

Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии

Осминина М.К., Геппе Н.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
Мария Кирилловна Осминина;
mk_osminina@mail.ru

Contact:
Maria Osminina;
mk_osminina@mail.ru

Поступила 17.10.14

Представлены современные сведения о классификации, клинической картине, диагностике и лечении склеродермии у детей по данным литературы и собственных исследований.

Ключевые слова: ювенильная склеродермия; определение; классификация; клиническая картина; лечение.
Для ссылки: Осминина МК, Геппе НА. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):214–219.

CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE, AND THERAPY OF JUVENILE SCLERODERMA Osminina M.K., Geppe N.A.

The paper gives current information on the classification, clinical picture, diagnosis, and treatment of scleroderma in children according to the data of the literature and the authors' investigations.

Key words: juvenile scleroderma; determination; classification; clinical picture; treatment.

For reference: Osminina MK, Geppe NA. Classification, clinical picture, and therapy of juvenile scleroderma. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):214–219.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-214-219>

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮСД) – 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.

ЮСД подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную ограниченную 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.

ЮСД выделяют в отдельную форму только клинически, она не является самостоятельной нозологической единицей по Международной классификации болезней. До настоящего времени в литературе нет единого мнения по вопросу о взаимоотношении системной склеродермии (ССД) и ограниченной склеродермии (ОСД). Патоморфологические исследования кожи и подлежащих тканей при ОСД у детей указывают на сходство морфологических изменений при ССД и ОСД [1]. Детский ревматолог F. Zulian [2] в последние годы выделяет в самостоятельную «третью форму» ЮОСД с внешнежными проявлениями, отличая ее от ЮССД и ЮОСД.

Склеродермия (СД) – редкое заболевание. Истинная частота болезни неизвестна

ввиду объективных трудностей проведения эпидемиологических исследований, различий в используемых классификационных критериях. Согласно исследованию, проведенному в Финляндии [3], заболеваемость ЮССД составляет 0,05 на 100 тыс. населения, в то время как по результатам, полученным в Англии [4], – 0,27 на 100 тыс. Известно, что ЮОСД встречается в 5–10 раз чаще, чем ЮССД. Заболеваемость ЮОСД у детей колеблется, по данным разных авторов, от 1 случая на 100 тыс. населения [5] до 4,7–20 на 100 тыс. [6].

ЮСД чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте. В возрасте до 8 лет она встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек, а среди старших детей преобладают девочки (3 : 1) [7, 8].

Общепринятая клиническая классификация ЮССД отсутствует. В руководстве по детской ревматологии J.T. Cassidy и R.E. Petty [9] авторы приводят классификацию, в которой ССД у детей подразделяют на клинический вариант с диффузным поражением кожи и лимитированным поражением кожи, а также к системной форме болезни относят перекрестные (оверлап-) синдромы (ПРС; склеродерматомиозит) и смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ).

Н.Н. Уварова [10] в 1989 г. на основании многолетнего наблюдения 173 больных предложила рабочую классификацию ССД у детей, в которой выделяет 4 формы болезни:

1. Диффузная.
2. Распространенная: а) проксимальная; б) гемисклеродермия.
3. Акросклеротическая.
4. Атипичная: а) очаговая; б) стертые поражения кожи.

В отечественной классификации склеродермической группы болезней у взрослых Н.Г. Гусева [11] выделяет три формы ССД: диффузную СД, лимитированную СД и ПРС. Нозологическая самостоятельность СЗСТ в настоящее время признается большинством ревматологов. Вероятно, именно редкая встречаемость ССД, ПРС и СЗСТ в детском возрасте, схожесть клинических проявлений, трансформация симптомов болезни на фоне лечения создают диагностические трудности для педиатров, что приводит к объединению этих заболеваний под диагнозом ССД и, подчас, к смешению терминов и номенклатуры в публикациях. Разнообразие клинической картины дебюта ССД в разные периоды детства, по-видимому, позволило ряду исследователей [12, 13] трактовать проявления СЗСТ и оверлап-синдромов как удовлетворяющие критериям ЮССД. В последние годы детские ревматологи чаще всего используют классификацию для взрослых пациентов с ССД, различая следующие клинические формы: ЮССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма); ЮССД с лимитированным поражением кожи; перекрестные формы – оверлап-синдром (ПРС) [14–16].

