

# Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе

М.И. Каледа, И.П. Никишина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

## Контакты:

Каледа Мария Игоревна,  
[kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)  
Contacts: Maria Kaleda,  
[kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

Поступила 15.11.2023

Принята 19.11.2023

Актуальность изучения системных заболеваний соединительной ткани с ювенильным началом для современной медицины определяется тенденцией к их росту в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. В статье представлены основные достижения в изучении этой группы заболеваний у детей с акцентом на наиболее значимые с практической точки зрения вопросы, связанные с диагностикой, классификацией, особенностями клинической картины и современными подходами к терапии.

**Ключевые слова:** системные заболевания соединительной ткани, системная красная волчанка с ювенильным началом, системный склероз с ювенильным началом, ювенильный дерматомиозит, детский возраст  
**Для цитирования:** Каледа МИ, Никишина ИП. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани детского возраста в исторической перспективе. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):639–649.

## PROBLEMS OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES OF CHILDHOOD IN HISTORICAL PERSPECTIVE

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina

The relevance of study systemic connective tissue diseases with juvenile onset for modern medicine is determined by the trend towards their growth in the population, the difficulty of early diagnosis, the rapid development of disability and a poor life prognosis. The article presents the main achievements in the study of this group of diseases in children, with an emphasis on the most significant issues from a practical point of view related to diagnosis, classification, clinical features and modern approaches to treatment.

**Key words:** systemic connective tissue diseases, systemic lupus erythematosus with juvenile onset, systemic sclerosis with juvenile onset, juvenile dermatomyositis, childhood

**For citation:** Kaleda MI, Nikishina IP. Problems of systemic connective tissue diseases of childhood in historical perspective. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):639–649 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-639-649

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) представляют собой гетерогенную группу системных воспалительных заболеваний, характеризующихся наличием циркулирующих аутоантител и аутоиммунно-опосредованным поражением многих органов [1]. У истоков современного изучения СЗСТ лежит концепция о коллагенозах, выдвинутая в 1941–1942 гг., в основе которой – выявленное Р. Клеппером и соавт. сходство в изменениях структуры коллагеновых волокон при системной красной волчанке и системном склерозе [2]. Позже к коллагенозам стали относить и ряд других ревматических заболеваний. Основные отечественные исследования по проблемам коллагенозов проводились клиническими школами Е.М. Тареева и А.И. Нестерова, которые получили свое дальнейшее развитие под руководством В.А. Насоновой, ставшей основоположником развития принципиально новых направлений исследований в ревматологии, позволивших разработать концепцию этиопатогенеза, диагностики и лечения СЗСТ.

В 80-е годы прошлого столетия на смену терминам «коллагенозы» и «коллагеновые болезни» пришло понятие «диффузные болезни соединительной ткани», что было связано с вы-

явлением комплексного поражения соединительной ткани при этих заболеваниях. В последние десятилетия прогресс в изучении их патогенеза, демонстрирующий многовекторный характер нарушений иммунной системы, привел к формированию термина «системные заболевания соединительной ткани». Характеризуя значение изучения СЗСТ для ревматологии в целом, нельзя не согласиться с точкой зрения выдающихся отечественных ревматологов Я.А. Сигидина, Н.Г. Гусевой, М.М. Ивановой, которые писали: «...без учения о коллагенозах невозможен был бы современный высокий уровень развития ревматологии...» [3].

Отличительной особенностью изучения этой группы заболеваний в детской ревматологии является объединение научных исследований и практического опыта, пришедших из «взрослой» ревматологии, и обширного материала общепедиатрической практики. Не случайно впервые в России диагноз системная красная волчанка (СКВ) был установлен в 1955 г. на консилиуме с участием академиков АМН СССР Ю.Ф. Домбровской и Е.М. Тареева в клинике детских болезней 1-го МОЛГМИ им. И.М. Сеченова (ныне – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

