Hsieh, T.H. Wu [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – № 21(9). – P. 3069. – Doi:10.3390/ijms21093069.
209. Epigenetic regulation of profibrotic macrophages in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease / A. Papazoglou, M. Huang, M. Bulik [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2022. – № 74(12). – P. 2003-2014. – Doi:10.1002/art.42286.
210. Oxidative Stress and Epigenetics: miRNA Involvement in Rare Autoimmune Diseases / J.S. Ibáñez-Cabellos, F.V. Pallardó, J.L. García-Giménez, M. Seco-Cervera // Antioxidants (Basel). – 2023. – № 12(4). – P. 800. – Doi:10.3390/antiox12040800.
211. Recent Insights into the Role of DNA Methylation and Histone Modifications in Systemic Sclerosis: A Scoping Review / T. Kostova, R. Karalilova, Z. Batalov [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. – № 14(6). – P. 652. – Doi:10.3390/diagnostics14060652.
212. Torres, J.E. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma / J.E. Torres, J.L. Sanchez // Am J Dermatopathol. – 1998. – № 20(3). – P. 242-245. – Doi:10.1097/00000372-199806000-00003.
213. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation / F. Rongioletti, C. Ferreli, L. Atzori, U. Bottoni, G. Soda // G Ital Dermatol Venereol. – 2018. – № 153(2). – P. 208-215. – Doi:10.23736/S0392-0488.18.05922-9.
214. Jindal, R. Histopathology of morphea: Sensitivity of various named signs, a retrospective study / R. Jindal, N. Shirazi, P. Chauhan // Indian J Pathol Microbiol. – 2020. – № 63(4). – P. 600-603. – Doi:10.4103/IJPM.IJPM_67_20.
215. Markers of type 2 inflammation and immunosenescence are upregulated in localized scleroderma / L. Khoury, C. Prosty, S. Ghazal [et al.] // Int J Mol Sci. – 2025. – № 26(3). – P. 1258. – Doi:10.3390/ijms26031258.

216. Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: A comparative study of 27 cases / O. Onajin, C.N. Wieland, M.S. Peters, C.M. Lohse, J.S. Lehman // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – № 78. – P. 121-128.
217. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma / Y. Xie, X. Zhang, S. Wakasugi [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2008. – № 47. – P. 438-442.
218. A case of circumscribed scalp morphea with perineural lymphocytes on pathology / D. Saceda-Corralo, A.G. Nusbaum, P. Romanelli, M. Miteva / *Skin Appendage Disord.* – 2017. – № 3. – P. 175-178.
219. Genetic signatures from RNA sequencing of pediatric localized scleroderma skin / E. Mirizio, C. Liu, Q. Yan [et al.] // *Front Pediatr.* – 2021. – № 9. – Art. 669116. – Doi: 10.3389/fped.2021.669116. eCollection 2021.
220. Transcriptomic evaluation of juvenile localized scleroderma skin with histologic and clinical correlation / C. Schutt, E. Mirizio, C. Salgado [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – № 73(10). – P. 1921-1930. – Doi:10.1002/art.41758.
221. Spatial Transcriptomics Identifies Cellular and Molecular Characteristics of Scleroderma Skin Lesions: Pilot Study in Juvenile Scleroderma / T. Liu, D. Esencan, C.M. Salgado [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – № 25(17). – P. 9182. – Doi:10.3390/ijms25179182.
222. Contribution of telomere length to systemic sclerosis onset: a mendelian randomization study / I. Rodriguez-Martin, G. Villanueva-Martin, A. Guillen-Del-Castillo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24(21). – Art. 15589. – Doi:10.3390/ijms242115589.
223. Identification of lncRNA expression profiles in pediatric localized scleroderma / Y. Gong, H. Liu, G. Li [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – № 21(11). – P. 6422-6427. – Doi:10.1111/jocd.15318.
224. Гарюткина, Л. В. Ограниченная склеродермия. Клинико-морфологические, иммунологические и иммуногистохимические особенности: дис. ... канд. мед. наук : 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.1.23. Дерматовенерология / Гарюткина Любовь

- Валерьевна; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2022. – 162 с.
225. Athreya, B.H. Juvenile scleroderma / B.H. Athreya // *Curr Opin Rheumatol.* – 2002. – № 14(5). – P. 553-561. – Doi:10.1097/00002281-200209000-00013.
226. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis / F. Zulian, P. Woo, B.H. Athreya [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 57(2). – P. 203-212. – Doi:10.1002/art.22551.
227. An evaluation of the performance of current morphea subtype classifications / S. Prasad, J.L. Zhu, K.S. Torok [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2021. – № 157(4). – P. 399-405. – Doi:10.1001/jamadermatol.2020.5809.
228. Laxer, R.M. Localized scleroderma / R.M. Laxer, F. Zulian // *Curr Opin Rheumatol.* – 2006. – № 18(6). – P. 606-613. – DOI:10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3.
229. Bhat, A. Juvenile Scleroderma / A. Bhat // *Indian J Pediatr.* – 2024. – № 91(10). – P. 1049-1055. – Doi:10.1007/s12098-023-04894-1.
230. 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 [и др.]. – Москва : АдамантЪ, 2011. – 80 с. – ISBN 978–86103–115–8.
231. Осминина, М.К. Ювенильная системная склеродермия / М.К. Осминина // *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.
232. 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.

233. 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.
234. 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.
235. Склеродермия у детей: пособие для врачей, пациентов, их родителей и членов семьи / М.К. Осминина, Н.А. Геппе, Г.А. Лыскина [и др.]. – Москва: ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, 2009. – 76 с.
236. 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.
237. Differences sustained between diffuse and limited forms of juvenile systemic sclerosis in an expanded international cohort / I. Foeldvari, J. Klotsche, O. Kasapcopur [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2022. – № 74(10). – P. 1575-1584. – Doi:10.1002/acr.24609.
238. Признаки поражения пищевода у детей со склеродермией по данным манометрии: исследование серии случаев / М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова, Н.Н. Мурашкин, Е.И. Алексеева // Педиатрическая фармакология. – 2018. – № 15(6). – P. 464-469. – Doi:10.15690/pf.v15i6.1985.
239. Volkman, E.R. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: pathogenesis, assessment and treatment / E.R. Volkman, Z. McMahan // Curr Opin Rheumatol. – 2022. – № 34(6). – P. 328-336.
240. Mismetti, V. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis / V. Mismetti // Semin Respir Crit Care Med. – 2024. – № 45(3). – P. 342-364. – Doi:10.1055/s-0044-1786698.

241. Pulmonary manifestations of juvenile vs. adult systemic sclerosis: insights into pathophysiological and clinical features / G. Di Pasquale, N. Caione, A. Di Berardino [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2025. – № 60(1). – Art. e27347. – Doi:10.1002/ppul.27347.
242. 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.
243. New insights into cardiac involvement in juvenile scleroderma: a three-dimensional echocardiographic assessment unveils subclinical ventricle dysfunction / R. Dedeoglu, A. Adroviç, F. Oztunç [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2017. – № 38(8). – P. 1686-1695. – Doi:10.1007/s00246-017-1714-6.
244. Evaluation of Systemic Sclerosis Primary Heart Involvement and Chronic Heart Failure in the European Scleroderma Trials and Research Cohort / A.H. Györfi, T. Filla, A. Polzin [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2025. – № 14(5). – Art. e036730. – Doi:10.1161/JAHA.124.036730.
245. Карташева, В.И. Клинические варианты и лечение поражений почек при системной красной волчанке и прогрессирующем системном склерозе у детей (опыт 20 –летнего наблюдения): дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.09 / Карташева Вера Ивановна ; Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. – Москва, 1982. – 407 с.
246. Renal involvement in systemic sclerosis / M. Scheen, A. Dominati, V. Olivier [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2023. – № 22(6). – Art. 103330. – Doi:10.1016/j.autrev.2023.103330.
247. Foot peripheral sensory neuropathy: a frequent disabling manifestation in systemic sclerosis / B. Alcacer-Pitarch, M. Di Battista, A.C. Redmond [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2025. – № 64(6). – P. 3635-3642. – Doi:10.1093/rheumatology/keaf047.
248. Peripheral neuropathy in systemic sclerosis with proximal nerve involvement: Diagnostic challenges and response to corticosteroid therapy / T. Suzuki, T. Kawasaki,

- G. Beck [et al.] // *Mod Rheumatol Case Rep.* – 2025. – № 9(2). – Art. rxaf005. – Doi:10.1093/mrcr/rxaf005.
249. Systemic sclerosis and its cerebral, neurological, and psychiatric impacts: a narrative review / R.C. Silva, J.M. Arruda, M.C. Pereira [et al.] // *Brain Res.* – 2025. – № 1864. – Art.149779. – Doi:10.1016/j.brainres.2025.149779.
250. Cerebrovascular involvement in systemic sclerosis / M. Cutolo, T. Vojinovic, S. Paolino [et al.] // *ACR Open Rheumatol.* – 2025. – № 7(4). – Art. e70032. – Doi:10.1002/acr2.70032.
251. Cerebrovascular accidents – Unexpected complication of systemic sclerosis: A scarce case report / M. Berro, K. Tawashi, M. Sharaf [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2025. – № 104(36). – Art. e44331. – Doi:10.1097/MD.00000000000044331.
252. Juvenile and adult-onset scleroderma: different clinical phenotypes / A. Adrovic, G. Karatemiz, S.N. Esatoglu [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2023. – № 60. – P. 152197. – Doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152197.
253. Zulian, F. Childhood systemic sclerosis / F. Zulian, G. Martini // *Curr Opin Rheumatol.* – 2007. – № 19(6). – P. 592-597. – Doi:10.1097/BOR.0b013e3282f01625.
254. Особенности роста детей при ювенильной склеродермии / А. В. Витебская, Н. С. Подчерняева, Е. И. Бокарева, М. К. Осминина, О. В. Шпитонкова О. В. // *Доктор.ру.* – 2015. – № 3 (104)–4 (105). – С. 25–29.
255. Differences in the autoantibody phenotypes and long-term outcomes between juvenile- and adult-onset systemic sclerosis / H. Tsuji, M. Shirakashi, R. Hiwa, S. Akizuki [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2025. – № 35(4). – P. 683-690. – Doi:10.1093/mr/roaf005.
256. Vasquez-Canizares, N. Juvenile Localized Scleroderma: Updates and Differences from Adult-Onset Disease Review / N. Vasquez-Canizares, S.C. Li // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2021. – № 47(4). – P. 737-755. – Doi:10.1016/j.rdc.2021.07.014.
257. Systematic review of health-related quality of life impact in juvenile localized scleroderma / L.F. Sanchez-Espino, N. Luca, E. Pope [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2024. – № 76(3). – P. 340-349. – Doi:10.1002/acr.25243.

258. Progressive facial hemiatrophy and epilepsy: a common underlying dysgenetic mechanism / S. Dupont, M. Catala, D. Hasbound [et al.] // *Neurology*. – 1997. – № 48. – P. 1013-1018.
259. Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre / S. Sartori, G. Martini, M. Calderone, A. Patrizi, G. Gobbi, F. Zulian // *Case Reports Clin Exp Rheumatol*. – 2009. – № 27(3 Suppl 54). – P. 64-67.
260. 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.
261. 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.
262. Павлова, М.С. Соматические и неврологические особенности течения склеродермии с локализацией поражения на голове и шее у детей : автореф. дис. ... канд.мед. наук : 14.01.08. Педиатрия / Павлова Мария Сергеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченову Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 125 с.
263. Analysis of clinical and imaging features of 6 cases of linear scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement in children / W. Zhuo, F. Fang, S. Gong [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2022. – № 60(11). – P. 1147-1152. – Doi:10.3760/cma.j.cn112140-20220429-00396.
264. A case of linear scleroderma en coup de sabre accompanied with migraine with visual aura and idiopathic intracranial hypertension / Y. Semiz, R. Singer, I.O. Topal [et al.] // *Indian J Dermatol*. – 2023. – № 68(3). – P. 346-348. – Doi: 10.4103/ijd.ijd_992_22.
265. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study Multicenter Study / M.E. Zannin, G. Martini, B.H. Athreya [et al.] // *Br J Ophthalmol*. – 2007. – № 91(10). – P. 1311-1314. – Doi:10.1136/bjo.2007.116038.

266. 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.
267. 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.
268. Поражение сосудистой оболочки глазного яблока у детей с гемисклеродермией лица / М.К. Осминина, А.Э. Асламазова, Н.С. Подчерняева [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3. – С. 305-309. – Doi: 10.26442/26586630.2024.3.202886.
269. 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 [et al.] // Georgian medical news. – 2024. – Vol. 352–353. – № 7–8. – P. 1-5.
270. Pseudo oculomotor palsy associated with Parry-Romberg syndrome / A. Antacle, M. Nougues, G. Espada [et al.] // Arch Argent Pediatr. – 2025. – № 123(5). – Art. e202510650. – Doi:10.5546/aap.2025-10650.eng.
271. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease / F. Zulian, C. Vallongo, P. Woo [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – № 52(9). – P. 2873-2881. – Doi:10.1002/art.21264.
272. Tasleem, A. Parry-Romberg syndrome: a mini review / A. Tasleem, F. Rafiya, S. Marwa // Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. – 2020. – № 29. – P. 193-199. – Doi:10.15570/actaapa.2020.39X.
273. A Significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg Syndrome have neuroimaging findings / Y.E. Chiu, S. Vora, E.K. Kwon [et al.] // Pediatr Dermatol. – 2012. – № 29(6). – P. 738-748. – Doi:10.1111/pde.12001.
274. Updates in linear scleroderma of the head / D.H. Glaser, C. Schutt, K. Schollaert-Fitch [et al.] // Eur J Rheumatol. – 2020. – № 7(Suppl 1). – P. S48-S57.

275. Magnetic resonance imaging findings in children with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre / H. Knights, E. Minas, F. Khan [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021. – № 19(1). – P. 42. – Doi:10.1186/s12969-021-00512-6.
276. Neuroimaging and Clinical Features of Parry-Romberg Syndrome and Linear Morphea En-coup-de-sabre in a Large Case Series / V.V. Gorolay, R. Fisicaro, B. Tsui [et al.] // *Acad Radiol.* – 2025. – № 32(7). – P.4154-4163. – Doi:10.1016/j.acra.2025.02.030.
277. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face / S. Trainito, L. Favero, G. Martini [et al.]. – *J Paediatr Child Health.* – 2012. – № 48(7). – P. 572-576. – Doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02435.x.
278. 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 [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2024. – № 18. – С. 46-52.
279. Oral manifestations in juvenile scleroderma: clinical presentations and histopathological characteristics / A. A. Skakodub, M. K. Osminina, N. A. Geppe [et al.] // *Georgian medical news.* – 2024. – Vol. 356. – № 11. – P. 74-78.
280. Morphea patients with mucocutaneous involvement: A cross-sectional study from the Morphea in Adults and Children (MAC) cohort / S. Prasad, S.M. Black, J.L. Zhu [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2021. – № 85(1). – P. 114-120. – Doi:10.1016/j.jaad.2020.10.093.
281. Мурашкин, Н.Н. Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удар саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий / Н.Н. Мурашкин, А.А. Савелова, А.Р. Мисбахова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2022. – № 21(5). – С. 414-418. – Doi: 10.15690/ vsp.v21i5.2460.
282. Раупов, Р.К. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога / Р.К. Раупов, А.И. Имельбаев, М.М. Костик // *Вопросы современной педиатрии.* – 2020. – № 19(2). – P. 150-161. – Doi:10.15690/ vsp.v19i2.2109.

