

На правах рукописи

Павлова Мария Сергеевна

Соматические и неврологические особенности течения склеродермии с локализацией поражения на голове и шее у детей

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хачатрян Лусине Грачиговна

Официальные оппоненты:

Быкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический Центр Детской психоневрологии Департамента Здравоохранения города Москвы, научно-исследовательский отдел, заведующий отделом; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, факультет непрерывного медицинского образования, кафедра неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста, профессор кафедры

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» ноября 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Согласно литературным данным [Herrick A. et al., 2010], заболеваемость ювенильной склеродермией (ЮСД) составляет 0,27 человек на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. В России эта цифра колеблется от 3,3 до 3,7 человек на 100 тыс. детей [Клинические рекомендации. Локализованная склеродермия, 2016]. В структуре ревматических заболеваний среди детей, ЮСД занимает третье место по частоте после ювенильного идиопатического артрита и системной красной волчанки [Zulian F., 2017].

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮСД) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, с дебютом болезни до 16 летнего возраста, которое проявляется 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 [Осминина М.К., Геппе Н.А., 2015]. ЮСД подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную локализованную склеродермию (ЮЛСД). ЮССД характеризуется фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, с возможным вовлечением в процесс внутренних органов [Zulian F, 2011].

Исходя из общепринятой международной классификации склеродермии, ЮСД линейной формы с локализацией поражения на голове относится к локализованной форме склеродермии [Laxer RM, Zulian F., 2007]. По данным международных исследований ЮСД линейной формы с локализацией на голове представляет собой одну из тяжелых форм болезни и часто осложняется развитием неврологической патологии, такой, как эпилепсия, энцефалит Расмуссена, гемиплегическая мигрень, локальный неврологический дефицит, когнитивные и

поведенческие нарушения [Somer L.D. et al., 2015; Sharma A. et al., 2017; English SW et al., 2018; Rocha R et al., 2020]. Подобные состояния, в случае несвоевременной диагностики и коррекции, могут приводить к ранней инвалидизации пациентов.

Тем не менее, несмотря на большой объем опубликованных работ, не существует четкого понимания патогенетической связи поражения кожи и нервной системы, алгоритма диагностики и ведения пациентов с сочетанным дерматоневрологическим поражением. Помимо этого, в настоящее время в медицинском сообществе ведется дискуссия по поводу изменения клинических рекомендаций по локализованной склеродермии. Так, общероссийские общественные организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» и «Ассоциация ревматологов России» [<https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>, ссылка активна на 20.08.2021]. В предыдущей редакции клинических рекомендаций от 2016 года [<http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Lokalizovannaya-sklerodermiya.pdf>, ссылка активна на 20.08.2021] в протокол инструментального обследования склеродермии с локализацией на голове рекомендовали включить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и ЭЭГ, однако авторы не учли необходимость консультации невролога. Однако, данные рекомендации в основном описывают протокол курации взрослых пациентов. Также отсутствует мультидисциплинарный подход: консультация ревматолога рекомендована только в случае подозрения на системную форму склеродермии. Что же касается детской популяции, то здесь возникает еще больше вопросов в реализации диагностики и коррекции этих пациентов, что актуализирует своевременность нашей работы.

Необходимость выявления патогенетического единства поражения кожи и неврологических нарушений при склеродермии головы и шеи на репрезентативной выборке и при однородном врачебном подходе позволит рекомендовать полученные данные в проект клинических рекомендаций ведения этих пациентов, что значительно улучшит коррекцию и прогноз этого контингента детей.

Цель исследования

Выявить клинико-параклические особенности течения склеродермии с локализацией поражения на голове и шее у детей и подростков.

Задачи исследования

1. Выявить особенности и характер дебюта ЮСД с локализацией на голове и шее;
2. Изучить структуру и частоту неврологических нарушений у детей с ЮСД с локализацией поражения на голове и шее;
3. Провести проспективный клинический анализ неврологических нарушений у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее;
4. Изучить особенности психо-эмоционального статуса и когнитивных нарушений у пациентов с ЮСД с локализацией поражения на голове и шее;
5. Разработать алгоритм диагностики и ведения пациентов с ЮСД с локализацией поражения на голове и шее.