По инициативе Ю.Ф. Домбровской в 1960 г. в клинике детских болезней создано два специализированных ревматологических отделения (отделение «Больших коллагенозов» и отделение ревматоидного артрита), а в 1963 г. была образована научная группа по изучению коллагенозов, которую возглавила академик Л.А. Исаева [4]. С этого времени началось поступательное движение к формированию современных представлений о диагностике и терапии СЗСТ в детском возрасте. Активное участие в этом процессе приняли в том числе сотрудники созданного в 1959 г. детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 20 лет назад профессором Г.А. Лыскиной были сформулированы следующие перспективы изучения СЗСТ у детей: 1) изучение клинической и иммунологической вариабельности заболеваний; 2) генетические исследования для выявления генов предрасположенности к СЗСТ; 3) разработка протоколов лечения по принципам доказательной медицины; 4) совершенствование методов профилактики и лечения сопутствующей патологии для улучшения качества жизни больных; 5) организация психологической помощи больным [4].

Актуальность проблемы СЗСТ с ювенильным началом для современной медицины определяется тенденцией к росту их числа в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом [1]. Высокий риск преждевременной смерти связан не только с «тяжестью» самого заболевания, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, обусловленных в том числе проблемой полиаутоиммунитета и возрастных особенностей ответа на терапию. Большое значение различных генетических нарушений является значимой особенностью при ювенильном дебюте СЗСТ. Исторически ревматические заболевания детского возраста, в том числе СЗСТ, рассматривались через призму аутоиммунитета, но развитие генетики с выявлением моногенных заболеваний, имеющих сходный клинический фенотип и более характерных для детского возраста, позволило рассматривать эту группу нозологий как компонент континуума иммунноопосредованных болезней от моногенных аутоиммунных через полигенные классические варианты с компонентами как в рамках аутоиммунитета, так и в рамках аутовоспаления, к моногенным аутовоспалительным заболеваниям [5].

Развитие СЗСТ в детском и подростковом возрасте имеет значительные отличия, обусловленные патофизиологическим влиянием физиологической эволюции организма. Особенно это касается пубертатного периода, который характеризуется активным формированием эндокринной системы, завершением формирования сердечно-сосудистой системы, интенсивным созреванием центральной нервной системы. Для клинко-лабораторных проявлений СЗСТ с ювенильным началом характерен длительный период неспецифических изменений в дебюте: общеконституциональных нарушений (потеря массы тела, быстрая утомляемость, субфебрилитет/фебрильная лихорадка, чувство усталости, нарушение аппетита, сонливость), повышения острофазовых маркеров, анемии, неспецифической васкулопатии, выявления широкого спектра аутоантител [1]. Большая частота сходных клинических проявлений и аутоиммунных нарушений при СЗСТ свидетельствует о наличии общих молекулярных путей их формирования [5, 6]. Особенности клинической картины во многом определяются формированием аутоиммунных нарушений в период смены доминирования врожденного иммунитета на преобладание

компонентов приобретенного иммунного ответа с дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета [7].

Среди СЗСТ у детей чаще всего встречаются так называемые «большие коллагенозы»: СКВ, системная склеродермия (ССД), ювенильные идиопатические воспалительные миопатии (ЮИВМ).

### **Системная красная волчанка с ювенильным началом**

На сегодняшний день СКВ с ювенильным началом (юСКВ) расценивается как особый фенотип заболевания [8, 9]. В возрастной структуре СКВ доля пациентов с ювенильным началом составляет 10–25% [9–11].

Распространенность юСКВ составляет 1,89–34,1 на 100 000 детского населения, заболеваемость – 0,36–2,5 случая на 100 000 детского населения [7]. У представителей белой расы юСКВ наблюдается в 10–15 раз реже, чем ювенильный идиопатический артрит и диабет 1-го типа, тогда как у представителей азиатских народов он фиксируется приблизительно с той же частотой, что и ювенильный идиопатический артрит [12]. До 10-летнего возраста соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет примерно 4:3, однако с наступлением периода полового созревания существенно преобладают девочки с соотношением 4:1; пик заболеваемости приходится на 12–14 лет [13]. При ювенильном дебюте чаще выявляется семейная агрегация и выше частота рецидивов [13]. Пациенты с юСКВ, как правило, имеют более агрессивный фенотип, характеризующийся большей частотой гемолитической анемии, поражения почек и центральной нервной системы (ЦНС), общей высокой активностью заболевания [8, 11, 13]. Если исследования по юСКВ в конце XX – начале XXI вв. делали основной акцент на изучение люпус-нефрита, то в последние годы из клинических проявлений повышенный интерес вызывают также нейropsychические нарушения и формирующий когнитивный дефицит [14–17]. К числу приоритетных направлений на современном этапе изучения СКВ относятся биомаркеры и детализация патогенеза заболевания с особым акцентом на ювенильный дебют [14, 18–21]. Данные исследований по изучению генетической архитектуры болезни указывают на явные различия в патофизиологии ювенильной и взрослой СКВ [7, 8, 13]. Доказанная центральная роль в патогенезе аутореактивных В-клеток и интерферона (ИФН) I типа при неполном ответе на препараты, воздействующие на эти пути, подтверждает гетерогенность этих механизмов формирования заболевания [8, 19].