283. Anogenital Lichen Sclerosus: Literature Review and 12-patient Clinical Series in Children / M. K. Osminina, N. A. Geppe, L. G. Khachatryan [et al.] // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020. – Vol. 24. – № 3. – P. 3309–3314. – DOI: 10.37200/IJPR/V24I3/PR2020353.
284. Strauss, T. Juvenile localized scleroderma / T. Strauss, C. Günther, N. Brück // Dermatologie (Heidelb). – 2024. – № 75(3). – P. 208-213. – Doi:10.1007/s00105-023-05293-5.
285. Характер и частота поражения суставов у детей с различными формами ограниченной склеродермии / М.К. Осминина, Н.С. Подчерняева, Н.В. Алексакова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23. – №2. – С. 178-184. – Doi:10.37903/vsgma.2024.2.24.
286. Joint lesions – common extracutaneous manifestation in juvenile localized scleroderma / M. K. Osminina, N. S. Podchernyaeva, L. G. Khachatryan [et al.] // Georgian medical news. – 2024. – Vol. 354. – № 10. – P. 165–171.
287. Osminina, M. Articular involvement in Juvenile localized scleroderma / M. Osminina, N. Geppe, O. Spitonkova // MOJ Orthopedics and Rheumatology. – 2018. – Vol. 10. – № 2. – P. 104–108. – DOI: 10.15406/mojor.2018.10.00396. – ISSN–2374–6939.
288. Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review / G. Martini, G. Fadanelli, A. Agazzi [et al.] // Autoimmun Rev. – 2018. – № 17(7). – P. 727-734. – Doi:10.1016/j.autrev.2018.02.004.
289. Paediatric morphoea: a holistic review. Part 1: epidemiology, aetiopathogenesis and clinical classification / A. Kaushik, R. Mahajan, D. De [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2020. – № 45(6). – P. 673-678. – Doi:10.1111/ced.14234.
290. Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood- versus childhood-onset disease differences / A. Lis-Święty, A. Skrzypek-Salamon, I. Ranoż-Janicka [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017. – № 31(10). – P. 1595-1603. – Doi:10.1111/jdv.14197.

291. Extracutaneous involvement is common and associated with prolonged disease activity and greater impact in juvenile localized scleroderma / S.C. Li, G.C. Higgins, M. Chen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – № 60(12). – P. 5724-5733. – Doi:10.1093/rheumatology/keab238.
292. Rodnan, G.P. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma / G.P. Rodnan, E. Lipinski, J. Luksick // *Arthritis Rheum.* – 1979. – № 22(2). – P. 130-140. – Doi:10.1002/art.1780220205.
293. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis / D. Khanna, D.E. Furst, P.J. Clements [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2017. – № 2(1). – P. 11-18. – Doi:10.5301/jsrd.5000231.
294. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis / F. La Torre, G. Martini, R. Russo [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – № 64 (12). – P. 4143-4150. – Doi:10.1002/art.34652.
295. Developing consensus outcome measures in juvenile systemic sclerosis: a global survey of pediatric rheumatologists and literature review / N.V. Canizares, C.E. Pain, F. Zulian [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2025. – № 23(1). – P. 46. – Doi:10.1186/s12969-025-01100-8.
296. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study / T. Arkachaisri, S. Vilaiyuk, K.S. Torok [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – № 49(2). – P. 373-381.
297. Kelsey, C.E. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population / C.E. Kelsey, K.S.Torok // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – № 69(2). – P. 214-220. – Doi:10.1016/j.jaad.2013.02.007.
298. Reliability of LoSCAT score for activity and tissue damage assessment in a large cohort of patients with Juvenile Localized Scleroderma / A. Agazzi, G. Fadanelli, F. Vittadello [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – № 16(1). – P. 37. – Doi: 10.1186/s12969-018-0254-9.

299. Localized Scleroderma Clinical and Ultrasound Study Group. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures / T. Arkachaisri, S. Vilaiyuk, S. Li [et al.] // J Rheumatol. – 2009. – № 36(12). – P. 2819-2829. – Doi:10.3899/jrheum.081284.
300. Capturing the Range of Disease Involvement in Localized Scleroderma: The Localized Scleroderma Total Severity Scale / S.C. Li, C.E. Rabinovich, M.L. Becker [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2024. – № 76(5). – P. 616-626. – Doi:10.1002/acr.25281.
301. Development and validation of the morphea activity measure in patients with pediatric morphea / M.T. García-Romero, M. Tollefson, E. Pope [et al.] // JAMA Dermatol. – 2023. – № 159(3). – P. 299-307. – Doi:10.1001/jamadermatol.2022.6365.
302. Damage evaluation of craniofacial localized scleroderma using magnetic resonance imaging / X. Ma, J. Huang, H. Xue [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2024. – № 14(2). – P. 1891-1903. – Doi:10.21037/qims-23-980.
303. Пенин, И.Н. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 3.1.18. Внутренние болезни / Пенин Илья Николаевич ; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2021. – 130 с.
304. Nailfold capillaroscopy / V. Smith, C. Ickinger, E. Hysa [et al.] // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2023. – № 37(1). – Art. 101849. – Doi:10.1016/j.berh.2023.101849.
305. Schonenberg-Meinema, D. Capillaroscopy in the daily clinic of the pediatric rheumatologist / D. Schonenberg-Meinema, M. Cutolo, V. Smith // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2024. – № 38(3). – Art. 101978. – Doi:10.1016 /j.berh.2024.101978.
306. Caspary, L. Update Raynaud Phenomenon / L. Caspary // Dtsch Med Wochenschr. – 2025. – № 150(12). – P. 661-667. – Doi:10.1055/a-2365-0537.
307. 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.

308. 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.
309. Ultrasonography, MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma / M. Idzior, M. Sotniczuk, E. Michalski [et al.] // J Ultrason. – 2021. – № 20(83). – P. e311-e317. – Doi:10.15557/JoU.2020.0054.
310. Superb microvascular imaging for evaluating the activity of juvenile localised scleroderma: a preliminary study / X. Chen, L. Zhou, Y. Xia [et al.] // Eur Radiol. – 2024. – № 34(10). – P. 6376-6383. – Doi:10.1007/s00330-024-10738-z.
311. Narrow-band reflectance spectrophotometry and infrared thermography for assessment of skin lesions in localized scleroderma / M. Szczepanek, A. Frątczak, K. Polak [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2022. – № 36(12). – P. 2451-2458. – Doi:10.1111/jdv.18483.
312. Assessment of tissue fibrosis in skin biopsies from patients with systemic sclerosis employing confocal laser scanning microscopy: an objective outcome measure for clinical trials? / J. Busquets, F. Del Galdo, E.Y. Kissin [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2010. – № 49(6). – P. 1069-1075. – Doi:10.1093/ rheumatology/keq024.
313. How reflectance confocal microscopy can be used in systemic sclerosis skin diagnosis / S. Mazzilli, S. Modica, E. Greco, R. Perricone, E. Campione, L. Bianchi // Rheumatology (Oxford). – 2021. – № 60(12). – P.e427-e428. – Doi:10.1093/ rheumatology/keab241.
314. Non-invasive imaging and clinical skin scores in juvenile localized scleroderma / C.E. Pain, A. Murray, G. Dinsdale [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2024. – № 63(5). – P. 1332-1340. – Doi:10.1093/rheumatology/kead3.
315. Imaging findings of scleroderma-associated myopathy: A systematic literature review / E. Ingrid, M. Bavanendrakumar, S. Oon [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2025. – № 72. – Art. 152672. – Doi:10.1016/j.semarthrit.2025.152672.
316. Durometry for assessment of skin disease in systemic sclerosis / E.Y. Kissin, A.M. Schiller, R.B. Gelbard [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – №55 (4). – P. 603-609.

317. Durometry as an outcome measure in juvenile localized scleroderma / S. Poff, S.C. Li, C.E. Kelsey, I. Foeldvari [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – № 174(1). – P. 228-230. – Doi:10.1111/bjd.14103.
318. Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial / P. Merkel, N. Silliman, C. Denton [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – № 5. – P. 699-705. – Doi: 10.1002/art.23564.
319. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research / J. Avouac, O. Kowal-Bielecka, R. Landewe [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68(5). – P. 629-634. – Doi:10.1136/ard.2008.095299.
320. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts / K.M. Walker, J. Pope, participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2012. – № 42(1). – P. 42-55. – Doi:10.1016/j.semarthrit.2012.01.003.
321. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis / O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – № 76 (8). – P. 1327-1339. – Doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909.
322. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K.M. Walker, J.E. Pope [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – № 70 (11). – P. 1820-1828. – Doi:10.1002/art.40560.
323. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update / F. Del Galdo, A. Lescoat, P.G. Conaghan, E. Bertoldo [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2025. – № 84(1). – P. 29-40. – Doi:10.1136/ard-2024-226430.
324. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis / I. Parodis, C. Girard-Guyonvarc'h, L. Arnaud [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2024. – № 83(6). – P. 720-729. – Doi:10.1136/ard-2023-224416.

325. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis / C.P. Denton, E. De Lorenzis, E. Roblin, [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). – 2024. – № 63(11). – P. 2956-2975. – Doi:10.1093/ rheumatology/keae394.
326. Immunosuppression use in early systemic sclerosis may be increasing over time / R. Park, T. Nevskaya, M. Baron, J.E. Pope // *J Scleroderma Relat Disord*. – 2022. – № 7(1). – P. 33-41. – Doi:10.1177/23971983211000971.
327. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II / E.R. Volkman, D.P. Tashkin, M. Sim [et al.] // *J Rheumatol*. – 2019. – № 46(10). – P. 1316-1325. – Doi:10.3899/ jrheum.180441.
328. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials / R. Namas, D.P. Tashkin, D.E. Furst [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2018. – № 70 (3). – P. 439-444. – Doi:10.1002/acr.23282.
329. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial / D.P. Tashkin, M.D. Roth, P.J. Clements [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2016. – № 4 (9). – № 708-719. – Doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
330. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Lessons from clinical trials / D. Roofeh, O. Distler, Y. Allanore [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord*. – 2020. – № 5(2 Suppl). – P. 61-71. – Doi:10.1177/2397198320903208.
331. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / G. Raghu, S.B. Montesi, R.M. Silver [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2024. – № 209(2). – P. 137-152. – Doi:10.1164/rccm.202306-1113ST.
332. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis / J.E. Pope, C.P. Denton, S.R. Johnson [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. – 2023. – № 19(4). – P. 212-226. – Doi:10.1038/s41584-023-00909-5.

333. Campochiaro, C. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years / C. Campochiaro, Y. Allanore // *Arthritis Res Ther.* – 2021. – № 23. – P. 155. – Doi:10.1186/s13075-021-02536-5.
334. Post hoc comparison of the effectiveness of tocilizumab, rituximab, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide in patients with SSc-ILD from the EUSTAR database / Q. Yan, C. Bruni, A. Garaiman [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2025. – № 84(4). – P. 620-631. – Doi: 10.1016/j.ar.2025.01.014.
335. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma / K.M. Sullivan, E.A. Goldmuntz, L. Keyes-Elstein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 378 (1). – P. 35-47. – Doi:10.1056/nejmoa1703327.
336. Stem cell therapy in systemic sclerosis / L.I. Sakkas, T. Simopoulou, I. Alexiou [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2025. – № 44(8). – P. 3139-3151. – Doi:10.1007/s10067-025-07557-y.
337. Guidance for stem cell therapy for juvenile systemic sclerosis patients / I. Foeldvari, K.S. Torok, J. Silva [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2025. – № 21(4). – P. 435-450. – Doi:10.1080/1744666X.2025.2474216.
338. Федеральные клинические рекомендации по специальности "Ревматология" от 2013 г. с дополнениями от 2016 г. Диагностика и лечение прогрессирующего системного склероза (системной склеродермии). – Ассоциация ревматологов России. – 2016.
339. Клинические рекомендации. Системный склероз / Профессиональные ассоциации «Союз педиатров России». – 2017.
340. Клинические рекомендации «Системный склероз», проект. Ассоциация детских ревматологов. – 2021. – URL: <https://aspirre-russia.ru/https://www.aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/pdf>.
341. Zulian, F. Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis / F. Zulian, M. Balzarini, C. Birolo // *Expert Rev Clin. Immunol.* – 2017. – № 13 (4). – P. 361-369. – Doi:10.1080/1744666X.2017.1243467.
342. Zulian, F. Treatment in Juvenile Scleroderma / F. Zulian, F. Tirelli // *Current rheumatology reports.* – 2020. – № 22 (8). – P. 45. – Doi:10.1007/s11926-020-00910-x.

343. Proposed Response Parameters for Twelve-Month Drug Trial in Juvenile Systemic Sclerosis: Results of the Hamburg International Consensus Meetings / I. Foeldvari, K.S. Torok, J. Anton [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2023. – № 75(12). – P. 2453-2462. – Doi:10.1002/acr.25171.
344. Волнухин, В.А. Фотохимиотерапия больных ограниченной склеродермией с учетом изменений структуры кожи, состояния иммунной системы и метаболизма соединительной ткани : дис. ... док. мед. наук : 14.00.11 / Волнухин Владимир Анатольевич; Государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт». – Москва, 2004. – 179 с. : 21 ил.
345. Сорокина, Н.В. Оптимизация комплексной терапии больных локализованной склеродермией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10. Кожные и венерические болезни / Сорокина Наталия Владимировна; Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. – Москва, 2019. – 34 с.
346. Efficacy of topical tacrolimus 0.1 in active plaque morphea: Randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study / E.B.M. Kroft, T.J. Groeneveld, M.B. Marieke [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2009. – Vol. 10. – № 3. – P. 181-187.
347. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes / R. Knobler, P. Moinzadeh, N. Hunzelmann [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – № 31(9). – № 1401-1424. – Doi:10.1111/jdv.14458.
348. Локализованная склеродермия: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2020. – 51 с.
349. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes / R. Knobler, M. Geroldinger-Simić, A. Kreuter [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2024. – № 38(7). – P. 1251-1280. – Doi:10.1111/jdv.19912.
350. Li, S.C. Morbidity and Disability in Juvenile Localized Scleroderma: The Case for Early Recognition and Systemic Immunosuppressive Treatment / S.C. Li, K.M. O'Neil,

G.C. Higgins // J Pediatr. – 2021. – № 234. – P. 245-256.e2. – Doi:10.1016/j.jpeds.2021.01.068.

351. Раупов, Р.К. Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения / Р.К. Раупов, М.М. Костик // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 19(3). – С. 228-234. – Doi:10.15690/vsp.v19i3.2119.

352. Foeldvari, I. Systemic therapy in juvenile localized scleroderma / I. Foeldvari, E. Marrani // Expert Rev Clin Immunol. – 2023. – № 19(10). – P. 1225-1238. – Doi:10.1080/1744666X.2023.2237685.

353. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Zulian, G. Martini, C. Vallongo [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – № 63(7). – P. 1998-2006. – Doi:10.1002/art.30264

354. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma / S.C. Li, K.S. Torok, E. Pope [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – № 64(8). – P. 1175-1185. – Doi:10.1002/acr.21687.

355. Li, S.C. Overview of Juvenile localized scleroderma and its management / S.C. Li, R.J. Zheng // World J Pediatr. – 2020. – № 16(1). – P. 5-18. – Doi:10.1007/s12519-019-00320-9.

356. 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.

357. 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.

358. 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.

359. 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.

360. Clinical and psychological features of anogenital lichen sclerosus (et atrophicus) in children, approaches to the choice of therapy / M.K. Osminina, L.G. Khachatryan, N.S. Podchernyaeva [et al.] // New Armenian Medical Journal. – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 88-99.
361. Li, S.C. Treatment of juvenile localized scleroderma: current recommendations, response factors, and potential alternative treatments / S.C. Li // Curr Opin Rheumatol. – 2022. – № 34(5). – P. 245-254. – Doi:10.1097/BOR. 0000000000000886.
362. Poojary, S. Juvenile localized scleroderma: A disease with significant morbidity / S. Poojary // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2023. – № 37(3). – P. 465-466. – Doi:10.1111/jdv.18882.
363. Juvenile localized scleroderma: A single-centre experience from India / A.K. Jindal, S. Handa, S.K. Loganathan [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2023. – № 37(3). – P. 598-604. – Doi:10.1111/jdv.18765.
364. Strauss, T. Juvenile localized scleroderma / T. Strauss, C. Günther, N. Brück // Dermatologie (Heidelb). – 2024. – № 75(3). – P. 208-213. – Doi:10.1007/s00105-023-05293-5.
365. Falanga, V. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma / V. Falanga, T.A. Jr. Medsger // Jr.Arch Dermatol. – 1990. – № 126(5). – P. 609-612.
366. Kaur, S. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine / S. Kaur, S. Dhar, A. Kanwar // J. Pediatr Dermatol. – 1993. – № 10(2). – P. 201-202. – Doi:10.1111/j.1525-1470.1993.tb00061.x.
367. 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.
368. Interventions for morphea / J.V. Albuquerque, B.N. Andriolo, M.R. Vasconcellos [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – № 7(7). – Art. CD005027. – Doi:10.1002/14651858.CD005027.pub5.
369. Clinical Profile of Methotrexate-resistant Juvenile Localised Scleroderma / J. Hardy, F. Boralevi, S. Mallet [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2019. – № 99(6). – P. 539-543. – Doi:10.2340/00015555-3155.

370. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma / G. Martini, L. Saggioro, R. Culpo [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – № 60(3). – P. 1387-1391. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa392.
371. Use of Mycophenolate Mofetil in Patients with Severe Localized Scleroderma Resistant or Intolerant to Methotrexate / J.S. Mertens, D. Marsman, P.C.M. van de Kerkhof [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – № 96(4). – P. 510-513. – Doi:10.2340/00015555-2297.
372. Prior elicitation of the efficacy and tolerability of Methotrexate and Mycophenolate Mofetil in Juvenile Localised Scleroderma / Y. Desai, T. Jaki, M.W. Beresford [et al.] // *AMRC Open Res.* – 2021. – № 3. – P. 20. – Doi:10.12688/amrcopenres.13008.1. eCollection 2021.
373. S2k guideline Diagnosis and therapy of localized scleroderma / A. Kreuter, P. Moinzadeh, M. Kinberger [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2024. – № 22(4). – P. 605-620. – Doi:10.1111/ddg.15328.
374. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma / F. Zulian, R. Culpo, F. Sperotto [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – № 78 (8). – P. 1019-1024. – Doi:10.1136/annrheumdis-2018-214697.
375. Endpoints and outcomes for localized scleroderma/morphea: a scoping literature review / A. Hernandez, L. Zapata Leiva, M. Mutka [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2024. – № 22(1). – P. 77. – Doi:10.1186/s12969-024-01014-x.
376. Teske, N. Recent Advances in Treatment of Systemic Sclerosis and Morphea / N. Teske, N. Fett // *Am J Clin Dermatol.* – 2024. – № 25(2). – P. 213-226. – Doi:10.1007/s40257-023-00831-2.
377. Kim, Y.D. Juvenile systemic sclerosis / Y.D. Kim // *J Rheum Dis.* – 2024. – № 31(2). – P. 65-67. – Doi:10.4078/jrd.2024.0018.
378. Barriers to care in juvenile localized and systemic scleroderma: an exploratory survey study of caregivers' perspectives / L.A. Stubbs, A.M. Ferry, D. Guffey [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2023. – № 21(1). – P. 39. – Doi:10.1186/s12969-023-00819.

379. Ellman, M.H. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: A pilot study / M.H. Ellman, P.A. MacDonald, F.A. Hayes // *Arthritis Rheum.* – 2000. – № 43 (Suppl. 9). – Art. S392.
380. Cyclophosphamide and rituximab combination therapy for the treatment of juvenile-onset scleroderma: 6 patient case series / A. Adams, L. Barillas-Arias, S.T. Angeles [et al.] // *American College of Rheumatology.* – 2006. – 290 p. – Poster Presentation.
381. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Бекетова, Л.П. Ананьева [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* – 2019. – № 57. – С. 1-40. – Doi:10.14412/1995-4484-2019-3-40.
382. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией / Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, О.А. Конева [et al.] // *Научно-практическая ревматология.* – 2022. – № 60(1). – С. 57-63. – Doi:10.47360/1995-4484-2022-57-63.
383. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study / M. Elhai, M. Boubaya, O. Distler [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – № 78(7). – P. 979-987. – Doi:10.1136/annrheumdis-2018-214816.
384. Гарзанова, Л.А. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии / Л.А. Гарзанова // *Научно-практическая ревматология.* – 2023. – № 61(4). – С. 466-474. – Doi:10.47360/1995-4484-2023-466-474.
385. Role of rituximab in the treatment of systemic sclerosis: A literature review / H. Yoshifuji, K. Yomono, Y. Yamano [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2023. – № 33(6). – P. 1068-1077. – Doi:10.1093/mr/road040.
386. Riemekasten, G. Update on systemic sclerosis / G. Riemekasten, U. Müller-Ladner // *Z Rheumatol.* – 2024. – № 83(6). – P. 460-470. – Doi:10.1007/s00393-024-01552-5.
387. Ананьева, Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии / Л.П. Ананьева // *Научно-практическая ревматология.* – 2015. – № 53(6). – С. 632-640. – Doi:10.14412/1995-4484-2015-632-640.

388. Ананьева, Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией / Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58(5). – С. 520–531. – Doi:10.47360/1995-4484-2020-520-531.
389. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильной склеродермией / Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 131-138. – Doi:10.15690/vsp.v11i3.313.
390. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis / F. Zulian, R. Dal Pozzolo, A. Meneghel [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2020. – № 59(12). – P. 3793-3797. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa193.
391. 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.
392. Sener, S. Use of biologic drug in the treatment of localized scleroderma and systemic sclerosis in children: A scoping review / S. Sener, E.D. Batu // Semin Arthritis Rheum. – 2025. – № 71. – Art. 152634. – Doi:10.1016/j.semarthrit.2025.152634.
393. Borrirukwisitsak, S. Efficacy and safety of rituximab on lung and skin involvement in systemic sclerosis: a systematic review and metaanalysis / S. Borrirukwisitsak, P. Tantayakom, W. Katchamart // Clin Rheumatol. – 2021. – № 40(7). – P. 2779-2789. – Doi:10.1007/s10067-020-05542-345.
394. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial / S. Ebata, A. Yoshizaki, K. Oba [et al.] // Lancet Rheumatol. – 2022. – № 4(8). – P. e546-e555. – Doi:10.1016/S2665-9913(22)00131-X344.
395. New promising drugs for the treatment of systemic sclerosis: pathogenic considerations, enhanced classifications, and personalized medicine / A. Lescoat, J. Varga, M. Matucci-Cerinic [et al.] // Expert Opin Investig Drugs. – 2021. – № 30(6). – P. 635-652. – Doi:10.1080/13543784.2021.1923693.

396. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis / R.P. Goswami, A. Ray, M. Chatterjee [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). – 2021. – № 60(2). – P. 557-567. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa550.
397. Long-term Outcomes After Rituximab Treatment for Patients With Systemic Sclerosis: Follow-up of the DESIRES Trial With a Focus on Serum Immunoglobulin Levels / A. Kuzumi, S. Ebata, T. Fukasawa [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2023. – № 59(4). – P. 374-383. – Doi:10.1001/jamadermatol.2022.6340.
398. Rituximab in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Macrea, M. Ghazipura, D. Herman [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2024. – № 21(2). – P. 317-327. – Doi:10.1513/AnnalsATS.202301-055OC.
399. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / G. Raghu, S.B. Montesi, R.M. Silver [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024. – № 209(2). – P. 137-152. – Doi:10.1164/rccm.202306-1113ST.
400. Impact of Innovative Treatment Using Biological Drugs for the Modulation of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Systematic Review / D. Fernández-Lázaro, M. Iglesias-Lázaro, E. Garrosa [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – № 59(2). – P. 247. – Doi:10.3390/medicina59020247331.
401. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial / T.M. Maher, V.A. Tudor, P. Saunders [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2023. – № 11(1). – P. 45-54. – Doi:10.1016/S2213-2600(22)00359-9.
402. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial / D. Khanna, C.P. Denton, A. Jahreis [et al.] // *Lancet.* – 2016. – № 387(10038). – P. 2630-2640. – Doi:10.1016/S0140-6736(16)00232-4.

403. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / D. Khanna, C. J. F. Lin, D.E. Furst [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – № 8(10). – P. 963-974. – Doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0.
404. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial / D. Khanna, C.J.F. Lin, D.E. Furst [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – № 205(6). – P. 674-684. – Doi:10.1164/rccm.202103-0714OC.
405. Tocilizumab and its usage for skin diseases / L. Mastorino, G. Avallone, P. Dapavo [et al.] // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2022. – № 157(1). – P. 13-22. – Doi:10.23736/S2784-8671.20.06772-3.
406. Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт / М.К. Осминина, Н.А. Геппе, О.В. Шпитонкова [и др.] // *Доктор.Ру.* – 2015. – №13 (114). – С. 53-58.
407. Tocilizumab in two children with pansclerotic morphea: a hopeful therapy for refractory cases? / G. Martini, S. Campus, B. Raffeiner [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2017. – № 35 Suppl 106(4). – P. 211-213.
408. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma / H. Lythgoe, E. Baildam, M.W. Beresford [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – № 57(2). – P. 398-401. – Doi:10.1093/rheumatology/kex382.
409. Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review / J.Y. Jung, M.Y. Kim, C.H. Suh [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – № 16(1). – P. 79. – Doi:10.1186/s12969-018-0296-z.
410. Case report: Nodular scleroderma successfully treated with tocilizumab / T. Takahashi, T. Takahashi, M. Ueki [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2024. – № 27(5). – P. e15200. – Doi:10.1111/1756-185X.15200.
411. Preliminary evidence on abatacept safety and efficacy in refractory juvenile localized scleroderma / S.C. Li, K.S. Torok, S.S. Ishaq [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2021. – № 60(8). – P. 3817-3825. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa873.

412. Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches / D. Benfaremo, S. Svegliati, C. Paolini [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – № 10 (1). – P. 163. – Doi:10.3390/biomedicines10010163.
413. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis - results of a phase 2 investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / D. Khanna, C. Spino, S. Johnson [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – № 72(1). – 125-136. – Doi:10.1002/art.41055.
414. French recommendations for the management of systemic sclerosis / E. Hachulla, C. Agard, Y. Allanore [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2021. – 16(Suppl 2). – P. 322. – Doi:10.1186/s13023-021-01844-y.
415. Should we use nintedanib as early therapy in patients with SSc ILD? / E. Zanatta, B. Moccaldi, G. Szucs [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2024. – № 23(1). – Art. 103463. – Doi:10.1016/j.autrev.2023.103463.
416. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial / K.B. Highland, O. Distler, M. Kuwana, Y. Allanore [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – № 9(1). – P. 96-106. – Doi:10.1016/S2213-2600(20)30330-1.
417. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression / D. Khanna, T.M. Maher, E.R. Volkman [et al.] // *RMD Open.* – 2023. – № 9(1). – Art. e002859. – Doi:10.1136/rmdopen-2022-002859.
418. Continued nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: 3-year data from SENSICIS-ON / Y. Allanore, M.C. Vonk, O. Distler [et al.] // *RMD Open.* – 2025. – № 11(1). – Art. e005086. – Doi:10.1136/rmdopen-2024-005086.
419. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages in vitro and in vivo: Perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease / A. Lescoat, M. Lelong, M. Jeljeli [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – № 178. – P. 114103. – Doi:10.1016/j.bcp.2020.114103.

420. Tofacitinib blocks IFN-regulated biomarker genes in skin fibroblasts and keratinocytes in a systemic sclerosis trial / D. Khanna, C. Padilla, L.C. Tsoi [et al.] // JCI Insight. – 2022. – № 7(17). – Art. e159566. – Doi:10.1172/jci.insight.159566.
421. Successful use of tofacitinib in the treatment of diffuse systemic sclerosis and axial spondyloarthritis: a case-based review / A. Kyriakou, K. Parperis, E. Nikiphorou [et al.] // Rheumatol Int. – 2021. – № 41 (3). – P. 671-675. – Doi:10.1007/s00296-020-04767-2.
422. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis / H. You, D. Xu, Y. Hou [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2021. – № 60 (5). – P. 2472-2477. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa613.
423. Improvement of salt and pepper skin changes in diffuse scleroderma after treatment with tofacitinib / A. Nallapati, M.F. Wigley, J.J. Paik [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2022. – № 40(10). – P. 2008-2009. – Doi:10.55563/clinexprheumatol/znqm6v.
424. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review / S. McGaugh, P. Kallis, A. De Benedetto [et al.] // Dermatol Ther. – 2022. – № 35(6). – Art. e15437. – Doi:10.1111/dth.15437.
425. Retrospective comparative study of the efficacy of JAK inhibitor (tofacitinib) in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease / Z. Junfei, G. Meihua, Z. Shuai [et al.] // Clin Rheumatol. – 2023. – № 42(10). – P. 2823-2832. – Doi:10.1007/s10067-023-06660-2.
426. Janus kinase inhibitors in localized scleroderma: a systematic literature review / S. Şener, Y.Z. Şener, E.D. Batu [et al.] // Turk J Med Sci. – 2025. – № 55(3). – P. 533-539. – Doi:10.55730/1300-0144.6000. eCollection 2025.
427. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis / T. Komai, H. Shoda, N. Hanata [et al.] // Scand J Rheumatol. – 2018. – № 47(6). – P. 505-506. – Doi:10.1080/03009742.2017.1387673.
428. Mv, P. Successful Use of Tofacitinib in Scleroderma Arthropathy / P. Mv, D. Maikap, P. Padhan // Mediterr J Rheumatol. – 2023. – № 34(2). – P. 266-268. – Doi:10.31138/mjr.34.2.266.

429. Effect of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of juvenile scleroderma: A single-center experience / L. Colussi, A. Dagri, S. Pastore, [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2024. – № 27(8). – Art. e15295. – Doi:10.1111/1756-185X.15295.
430. Efficacy and tolerability of janus kinase inhibitor tofacitinib in juvenile linear scleroderma. Case series of 5 patients / M.K. Osminina, N.S. Podchernyaeva, V.A. Seraya [et al.] // *Georgian medical news.* – 2025. – Vol. 358. – № 1. – P. 26-30.
431. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: a case series / J. Auth, F. Müller, S. Völkl [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2025. – № 7(2). – P. e83-e93. – Doi:10.1016/S2665-9913(24)00282-0.
432. An iPSC-derived CD19/BCMA CAR-NK therapy in a patient with systemic sclerosis / X. Wang, Y. Zhang, Y. Jin [et al.] // *Cell.* – 2025. – № 188(16). – P. 4225-4238.e12. – Doi:10.1016/j.cell.2025.05.038.
433. Volkmann, E.R. Systemic sclerosis / E.R. Volkmann, K. Andréasson, V. Smith // *Lancet.* – 2023. – № 401(10373). – P. 304-318. – Doi:10.1016/S0140-6736(22)01692-0348.
434. Teske, N. Recent advances in treatment of systemic sclerosis and morphea / N. Teske, N. Fett // *Am J Clin Dermatol.* – 2024. – № 25(2). – P. 213-226. – Doi:10.1007/s40257-023-00831-2.
435. 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.
436. Systemic sclerosis: one year in review 2025 / M. Di Battista, G. Lepri, V. Codullo [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2025. – № 43(8). – P. 1369-1379. – Doi:10.55563/clinexprheumatol/upbjl2.
437. Патент № 2 331 361 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107 (2006.01). – А61В 5/103 (2006.01). Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии : № 2007112820/14 : заявл. 06.04.2007 : опубл. 20.08.2008 / М.К.

Осминина, Н.А. Геппе, Г.В. Тугаринова // www.fips.ru : официальный сайт. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet.

438. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: методические рекомендации: Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом: составители: С.Е. Борисов [и др.]. – Москва, 2019. – 32 с. – ISBN 978-5-6043340-7-2.

439. Systematic review of health-related quality of life impact in juvenile localized scleroderma / L.F. Sanchez-Espino, N. Luca, E. Pope [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2024. – № 76(3). – P. 340-349. – Doi:10.1002/acr.25243.

440. Nationwide epidemiological and clinical survey of juvenile-onset morphea in Japan / Y. Hamaguchi, I. Ueda-Hayakawa, U. Kaneko [et al.] // *J Dermatol*. – 2025. – 52(5). – P. 860-871. – Doi:10.1111/1346-8138.17684.

441. National Registry for Childhood Onset Scleroderma I: Insights from the first 341 juvenile localized scleroderma patients / S.A. Branton, L.A. Stubbs, H.J. Havrilla [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord*. – 2024. – № 23. – Art. 23971983241272460. – Doi:10.1177/23971983241272460.

442. Juvenile localized scleroderma: a large retrospective cohort study from a tertiary care center / B.H. Egeli, J. Dallas, D.B. Reusch [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2025. – № 23(1). – № 63. – Doi:10.1186/s12969-025-01116-0.

443. Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review / G. Martini, G. Fadanelli, A. Agazzi [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – Vol. 17. – № 7. – 2018. – P. 727-734.