Научная новизна исследования

Впервые рассмотрена корреляция между нейроморфологическими и клиническими характеристиками неврологического статуса у детей со склеродермией головы.

Впервые произведен детальный анализ и оценена корреляция соматических и неврологических особенностей у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове.

Впервые выявлена связь между характером дебюта, неврологическими особенностями и характером прогрессирования заболевания.

Впервые предложен алгоритм диагностики неврологических нарушений у детей с склеродермией с локализацией процесса на голове и шее.

Практическая значимость

В диссертационной работе обоснована необходимость изменения классификационных критериев для линейной формы ЮСД с локализацией поражения на голове и шее. Учитывая тяжесть поражения нервной системы в большом проценте случаев, данную форму целесообразно относить к системным.

Обоснована необходимость изменения стандартного протокола обследования при решении вопроса о коррекции базисной терапии у этих пациентов включением в них обязательное проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и ЭЭГ.

Обоснована необходимость изменения стандартной дифференциальной диагностики у детей с эпилепсией, гемиплегической мигренью, острым нарушением мозгового кровообращения. У таких пациентов необходимо исключить дебют ЮСД с локализацией поражения на голове и шее.

Обоснована важность сопровождения психологом детей с ЮСД с локализацией на голове и шее в случае выявления изменений психо-эмоционального статуса.

Основные положения, выносимые на защиту

ЮСД с локализацией поражения на голове и шее, в большинстве случаев, проявляется не только кожной симптоматикой, но и неврологическими нарушениями.

1. Неврологические нарушениями у детей с ЮСД с локализацией поражения на голове и шее скоррелированы с нейро-морфологическими изменениями по данным МРТ головного мозга и ЭЭГ.
2. ЮСД с локализацией поражения на голове и шее, в большинстве случаев, сопровождается нарушением психо-эмоционального статуса.

Апробация и внедрение в практику

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно–практических конференциях: на XIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» Москва, ноябрь 2018, на XIV Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященная 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова, Москва, Ноябрь 2019; на III Национальном междисциплинарном Конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации», Москва, август 2020; на 26 Европейском педиатрическом ревматологическом конгрессе, сентябрь 2020 (26th European Paediatric Rheumatology Congress); на XV Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Москва, декабрь 2020; на III Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием, апрель 2021.

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Результаты исследования используются в лечебной работе УДКБ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Научно-практического центра детской психоневрологии, а также в учебном процессе на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личное участие автора

Автор принял непосредственное участие в выборе направления исследования, осуществлении анализа и обобщении полученных материалов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановки задач, их реализации, сбора, статистической обработки и

анализе полученных данных, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08-Педиатрия, а также области исследования согласно п.6 паспорта специальности «Педиатрия».

Публикации

По материалам исследований опубликовано 9 научных работ, из них 2 в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России и Перечня рецензируемых изданий Университета и 2 в журналах Scopus, остальные – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения и обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 рисунком и 30 таблицами. Список литературы включает 139 источников (29 отечественных и 110 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Методы и материалы исследования

Исходя из цели и задач исследования проспективно обследовано 102 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет с диагнозом "Ювенильная склеродермия" (согласно критериям для диагностики ювенильной склеродермии PRES-ACR-EULAR 2007).

Основную группу составили 60 детей с ЮСД с локализацией поражения на голове и шее. Контрольная группа состояла из 42 детей в возрасте от 3 до 18 лет с ЮСД с локализацией поражения на туловище и конечностях.

Все пациенты с ЮСД наблюдались в отделении психоневрологии, ревматологии или были консультированы на базе консультативно–диагностического центра Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ имени И.М.Сеченова с 2018 по 2020 гг.

Перспективная клиническая оценка соматического, неврологического и психологического статуса в динамике проводилась всем 102 пациентам с ЮСД. Все пациенты также были консультированы психологом с оценкой психо-эмоционального статуса и когнитивных функций с использованием стандартизированных шкал (Тест тревожности Р.Тэмпл, М.Дорки, В.Амен «Выбери нужное лицо», Детский вариант шкалы явной тревожности (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale, CMAS), Шкала тревоги Бека, Тест Векслера). Инструментальные методы исследования включали в себя МРТ головного мозга, ультразвуковые и электрофизиологические (ЭЭГ, ультразвуковая доплерография (УЗДГ)) исследования. Лабораторные методы включали иммунологические и клиничко–биохимические тесты.