Разнообразие клинической картины юСКВ, вариантов течения в зависимости от пола, возраста начала и этнической принадлежности существенно осложняет своевременную диагностику и подходы к терапии [22–24]. На сегодняшний день, по данным большинства исследователей, наиболее приемлемыми по соотношению чувствительности и специфичности для педиатрической ревматологии признаны критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [25].

СКВ с дебютом в детском возрасте относится к числу нозологий с потенциально неблагоприятным прогнозом: только 13% подобных пациентов имеют безмедикаментозную ремиссию после достижения совершеннолетия [26], у них выше частота органических повреждений и ниже качество социальной адаптации, выше риск летального исхода [7, 8, 11, 13].

В настоящее время с учетом доказанной существенно большей заинтересованности генетического фактора и дефектов системы врожденного иммунитета активно обсуждается тема реклассификации юСКВ по воспалительному спектру от аутовоспаления до аутоиммунитета [13], которая включает в том числе различные варианты моногенной волчанки, рассматриваемые в основном в рамках специфической проблемы детского возраста, в отличие от классического варианта СКВ, имеющего полигенный тип наследования. На сегодняшний день имеются данные о том, что более 100 локусов связаны с восприимчивостью к полигенной (неменделевской) волчанке, и значительное число моногенных вариантов СКВ и волчаночноподобных синдромов (около 35 на сегодня) верифицируются благодаря совершенствованию новых методов секвенирования, которые могут идентифицировать редкие генетические вариации по всему геному [27, 28]. Важное значение в патогенезе СКВ имеют повышенная экспрессия генов, регулируемых ИФН I типа, дефекты в системе комплемента, дефекты апоптоза и активированные аутореактивные В-клетки [27].

Моногенная волчанка – это вариант заболевания, обычно дебютирующий в раннем возрасте, чаще у детей младше 5 лет, с тяжелыми клиническими проявлениями, нередко – с поражением ЦНС, быстрым накоплением органических повреждений, которые связаны с дефектом в определенном гене, запускающим механизм образования аутоантител с формированием фенотипа, характерного для СКВ [27, 28]. Пациенты с моногенной волчанкой имеют высокую пенетрантность либо доминантно, либо рецессивно унаследованного патогенного варианта в одном гене. Как частный случай кровное родство обуславливает значительный повышенный риск развития моногенной волчанки и должно учитываться у пациентов с семейными случаями СКВ [27–29]. Хотя больные моногенной волчанкой составляют лишь небольшую часть среди пациентов с СКВ (порядка 7%), ее изучение существенно расширяет представление о причинах и механизмах развития волчанки, а также о потенциальных стратегиях лечения [28]. Среди этих редких форм заболевания в первую очередь описаны мутации в генах, кодирующих путь комплемента. Помимо дефицита комплемента, подавляющее большинство дефектов отдельных генов, которые приводят к моногенной волчанке, относятся к категории интерферонопатий I типа. Дисбаланс опосредованных ИФН иммунных реакций обуславливает клинические особенности нозологий, классифицируемых как интерферонопатии в рамках аутовоспалительных заболеваний, которые перекрываются с СКВ (перекрест между аутоиммунитетом и аутовоспалением) [30, 31]. Кроме этих вариантов моногенной волчанки, на сегодняшний день описаны варианты, связанные с дефектами генов, которые влияют на пути адаптивного иммунитета, включая апоптоз лимфоцитов и контрольные точки развития В- и Т-клеток, а также дефекты генов, ответственных за метаболизм [29, 31, 32].