В результате ретроспективного многоцентрового международного исследования, проведенного Европейской педиатрической ревматологической ассоциацией, разработаны предварительные диагностические критерии ЮССД (2007)

Предварительные диагностические критерии ЮССД (2007)

Критерии	Проявления
«Большой» критерий – обязательный	Проксимальный склероз кожи/ индурация кожи
«Малые» критерии:	
кожные	Склеродактилия
сосудистые	Синдром Рейно
	Типичные изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии
	Дигитальные язвы
гастроинтестинальные	Дисфагия
	Гастроэзофагальный рефлюкс
кардиальные	Аритмия
	Сердечная недостаточность
почечные	Почечный склеродермический криз
	Появление (дебют) артериальной гипертензии
легочные	Легочный фиброз
	(по данным КТ/рентгенографии)
	Снижение диффузионной способности легких
	Легочная гипертензия
скелетно-мышечные	Крепитация сухожилий
	Артрит
	Миозит
неврологические	Невропатии
	Синдром карпального канала
серологические	АНА
	Специфичные для СД аутоантитела (АЦА, антипоизомеразные – СКЛ-70, антифибриллиновые, анти-РНК-полимеразные I и II)

Примечание. Для установления диагноза необходимы один большой и как минимум два малых критерия, возраст пациента до 16 лет. КТ – компьютерная томография, АНА – антиядерные антитела, АЦА – антицентромерные антитела.

рии ЮССД (см. таблицу), которые также были приняты Американской коллегией ревматологов [13].

Согласно предварительным классификационным критериям, ЮССД разделяют на пять групп [15]:

1. Ограниченная бляшечная СД – поверхностная и глубокая форма.
2. Линейная СД:
 - линейная СД туловища и конечностей,
 - линейная СД головы.
3. Распространенная бляшечная СД.
4. Пансклеротическая форма СД.
5. Смешанная форма ограниченной СД.

Течение ЮССД может быть острым, подострым и хроническим.

В Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за 5-летний период (2006–2011) наблюдались 274 ребенка с ЮССД в возрасте от 2,5 года до 18 лет, из них 62 мальчика и 212 девочек (соотношение м : ж – 1 : 3,4). Клинические формы заболевания представлены следующими вариантами: ЮССД – 54 ребенка (в том числе 19 с ПРС), ЮССД – 220 детей (среди них: очаговая бляшечная СД – 41, распространенная бляшечная СД – 77, линейная СД – 89, пансклеротическая форма СД – 5, смешанная форма – 8 больных).

Клиническая картина ЮССД разворачивается постепенно, с появления характерных изменений на коже, которые редко сопровождаются болевыми ощущениями. Общие симптомы – лихорадка, утомляемость – встречаются у больных ЮССД. На поздних сроках болезни при ЮССД у пациента развивается характерный внешний вид: гипомимия, маскообразность лица, «кисетный рот», истончение кончика носа, ушных раковин, блеск кожи лица и конечностей, вынужденная поза при ходьбе (рис. 1).

«Лицо» болезни определяет поражение кожи. Кожный процесс последовательно проходит в своем развитии три стадии: эритема и отек, индурация (плотный отек; рис. 2), атрофия и фиброз (рис. 3). Имеет место атрофия подкожной жировой клетчатки и мышц соответственно участку поражения кожи. Кожный процесс при ЮССД отличается распространенностью, при этом диффузный характер поражения преобладает (80% больных) над акросклеротическим вариантом [15]. У детей значительно чаще, чем у взрослых, встречается гемисклеродермия, при которой развивается одностороннее поражение туловища и одноименных конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица [2, 5, 10]. При этой форме глубокие трофические нарушения являются причиной уменьшения объема пораженных конечностей и туловища, нарушения роста всех тканей, включая костную, что приводит к инвалидизации ребенка (рис. 4).