Для сравнения парных выборок и для определения взаимосвязей между половозрастными характеристиками обследуемых и исследуемыми показателями использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмана и V-Крамера. Числовые переменные проанализированы с помощью коэффициента корреляции Спирмана, ординальные с помощью коэффициента корреляции V-Крамера, корреляция числовых и ординальных с помощью коэффициента Спирмана. Значение коэффициента корреляции считалось достоверным при $p < 0,05$. Основную и контрольную группу сравнивали по критерию значимости Фишера ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Впервые детально проанализирована структура клинических и параклинических неврологических нарушений у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее, изучен профиль психо-эмоционального

состояния детей с этой патологией и проанализированы корреляции полученных результатов с соматическими особенностями на уникальном, популяционно-однородном клиническом материале.

В процессе исследования были проанализированы возраст дебюта ЮСД, длительность ЮСД до постановки диагноза, длительность ЮСД до начала терапии, возраст на момент начала лечения (Таблица 1). Группы значительно различались по всем параметрам ($p < 0,05$): средний возраст дебюта ЮСД в основной группе и группе контроля отличался в среднем на 6 мес, в основной группе, диагноз ЮСД ставился позже, и интервал между временем постановки диагноза и назначением стартовой терапии был больше.

Таблица 1 – Клинические характеристики основной группы пациентов и группы контроля

Клинические характеристики групп пациентов	Основная группа 60 пациентов	Группа контроля 42 пациента	p
Возраст дебюта ЮСД (годы)	6,6±0,53	7.0 ± 4.3	0,048
Длительность ЮСД до постановки диагноза (мес)	14.5 ± 12.0	9.2 ± 9.6	0,008
Длительность ЮСД на момент стартовой терапии (мес)	24.9 ± 25.8	11.3 ± 12.0	0,0001
Возраст на момент стартовой терапии (годы)	8.3 ± 3.9	7.7 ± 4.2	0,0001
Продолжительность заболевания (годы)	6,3± 3.6	4,1± 3.2	0,048
ПП ЦНС (в анамнезе)	35% (n=21)	16,7% (n=7)	0,0001

Как видно из таблицы 1, в основной группе диагноз ЮСД ставился позже, что влияло на сроки начала патогенетической терапии и приводило к более тяжелому течению заболевания.

Результаты изучения структуры дебюта ЮСД показаны в Таблице 2. По нашим данным у детей с ЮСД головы и шеи с выявленной неврологической

симптоматикой в 25% случаев заболевание дебютировало с неврологической симптоматики (головные боли, ОНМК, эпилептические приступы), в то время как у детей без выявленной неврологической симптоматики в дебюте всегда были кожные проявления или артралгии.

Таблица 2 – Сравнение клинических симптомов дебюта заболевания в группах детей с ЮСД различной локализации

Клинические симптомы дебюта	Дети с ЮСД головы и шеи и неврологической симптоматикой (n=32)	Дети с ЮСД головы и шеи без неврологической симптоматики (n = 28)	Дети с ЮСД на туловище и конечностях с неврологической симптоматикой (n=13)	Дети с ЮСД на туловище и конечностях без неврологической симптоматики (n = 29)
Кожные проявления	26 (81,3%)	27 (96,4%)	13 (100%)	29 (100%)
Неврологическая симптоматика	8 (25%)	-	-	-
Артралгии	-	1 (3,6%)	-	-
Алопеция	1 (3,1%)	-	-	-

В основной группе неврологические нарушения были выявлены у 53,3% (n=32) пациентов, в контрольной группе у 33% (n=13). Помимо большей частоты встречаемости неврологических нарушений в основной группе, проявления их были полиморфны. Так в основной группе пациентов присутствовали такие тяжелые состояния, как острое нарушение мозгового кровообращения, эпилептические приступы, поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) (Таблица 3).