Другим важным моментом, связанным с юСКВ, является обсуждаемая вероятность перекреста между аутоиммунитетом и иммунодефицитами. Факторы риска полигенных ревматических заболеваний, в том числе юСКВ, часто ассоциированы с теми же генами, что и мутации, приводящие к возникновению синдромов первичного иммунодефицита, что подтверждает возможность его сочетания с аутоиммунными нарушениями [31, 33, 34].

Помимо особенностей патогенеза и клинической картины, современные исследования юСКВ уделяют большое внимание проблемам реализации концепции «лечения до достижения цели» (treat-to-target) с возможностью достижения и поддержания низкой активности заболевания [35, 36]. Для оценки активности юСКВ на сегодняшний день используются те же шкалы, что и для взрослых пациентов [37]. При оценке повреждения у детей, в отличие от индекса, используемого у взрослых, оценивают также задержку роста и полового развития [38]. Значительное психологическое и социальное воздействие заболевания и его лечения с учетом существующего различия в опыте и восприятии заболевания детьми и взрослыми требует комплексного, целостного подхода к лечению, учитывающего уникальные потребности этого возрастного периода [39].

### Ювенильная системная склеродермия

Ювенильная ССД (юССД) (синоним – прогрессирующий системный склероз) стоит на третьем месте среди ревматических заболеваний детского возраста после ювенильных идиопатических артритов и юСКВ по частоте, а также по влиянию на качество жизни [40]. Предполагаемый уровень заболеваемости составляет 0,27 на 1 млн детского населения, распространенность – 3 на 1 млн детского населения [41, 42]. Заболевание характеризуется высокой смертностью. Выживаемость пациентов с юССД через 5, 10 и 20 лет после установления диагноза составила 89%, 87,4% и 82,5% соответственно [43]. К ведущим факторам неблагоприятного прогноза при ССД как в ювенильной, так и во взрослой популяции относят поражение сердечно-легочной системы с развитием интерстициального поражения легких (ИПЛ) и легочной артериальной гипертензии, осложняющихся сердечной недостаточностью, тяжелые аритмии [44, 45]. У детей кожный синдром наряду с классическим может быть представлен атипичными для ССД вариантами – очаговым или линейным поражением, гемиформами. Синдром Рейно развивается у 74–91% детей, может протекать стерто, что часто ассоциируется с сухими некрозами [46, 47]. Согласно исследованию L. Rutkowska-Sak и соавт. [47], около трети детей имеют поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по 22,7% – артриты и протеинурию, по 13,6% – миозит и периферическую нейропатию. Острое поражение почек по типу почечного криза не характерно для детей. Согласно последним исследованиям, при юССД выявляется высокая частота поражения легких (67–73%) [47, 48]. При этом ряд авторов отмечают недостаточную диагностическую ценность функциональных легочных тестов для юССД при высокой информативности мультиспиральной компьютерной томографии [49]. Легочная артериальная гипертензия развивается у 6–10% больных, преимущественно с лимитированной формой на поздних стадиях [45, 47, 48, 50]. В отличие от взрослых, при ювенильном дебюте преобладает диффузная форма заболевания [51]. Согласно исследованию I. Foeldvari и соавт. [52], поражение сердца при лимитированной форме наблюдается чаще (23%), чем при диффузной (3%), тогда как при последней чаще диагностировалось ИПЛ. Частота диффузной и лимитированной форм юССД не зависит от пола, но имеются данные о большей активности заболевания в дебюте у мальчиков [53]. Отличительной особенностью юССД является инвалидизирующее нарушение пропорций сегментов тела с учетом развития заболевания в период активного роста.

Основные характеристики воспалительного и фиброзирующего процессов аналогичны при развитии заболевания в детском возрасте и у взрослых, но спектр аутоантител отличается, в частности, тем, что у значительной части детей циркулируют недостаточно охарактеризованные антинуклеарные аутоантитела (АНА) [54].