444. Condie, D. Comparison of outcomes in adults with pediatric-onset morphea and those with adult-onset morphea: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort / D. Condie, D. Grabell, H. Jacobe // *Arthritis Rheumatol*. – 2014. – № 66(12). – P. 3496-3504. – Doi:10.1002/art.38853.

445. A retrospective study on clinical subtypes and management of morphea in 10 Italian Dermatological Units / A. Viridi, A. Patrizi, S. Cambiaghi [et al.] // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2021. – № 156(4). – P. 446-454. – Doi:10.23736/S2784-8671.20.06632-8.
446. Murray, K.J. Scleroderma in children and adolescents / K.J. Murray, R.M. Laxer // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* – 2002. – Vol. 28. – № 3. – P. 603-624. – Doi:10.1016/S0889-857X(02)00010-8.
447. Juvenile Scleroderma: A Referral Center Experience / A. Adrovic, S. Şahin, K. Barut [et al.] // *Arch Rheumatol.* – 2018. – № 33(3). – P. 344-351. – Doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6578. eCollection 2018 Se.
448. Gastrointestinal Impact and Tool Performance in Juvenile Systemic Sclerosis Using the UCLA GIT 2.0 Assessment / S. Stefancic, A. Robinson, H.J. Havrilla [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2025. – Doi:10.1002/acr.25643. Online ahead of print.
449. Juvenile systemic sclerosis: experience from a tertiary care center from India / N.K. Bagri, D. Raj, J. Kaur [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – № 37(10). – P. 1687-1691. – Doi:10.1007/s00296-017-3793-3.
450. Juvenile systemic sclerosis - observations of one clinical centre / L. Rutkowska-Sak, P. Gietka, A. Gazda [et al.] // *Reumatologia.* – 2021. – № 59(6). – P. 367-372. – Doi:10.5114/reum.2021.112350.
451. Russo, R.A. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center / R.A. Russo, M. Katsicas // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2007. – № 5. – P. 6. – Doi:10.1186/1546-0096-5-6.
452. Pulmonary involvement in patients with juvenile systemic sclerosis / A.I. Céspedes-Cruz, R.A. Carranza-Muleiro, E.L. López-Rojas [et al.] // *Bol Med Hosp Infant Mex.* – 2021. – № 78(5). – P. 385-394. – Doi:10.24875/BMHIM.20000301Aug.
453. Jeong, J.E. Clinical characteristics of juvenile systemic sclerosis in Korea: 31-year single-center study / J.E. Jeong, S.H. Kim // *J Rheum Dis.* – 2024. – № 31(1). – P. 25-32. – Doi:10.4078/jrd.2023.0046.
454. An updated overview of Juvenile systemic sclerosis in a French cohort / L. Jacquél, R. Bechara, J. Terzic [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2025. – № 23(1). – P. 13. – Doi:10.1186/s12969-024-01043-6.

455. Application of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index in patients with juvenile systemic sclerosis / C. Zhang, C. Wang, S. Gao [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2025. – № 23(1). – P. 53. – Doi: 10.1186/s12969-025-01110-6.
456. Are diffuse and limited juvenile systemic sclerosis different in clinical presentation? Clinical characteristics of a juvenile systemic sclerosis cohort / I. Foeldvari, J. Klotsche, K.S. Torok [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2019. – № 4(1). – P. 49-61. – Doi:10.1177/2397198318790494.
457. Clinical features of childhood localized scleroderma in an incidence cohort / A.L. Herrick, H. Ennis, M. Bhushan [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – № 50(10). – P. 1865-1868. – Doi:10.1093/rheumatology/ker142.
458. Torok, K.S. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms / K.S. Torok // *Pediatr Clin North Am.* – 2012. – № 59(2). – P. 381-405. – Doi:10.1016/j.pcl.2012.03.011.
459. Morphea en coup de sabre and Parry-Romberg Syndrome: When it is Written on the Face / J. Barbosa, M. Coelho, A. Cordeiro [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2022. – № 58(4). – P. 738-739. – Doi:10.1111/jpc.15921.
460. Liguoro, I. The burden of extracutaneous manifestations in juvenile localized scleroderma: A literature review / I. Liguoro, G. Simonini, G. Martini // *Autoimmun Rev.* – 2025. – № 24(7). – Art. 103812. – Doi:10.1016/j.autrev.2025.103812.
461. Autoantibodies in childhood scleroderma / R.M. Bernstein, R.S. Pereira, A.J. Holden [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1985. – № 44(8). – P. 503-506. – Doi:10.1136/ard.44.8.503.
462. Antibodies to collagen in scleroderma / A.M. Mackel, F. De Lusto, F.E. Harper [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1982. – № 25(5). – P. 522-531. – Doi:10.1002/art.1780250505.
463. Taova, M.K. Antibodies to collagen type I and fibronectin in patients with scleroderma systemic / M.K. Taova, K.A. Kurdanov // *Klin Med (Mosk).* – 1996. – № 74(7). – P. 50-51.

464. Differences in the autoantibody phenotypes and long-term outcomes between juvenile- and adult-onset systemic sclerosis / H. Tsuji, M. Shirakashi, R. Hiwa [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2025. – № 35(4). – P. 683-690. – Doi:10.1093/ mr/roaf005.
465. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma / A.M. Rosenberg, Y. Uziel, B.R. Krafchik [et al.] // *J Rheumatol.* – 1995. – № 22(12). – P. 2337–2343.
466. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases / J.J. Leitenberger, R.L. Cayce, R.W. Haley [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2009. – № 145. – P. 545-550. – Doi:10.1001/archdermatol.2009.79.
467. Anticentromere antibody in localized scleroderma / A. Ruffatti, A. Peserico, S. Glorioso [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1986. – № 15(4, Pt.1). – P. 637-642. – Doi:10.1016/s0190-9622(86)70217-x.
468. Clinical and laboratory profile of juvenile-onset systemic sclerosis in a Brazilian cohort / P.D. Sampaio-Barros, A.B. Bortoluzzo, A.P.T. Del Rio [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2019. – № 4(1). – P. 43-48. – Doi:10.1177/ 2397198318769796.
469. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres / A. Della Rossa, G. Valentini, S. Bombardieri [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – № 60. – P. 585-591.
470. Ишемические инсульты в структуре неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы / М.К. Осминина, М.С. Павлова, Л.Г. Хачатрян [и др.] // *Лечащий врач.* – 2024. – № 6(27). – С. 29-36.
471. Stroke as a life-threatening complication in children with linear scleroderma of face / M.K. Osminina, N.S. Podchernyaeva, L.G. Khachatryan [et al.] // *Georgian medical news.* – 2024. – Vol. 354. – № 10. – P. 122-126.
472. Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke / N. Kanzato, T. Matsuzaki, Y. Komine [et al.] // *J Neurol Sci.* – 1999. – № 163(1). – P. 86-89. – Doi:10.1016/s0022-510x(98)00267-6.
473. Scleroderma en coup de sabre with recurrent episodes of brain hemorrhage / T. Takahashi, Y. Asano, T. Oka [et al.] // *J Dermatol.* – 2016. – № 43(2). – P. 203-206. – Doi:10.1111/1346-8138.13023.

474. Localised scleroderma and ischemic stroke: case report / B. Tosunoğlu, H.N. Güneş, B.G. Çokal [et al.] // *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. – 2024. – № 33(1). – P. 35-38. – Doi:10.5114/ppn.2023.134450.
475. Devastating neurologic consequences of localized scleroderma en coup de sabre of the scalp-2 case studies / C. Ma, K. Legault, J. Provias [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord*. – 2025. – Art. 23971983251342687. – Doi:10.1177/ 23971983251342687.
476. Recurrent cryptogenic strokes in a young female as a novel presentation of Parry Romberg syndrome: a case report and review / V.L. Valaparla, M. Lobaina, C. Patel [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2025. – №135(1). – P. 36-40. – Doi:10.1080/00207454.2023.2280890.
477. The TT genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemicstroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls / B. Kopyta, K. Pienczk-Reclawowicz, D. Reclawowicz [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2012. – № 39. – P. 7957-7963. – Doi: 10.1007/s11033-012-1641-9.
478. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population / G. Veber, F. Kirkham, K. Shannon [et al.] // *Haematologica*. –2019. – № 104(8). – P. 1676-1681. – Doi:10.3324/haematol.2018.211433.
479. The Genetic Landscape of Ischemic Stroke in Children - Current Knowledge and Future Perspectives / M. Hausman-Kedem, R. Herring, M.D. Torres [et al.] // *Semin Pediatr Neurol*. – 2022. – № 44. – Art. 100999. – Doi:10.1016/j.spen.2022.100999.
480. Outcomes of hemorrhagic stroke in patients with autoimmune rheumatic diseases: An analysis of the US Nationwide Inpatient Sample / M.Y. Chen, P.Y. Chen, C.N. Chang [et al.] // *Int J Rheum Dis*. – 2023. – № 26(11). – P. 2206-2213. –Doi:10.1111/1756-185X.14916.
481. Evaluating the risk of ischemic stroke at a young age in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a population-based cohort study in Taiwan / Y.C. Huang, E.C. Lai, T.C. Liao [et al.] // *Front Immunol*. – 2024. – № 15. – Art.1272557. – Doi:10.3389/fimmu.2024.1272557.

482. Spectrum of Cerebrovascular Disease in Scleroderma: A Case Series and Systematic Review / M. Rosso, S. Ramaswamy, D. Aharonoff [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2024. – № 53(4). – P. 467-478. – Doi:10.1159/000533230.
483. Pain, C.E. Challenges and complications in juvenile localized scleroderma: A practical approach / C.E. Pain, K.S. Torok // *Best Pract Res Clin Rheumatol* . – 2024. – № 38(3). – P. 101987. – Doi:10.1016/j.berh.2024.101987.
484. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort / E. Kunzler, S. Florez-Pollack, N. Teske [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – № 80(6). – P. 1664-1670.e1. – Doi:10.1016/j.jaad.2019.01.050.
485. Clinical improvement of salt-and-pepper skin changes in juvenile systemic sclerosis using mycophenolate mofetil after intravenous methylprednisolone: a 3-year follow-up / D. Hironaka, H. Wakiguchi, F. Okazaki [et al.] // *Immunol Med.* – 2025. – 1-5. – Doi:10.1080/25785826.2025.2570899.
486. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma / G. Martini, L. Saggioro, R. Culpò [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2021. – № 60(3). – P. 1387-1391. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa392.
487. Каледа, М. И. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей / М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.Н. Латыпова // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* – 2019. – № 98 (3). – С. 74-82.
488. Старовойтова, М.Н. Субтипы ювенильной склеродермии / М.Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева, О.В. Десинова // *Научно-практическая ревматология.* – 2001. – № 39(2). – С. 73-79.
489. Clinical characteristics of juvenile systemic sclerosis in Japanese / M. Murata, S. Sato, K. Komura [et al.] // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 1850-1852.
490. Differences in the autoantibody phenotypes and long-term outcomes between juvenile- and adult-onset systemic sclerosis / H. Tsuji, M. Shirakashi, R. Hiwa [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2025. – № 35(4). – P. 683-690. – Doi:10.1093/mr/roaf005.

491. Gastrointestinal impact and tool performance in juvenile systemic sclerosis using the UCLA GIT 2.0 assessment / S. Stefancic, A. Robinson, H.J. Havrilla [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2025. – Doi:10.1002/acr.25643.
492. How is pulmonary function assessed in patients with juvenile systemic sclerosis? Do We Have a Good Clinical Standard? / I. Foeldvari, B. Hinrichs, K. Torok [et al.] // *J Rheumatol*. – 2023. – № 50(9). – P. 1194-1195. – Doi:10.3899/jrheum.2022-0993.
493. Underdetection of Interstitial Lung Disease in Juvenile Systemic Sclerosis / I. Foeldvari, J. Klotsche, B. Hinrichs [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2022. – № 74(3). – P. 364-370. – Doi:10.1002/acr.24499.
494. Diagnosing Organ Involvement in Juvenile Systemic Sclerosis with (68) Ga-FAPI-46 PET/CT / T. Krickau, J. Woelfle, M. Beck, T. Kuwert [et al.] // *J Nucl Med Technol*. – 2025. – № 53(3). – P. 248-251. – Doi:10.2967/jnmt.125.269645.
495. Pulmonary manifestations of juvenile vs. adult systemic sclerosis: insights into pathophysiological and clinical features / G. Di Pasquale, N. Caione, A. Di Berardino [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2025. – № 60(1). – P. e27347. – Doi:10.1002/ppul.27347.
496. Early detection of ventricular dysfunction in juvenile systemic sclerosis by speckle tracking echocardiography / G. Civieri, B. Castaldi, G. Martini [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – № 60(1). – P. 103-107. – Doi:10.1093/rheumatology/keaa208.
497. Pulmonary involvement in patients with juvenile systemic sclerosis / A.I. Céspedes-Cruz, R.A. Carranza-Muleiro, E.L. López-Rojas [et al.] // *Bol Med Hosp Infant Mex*. – 2021. – № 78(5). – P. 385-394. – Doi:10.24875/BMHIM.20000301.
498. Foeldvari, I. Review for best practice in clinical rheumatology juvenile systemic sclerosis - Updates and practice points / I. Foeldvari, K.S. Torok // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2021. – № 35(3). – P. 101688. – Doi:10.1016/j.berh.2021.101688. E.
499. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study / A. Adrovic, M. Yildiz, F. Haslak [et al.] // *Rheumatol Int*. – 2021. – № 41(1). – P.121-128. – Doi:10.1007/s00296-020-04732-z.
500. Developing consensus outcome measures in juvenile systemic sclerosis: a global survey of pediatric rheumatologists and literature review / N. Vasquez-Canizares, C.E.

Pain, F. Zulian [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2025. – № 23(1). – P. 46. – Doi:10.1186/s12969-025-01100-8.

501. Evaluating the relevance of the 2024 BSR systemic sclerosis guideline for juvenile systemic sclerosis / C.E. Pain, H. Lythgoe, E. Willis [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2025. – № 64(9). – P. 5179-5181. – Doi:10.1093/rheumatology/keaf249.

502. Oral glucocorticoids for skin fibrosis in early diffuse systemic sclerosis: a target trial emulation study from the european scleroderma trials and research group database / D. Mongin, M. Matucci-Cerinic, U.A. Walker [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2024. – Doi:10.1002/acr.25469.

503. Management of juvenile-onset systemic sclerosis with systemic immunosuppressive therapies: An evidence-based review / A. Abduelmula, B.D. Rankin, N.J. Luca, V.H. Prajapati [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2023. – № 88(1). – P. 234-236. – Doi:10.1016/j.jaad.2022.05.010.

504. Torok, K.S. Updates in systemic sclerosis treatment and applicability to pediatric scleroderma / K.S. Torok // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2021. – № 47. – P. 757-780.

505. Sieiro Santos, C. New horizons in systemic sclerosis treatment: advances and emerging therapies in 2025 / C. Sieiro Santos, F. Del Galdo // *RMD Open*. – 2025. – № 11(3). – P. e005776. – Doi:10.1136/rmdopen-2025-005776. PMID: 40592721.

506. Clinical characteristics and factors associated with disability and impaired quality of life in children with juvenile systemic sclerosis: results from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry / B.E. Stevens, K.S. Torok, S.C. Li [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2018. – № 70(12). – P. 1806-1813. – Doi:10.1002/acr.23547.

507. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / M. Elhai, C. Meune, J. Avouac [et al.] // *Rheumatology*. – 2012. – № 51(6). – P. 1017-1026.

508. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia / R. Misra, G. Singh, P. Aggarwal [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2007. – № 26. – P. 1259-1262. – Doi:10.1007/s10067-006-0483-z.