Таблица 3 – Структура неврологических нарушений среди детей с выявленной неврологической симптоматикой

Неврологические нарушения	Дети с ЮСД головы и шеи и неврологической симптоматикой (n=32)	Дети с ЮСД на туловище и конечностях с неврологической симптоматикой (n=13)
Головные боли	14 (43,8%)	2 (15,4 %)
Эпилептические приступы	8 (25%)	-
Тики	3 (9,4%)	-
ОНМК	3 (9,4%)	-
Поражение ЧМН	4 (12,5%)	-
Снижение слуха	1 (3,1%)	-
Парасомнии	3 (9,4%)	2 (15,4%)
Астено-невротический синдром	3 (9,4%)	-
Синдром дефицита внимания	2 (6,3%)	-
Эмоциональная лабильность	2 (6,3%)	11 (84,6 %)
Синкопальные состояния неврологического генеза	2 (6,3%)	3 (23,1 %)
Нарушение чувствительности	1 (3,1%)	-
Корешковый синдром	-	1 (7,7 %)
Энурез	-	3 (23,1 %)

Длительность заболевания от момента дебюта до назначения терапии не была достоверно связана с развитием и тяжестью неврологической симптоматики (КК=0,085, p=0,54).

В нашем исследовании в основной группе было выявлено 13,3% случаев эпилептических приступов, что составило 25% всех случаев неврологической симптоматики, что значительно больше, чем частота эпилепсии в детской популяции (0,5-0,75%) [Шнайдер Н.А. и др., 2010].

У 3 детей из основной группы наблюдались клинические проявления ОНМК (Таблица 4). У них всех была выявлена генетическая тромбофилия. У двоих ОНМК дебютировало раньше, чем кожные проявления заболевания и у них же наблюдалась эпилептиформная активность по данным ЭЭГ. По результатам МРТ головного мозга были выявлены как последствия перенесенного ОНМК, так и очаги в контексте основного заболевания, причем на стороне склеродермического очага на коже.

Таблица 4 – Характеристика группы пациентов с ОНМК

Пациент	Дебют	МРТ головного мозга	ЭЭГ	Мутации в генах свертывания крови
1. М, 11л	Кожные проявления, ОНМК через 2г	Последствия ОНМК в бассейне левой спино-мозговой артерии, кистозное образование головного мозга. Объемное образование таламуса. Очаговые изменения белого вещества левой гемисферы	Эпилептиформная активность в лобно-височном, центральном отделе левого полушария	гомозиготная мутация в гене PAI-I
2. М, 16 л	ОНМК	Постинсультные изменения левой лобной, височной доле, постинсультная киста в базальных ядрах слева.	Без патологии	гетерозиготная мутация в гене коагуляционного фактора VII, XII, интергрин Альфа-2, метионин - синтазы-редуктазы.
3. Ж, 8л	ОНМК	ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой спинномозговой артерии. Картина перивентрикулярной зоны глиоза правого полушария, немногочисленных очагов в теменно-височной доле справа, очаговое изменение в хвостатом ядре справа.	Эпилептиформная активность в задне-височно - затылочном отделе правого полушария	гетерозиготная мутация в гене коагуляционного фактора XII, PAI-1, MTR, MTRR, MTHFR, альфа2-интегрин

		Вентрикуломегалия справа. Атрофические изменения гиппокампа справа на фоне умеренного глиоза. Субатрофические изменения больших полушарий мозга.		
--	--	--	--	--

В доступной литературе не удалось найти упоминания о ОНМК у детей со склеродермией, однако описаны клинические случаи ОНМК у взрослых пациентов со склеродермией, где склеротическое поражение сосудов рассмотрены как один из факторов развития ОНМК. Так, по данным общенационального когортного исследования среди взрослых пациентов со склеродермией в Тайвани [Chiang Chia-Hung et al., 2013] случаи развития ишемического инсульта составили 1,65% в год. Также авторы выявили, что склеродермия увеличивает риск развития ОНМК на 43%. В нашем исследовании мы получили данные о 5% случаях ОНМК в основной группе, что составило 9% от всех случаев выявления неврологической симптоматики. Это также выше, чем в другом исследовании [Aviña-Zubieta J. A. et al., 2016] на группе взрослых пациентов с системной склеродермией (n=1239), где случаи ОНМК составили 0,8% в год. Авторы сообщают, что чаще ОНМК развивалось в течение первого года после установки диагноза, что коррелирует с нашими данными.