Для верификации диагноза юССД используют классификационные критерии 2007 г., на основании которых диагноз подтверждается при наличии большого критерия – проксимальной склеродермии (т. е. уплотнения и утолщения кожи выше пястно-фаланговых суставов) и как минимум 2 малых критериев из 20 [55]. Имеются данные о том, что классификационные критерии ССД для взрослых достаточно чувствительны и для юССД, однако специфичность их у детей не изучена [56]. Иммунологический маркер болезни – АНА – встречается у большинства пациентов (80–97%) [57]. При исследовании селективных аутоантител антицентромерные антитела выявлены у 31,8%, антитела к топоизомеразе-I – у 18,2%, антитела к PM-Scl 100 или -75 – у 45,5%, антитела к RP11, Th/K, PCNA – в общей сложности у 27,3% пациентов с юССД [47].

По инициативе группы экспертов SHARE в 2021 г. были опубликованы рекомендации по обследованию и лечению пациентов с юССД, предложена шкала тяжести заболевания для более объективной оценки динамики состояния пациентов [58]. К сожалению, на сегодняшний день по оценке ряда экспертов, из имеющихся индексов активности ССД ни один полностью не удовлетворяет требованиям педиатрической практики [59].

Ювенильная локализованная склеродермия встречается в педиатрической практике в 10 раз чаще, чем юССД [60]. Возможность системных проявлений при этой нозологии с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в том числе с неврологическими нарушениями, поражением сосудов, кардиореспираторными проявлениями, поражением ЖКТ и почек, приближает ее к системной форме [61]. Взрослые с ювенильным началом заболевания имеют более серьезные кумулятивные повреждения и нередко сохраняющуюся активность заболевания, что свидетельствует о необходимости более активной иммуносупрессивной терапии локализованной склеродермии с дебютом в детском возрасте.

### **Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии**

ЮИВМ представляют собой группу заболеваний детского возраста с вариабельным иммунофенотипом. Они характеризуются поражением мышечной системы, кожи, внутренних органов и широким спектром миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител [62]. Заболеваемость ЮИВМ в возрасте от 2 до 18 лет варьирует в диапазоне от 1,9 до 4 случаев на 1 млн в год, распространенность составляет около 2,5 на 100 000 детского населения в возрасте от 2 до 16 лет [63]. Таким образом, ЮИВМ относятся к категории очень редких заболеваний у детей, но на них приходится значительная часть пациентов, получающих стационарное лечение в детских ревматологических клиниках в связи с торпидным течением, высокой частотой обострений, ведущих к развитию необратимых органных нарушений и ранней инвалидизации с существенным ухудшением качества жизни [62, 63]. На основании клинических и гистопатологических дан-

ных ЮИВМ можно разделить на различные подтипы. Наиболее распространенный подтип – ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) – встречается более чем у 80% пациентов; за ним следуют ювенильный миозит в рамках перекрестного синдрома с другими СЗСТ, иначе называемый overlap-миозит (6–11%), и ювенильный полимиозит (4–8%) [62, 64–66]. Существенно реже у детей встречаются иммуноопосредованная некротизирующая миопатия, антисинтетазный синдром и амиопатический дерматомиозит [62]. Данные последних исследований позволяют предположить, что у части пациентов с исходно диагностированным ЮДМ или ювенильным полимиозитом пересмотр диагноза на основании профиля аутоантител может быть сделан в пользу иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, overlap-миозита либо антисинтетазного синдрома [67, 68].