509. Juvenile systemic sclerosis: experience from a tertiary care center from India / N.K. Bagri, D. Raj, J. Kaur [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – № 37(10). – P. 1687-1691. – Doi: 10.1007/s00296-017-3793-3.
510. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study / S.I. Nihtyanova, E.C. Tang, J.G. Coghlan [et al.] // *QJM.* – 2010. – № 103(2). – P. 109-115.
511. Moore, D.F. Overall mortality Systemic Sclerosis (Scleroderma) / D.F. Moore, V.D. Steen // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2020. – № 6(1). – P. 3-10. – Doi:10.1177/2397198320924873.
512. Kowalska-Kępczyńska, A. Systemic Scleroderma – Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics / A. Kowalska-Kępczyńska // *J Clin Med.* – 2022. – № 11(9). – P. 2299. – Doi:10.3390/jcm11092299.
513. A scoping review of the epidemiology of systemic sclerosis and its organ manifestations: 2018-2024 / S.D. Good, J.Y. Lee, R.E. Johnson [et al.] // *Curr Opin Rheumatol.* – 2025. – № 37(2). – P. 103-112. – Doi:10.1097/BOR. 0000000000001063.
514. Therapeutic approaches to systemic sclerosis: recent approvals and future candidate therapies / A. Lescoat, D. Roofeh, M. Kuwana [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2023. – № 64(3). – P. 239-261. – Doi:10.1007/s12016-021-08891-0.
515. Juvenile Systemic sclerosis presenting with severe pulmonary vascular disease: ECMO stabilization during aggressive therapy resulting in a favorable outcome / S.M. Tsoi, S. Cheung, R.A. Valdovinos [et al.] // *Pulm Circ.* – 2025. – № 15(2). – P. e70106. – Doi:10.1002/pul2.70106. eCollection 2025 Apr.
516. What are Juvenile-onset systemic sclerosis providers thoughts, experiences, and reasons for autologous stem cell transplant? Result of a multinational survey / I. Foeldvari, S. Branton, S.C. Li [et al.] // *J Scleroderma Relat Disord.* – 2024. – Nov. 8. – Art. 23971983241293297. – Doi:10.1177/23971983241293297.
517. Heart transplantation in juvenile-onset systemic sclerosis with primary cardiac involvement: report of two cases and comprehensive literature review / D. Bacich, C. Tessari, M. Andreis [et al.] // *Curr Probl Cardiol.* – 2025. – № 50(1). – Art. 102891. – Doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102891.

518. Российское общество фтизиатров : официальный сайт – Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. – URL : <https://rof-tb.ru/structure/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Шкала, оценивающая кожу при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, LoSCAT)

	mLoSSI – Localized Scleroderma Skin Activity Index			LoSDI – Localized Scleroderma Skin Damage Index		
	Индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии			Индекс повреждения кожи при локализованной склеродермии		
Локализация	Новый очаг / увеличение размера очага 0 = нет 3 = да	Эритема 0 = нет 1 = бледно-розовая 2 = розово-красная 3 = темно-красная / фиолетовая	Утолщение кожи 0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная	Атрофия дермы 0 = нет 1 = блеск кожи 2 = видимые сосуды 3 = западение по типу «отвесной скалы»	Подкожная атрофия 0 = нет 1 = легкая (потеря 1/3 подкожно-жировой клетчатки) 2 = очевидно западение (1/3 – 2/3 подкожно-жировой клетчатки) 3 = глубокие впадины (>2/3)	Гипо- / гиперпигментация 0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная
Лицо						
Шея						
Грудь						
Живот						
Верхняя часть спины						

Продолжение Таблицы А.1

Нижняя часть спины							
Справа	Плечо						
	Предпле чье						
	Кисть						
	Бедро						
	Голень						
	Стопа						
Слева	Плечо						
	Предпле чье						
	Кисть						
	Бедро						
	Голень						
	Стопа						

Общий балл ____ mLoSSI (активность) ____ LoSDI (повреждение) ____

ВАШ активности по оценке врача

0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10

Активности нет

Мах активность

ВАШ повреждения по оценке врача

0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10

Повреждения нет

Мах повреждение

Таблица А.2 – Динамика выбытия пациентов с ЮОСД из исследования

Месяцев с начала терапии	N	%	Выбытие (по отношению к предыдущему наблюдению)
-3	157	12.5%	
-2	157	12.5%	0.0%
0	157	12.5%	0.0%
3	157	12.5%	0.0%
6	156	12.5%	0.6%
12	155	12.4%	0.6%
24	140	11.2%	9.7%
36	117	9.3%	16.4%
48	47	3.8%	59.8%
60	10	0.8%	78.7%
ИТОГО	1253	100%	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Методика генотипирования генов синтазы окиси азота (NOS), матричной металлопротеиназы 1 (ММР1) и матиксной металлопротеиназы 9 (ММР9)

Амплификация ДНК

Фрагменты генов синтазы окиси азота (NOS), матричной металлопротеиназы 1 (ММР1) и матиксной металлопротеиназы 9 (ММР9), содержащие области анализируемых полиморфизмов получали в ходе ПЦР-амплификации при помощи олигонуклеотидных пар праймеров со следующими последовательностями:

Таблица Б.1 – Последовательности олигонуклеотидных пар праймеров полиморфизмов генов синтазы окиси азота (NOS), матричной металлопротеиназы 1 (ММР1) и матиксной металлопротеиназы 9 (ММР9)

NOS	n64f1	CCACAGCTCTGCATTTCAGCA
	n64r1	ATTTAGGAGGCAACCCTGGAC
ММР1	MMP1F1	CTTTGGTCTCTGCCGCAC
	MMP1R1	CACCTTTCCCACTGTATCAGGT
ММР9	MMP9F2	GCCTGGCACATAGTAGGCCC
	MMP9R2	CTTCCTAGCCAGCCGGCATC

Амплификацию осуществляли в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 66 mM Tris-HCl pH 8,8; 16,6 mM (NH₄)₂SO₄; 2,5 mM MgCl₂; 0,1 мг/мл желатина, 250 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, по 10 пмоль каждого праймера и 2ед. Taq-полимеразы ("Promega" США) при следующем температурном профиле: денатурация 94°C – 30 сек., отжиг 58°C – 10 сек., синтез 72°C – 20 сек. в течение 35 циклов.

Дефосфорилирование продуктов амплификации

Дефосфорилирование 5'-концевых фосфатных групп dNTP в прошедшей амплификацию реакционной смеси проводили в ходе инкубации с 0.5 ед

щелочной фосфатазы арктических креветок (Shrimp Alkaline Phosphatase (Fermentas, Литва)) в течение 20 минут при 37°C и последующей инактивации фермента прогреванием в течении 10 мин при 85°C.

Реакция минисеквенирования

Для идентификации точечных однонуклеотидных замен в генах использовали олигонуклеотидные зонды:

Таблица Б.2 – Олигонуклеотидные зонды для определения точечных однонуклеотидных замен в генах синтазы окиси азота (NOS), матричной металлопротеиназы 1 (MMP1) и матиксной металлопротеиназы 9 (MMP9)

NOS	n64ep	TGCAGGCCCCAGATGA
MMP1	MMP1e+	TGTAGTTAAATAATTAGAAA
MMP9	MMP9Em	CGAGTAGCTGGTATTATAGGC

И подходящие смеси дезокси- и дидезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP и ddNTP). Реакцию термоциклического минисеквенирования проводили в 10 мкл реакционной смеси: 66 mM Tris-HCl pH 9.0; 16.6 mM (NH₄)₂SO₄; 2.5 mM MgCl₂; по 20 пмоль каждого зонда, по 2 наномоль смеси дезокси- и дидезоксинуклеотид и 2 единицы TermiPol DNA Polymerase (Solis Biodyne, Эстония), используя в качестве матрицы амплифицированный фрагмент соответствующих генов. Нарботку продуктов минисеквенирования осуществляли по профилю: 94°C – 20 сек, 58°C – 20 сек, 72°C – 15 сек, 70 циклов.

Очистка продуктов реакций

Очистку продуктов реакции минисеквенирования и секвенирования проводили с помощью SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Входящий в состав набора сорбент в количестве 8 мг растворяли в 15 мкл ультрачистой воды (Merck, Германия), после чего полученную суспензию вносили в пробирку с продуктами реакции минисеквенирования. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 15 мин. Сорбент осаждали

центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин. Супернатант использовали для масс-спектрометрического анализа.

Масс-спектрометрический анализ продуктов реакций

Аликвоту образца (0.2-1 мкл) с концентрацией 10-30 пмоль/мкл олигонуклеотидов, полученного после процедуры очистки, наносили на высушенную на мишени AnchorChip (400 мкм, Bruker Daltonics, Германия) матрицу, приготовленную из насыщенного раствора 3-гидроксипиколиновой кислоты (Fluka, Германия) в 50% ацетонитриле (Merck, Германия) с добавлением 10 г/л цитрата аммония двухосновного (Fluka, Германия) и высушивали на воздухе. Все использованные растворители, включая воду (Merck, Германия), были только аналитической чистоты или специальные для масс-спектрометрии.

Масс-спектры получали на приборе Reflex IV (Bruker Daltonics, Германия) MALDI-TOF в линейном режиме, используя азотный лазер с длиной волны 337 нм и частотой импульса 9 Hz в режиме положительных ионов. Время задержки анализатора – 200 нсек, напряжения на электроде ускорителя – 20.0 кВ, накапливающем электроде – 17.1 кВ, фокусирующей линзе – 9.4 кВ. Параметры масс-спектрометра были оптимизированы для диапазона m/z от 1000 до 10000, используя для определения калибровочных констант масс-спектры пептидов. Каждый масс-спектр олигонуклеотидов получали при 30 накоплениях с постоянной мощностью лазерного излучения на уровне порогового значения для увеличения разрешения.

Анализ масс-спектров и определение последовательности

Регистрацию и первичный анализ масс-спектров производили с использованием программного продукта XMASS (Bruker Daltonics, Германия), программу Xtof v.1.1 (Bruker Daltonics, Германия) использовали для последующей коррекции масс-спектров по отношению сигнал/шум и более точного определения значения пиков на спектрах.

По наличию в масс-спектрах продуктов реакции пиков, соответствующих ионам определенной ожидаемой молекулярной массы судили о нуклеотидном контексте в данном положении. Определение нуклеотидной последовательности в

реакции секвенирования проводили путем расчета разниц масс между двумя соседними пиками спектра.

Методика генотипирования генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), транспортер фолатов (SLC19A1) и гамма-глутамил гидролазы (GGH)

Амплификация ДНК

Фрагменты генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), транспортер фолатов (SLC19A1) и гамма-глутамил гидролазы (GGH), содержащие области анализируемых полиморфизмов, получали в ходе ПЦР-амплификации при помощи олигонуклеотидных пар праймеров со следующими последовательностями:

Таблица Б.3 – Последовательности олигонуклеотидных пар праймеров полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), транспортер фолатов (SLC19A1) и гамма-глутамил гидролазы (GGH)

MTHFR	MTFf1	GCCAGCCTCTCCTGACTGTC
	MTFr1	AAAGCGGAAGAATGTGTCAGC
SLC19A1	SLC19F5	AGCGGTGGAGAAGCAGGTG
	SLC19R5	CGTATCTGCGCCATGAAGC
GGH	GGH1F1	GAGGAAGCTGACGCCGTTT
	GGH1R2	GCGTCCTTCCCTTTCAACTGT

Амплификацию осуществляли в 11,5 мкл реакционной смеси, содержащей 66 mM Tris-HCl pH 8,8; 16,6 mM (NH₄)₂SO₄; 2,5 mM MgCl₂; 0,1 мг/мл желатина, 250 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, по 10 пмоль каждого праймера и 2ед. Taq-полимеразы ("Promega" США) при следующем температурном профиле: денатурация 94⁰С – 30 сек., отжиг 58⁰С – 10 сек., синтез 72⁰С – 20 сек. в течение 35 циклов.

Дефосфорилирование продуктов амплификации

Дефосфорилирование 5'-концевых фосфатных групп dNTP в прошедшей амплификацию реакционной смеси проводили в ходе инкубации с 0.5 ед щелочной фосфатазы арктических креветок (Shrimp Alkaline Phosphatase (Fermentas, Литва)) в течение 20 минут при 37°C и последующей инактивации фермента прогреванием в течении 10 мин при 85°C.

Реакция минисеквенирования

Для идентификации точечных однонуклеотидных замен в генах использовали олигонуклеотидные зонды:

Таблица Б.4 – Олигонуклеотидные зонды для определения точечных однонуклеотидных замен в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), транспортер фолатов (SLC19A1) и гамма-глутамил гидролазы (GGH)

MTHFR	MTHe1p	AGAAGGTGTCTGCGGGAG
SLC19A1	SLC19A1p	TCCGGTCCTGGCGGC
GGH	GGHp1	CGGGGACACCCAACCTC

И подходящие смеси дезокси- и дидезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP и ddNTP). Реакцию термоциклического минисеквенирования проводили в 10 мкл реакционной смеси: 66 mM Tris-HCl pH 9.0; 16.6 mM (NH₄)₂SO₄; 2.5 mM MgCl₂; по 20 пмоль каждого зонда, по 2 наномоль смеси дезокси- и дидезоксинуклеотид и 2 единицы TermiPol DNA Polymerase (Solis Biodyne, Эстония), используя в качестве матрицы амплифицированный фрагмент соответствующих генов. Нарботку продуктов минисеквенирования осуществляли по профилю: 94° C – 20 сек, 58° C – 20 сек, 72° C – 15 сек, 70 циклов.

Очистка продуктов реакций

Очистку продуктов реакции минисеквенирования и секвенирования проводили с помощью SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Входящий в состав набора сорбент в количестве 8 мг растворяли в 15 мкл ультрачистой воды (Merck, Германия), после чего полученную суспензию вносили в пробирку с продуктами реакции

минисеквенирования. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 15 мин. Сорбент осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин. Супернатант использовали для масс-спектрометрического анализа.

Масс-спектрометрический анализ продуктов реакций

Аликвоту образца (0.2-1 мкл) с концентрацией 10-30 пмоль/мкл олигонуклеотидов, полученного после процедуры очистки, наносили на высушенную на мишени AnchorChip (400 мкм, Bruker Daltonics, Германия) матрицу, приготовленную из насыщенного раствора 3-гидроксипиколиновой кислоты (Fluka, Германия) в 50% ацетонитриле (Merck, Германия) с добавлением 10 г/л цитрата аммония двухосновного (Fluka, Германия) и высушивали на воздухе. Все использованные растворители, включая воду (Merck, Германия), были только аналитической чистоты или специальные для масс-спектрометрии.

Масс-спектры получали на приборе Reflex IV (Bruker Daltonics, Германия) MALDI-TOF в линейном режиме, используя азотный лазер с длиной волны 337 нм и частотой импульса 9 Hz в режиме положительных ионов. Время задержки анализатора – 200 нсек, напряжения на электроде ускорителя – 20.0 кВ, накапливающем электроде – 17.1 кВ, фокусирующей линзе – 9.4 кВ. Параметры масс-спектрометра были оптимизированы для диапазона m/z от 1000 до 10000, используя для определения калибровочных констант масс-спектры пептидов. Каждый масс-спектр олигонуклеотидов получали при 30 накоплениях с постоянной мощностью лазерного излучения на уровне порогового значения для увеличения разрешения.

Анализ масс-спектров и определение последовательности

Регистрацию и первичный анализ масс-спектров производили с использованием программного продукта XMASS (Bruker Daltonics, Германия), программу Xtof v.1.1 (Bruker Daltonics, Германия) использовали для последующей коррекции масс-спектров по отношению сигнал/шум и более точного определения значения пиков на спектрах.

По наличию в масс-спектрах продуктов реакции пиков, соответствующих ионам определенной ожидаемой молекулярной массы, судили о нуклеотидном контексте в данном положении. Определение нуклеотидной последовательности в реакции секвенирования проводили путем расчета разниц масс между двумя соседними пиками спектра.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Общая характеристика пациентов с ювенильной склеродермией

Таблица В.1 – Распределение пациентов ЮОСД основной и архивных групп по клиническим вариантам

Клинический вариант	Основная группа		Архивная группа		Всего		P-value
	N	%	N	%	N	%	
Линейная туловище и конечности	181	29,4	34	19,9	215	27,3	0,024**
Линейная форма лицо	125	20,3	19	11,1	144	18,3	<0,001***
Распространенная бляшечная форма	94	15,3	61	35,6	155	19,7	<0,001***
Очаговая бляшечная форма	90	14,6	21	12,3	111	14,1	0,181
Гемисклеродермия	97	15,8	33	19,3	130	16,5	0,741
Пансклеротическая форма	1	0,2	3	1,8	4	0,6	0,021**
Смешанная форма	26	4,2	0	0,0	26	3,3	0,003***
Итого	616	100	171	100	787	100	
Примечание: Распределения пациентов по клиническим вариантам в основной и архивной группах статистически значимо отличаются ($\chi^2 = 54,0$, $p < 0,001$). Статистическая значимость на уровне *** $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, * $p < 0,10$.							