Поражение суставов при ЮССД – второй по частоте симптом. Встречается он у 19% больных ЮССД по данным международного многоцентрового исследования [8] и у 22% детей по нашим данным, чаще – при линейной СД. Характерными являются псевдоартриты, реже развиваются экссудативные артриты. Псевдоартриты представляют собой видимую деформацию суставов за счет фиброзно-склеротических изменений периартикулярных тканей с развитием контрактур без поражения собственно ткани сустава (рис. 5).



Рис. 1. Характерный вид больного ССД: маскообразность лица, уменьшенная апертура рта, выпадение ресниц, бровей, телеангиэктазии



Рис. 2. Поражение кожи в виде бляшки, лиловый венчик по периферии, в центре – индурация цвета слоновой кости



Рис. 3. Очаг склеродермии в фазе фиброза, с признаками атрофии, блеска; по периферии – лиловый венчик, фаза эритемы, отека

Изменения мышц наблюдаются у 5–10% детей, носят характер локальной атрофии и фиброза мышц, подлежащих локусу кожного поражения. При ЮССД возможен истинный полимиозит [8, 10].

Глубокая и линейная формы ЮССД могут сопровождаться истончением костной ткани, развитием аваскулярных некрозов соответственно участку пораженной кожи. Наиболее выраженные изменения костной ткани выявляются в области кистей и стоп, где может развиваться остеолит дистальных фаланг. В случае локализации склеродермического очага на лице и голове по типу «удара саблей» формируются костные деформации лицевого черепа, происходит западение, истончение кости, атрофия зубочелюстного аппарата, языка, развитие грубых функциональных и косметических дефектов (рис. 6).

Синдром Рейно (рис. 7), являясь одним из критериев системности болезни, наблюдается у 75% больных ЮССД [7].

Поражение внутренних органов при ЮССД клинически мало выражено и встречается реже, чем у взрослых больных. По частоте вовлечения лидируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и легкие, тяжелое поражение сердца и почек встречается значительно реже [7, 10, 16]. Клинически изменения ЖКТ проявляются затруднением проглатывания пищи, диспептическими расстройствами, потерей массы тела. Вовлекаются в процесс все отделы ЖКТ. Поражение легких представлено интерстициальным пульмонитом с исходом в диффузный фиброз, проявляется наличием сухого кашля, одышки. Легочная гипертензия встречается лишь у 7% больных детей, прогностически неблагоприятна. Поражение сердца развивается у детей не часто, на начальных стадиях заболевания у 8% больных, возрастая при увеличении длительности болезни до 15% [7]. Хроническая склеродермическая нефропатия выявляется у 5% больных, характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Иногда отмечаются нефритоподобные изменения. Истинная «склеродермическая почка» развивается менее чем у 1% детей [7, 9]. Встречается склеродермическое поражение периферической (полиневритический синдром, тригеминальная невропатия) и центральной нервной системы (судорожный синдром), органа зрения (увеит).

С целью диагностики висцеральных поражений при ЮССД используют эзофагогастродуоденоскопию, КТ легких, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Лабораторные сдвиги в виде лейкоцитоза, эозинофилии, увеличения СОЭ, диспротеинемии, повышения уровней иммуноглобулинов встречаются редко, в основном при ЮССД. АНА при ЮССД обнаруживают у 81–97% пациентов, СКЛ-70-антитела – у 28–34% детей, что совпадает с частотой выявления у взрослых. Выявляемость АЦА у детей ниже (8%), чем у взрослых (21–23%). У 1/3 АНА-позитивных детей с ЮССД не выявляются АЦА и СКЛ-70-антитела [7].

Таким образом, особенностями СД детского возраста являются преобладание ограниченных форм болезни над системными, часто встречающиеся поражения суставов и мышц, кожные изменения по «гемитипу». ЮССД отличается доброкачественным течением, реже наблюдаются акросклеротический вариант заболевания, синдром Рейно, медленно прогрессирует висцеральная патология.