Большинство исследователей сосредотачивают свое внимание на ЮДМ с учетом его преобладания в структуре ЮИВМ, тогда как другие варианты ЮИВМ менее изучены, и их соотношение с клиническими фенотипами у взрослых не уточнено. Медиана возраста дебюта при ЮДМ составляет 7,4 года [64]. В отличие от аналогичного заболевания у взрослых, для детей характерно более острое начало, у них чаще встречаются выраженные конституциональные проявления в дебюте (похудание, лихорадка) [66]. 8,3–21,7% пациентов на момент верификации диагноза ЮДМ могут не иметь повышения уровня ферментов мышечного распада [69, 70], что может быть обусловлено, с одной стороны, развитием заболевания у детей младшей возрастной группы с низкой мышечной массой, с другой – существенной задержкой при верификации диагноза (более 4,5 месяцев) [70, 71]. Отличительной особенностью ЮДМ от дерматомиозита взрослых является более частое развитие васкулита/васкулопатии, с которыми связаны ряд органных поражений (язвенно-некротическое поражение кожи, ЖКТ), большая частота кальциноза в детском возрасте, развитие ИПЛ [72, 73]. От 5,9 до 52% пациентов могут иметь ИПЛ [65, 74, 75]. Развитие кальциноза наблюдается в 18–47% случаев [65, 76, 77]. Имеются данные о том, что кальциноз чаще развивается при дебюте заболевания до 5 лет, а при наличии дисфагии и высокого уровня ферментов мышечного распада риск формирования кальциноза меньше [77, 78]. Около 60% пациентов с ЮДМ имеют миозит-специфические антитела (к TIF1 – 17–35%, к NXP2 – 15–25%, к MDA5 – 6–8%, к Mi2 – 4–10%), ассоциирующиеся с определенными клиническими проявлениями и прогнозом [62, 79].

Амиопатический ЮДМ встречается редко (<5% пациентов с ЮИВМ) [62]. Согласно исследованию P. Gerami и соавт. [80], у 26% детей с амиопатическим субтипом развивается классический ЮДМ с появлением характерных кожных изменений в среднем за 6 мес. до манифестации мышечного поражения. Пациенты с амиопатическим ЮДМ, как правило, имеют ярко выраженные классические кожные проявления заболевания и более ранний возраст дебюта, могут выявляться антитела к TIF1, MDA5 [81]. В настоящее время существует точка зрения, что более правильно использовать термин «клинически амиопатический дерматомиозит», поскольку при углубленном обследовании у этой группы пациентов может выявляться поражение мышц и внутренних органов [81, 82]. Возможно развитие кальциноза и язвенного поражения кожи [82], ИПЛ даже в отсутствие поражения мышц [83–85].

Антисинтетазный синдром – крайне редко встречается у детей, в связи с чем данные о нем в основном

экстраполируются из взрослой ревматологической практики; как и у взрослых, характерно наличие антител против аминоксил-тРНК-синтетаз (антисинтетазных антител) к Jo1, PL12, PL7, PL12, EJ, KS, OJ, Ha и Zo. Среди клинических проявлений описывают слабость проксимальных мышц (100%), артрит (74%), синдром «руки механика» (32%), лихорадку (63%), феномен Рейно (32%), ИПЛ (63%) [86]. Согласно данным S. Abu-Rumeileh и соавт. [85], в группе пациентов с ЮИВМ и ИПЛ антисинтетазный синдром был диагностирован у 7,8% детей.

Иммунопосредованная некротизирующая миопатия – это редкий и недавно описанный подтип ЮИВМ, отличительным признаком которого является некроз мышечных волокон с отсутствием или минимальным присутствием лимфоцитарной инфильтрации [87]. Выделяют варианты с антителами к частицам распознавания сигналов (SRP) и к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазе (HMGCR), а также вариант без аутоантител [68, 87]. Для детей с этим субтипом ЮИВМ характерны выраженная мышечная слабость и заметно повышенный уровень мышечных ферментов в сыворотке крови, могут отмечаться кожные и другие внемышечные проявления, включающие артралгии, феномен Рейно, а также ИПЛ [87]. При выявлении антител к SRP может наблюдаться дисфагия, а также поражение сердца [87, 88], при выявлении антител к HMGCR – выраженная слабость проксимальных мышц, мышечная атрофия, контрактуры и артралгии [87].

Overlap-миозит до настоящего времени не имеет единого признанного определения, поскольку разные СЗСТ могут иметь схожие клинические проявления. Согласно литературным данным, он встречается у 15–20% пациентов с юССД [89] и у 2,5–6,3% пациентов с юСКВ [90, 91]. По данным нашего исследования, в структуре ЮИВМ overlap-миозит составил 35% с преобладанием сочетания ЮДМ и юСКВ [70]. Наиболее часто выявляемыми аутоантителами при overlap-миозите являются миозит-ассоциированные аутоантитела к Ro52 (6–14%), PM/Scl (3–5%), U1RNP (4–5,6%), хотя их можно обнаружить и при других подтипах ЮИВМ [62]. Перекрестные синдромы связаны с повышенным риском внемышечных проявлений и более высоким риском смертности, в частности, из-за большей частоты ИПЛ [64, 70].