Таблица В.2 – Распределение клинических вариантов ЮОСД по полу, N, %

Клинический вариант	Основная группа		Архивная группа		Все пациенты, N (%)
	Девочки, N (%)	Мальчики, N (%)	Девочки, N (%)	Мальчики, N (%)	
Линейная форма туловище и конечности	136	46	28	6	216
	29,8%	28,9%	20,9%	16,2%	27,5%
Линейная форма лицо	74	50	13	6	143
	16,2%	31,5%	9,7%	16,2%	18,2%
Распространенная бляшечная форма	77	17	50	11	155
	16,9%	10,7%	37,3%	29,7%	19,7%
Очаговая бляшечная форма	72	18	16	5	111
	15,7%	11,3%	11,9%	13,5%	14,1%
Гемисклеродермия	72	25	24	9	130
	15,7%	15,7%	17,9%	24,3%	16,5%
Пансклеротическая форма	1	0	3	0	4
	0,2%	0,0%	2,2%	0,0%	0,5%
Смешанная форма	25	3	0	0	28
	5,5%	1,9%	0,0%	0,0%	3,6%
Итого	457	159	134	37	787
	100%	100%	100%	100%	100%
	$\chi^2 = 21,9$, $p = 0,001$ ***		$\chi^2 = 3,40$, $p = 0,639$		

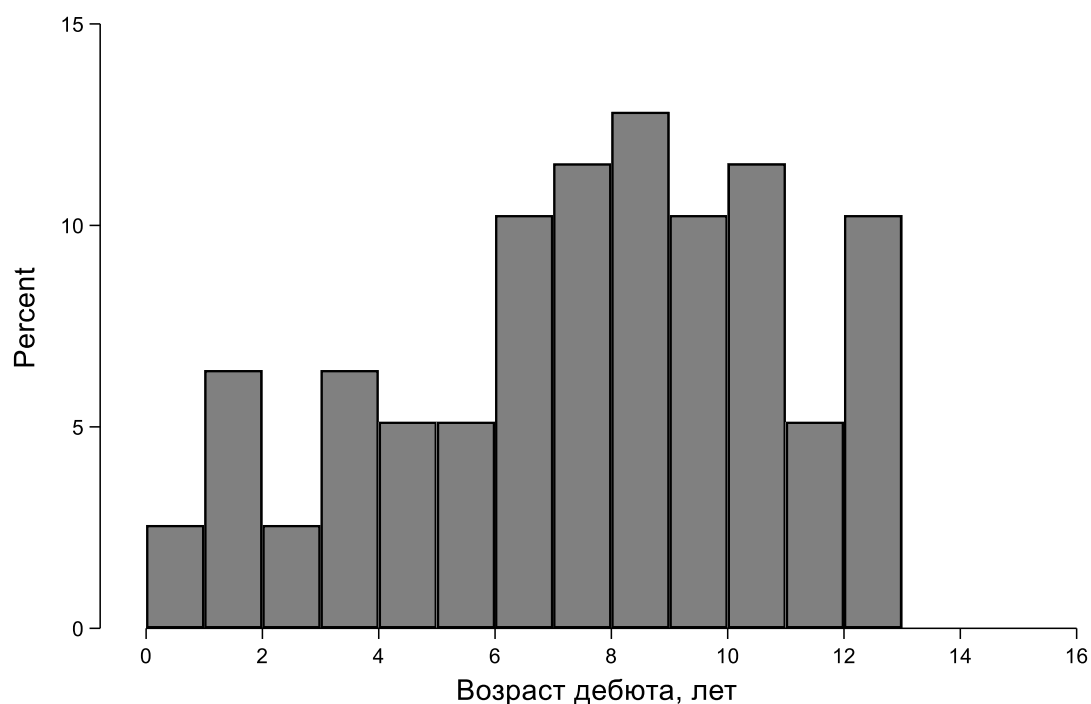


Рисунок В.1 – Распределение пациентов с ЮССД по возрасту дебюта заболевания, %

Таблица В.3 – Характеристики возраста дебюта по клиническим вариантам пациентов с ЮССД

Клинический вариант	Средний возраст, лет	Медианный возраст, лет	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Стандартная ошибка
Диффузная	6,7	7	0,6	13	0,49
Лимитированная	8,1	8	4	13	0,50
Итого	7,1	7,5	0,6	13	0,48
Примечание: Различия в распределениях по возрасту дебюта для наблюдаемых в динамике пациентов с ССД для различных клинических вариантов не имеют статистически значимых различий (хи-квадрат = 10,9, p-value = 0,537).					

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Результаты иммунологического обследования

Таблица Г.1 – Значения показателей аутоантител и маркеров фиброза у больных ЮССД и ЮОСД

Показатель	Больные ЮССД (N=30)		Больные ЮОСД (N=183)		
	Среднее (95% ДИ) (Q1 – Q3)	Диапазон абсолют ных значений	Среднее (95% ДИ) (Q1 – Q3)	Диапазон абсолют ных значений	p- value ¹⁾
Фибронектин сыворотки (мг/мл)	150 (125;180) (120;180)	88-236	135 (119;151) (100;156)	68–564	0,386
Гиалуроновая кислота (нг\мл)	22,3 (12,5;28,6) (18,4;34,2)	2,6-37,0	15,9 (13,1;18,9) (6,8;20,3)	2,1–64,4	0,241
Антитела к коллагенам (ед.опт.плотн.)					
I типа	0,365 (0,315;0,414) (0,263-0,431)	0,199– 0,524	0,403 (0,373;0,433) (0,318;0,450)	0,250- 0,893	0,203
II типа	0,477 (0,408;0,546) (0,331-0,523)	0,237– 0,657	0,535 (0,490;0,581) (0,433;0,602)	0,168- 1,129	0,197
III типа	0,355 (0,318;0,450) (0,263-0,431)	0,250– 0,610	0,377 (0,318;0,450) (0,302;0,432)	0,205- 0,681	0,932
IV типа	0,249 (0,216;0,281) (0,221-0,282)	0,152– 0,362	0,295 (0,271;0,317) (0,224;0,339)	0,151- 0,577	0,043**
Криоглобулины (ед.опт.плотн.)	0,139 (0,000;0,328) (0,015;0,087)	0,040- 0,405	0,053 (0,044;0,061) (0,028;0,068)	0,003- 0,262	<0,001***
Антинуклеарный Фактор		1:160- 1:1250		1:160 - 1:640	0,061*
Ревматоидный Фактор (МЕ\мл)		25-125		25-125	0,763
Антитела к 2 спиральной ДНК (МЕ\мл)		0-80		0-80	
АЦА		выявлены		выявлен ы	

Продолжение Таблицы Г.1

АТА		выявлены		выявлены	
РНП-70		выявлены		выявлены	
РНП sm		выявлены		выявлены	
Примечания: Статистическая значимость на уровне *** $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, * $p < 0,10$. ¹⁾ Указано p-value критического значения t-статистики при тестировании гипотезы о равенстве средних значений соответствующего показателя для двух групп пациентов – ЮОСД и ЮССД					

Таблица Г.2 – Число и процент в группе позитивных больных по исследованному параметру при ЮССД и ЮОСД

Показатель	Больные ЮССД (N=30)		Больные ЮОСД (N=183)		p-value ¹⁾
	Число позитивных больных	% позитивных в группе	Число позитивных больных	% позитивных в группе	
Фибронектин сыворотки	8	100	40	89,0	0,322
Гиалуроновая Кислота	4	33,3	10	14,1	0,100*
Антитела к коллагенам					
I типа	13	76,5	45	83,3	0,523
II типа	9	52,9	35	64,8	0,379
III типа	11	64,7	35	64,8	0,993
IV типа	2	11,8	16	29,6	0,140
Криоглобулины	5	83,3	58	51,3	0,126
Антинуклеарный Фактор	23	76,7	102	58,6	0,061*
Ревматоидный Фактор	8	26,7	44	25,3	0,873
Антитела к 2 спиральной ДНК (МЕ\мл)	2	6,2	4	2,5	0.045**
АЦА	3	10,7	3	2,7	0,060
АТА	11	39,3	14	11,5	<0,001***
РНП70	8	29,6	3	4,2	<0,001***
РНП sm	8	29,6	2	3,0	<0,001***
Примечания: 1) Указано p-value критического значения статистики χ^2 при тестировании гипотезы о независимости между уровнем соответствующего показателя и вариантом заболевания – ЮОСД и ЮССД					

Таблица Г.3 – Матрица корреляционных связей между характеристиками результатов лабораторных исследований и основными рассматриваемыми группами пациентов

	ПС	ЮССД	ЮОС ДЛТК	ЮОС ДЛЛ	ЮОС ДРБ	ЮОС ДОБ	ЮОСДГ	ЮОСДП	ЮОСДС
Фибронектин	0.15	0.07	-0.12	-0.06	-0.08	-0.03	0.28	0.09	-0.06
Глюкуроновая к-та	0.05	0.16	-0.05	0.05	-0.15	-0.12	0.15	-0.04	-0.13
АТ класса I	-0.17	-0.18	-0.10	0.20	0.05	0.08	-0.12	NA	NA
АТ класса II	-0.12	-0.18	-0.06	0.18	-0.05	0.19	-0.06	NA	NA
АТ класса III	-0.05	-0.01	-0.25	-0.18	0.37	0.05	0.00	NA	NA
АТ класса IV	-0.19	-0.22	0.02	0.17	-0.04	0.19	-0.12	NA	NA
Криоглобуллины	0.35	-0.02	0.10	-0.15	-0.12	-0.10	0.35	0.02	-0.05
АТ к центромерам	-0.07	-0.02	-0.04	-0.03	0.16	-0.05	-0.04	NA	-0.02
АТ к топоизомеразе	0.11	0.37	-0.10	-0.09	-0.11	-0.07	0.01	NA	-0.03
АТ к ядерным рибонуклеопротеинам	-0.05	0.29	-0.08	-0.06	-0.07	-0.06	-0.07	NA	-0.03
АТ к Sm-белку	-0.02	0.31	-0.08	-0.07	-0.07	-0.06	-0.08	NA	-0.03

Примечание: Жирным шрифтом с подчеркиванием отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции При ЮССД повышены показатели АТ к RNP70 (correl = 0,413, p-value < 0,001), АТ к RNP SM (correl = 0,445, p-value < 0,001), АТ к Sci70 (correl = 0,293, p-value < 0,001).

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Результаты исследования полиморфизма генов

Таблица Д.1 – Распределение SNP *MMP9* (rs3918242) гена по вариантам заболевания 1

Генотип\аллель										
	ЮОСДЛТК		ЮОСДЛЛ		ЮОСДБ		ЮОСД		Итого	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
СС	54	66,67	24	61,54	45	60,81	16	76,19	139	64,65
СТ	24	29,63	14	35,9	26	35,14	5	23,81	69	32,09
ТТ	3	3,7	1	2,56	3	4,05	0	0	7	3,26
<i>Итого</i>	81	100	39	100	74	100	21	100	215	100
<i>p-value</i> ¹⁾ =0,853										
Аллель СС	132	81,48	62	79,49	116	78,38	37	88,1	347	80,7
Аллель Т	30	18,52	16	20,51	32	21,62	5	11,9	83	19,3
<i>Итого</i>	162	100	78	100	148	100	42	100	430	100
<i>p-value</i> ¹⁾ =0,547										
Генотип СС	54	66,67	24	61,54	45	60,81	16	76,19	139	64,65
Генотип СТ+ТТ	27	33,33	15	38,46	29	39,19	5	23,81	76	35,35
<i>Итого</i>	81	100	39	100	74	100	21	100	215	100
<i>p-value</i> ¹⁾ =0,570										
Генотип СС+СТ	78	96,3	38	97,44	71	95,95	21	100	208	96,74
Генотип ТТ	3	3,7	1	2,56	3	4,05	0	0	7	3,26
<i>Итого</i>	81	100	39	100	74	100	21	100	215	100
<i>p-value</i> ¹⁾ =0,809										
Примечания: ¹⁾ Указано значение p-value статистики критерия Пирсона χ^2 гипотезы о независимости распределений встречаемости генотипов по формам заболевания. ЮОСДЛТК – ювенильная ограниченная склеродермия линейная форма туловища и конечностей, ЮОСДЛЛ – ювенильная ограниченная склеродермия линейная поражение лица по гемитипу, ЮОСДБ – ювенильная ограниченная склеродермия бляшечная форма, ЮОСД – ювенильная системная склеродермия.										

Таблица Д.2 – Распределение SNP гена *MMP1* (rs1799750) по вариантам заболевания

Генотип\аллель										
	ЮОСДЛТК		ЮОСДЛЛ		ЮОСДБ		ЮОСД		Итого	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GG	23	28,4	9	23,08	27	36,49	5	23,81	64	29,77
GT	18	22,22	11	28,21	15	20,27	5	23,81	49	22,79
ТТ	40	49,38	19	48,72	32	43,24	11	52,38	102	47,44

Таблица Д.3 – Распределение SNP *MTHFR* (rs1801133) по вариантам заболевания

[illegible]

Таблица Д.5 – Распределение SNP гена *SLC19A1* (rs1051266) по вариантам заболевания

[illegible]

Продолжение Таблицы Д. 5

Генотип GG+AG	27	54	19	73,08	30	63,83	6	60	82	61,65
Генотип AA	23	46	7	26,92	17	36,17	4	40	51	38,35
<i>Итого</i>	<i>50</i>	<i>100</i>	<i>26</i>	<i>100</i>	<i>47</i>	<i>100</i>	<i>10</i>	<i>100</i>	<i>133</i>	<i>100</i>
<i>p-value¹⁾</i>	<i>=0,521</i>									

Таблица Д.6 – Распределение SNP гена *MMP1* (rs1799750) в контрольной группе и группе пациентов с ЮССД

Генотип\ аллель	Контрольная группа	Группа ЮССД	Итого	p-value ¹⁾
GG	21 28,77%	5 25,0%	26 27,96%	
GT	24 32,88%	4 20,0%	28 30,11%	
TT	28 38,36%	11 55,0%	39 41,94%	
<i>Total</i>	<i>73</i> <i>100%</i>	<i>20</i> <i>100%</i>	<i>93</i> <i>100</i>	<i>0,371</i>
Аллель Т	80 55%	26 65%	106 57%	
Аллель G	66 45%	14 35%	80 43%	
<i>Total</i>	<i>146</i> <i>100%</i>	<i>40</i> <i>100%</i>	<i>186</i> <i>100%</i>	<i>0,33</i>
Генотип TT GT+GG	45 61,65%	9 45,0%	54 58,07%	
TT	28 38,36%	11 55,0%	39 41,94%	
<i>Total</i>	<i>73</i> <i>100%</i>	<i>20</i> <i>100%</i>	<i>93</i> <i>100%</i>	<i>0,181</i>
Генотип GG GT+TT	52 71,24%	15 75,0%	67 72,05%	
GG	21 28,77%	5 25,0%	26 27,96%	
<i>Total</i>	<i>73</i> <i>100%</i>	<i>20</i> <i>100%</i>	<i>93</i> <i>100%</i>	<i>0,739</i>
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений				