По нашим данным у четырех пациентов из основной группы наблюдалось поражение ЧМН, что составило 6,7% от общего числа пациентов с ЮСД головы и шеи. Эти данные значительно выше, чем в популяции: частота поражения n.trigeminis составляет 1 случай на 25 000 населения и лишь 1% из них лица младше 20 лет [Войтенков В.Б., Екушева Е.В., 2017]. Структура выявленных поражений ЧМН: n.facialis, тяжелая дисфункция по Хаусу Бракману (развилась через 3 мес после дебюта), n.trigeminis (развилось через 12 мес после дебюта), птоз века (через 1 г после дебюта). У всех детей в дебюте ЮСД кожный синдром. По данным МРТ

головного мозга: выявлены атрофические изменения, скоррелированные со стороны склеродермического очага, по данным ЭЭГ - у одного пациента незрелость и эпилептиформная активность.

При проведении ЭЭГ пациентам в основной группе изменения были выявлены у 19 детей (31,7% случаев) и у 3 детей (7,1%) в группе контроля (Рисунок 1).

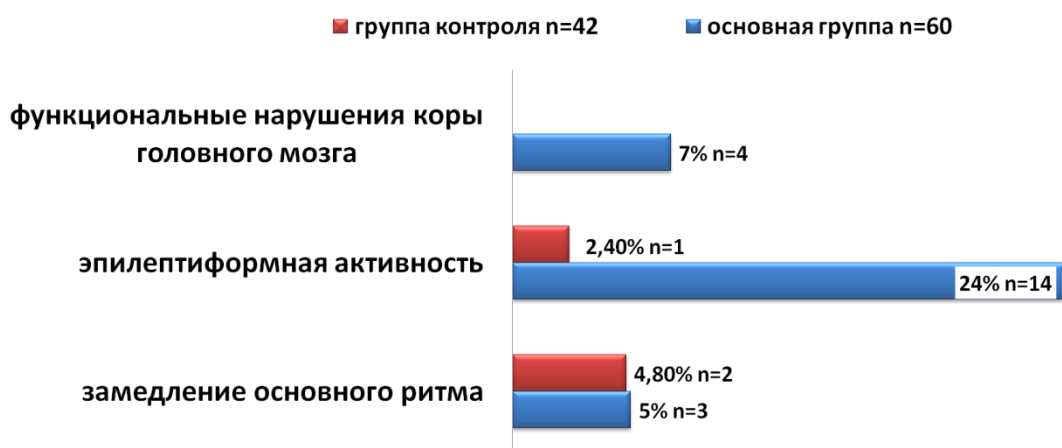


Рисунок 1 - Структура выявленных изменений по данным ЭЭГ

В 10% случаев (n=6) выявлена эпилептиформная активность без клинической картины эпилептических приступов. В данной группе у всех детей в дебюте ЮСД был кожный синдром. У двоих в анамнезе указание на ПП ЦНС. Терапия в среднем назначалась на год позже дебюта заболевания, но практически одновременно с постановкой диагноза ЮСД (разница в 2 месяца), что говорит о возможном агрессивном течении болезни. Вероятнее всего можно говорить о нейрофизиологическом дебюте заболевания раньше, чем клиническом.

В нашем исследовании показано, что чем раньше был дебют ЮСД с локализацией поражения на голове и шее, тем выше вероятность развития эпилептических приступов (КК по Спирману -0,391, p=0,022). Также в той же группе пациентов установлено, что чем меньше возраст ребенка на момент стартовой

терапии, тем выше вероятность выявления эпилептиформной активности по данным ЭЭГ ($KK=-0,391$, $p=0,022$).

Таким образом, ЭЭГ позволяет оценить тяжесть развившихся неврологических нарушений или же выявить их в случае бессимптомного течения.