Рис. 4. Гемисклеродермия



Рис. 5. Периартикулярное поражение левого коленного сустава за счет фиброзно-склеротического поражения кожи



Рис. 6. Линейный очаг на лице в виде «удара саблей», гемиатрофия лица слева



Рис. 7. Склеродактилия, синдром Рейно

Лечение ЮОСД представляет собой длительный процесс использования медикаментозных и немедикаментозных средств. Фундаментом лечения является патогенетическая терапия, которая воздействует на основные звенья развития болезни: усиленное коллагено- и фиброобразование, нарушения микроциркуляции, выработку аутоантител к компонентам соединительной ткани. Сложные механизмы развития СД до конца не ясны, тем не менее использование глюкокортикоидов (ГК), антифиброзного препарата пеницилламин (ПА), цитостатиков (метотрексат – МТ, циклофосфамид – ЦФ, микофенолата мофетил – ММФ – и др.) позволяет добиться существенного регресса клинических проявлений болезни. Перечисленные препараты в литературе принято называть болезнью-модифицирующей, или базисной, терапией (БТ) СД.

В зарубежной литературе нам не встретилось описаний курсового применения препаратов из групп вазодилататоров и антиагрегантов при ЮОСД, как это предлагается в отечественных руководствах по детской ревматологии. В лечении ЮОСД с синдромом Рейно, дистальными язвами все специалисты единодушно используют блокаторы кальциевых каналов, алпростадил. Фармакологические препараты, влияющие непосредственно на сосудистое звено патогенеза, к средствам БТ не относят. Одновременно с БТ применяют местное воздействие на кожу лекарств с антифиброзным, противовоспалительным, регенерирующим действием в виде мазей, кремов, спектр которых меняется в зависимости от стадии поражения кожи, по показаниям назначают органоспецифические препараты (посиндромное лечение висцеритов). Комплекс восстановительных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, бальнеолечение и др.) включают в программу лечения после купирования активности СД.

По данным международных исследований [7, 8], частота применения препаратов БТ при ЮОСД составляет 96%, при ЮОСД – 83%.

До настоящего времени нет единой принятой тактики назначения БТ. Считается, что при ЮОСД в период активного заболевания стартовая БТ обязательно должна включать ГК и второй препарат – ПА или цитостатик. Большинство авторов при диффузной и лимитированной формах ЮОСД с висцеритами в виде поражения ЖКТ, сердца применяют комбинацию ГК и ПА [7]. ГК подавляют иммунное воспаление, замедляют синтез коллагена, быстро вешиваются в патологический процесс, однако при длительном применении могут усугуб-

лять фиброзные процессы в рамках естественного течения СД. Как правило, ГК назначают по 0,3–1 мг/кг в сутки на 6–12 нед, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей, которую используют до 12–15 мес, с последующей полной отменой препарата. ПА применяют в дозе 5–10 мг/кг в сутки в течение 2–5 лет. Основанием для назначения ПА служит его способность разрушать и выводить из организма молекулы коллагена, подавлять функцию фибробластов [18]. Опыт применения МТ при ЮОСД нам не встретился. В плацебоконтролируемых исследованиях МТ при ССД у взрослых препарат оказался эффективен по данным кожного счета, при этом число наблюдений и длительность исследований невелики [19, 20].

При интерстициальном поражении легких принято назначать пульс-терапию ЦФ в сочетании с оральным приемом ГК [15]. ЦФ используют в дозе 15–20 мг/кг внутривенно капельно ежемесячно в течение 6 мес, при положительной динамике пульс-терапии ЦФ продолжают один раз в 2–3 мес еще в течение 18–24 мес. ГК применяют в дозе 0,5–0,8 мг/кг массы тела в сутки перорально на протяжении 8 нед, затем дозу уменьшают до 0,3 мг/кг, используют в течение 12–18 мес. В последние 10 лет появились работы по успешному применению генно-инженерных биологических препаратов при торпидных вариантах ССД у взрослых и детей. Этот положительный опыт лечения открывает новые возможности в терапии СД [21].