Таблица Д.7 – Распределение SNP гена MMP9(rs3918242) в контрольной группе и группе пациентов с ЮССД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮССД	Итого	p-value ¹⁾
СС	54 75,0%	15 75%	69 75%	
СТ	13 18,06%	5 25%	18 19,57%	
ТТ	5 6,94%	0 0%	5 5,43%	
<i>Total</i>	72 100%	20 100%	92 100%	0,412
Аллель С	23 16%	5 13%	28 15%	
Аллель Т	121 84%	35 88%	156 85%	
<i>Total</i>	144 100%	40 100%	184 100%	0,77
Генотип СС СТ+ТТ	67 93,06%	20 100%	87 94,57%	
СС	5 6,94%	0 0%	5 5,43%	
<i>Total</i>	72 100%	20 100%	92 100%	0,226
Генотип ТТ СС+СТ	18 25%	5 25%	23 25%	
ТТ	54 75%	15 75%	69 75%	
<i>Total</i>	72 100%	20 100%	92 100%	1,000
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.8 – Распределение SNP гена *MTHFR* (rs1801133) в контрольной группе и группе пациентов с ЮССД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮССД	Итого	p-value ¹⁾
СС	39 53,42%	3 30%	42 50,6%	
СТ	26 35,62%	6 60%	32 38,55%	
ТТ	8 10,96%	1 10%	9 10,84%	
Total	73 100%	10 100%	83 100%	0,314
Аллель С	42 29%	8 40%	50 30%	
Аллель Т	104 71%	12 60%	116 70%	
Total	146 100%	20 100%	166 100%	0,443
Генотип СС СТ+ТТ	65 89,04%	9 90%	74 89,15%	
СС	8 10,96%	1 10%	9 10,84%	
Total	73 100%	10 100%	83 100%	0,927
Генотип ТТ СС+СТ	34 46,58%	7 70%	41 49,39%	
ТТ	39 53,42%	3 30%	42 50,6%	
Total	73 100%	10 100%	83 100%	0,165
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д. 9 – Распределение SNP гена *SLC19A1* (rs1051266), в контрольной группе и группе пациентов с ЮССД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮССД	Итого	p-value ¹⁾
AA	20 27,4%	3 30%	23 27,71%	
AG	32 43,84%	3 30%	35 42,17%	
GG	21 28,77%	4 40%	25 30,12%	
<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	0,674
Аллель А	74 51%	11 55%	85 51%	
Аллель G	72 49%	9 45%	81 49%	
<i>Total</i>	146 100%	20 100%	166 100%	0,902
AG+GG	52 71,24%	6 60%	58 69,88%	
AA	21 28,77%	4 40%	25 30,12%	
<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	0,468
AG+AA	53 72,61%	7 70%	60 72,29%	
GG	20 27,4%	3 30%	23 27,71%	
<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	0,863
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.10 – Распределение SNP гена *GGH* (rs11545078) в контрольной группе и группе пациентов с ЮССД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮССД	Итого	p-value ¹⁾
CC	42 57,53%	7 70%	49 59,04%	
CT	27 36,99%	1 10%	28 33,73%	
TT	4 5,48%	2 20%	6 7,23%	

Продолжение Таблицы Д.10

<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	<u>0,096</u>
Аллель С	35 24%	5 25%	40 24%	
Аллель Т	111 76%	15 75%	126 76%	
<i>Total</i>	146 100%	20 100%	166 100%	0,999
<i>CT+TT</i>	69 94,52%	8 80%	77 92,77%	
<i>CC</i>	4 5,48%	2 20%	6 7,23%	
<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	0,096
<i>CC+CT</i>	31 42,47%	3 30%	34 40,96%	
<i>TT</i>	42 57,53%	7 70%	49 59,04%	
<i>Total</i>	73 100%	10 100%	83 100%	0,452
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.11 – Распределение SNP гена NOS (rs1799983) в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮОСД	Итого	p-value ¹⁾
GG	38 52,05%	98 50%	136 50,56%	
GT	31 42,47%	80 40,82%	111 41,26%	
TT	4 5,48%	18 9,18%	22 8,18%	
Total	73 100%	196 100%	269 100%	0,615
Аллель Т	39 27%	116 30%	155 29%	
Аллель G	107 73%	276 70%	383 71%	
Total	146 100%	392 100%	538 100%	0,583

Продолжение Таблицы Д.11

Генотип TT GT+GG	69 94,52%	178 90,82%	247 91,82%	
TT	4 5,48%	18 9,18%	22 8,18%	
Total	73 100%	196 100%	269 100%	0,324
Генотип GG GT+TT	35 47,95%	98 50%	133 49,44%	
GG	38 52,05%	98 50%	136 50,56%	
Total	73 100%	196 100%	269 100%	0,764
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.12 – Распределение SNP гена *MMP1* (rs1799750) в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД

Генотип\ аллель	Контрольная группа	Группа ЮОСД	Итого	p-value ¹⁾
GG	21 28,77%	59 30,1%	80 29,74%	
GT	24 32,88%	45 22,96%	69 25,65%	
TT	28 38,36%	92 46,94%	120 44,61%	
Total	73 100%	196 100%	269 100%	0,229
Аллель Т	80 55%	229 58%	309 57%	
Аллель G	66 45%	163 42%	229 43%	
Total	146 100%	392 100%	538 100%	0,751
Генотип TT GT+GG	45 61,65%	104 53,06%	149 55,39%	
TT	28 38,36%	92 46,94%	120 44,61%	
Total	73 100%	196 100%	269 100%	0,208

Продолжение Таблицы Д.12

Генотип GG GT+TT	52 71,24%	137 69,9%	189 70,26%	
GG	21 28,77%	59 30,1%	80 29,74%	
<i>Total</i>	73 100%	196 100%	269 100%	0,831
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.13 – Распределение SNP гена *MTHFR* (rs1801133) в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮОСД	Итого	p-value ¹⁾
CC	39 53,42%	69 55,65%	108 54,82	
CT	26 35,62%	46 37,1%	72 36,55%	
TT	8 10,96%	9 7,26%	17 8,63%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,671
Аллель С	42 29%	64 26%	106 27%	
Аллель Т	104 71%	184 74%	288 73%	
<i>Total</i>	146 100%	248 100%	394 100%	0,815
Генотип CC CT+TT	65 89,04%	115 92,75%	180 91,37%	
CC	8 10,96%	9 7,26%	17 8,63%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,372
Генотип TT CC+CT	34 46,58%	55 44,36%	89 45,18%	
TT	39 53,42%	69 55,65%	108 54,82%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,762
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.14 – Распределение SNP гена *SLC19A1* (rs1051266), в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД

Генотип\ аллель	Контрольная группа	Группа ЮОСД	Итого	p-value ¹⁾
AA	20 27,4%	29 23,39%	49 24,87%	
AG	32 43,84%	48 38,71%	80 40,61%	
GG	21 28,77%	47 37,9%	68 34,52%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,426
Аллель А	74 51%	142 57%	216 55%	
Аллель G	72 49%	106 43%	178 45%	
<i>Total</i>	146 100%	248 100%	394 100%	0,449
AG+GG	52 71,24%	77 62,1%	129 65,48%	
AA	21 28,77%	47 37,9%	68 34,52%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,193
AG+AA	53 72,61%	95 76,61%	148 75,13%	
GG	20 27,4%	29 23,39%	49 24,87%	
<i>Total</i>	73 100%	124 100%	197 100%	0,529
Примечания. ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.15 – Распределение SNP гена *NOS3*(rs1799983) в контрольной группе и группе пациентов с ЮОСД

Генотип\аллель	Контрольная группа	Группа ЮОСД	Итого	p-value ¹⁾
CC	42 57,53%	65 52,85%	107 54,59%	
CT	27 36,99%	45 36,59%	72 36,73%	

Продолжение Таблицы Д.15

ТТ	4 5,48%	13 10,57%	17 8,67%	
Total	73 100%	123 100%	196 100%	0,46
Аллель С	35 24%	71 29%	106 27%	
Аллель Т	111 76%	175 71%	286 73%	
Total	146 100%	246 100%	392 100%	0,574
СТ+ТТ	69 94,52%	110 89,44%	179 91,32%	
СС	4 5,48%	13 10,57%	17 8,67%	
Total	73 100%	123 100%	196 100%	0,221
СС+СТ	31 42,47%	58 47,16%	89 45,4%	
ТТ	42 57,53%	65 52,85%	107 54,59%	
Total	73 100%	123 100%	196 100%	0,524
Примечания: ¹⁾ Указана статистика критерия Пирсона гипотезы о независимости распределений.				

Таблица Д.16 – Численность исследованных генотипов и частоты аллель у больных получавших метотрексат в группах с различным эффектом терапии

Ген, Локус	Численность генотипа					Частоты аллелей				
		ХЭ	УЭ	ОЭ	ХЭ+УЭ		ХЭ	УЭ	ОЭ	ХЭ+УЭ
NOS3 (G894T)	GG	18	5	1	23	*G	0,616	0,633	0,750	0,620
	GT	17	9	1	26					
	TT	8	1	0	9	*T	0,383	0,366	0,250	0,379
	Всего	43	15	2	58					

Примечания: УЭ-удовлетворительный эффект, ОЭ-отсутствие эффекта ХЭ- хороший эффект.

Таблица Д.17 – Величины Хи-квадрат (χ^2) попарных сравнений изученных групп по частотам аллелей генов (d.f.= 1)

Ген	Группа	по эффекту терапии МТХ	
		УЭ2	ОЭ1
NOS3			
	ХЭ3	.03	.29
	УЭ2		.21
MMP1			
	ХЭ	1.14	.03
	УЭ		.06
MMP9			
	ХЭ	.03	.90
	УЭ		.97
MTFR			
	ХЭ	3.46	2.06
	УЭ		.71
SLC			
	ХЭ	1.48	3.04
	УЭ		4.61
GGH			
	ХЭ	.01	1.23
	УЭ		1.15
Примечания: УЭ-удовлетворительный эффект, ОЭ-отсутствие эффекта; *** - статистически значимые различия.			

Таблица Д.18 – Оценки эффективности метотрексата, полученные методом логистической регрессии

Переменная	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Генотип риска	-0,821 (0,152)	-0,905 (0,136)	-0,470 (0,439)	-0,274 (0,666)	0,114 (0,846)	0,091 (0,887)
Мальчик		-0,066 (0,929)		0,000 (1,000)		-0,100 (0,896)
Возраст, лет		-0,005 (0,953)		0,030 (0,716)		0,030 (0,712)
Константа	1,204** *	1,263	1,030**	0,620	0,659**	0,408
	(0,010)	(0,199)	(0,048)	(0,486)	(0,038)	(0,606)
Pseudo R2	0,027	0,033	0,008	0,005	0,000	0,003

Продолжение Таблицы Д.18

N	63,000	59,000	63,000	59,000	63,000	59,000
p-value	0,143	0,476	0,432	0,948	0,846	0,979
Переменная	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
Генотип риска	-0,049 (0,931)	0,235 (0,700)	0,448 (0,448)	0,404 (0,506)	0,817 (0,183)	0,731 (0,266)
Мальчик		0,038 (0,962)		0,114 (0,886)		-0,102 (0,901)
Возраст, лет		-0,006 (0,946)		0,002 (0,985)		-0,002 (0,981)
Константа	0,847** (0,033)	0,733 (0,391)	0,651* (0,068)	0,608 (0,491)	0,251 (0,618)	0,313 (0,741)
Pseudo R2	0,000	0,002	0,008	0,007	0,024	0,018
N	59,000	55,000	59,000	55,000	59,000	55,000
p-value	0,931	0,984	0,444	0,928	0,186	0,746
Примечания: Статистическая значимость * $p < 0,1$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$. В таблице указаны коэффициенты логистической регрессии, где зависимой является бинарная переменная эффективности метотрексата (0 – отсутствует или недостаточная, 1 – положительный эффект). В скобках указаны p-value для коэффициентов. Спецификации (1), (3), (5), (7), (9), (11) включают только генотипы риска и являются базовыми моделями, спецификации (2), (4), (6), (8), (10), (12) являются расширенными моделями и включают контрольные переменные пола и возраста на момент проведения теста. Генотипами риска являются: (1) и (2) аллель Т для гена NOS, (3) и (4) аллель Т для гена MMP1, (5) и (6) аллель Т для гена MMP9, (7) и (8) аллель Т для гена MTHFR, (9) и (10) аллель Т для гена GGH, (11) и (12) аллель G для гена SLC.						

Таблица Д.19 – Оценки эффективности метотрексата, полученные методом логистической регрессии

Ген	Модель	OR	95% ДИ		p-value
NOS	Базовая	0,44	[0,14;	1,35]	0,152
	Скорректированная	0,40	[0,12;	1,33]	0,136
MMP1	Базовая	0,63	[0,19;	2,06]	0,439
	Скорректированная	0,76	[0,22;	2,64]	0,666
MMP9	Базовая	1,12	[0,35;	3,54]	0,846
	Скорректированная	1,10	[0,31;	3,84]	0,887

Продолжение Таблицы Д.19

MTHFR	Базовая	0,95	[0,31;	2,89]	0,931
	Скорректированная	1,27	[0,38;	4,19]	0,700
GGH	Базовая	1,57	[0,49;	4,98]	0,448
	Скорректированная	1,50	[0,46;	4,93]	0,506
SLC	Базовая	2,26	[0,68;	7,53]	0,183
	Скорректированная	2,08	[0,57;	7,54]	0,266

Примечания: В таблице указаны OR (отношение шансов) в случае нескорректированных оценок и AOR (adjusted OR) в случае скорректированных оценок. Оценки получены с помощью логистической регрессии, где зависимой является бинарная переменная эффективности метотрексата (0 – отсутствует или недостаточная, 1 – положительный эффект). В последнем столбце указаны p-value для OR и AOR. Базовые модели включают только генотипы риска, скорректированные модели являются расширенными и включают контрольные переменные пола и возраста на момент проведения теста. Генотипами риска являются: аллель Т для генов NOS, MMP1, MMP9, MTHFR, GGH, аллель G для гена SLC.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Результаты исследования выбора режима и эффективности терапии

Таблица Е.1 – Оценка вероятности назначения режима БТСтарт для каждой характеристики (КС, ИА, ИС, ИР) методом многоуровневого множественного регрессионного анализа

Характеристика	Стартовая терапия	Оценка вероятности [95% ДИ]
КС	ГКС+ПА	0.012*** [0.004, 0.019]
КС	МТХ	-0.004 [-0.011, 0.003]
КС	ГКС+МТХ	-0.008* [-0.017, 0.001]
ИА 3	ГКС+ПА	-0.157 [-0.381, 0.068]
ИА 3	МТХ	0.017 [-0.140, 0.175]
ИА 3	ГКС+МТХ	0.139 [-0.074, 0.352]
ИС 3	ГКС+ПА	0.113 [-0.036, 0.262]
ИС3	МТХ	-0.107* [-0.223, 0.010]
ИС3	ГКС+МТХ	-0.007 [-0.168, 0.154]
ИР 2	ГКС+ПА	0.107 [-0.072, 0.286]
ИР 2	МТХ	-0.630*** [-0.810, -0.451]
ИР 2	ГКС+МТХ	0.523*** [0.361, 0.685]
ИР 3	ГКС+ПА	0.083 [-0.094, 0.260]
ИР 3	МТХ	-0.728*** [-0.881, -0.575]

Продолжение Таблицы Е.1

ИР 3	ГКС+МТХ	0.646*** [0.501, 0.791]
Месяцев от дебюта до начала терапии	ГКС+ПА	-0.001 [-0.005, 0.003]
Месяцев от дебюта до начала терапии	МТХ	0.001 [-0.002, 0.004]
Месяцев от дебюта до начала терапии	ГКС+МТХ	-0.000 [-0.004, 0.004]

Таблица Е.2 – Динамика полного восстановления контрактур при разных видах терапии при ЮОСДГ

Месяц	ГКС+ПА (М ± SE)	р (≠0)	ГКС+МТХ (М ± SE)	р (≠0)	Разница (МТХ – ПА)	р- разница
6	—	—	0.05 ± 0.03 (p=0.075)	ns	—	—
12	0.03 ± 0.03 (p=0.310)	ns	0.22 ± 0.05 (p=0.000)	***	+0.19	0.994
24	0.14 ± 0.06 (p=0.016)	*	0.55 ± 0.07 (p=0.000)	***	+0.40	0.687
36	0.18 ± 0.07 (p=0.007)	**	0.68 ± 0.07 (p=0.000)	***	+0.51	—

Таблица Е.3 – Динамика частичного или полного восстановления контрактур при разных видах терапии при ЮОСДГ

Месяц	ГКС+ПА (М ± SE)	р (≠0)	ГКС+МТХ (М ± SE)	р (≠0)	Разница (МТХ – ПА)	р- разница
3	—	—	0.05 ± 0.03 (p=0.075)	ns	—	—
6	0.03 ± 0.03 (p=0.310)	ns	0.36 ± 0.06 (p=0.000)	***	+0.33	0.993
12	0.43 ± 0.08 (p=0.000)	***	0.81 ± 0.05 (p=0.000)	***	+0.38	0.330

Продолжение Таблицы Е.3

24	0.74 ± 0.07 ($p=0.000$)	***	0.98 ± 0.02 ($p=0.000$)	***	+0.24	—
36	0.94 ± 0.04 ($p=0.000$)	***	—	—	—	—

Таблица Е.4 – Динамика индекса активности у больных с ЮОСД Г на фоне 2-х режимов терапии

Месяц	ГКС+ПА (Mean $\pm$ SE)	p ($\neq 0$)	ГКС+MTX (Mean $\pm$ SE)	p ($\neq 0$)	Разница (ГКС+MTX – ГКС+ПА)	p (разн.)
0	2.71 ± 0.07	***	2.75 ± 0.06	***	+0.04	0.697
3	1.86 ± 0.07	***	1.82 ± 0.06	***	–0.08	0.556
6	1.26 ± 0.07	***	1.03 ± 0.06	***	–0.26	0.046
12	0.40 ± 0.07	***	0.24 ± 0.06	***	–0.20	0.127
24	0.03 ± 0.07	Ns	0.04 ± 0.06	ns	+0.01	0.835
36	0.06 ± 0.07	Ns	0.04 ± 0.06	ns	–0.02	0.681
Примечания: p ($\neq 0$) — значимость отличия от нуля (проверка достижения нулевой активности), p (разн.) — значимость разницы между двумя группами, *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, ns — незначимо.						