На Рисунке 2 представлены результаты МРТ головного мозга пациентов. В основной группе изменения были выявлены у 27 детей (50,94% случаев), а именно очаговые изменения в белом веществе головного мозга в виде атрофии, глиозные изменения перивентрикулярной области, последствия ОНМК. У детей с ЮСД головы и шеи без выявленной неврологической симптоматики изменения на МРТ встречались в два раза реже. Среди них не было таких тяжелых проявлений, как последствия перенесенного ОНМК. У детей из группы контроля не было выявлено изменений в рамках основного заболевания. Все изменения носили резидуальный характер, что коррелировало с данными о ПП ЦНС в анамнезе.



Рисунок 2 – Структура изменений по данным МРТ головного мозга в основной группе контроля

Анализ нашего исследования показал, что в основной группе в 21,4% случаев отмечались головная боль, в 33,3% тики и в 25% поражение ЧМН, которые не сопровождались какими-либо изменениями при нейровизуализации головного мозга, что коррелировало с данными других авторов [Gambichler T. et al., 2001; Maloney E. et al., 2018]. По нашим данным, такие тяжелые проявления как эпилептические приступы и ОНМК в 100% случаев сопровождаются изменениями на МРТ головного мозга, что сопоставимо с ранее опубликованными данными [Doolittle D.A. et al., 2014].

Интересно, что у 10,3% (n=3) детей без неврологической симптоматики были выявлены изменения при нейровизуализации: атрофические изменения (подкорковая атрофия), очаговые изменения в белом веществе головного мозга, глиозные изменения перивентрикулярной области при отсутствии изменений по данным ЭЭГ. Это совпадало с результатами ряда исследований [Mohamed R. et al., 2010; Mohammed R. et al., 2011; Allmendinger AM et al., 2015; Duman, I.E. et al., 2018]. Авторы едины во мнении, что поражение белого вещества головного мозга может быть случайной находкой во время проведения МРТ и протекать бессимптомно, несмотря на тяжесть течения склеродермии.

Выявлена статистически значимая корреляционная зависимость (по V-Краммеру) между наличием изменений по данным МРТ головного мозга и длительностью заболевания на момент стартовой терапии, а также наличием неврологических нарушений. Сходные данные о корреляции изменений по данным МРТ головного мозга и длительностью заболевания получены другими исследователями [Chiang K. et al., 2009].

Соответственно, чем позже начато лечение, тем больше вероятность выявления изменений в веществе головного мозга в контексте основного заболевания. Из этого можно сделать вывод, что терапия оказывает положительно влияние на профилактику формирования неврологического дефицита и

верифицирует связь патогенетической коррекции изменений в нервной системе и в организме в целом.

При проведении транскраниальной УЗДГ сосудов головы и шеи УЗ-признаки церебральной ангиодистонии по гипертоническому типу были выявлены у 20% в основной группе и у 14,6% в контрольной группе. Корреляционный анализ не показал достоверной связи между клиническими проявлениями и изменениями по данным УЗДГ.

Таким образом, по данным УЗДГ и МРТ головного мозга изменения чаще всего обнаруживаются при наличии клинической неврологической патологии. Наиболее чувствительным методом, позволяющим зафиксировать изменения на доклиническом этапе, является ЭЭГ.

Еще один важный аспект нашей работы касается психо-эмоционального статуса пациентов со склеродермией головы и шеи. Известно, что заболевания кожи влияют, как минимум, на качество жизни у детей, по мнению многих авторов [Beattie PE, Lewis-Jones MS, 2006; Lewis-Jones S, 2006; De Jager ME, De Jong EM, Evers AW, et al. 2011; Lin V, 2012; Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, et al., 2012; Dertlioğlu SB, Cicek D, Balci DD, et al., 2013]. Мы исследовали уровень тревожности, депрессии и когнитивные функции наших пациентов (оценивали логическую и зрительную память).

По нашим данным, в основной группе был выявлен повышенный уровень тревожности в 95% случаев (Рисунок 3), у 40% легкая степень депрессии, у 28,9% детей снижение логической памяти и у 40% снижение зрительной памяти по результатам теста Векслера.