Представленные в литературе сведения по лечению ЮОСД разноречивы, что отчасти отражает многообразие форм болезни с различной распространенностью и глубиной поражения тканей. Долгие годы лечение ЮОСД проводили только путем местного воздействия на кожный процесс, в 60–90-е годы XX в. стали широко применять ПА, гидроксихлорохин с хорошим эффектом, по данным неконтролируемых исследований. Вместе с тем, несмотря на уже имеющиеся сведения о схожести гистологических изменений в коже, спектра аутоантител при ОСД и ССД, практически до сих пор у дерматологов и ревматологов встречаются разные подходы к лечению ЮОСД. Действительно, существуют поверхностные, медленно прогрессирующие формы ЮОСД, которые не требуют назначения БТ. Однако после первого успешного применения МТ при СД у взрослых в 1998 г. [22] стали накапливаться положительные результаты воздействия препарата на кожный, суставно-мышечный компоненты заболевания, что позже было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [23]. Благодаря

этому среди детских ревматологов прочно укоренилось мнение о возможности и необходимости влиять на тяжело протекающие ограниченные формы болезни средствами БТ. По данным опроса детских ревматологов Северной Америки (2010), для лечения ЮОСД чаще назначают МТ в дозе 10–12 мг/м² в неделю совместно с ГК или в виде монотерапии, реже – ММФ, в торпидных случаях – сочетание МТ и ММФ [24]. Известно, что в указанных дозах МТ обладает антипролиферативной активностью, угнетает иммунное воспаление, достаточно хорошо переносится детьми. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [25–27] доказано, что при парентеральном способе введения МТ обладает большей эффективностью, по сравнению с пероральным его приемом, за счет высокой биодоступности, которая при пероральном приеме препарата зависит, помимо прочего, от характера пищи. Последнее обстоятельство вынуждает рекомендовать прием МТ внутрь за 1 ч до еды либо на ночь, что часто вызывает усиление свойственных МТ желудочно-кишечных расстройств. Использование МТ в предзаполненных шприцах для подкожного введения (методжект) во многом помогает повысить эффективность лечения и снизить частоту неблагоприятных лекарственных реакций. Длительность терапии МТ, по данным литературы, составляет 1–3 года. При инициации лечения МТ может назначаться совместно с ГК. Нет единства во мнении о дозе ГК, разные специалисты используют дозы от 0,5 до 1 мг/кг в сутки, чаще на 8–12 нед, с полной отменой через 1–6–12 мес. Имеется описание назначения ГК в стартовой дозе 2 мг/кг в сутки на 2 нед, с последующим медленным снижением и отменой к 12 мес [28].

Доказанная эффективность МТ в лечении ЮОСД, по нашему мнению, не должна исключать ПА из арсенала средств БТ. Наш опыт применения монотерапии ПА при очаговой бляшечной ЮОСД в фазе индуцированного отека свидетельствует о способности препарата ликвидировать индукцию и поверхностный фиброз в очаге, при этом эффект лечения развивается медленно, к 12-му месяцу терапии. Общая длительность монотерапии ПА составляет не менее 3 лет [29]. Возможность успешного

лечения некоторых форм ЮОСД без использования ГК и цитостатиков мы считаем принципиально важной. При наличии противопоказаний к назначению либо непереносимости МТ у детей с распространенными бляшечными, линейными очагами, гемисклеродермией комбинация ПА и ГК также проявила себя как достаточно эффективная. По-видимому, специфика лечения ЮОСД в Российской Федерации, в условиях холодного климата и высокой заболеваемости детей интеркуррентными инфекциями, такова, что ограничивает применение цитостатиков, поэтому использование ПА сохраняет свою актуальность. Некоторые детские ревматологи за рубежом [30] в настоящее время тоже широко используют ПА.

Таким образом, вопрос формулировки четких рекомендаций к выбору варианта БТ при конкретной клинической форме ЮОСД остается открытым. Ведется международное исследование по стандартизации плана лечения ЮОСД в первые 12 мес терапии, в соответствии с опубликованным в 2012 г. [28] консенсус-планом, предусматривающим использование ГК, МТ, ММФ.