Таблица Е.5 – Динамика относительной площади контрольного очага у больных с ЮОСДГ на фоне 2-х режимов терапии

Относительная площадь очага (S, %)

Месяц	ГКС+ПА (M $\pm$ SE)	p ($\neq 0$)	ГКС+MTX (M $\pm$ SE)	p ($\neq 0$)	Разница (ГКС+MTX – ГКС+ПА)	p (разн.)
0	0.171 ± 0.012	***	0.149 ± 0.009	***	–0.022	ns
3	0.156 ± 0.012	***	0.131 ± 0.009	***	–0.025	ns
6	0.150 ± 0.012	***	0.125 ± 0.009	***	–0.025	ns
12	0.146 ± 0.012	***	0.121 ± 0.010	***	–0.024	ns

Разница между группами по каждой точке была незначимой, но стабильное снижение площади в обеих группах наблюдается

Таблица Е.6 – Динамика плотности контрольного очага у больных с ЮОСДГ на фоне 2-х режимов терапии

[illegible]

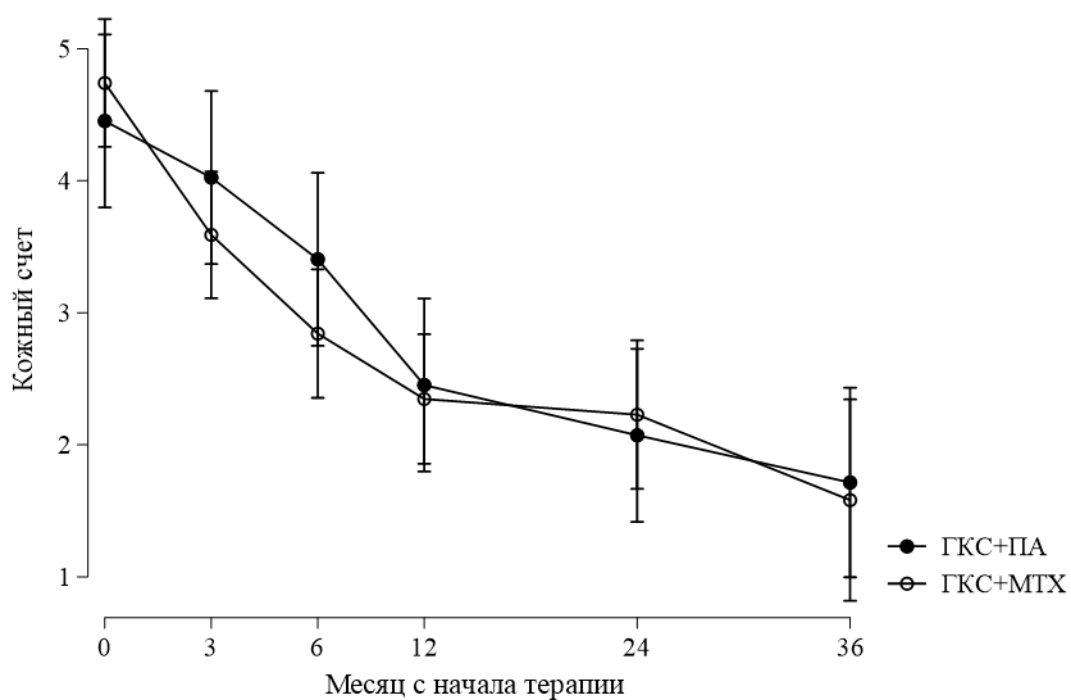


Рисунок Е.1 – Сравнительная эффективность 2 режимов БТСтарт у группе ЮОСДЛЛ по показателю кожный счет

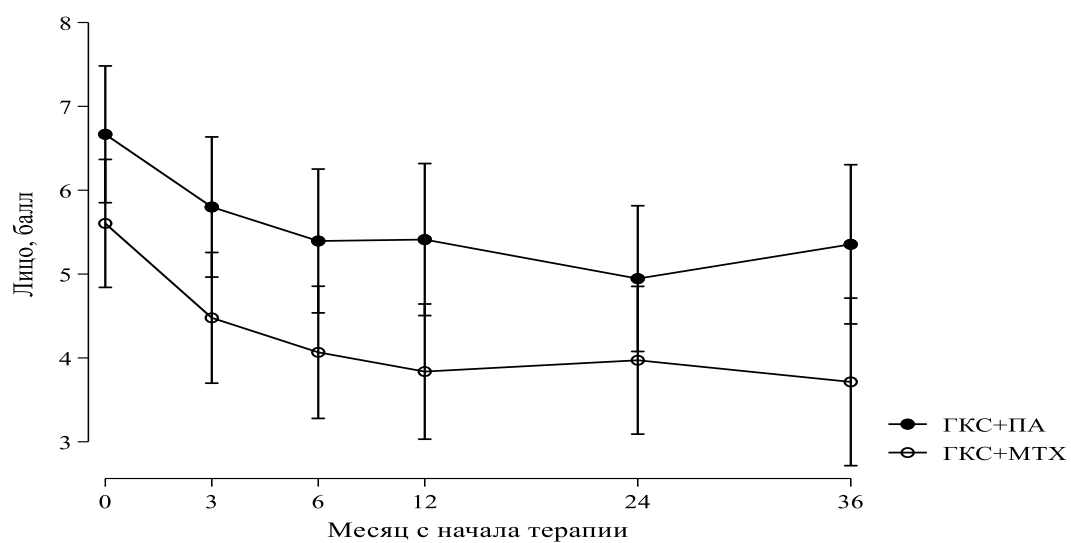


Рисунок Е.2 – Динамика показателя Балл Лицо пациентов группы ЮОСДЛЛ 2 режимов БТСтарт

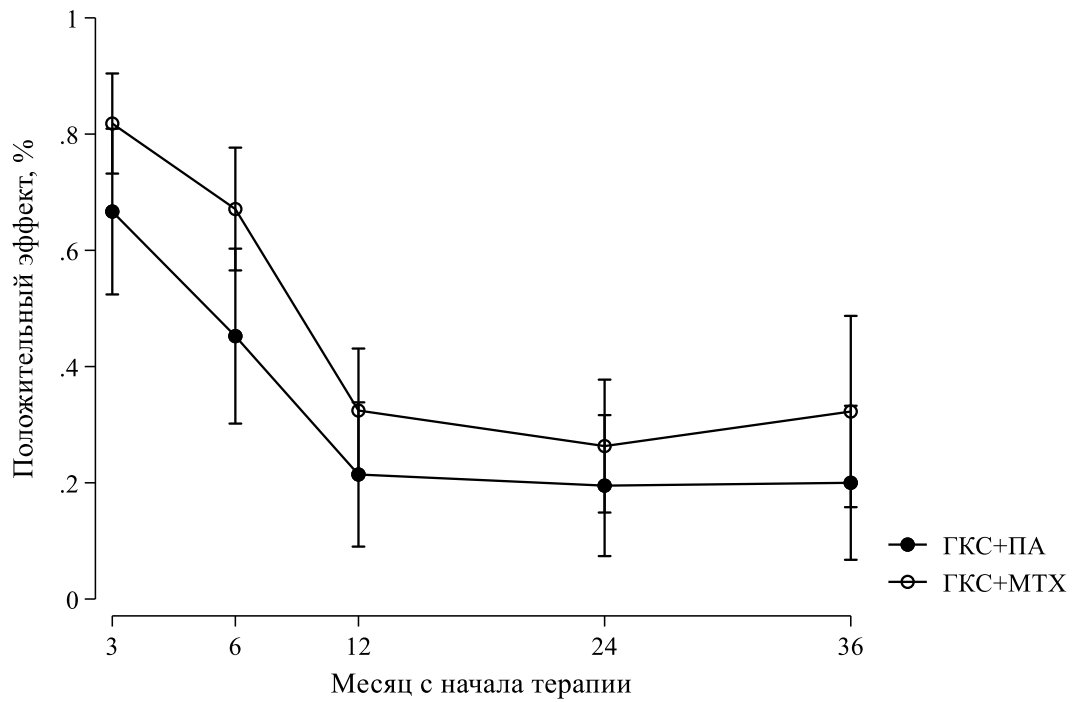


Рисунок Е.3 – Кумулятивная эффективность 2-х режимов БТСтарт у больных группы ЮОСДЛЛ

Decision Tree for Predicting switchd (NA-aware)

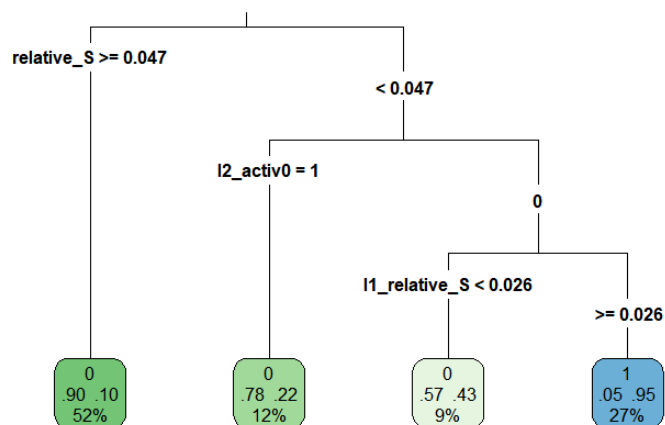


Рисунок Е.4 – Поиск прогностических характеристик для переключения на второй режим БТ методом «дерево решений» для группы ЮОСДЛЛ

Таблица Е.7 – Узловые точки поиска прогностических характеристик для переключения на второй режим БТ методом «дерево решений» для группы ЮОСДЛЛ

Узел дерева	Условие (путь)	Всего пациентов	Переключились	Доля переключившихся	% от всех переключившихся
2	$\text{relative\_S} \geq 0.047$	40	4	0.10	13.8%
4	$\text{relative\_S} < 0.047 \ \& \ \text{l2\_activ0} = 1$	9	2	0.222	6.9%
6	$\text{relative\_S} < 0.047 \ \& \ \text{l2\_activ0} \neq 1 \ \& \ \text{l1\_relative\_S} < 0.026$	7	3	0.429	10.3%
7	$\text{relative\_S} < 0.047 \ \& \ \text{l2\_activ0} \neq 1 \ \& \ \text{l1\_relative\_S} \geq 0.026$	21	20	0.952	69.0%

Основная группа риска (20 из 21 пациента группы 7), в которой доля переключений составила 95.2% (69% от всех переключений) представлена условиями: $\text{relative\_S} < 0.047$ – невысокой относительной площадью контрольного очага (менее 5% поверхности кожи) $\text{l2\_activ0} \neq 1$ – не достижение нулевой активности к 12 месяцам терапии $\text{l1\_relative\_S} \geq 0.026$ – на 6 месяцев терапии относительная площадь контрольного очага более 3%.

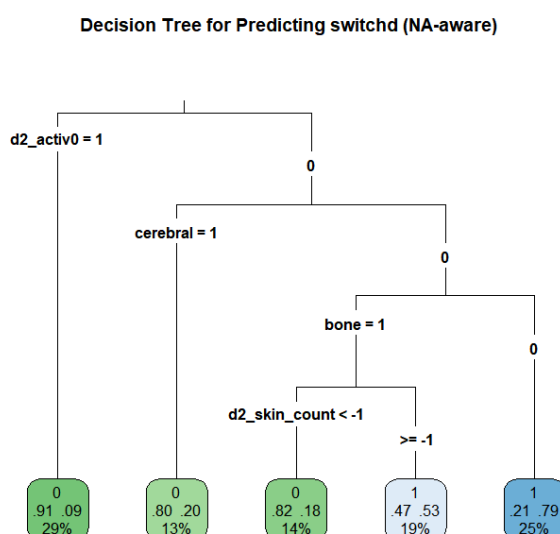


Рисунок Е.5 – Поиск прогностических характеристик для переключения на второй режим БТ методом «дерево решений» для группы ЮОСДЛЛ с учетом поражения нервной системы

Таблица Е.8 – Узловые точки поиска прогностических характеристик для переключения на второй режим БТ методом «дерево решений» для группы ЮОСДЛЛ с учетом поражения нервной системы

Узел	Условия (путь до узла)	Пациент ов	switchd = 1	Доля (prop)	% от всех switchd = 1
2	d2_activ0 == 1	22	2	0.091	6.9%
4	d2_activ0 ≠ 1 & cerebral == 1	10	2	0.200	6.9%
7	d2_activ0 ≠ 1 & cerebral ≠ 1 & bone == 1 & d2_skin_count < -1	11	2	0.182	6.9%
8	d2_activ0 ≠ 1 & cerebral ≠ 1 & bone == 1 & d2_skin_count ≥ -1	15	8	0.533	27.6%
9	d2_activ0 ≠ 1 & cerebral ≠ 1 & bone ≠ 1	19	15	0.789	51.7%
Примечание: Наиболее высокая вероятность переключения (узел 9 — 78.9%): d2_activ0 ≠ 1 Нет улучшения индекса активности через 12 месяцев.					

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Результаты исследований в группе больных ювенильной системной склеродермией

Таблица Ж.1 – Сопоставление результатов иммунологического обследования по клиническим вариантам ЮССД

N	Показатель	ЮССДД (N = 16, 75%)		ЮССДЛ (N=8, 25%)		p-value
		Среднее	95% ДИ	Среднее	95% ДИ	
1	АТА	76,39	(-9,1, 161,9)	27,24	(-8,7, 63,2)	0,171
2	Уровень АТА (0/1) норма или повышен (0/1)	50%	(15%, 85%)	38%	(14%, 61%)	0,558
3	Антинуклеарный фактор нет или есть (0/1)	89%	(68%, 100%)	71%	(49%, 92%)	0,292
4	АЦА к центромерам	0,88	(0,24, 1,53)	0,65	(0,16, 1,15)	0,543
5	Уровень АЦА норма или повышен (0/1)	13%	(0%, 35%)	8%	(0%, 18%)	0,602

Таблица Ж.2 – Характеристика базисной терапии пациентов ЮССД основной и архивных групп

Базисная терапия	ССД Основная группа N;Me	ССД Архивная группа N;Me	p
- ГКС*	40 (100)	18 (38)	0,039
- ГКС + ПА*	19 (47,5)	3 (7,8)	0,004
- ПА*	-	26 (71)	0,001
- Делагил*	-	9 (22,5)	0,004
- МФМ*	10 (25)	-	0,004
- ЦФ*	8 (20)	-	0,009
- МТХ*	6 (17)	-	0,021
- ГИБП*	8 (20)	-	0,009
Примечание: * p < 0,005.			

Таблица Ж.3 – Возраст дебюта ЮОСД по данным разных авторов

Публикация	N	Средний возраст дебюта, лет	SD	p-value*
Zulian F.[3]	750	7,4	3,1	0,480
Martini G. [443]	133	7,5	3,81	1,000
Li S.[355]	86	8,2	3,5	0,085
Condi D. [444]	68	10,3	3,8	< 0,001
Herric A.[10]	87	8,3	3,7	0,051
Осминина М.К.	788	7,5	3	
Примечание: Указано p-value t-статистики Стьюдента тестирования гипотезы о равенстве среднего возраста дебюта указанной публикации и собственных расчетных данных.				