Рисунок 3 - Характеристика психо-эмоционального статуса и когнитивных функций

Эти данные подтверждаются результатами иранских исследователей [Faezi S. T. et al., 2017] о повышенном уровне тревожности среди взрослых пациентов со склеродермией иранской популяции в 82,8% случаев. Отечественные ученые [Грехов Р.А. и др., 2014] у группы взрослых пациентов со склеродермией также выявили высокие уровни реактивной тревожности. По их данным у пациентов с подострым и острым течением системной склеродермии выявлена критически выраженная депрессия и у пациентов с хроническим течением – умеренно выраженная. По нашим данным у 40% обследованных детей в основной группе выявлена легкая степень депрессии.

В нашем исследовании, у 28,9% детей из основной группы наблюдалось снижение логической памяти и у 40% снижение зрительной памяти по результатам теста Векслера. Эти значения выше, чем данные, полученные в группе взрослых пациентов [Amaral TN et al., 2013]. Авторы сообщают о 8,47% случаев когнитивных нарушений. Однако, четкой корреляции с клиническими проявлениями заболевания выявлено не было.

В группе контроля Общий уровень выявленной тревожности составил 71,4%, однако не наблюдалось повышения уровня депрессии, нарушения когнитивных функций.

Корреляционный анализ по Спирману показал наличие корреляции между уровнем тревожности у пациентов и полом ($KK= 0,6$ $p<0,0001$), таким образом, можно достоверно утверждать, что более высокий уровень тревожности чаще выявляется у девочек.

Достоверной корреляции между когнитивными нарушениями и наличием поражения лобных отделов по результатам МРТ головного мозга не получено, можно говорить лишь о тенденции: у детей с наличием очаговых изменений в лобных долях чаще выявляется снижение когнитивных функций.

Таким образом, выявлено, что ЮСД с локализацией поражения на голове и шее чаще сопровождается неврологической симптоматикой, которая может носить прогрессивный характер и приводить к формированию психоневрологической инвалидности, что требует мультидисциплинарного подхода с включением методов неврологической диагностики

ВЫВОДЫ

1. У детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее в 13,3% случаев заболевание дебютировало с неврологических нарушений, в 88,3% случаев – с кожного синдрома. Временной интервал между дебютом заболевания с кожных проявлений и появлением неврологических нарушений у детей составил в среднем два года. У детей со склеродермией другой локализации в 100% случаев дебют с кожного синдрома.
2. Результаты проведенного лонгитюдного наблюдательного исследования позволяют говорить о том, что неврологические нарушения у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее встречаются в 1,6 чаще, чем у детей со склеродермией другой локализации.

3. Определена структура наиболее частых неврологических нарушений у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее: это головные боли (n=14, 23,3%), эпилептические приступы (n=8, 13,3%), поражение черепно-мозговых нервов (n=4, 6,7%), острое нарушение мозгового кровообращения (n=3, 5%). У детей со склеродермией другой локализации самыми частыми неврологическими нарушениями были: эмоциональная лабильность (n=11, 26,2 %), энурез (n=3, 23,1 %), вегетативные нарушения (n=3, 23,1 %), головные боли (n=2, 15,4 %) и корешковый синдром (n=1, 7,7 %).

4. Верифицировано, что у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее неврологические нарушения имеют достоверно более тяжелый и инвалидизирующий характер. Это отражается на течении основного заболевания и влияет на прогноз.

5. Детальное изучение психоэмоционального статуса у детей со склеродермией с локализацией поражения на голове и шее выявило повышение уровня тревожности у 95%, легкую депрессию у 40%, снижение когнитивных функций у 40,7% детей.

6. Учитывая специфику и тяжесть течения склеродермии с локализацией поражения на голове и шее, а также наличие прямой корреляции между поздним началом базисной терапии склеродермии и наличием изменений структур головного мозга, необходимо применение дифференцированных протоколов терапии в соответствии с лечением системных форм склеродермии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту неврологических нарушений при склеродермии с локализацией поражения на голове и шее, необходимо включить в диагностический комплекс параклинические методы исследования: МРТ, ЭЭГ, УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи в динамике наблюдения.