Показанием для назначения препаратов БТ является активный период ЮОСД, а также ЮОСД с быстрым прогрессированием кожного процесса, поражением мышц, суставов, гемисклеродермия туловища и лица, особенно в сочетании с эписиндромом и/или увеитом. Проводимые в настоящее время в мире исследования по стандартизации БТ ЮОСД, вероятно, позволят выявить оптимальный вариант и длительность лечения для каждой формы болезни, улучшить прогноз заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина МН. Ограниченная склеродермия у детей. Вопросы клиники, патогенеза и лечения. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 1980 [Nikitina MN. *Ogranichennaya sklerodermiya u detei. Voprosy kliniki, patogeneza i lecheniya. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk* [Limited scleroderma in children. Questions clinic, pathogenesis and treatment: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1980].
2. Zulian F. New developments in localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):601–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328309a5eb
3. Pelkonen PM, Jalanco HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue disease in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol.* 1994;21(11):2143–6.
4. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):213–8. doi: 10.1002/acr.20070
5. Atzeni F, Bardoni A, Cutolo M, et al. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exper Rheumatol.* 2006;24(1 Suppl 40):36–45.
6. Foeldvari I. Juvenile systemic sclerosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editors. *Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management.* New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2012. 93 p.
7. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971–8. doi: 10.1002/art.22207
8. Zulian F, Athreya B, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *J Rheumatol.* 2006;45(5):614–20. doi: 10.1093/rheumatology/kei251
9. Cassidy TJ, Petty RE. *Text book of Pediatric Rheumatology.* Toronto: Elsevier Saunders Company; 2002. 505 p.
10. Уварова НН. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 1989 [Uvarova NN. *Klinicheskaya kartina i techenie sistemoj sklerodermii u detei. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk* [The clinical picture and course of systemic sclerosis in children: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1989].
11. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. С.25. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy.* Moscow: Medicina; 1993. С.25.]

- dosklerodermicheskie sindromy* [System sklerodermiya and psevdosklerodermichesky syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. P. 25.]
12. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood-onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult-onset disease. *J Rheumatol*. 2006;33(5):1004–13.
 13. Zulian F, Woo P, Athrea B, et al. The Pediatric European Society American College of Rheumatology European League Against Rheumatism Provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):203–12. doi: 10.1002/art.22551
 14. Athrea B. Juvenile scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):553–61. doi: 10.1097/00002281-200209000-00013
 15. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):239–55. doi: 10.1016/j.rdc.2007.11.004
 16. Школьников МА, Алексеева ЕА, редакторы. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Москва: ООО «М-Арт»; 2011. 397 с. [Shkol'nikova MA, Alekseeva EA, editors. *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii* [Clinical guidelines on pediatric cardiology and rheumatology]. Moscow: ООО «М-Арт»; 2011. 397 p.]
 17. Каргашева ВИ. Нефропатии при ревматических заболеваниях у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004;(5):65–9. [Kartasheva VI. Nefropatii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh u detei. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2004;(5):65–9. (In Russ.)].
 18. Shapiro LS, Prince RK, Buckingham RB, et al. D-penicillamine treatment of progressive systemic sclerosis (scleroderma): a comparison of clinical and in vitro effects. *J Rheumatol*. 1983;10(2):316–8.
 19. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observation trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):364–72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
 20. Pope JE, Bellamy N, Seilbord JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351–8. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-1
 21. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1217–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657
 22. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:220–5. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70079-9
 23. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate in juvenile localized scleroderma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1998–2006. doi: 10.1002/art.30264
 24. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010;37(1):254–7.
 25. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, et al. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(1):91–4. doi: 10.1002/art.1780330112
 26. Tukova J, Chadek J, Nemkova D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27(6):1047–53.
 27. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1349–56. doi: 10.1002/acr.21697
 28. Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A road map toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1175–85. doi: 10.1002/acr.21687
 29. Осминина МК, Лыскина ГА, Амосова ЕП и др. Д-пеницилламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии. Педиатрия. 2008;(4):97–9. [Osmimina MK, Lyskina GA, Amosova EP, et al. D-penitsillamin v lechenii ogranichennykh form yuvenil'noi sklerodermii. *Pediatriya*. 2008;(4):97–9. (In Russ.)].
 30. Lo CY, Shyur SD, Chu SH, et al. Juvenile scleroderma: experience in one institution. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):279–86.