2. Консультация невролога и проведение неврологического обследования должны осуществляться независимо от активности кожного склеродермического процесса.
3. Клинический фенотип ювенильной склеродермии с локализацией поражения на голове и шее требует исследования психо-эмоциональной сферы этих пациентов с обязательным сопровождением психолога.
4. Частые неврологические нарушения в структуре склеродермии с локализацией поражения на голове и шее у детей обуславливают необходимость рассмотрения протокола терапии системных форм склеродермии, т.е. с применением гормональной и иммуносупрессорной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Павлова М.С.** Линейная склеродермия типа "удар саблей" у детей / **Павлова М.С.**, Осминина М.К., Хачатрян Л.Г., Шпитонкова О.В., Зубарева Т.В. // Сборник тезисов докладов Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге - 2019, Всероссийский конгресс с международным участием – 2019 – Санкт-Петербург – С 201
2. **Павлова М.С.** Ювенильная склеродермия: вопросы классификации, клиническая картина, лечение / Осминина М.К., Хачатрян Л.Г., Шпитонкова О.В., Трепилец В.М., Трепилец С.В., **Павлова М.С.** // Сборник научных работ, посвященный 60 летию основания ГУЗ "Тульская областная клиническая больница" - декабрь 2019 –Тула
3. **Павлова М.С.** Фокальная эпилепсия у детей с гемисклеродермией лица «удар саблей»/ Осминина М.К., Трепилец В.М., Трепилец С.В., **Павлова М.С.**, Хачатрян Л.Г // Сборник тезисов V Научно-практической конференции "Актуальные вопросы современной неврологии" - 10 октября 2019 – Москва
4. **Павлова М.С.** Эпилепсия у детей с линейной склеродермией лица и головы / Трепилец В.М., Осминина М.К., Хачатрян Л.Г., Трепилец С.В., **Павлова М.С.** //

Сборник тезисов - XIV Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого сложному», посвященная 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова под ред. Н.А. Геппе – 2019 – Москва – С 25

5. **Павлова М.С.** Психоэмоциональный статус детей страдающих гемисклеродермией лица и головы / **Павлова М.С.**, Хачатрян Л.Г. Богданова М.Д., Осминина М.К.// Сборник тезисов VI Московского городского съезда педиатров с межрегиональным и международным участием "Трудный диагноз в педиатрии" - 13-15 октября 2020 - online-pediatr.ru – Москва – С 52

6. **Pavlova M.S.** Clinical and psychological features of anogenital lichen sclerosus (et atrophicus) in children, approaches to the choice of therapy / М.К. Osminina, L.G., Khachatryan, N.S. Podchernyayeva, O.V. Shpitionkova, M.D Velikoretskaya., **M.S. Pavlova** // **New Armenian Medical Journal**, Vol.14. 2020 - No 3, p. 88-99 ISSN 18290825 <https://www.ysmu.am/website/documentation/files/d3bccf7c.pdf> [**Scopus**]

7. **Павлова М. С.** Неврологические и психологические аспекты склеродермии лица и шеи у детей / **М. С. Павлова**, Л. Г. Хачатрян, М. К. Осминина, Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняева, В. М. Трепилец, М. Д. Богданова, Е. В. Касанаве, Е. Н. Тюрина, М. Д. Великорецкая // **Лечащий врач**, 2020, N8, С 61-65

8. **Pavlova M.** Ischemic stroke in children with scleroderma en coupe de sabre / **Pavlova M**, Osminina M, Khachatryan L., Podchernyayeva N., Trepilets V., Shpitionkova O., Seraya V., Trepilets S.// **Pediatric Rheumatology** 2020, 18(Suppl 2):O074, <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00469-> Proceedings of the 26th European Paediatric Rheumatology Congress [**Scopus**]

9. **Павлова М.С.** 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 - 3 (43) - С 40-44

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРТ	магнитно-резонансная томография
ПП ЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
УЗ- признаки	ультразвуковые признаки
ЧМН	черепно-мозговые нервы
ЭЭГ	Электроэнцефалография
ЮСД	ювенильная склеродермия