В последние годы существенные достижения отмечаются в изучении патогенеза ЮИВМ с доказательством первостепенной роли ИФН как I, так и II типа в формировании клинической картины заболевания с параллельной дисрегуляцией Т- и В-лимфоцитов [92–94].

В течение продолжительного времени для верификации диагноза ЮДМ применялись критерии A. Bohan и J. Peter [95], предложенные ими в 1975 г., с 2006 г. – международные диагностические критерии PRoS (Paediatric Rheumatology European Society) [96]. Классификационные критерии ИВМ, предложенные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций/Американской коллегией ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) в 2017 г., также включают рекомендации по диагностике наиболее распространенного субтипа ЮИВМ – ЮДМ [97]. В отличие от предыдущих критериев, одним из преимуществ новых критериев EULAR/ACR, согласно их оценке у взрослых, является возможность выявлять амиопатический дерматомиозит [98]. В консенсусном руководстве, основанном на инициативе SHARE, которое так-

же было опубликовано в 2017 г., изложены рекомендации по диагностике ЮДМ, включая исследования для дифференциации ЮДМ от других причин мышечной слабости и выявления органических нарушений [99]. В настоящее время имеется широкий перечень специфических тестов для оценки поражения мышц и кожных покровов при ЮИВМ [100, 101]. Большое значение для верификации диагноза имеют современные инструментальные методы обследования, в том числе магнитно-резонансная томография мышц бедер и голей в T1-взвешенном режиме и в режиме STIR (short tau inversion recovery) [102–104]. С появлением современных возможностей терапии смертность при ЮИВМ упала до 2–4%, что позволило переключить внимание исследователей на варианты с персистирующей активностью заболевания, вопросы кумулятивного повреждения органов и качества жизни, связанного со здоровьем [65, 66]. Последние годы активно разрабатываются инновационные методы тестирования больных ЮДМ и их родителей (PROMIS) для объективизации оценки психоэмоционального состояния пациентов [105, 106].

Современные успехи в изучении генетической архитектуры и патогенеза СЗСТ с наличием множественных перекрестов между заболеваниями [5, 107, 108], возможности более детального изучения спектра аутоантител, углубленного инструментального обследования с уточнением клинико-лабораторной характеристики заболевания у конкретного пациента позволили сформулировать концепцию полиаутоиммунитета. В настоящее время доказана клинически значимая вероятность сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента [109]. В детском возрасте возможно как одномоментное, так и последовательное развитие двух и более аутоиммунных заболеваний; в отличие от взрослых, чаще наблюдается так называемый «скрытый полиаутоиммунитет» – наличие аутоантител, не связанных непосредственно с уже верифицированным заболеванием и не имеющих для него прогностической ценности, но повышающих риск развития другого. Одним из основных компонентов при развитии полиаутоиммунного состояния у детей с СЗСТ является синдром Шегрена [28, 109, 110]. Согласно данным ранее проведенного нами исследования, он был диагностирован у 14,3% детей с юСКВ [111]. Наличие современных методов диагностики в последнее время в большинстве случаев позволяет отказаться от используемого ранее термина «недифференцированное СЗСТ» («недифференцируемый коллагеноз»), под которым чаще всего скрывались различные варианты перекрестных синдромов, и верифицировать два и более СЗСТ у пациента, обеспечивая большие возможности достижения цели терапии и улучшая прогноз.

#### **Проблемы фармакотерапии системных заболеваний соединительной ткани с ювенильным началом**

В основе ведения пациентов с СЗСТ лежит разработка персонализированных программ лечения, основанных на индивидуальных особенностях течения заболевания и направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения/минимизации необратимого органического повреждения и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке рекомендаций по ведению пациентов детского возраста с СЗСТ, основанных на подборе оптимального

сочетания глюкокортикоидов, синтетических базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также профилактики и лечении коморбидной патологии, осложнений заболевания и неблагоприятных реакций применяемых препаратов [37, 58, 99, 112].

На возможность достижения успеха в лечении пациентов с СЗСТ существенный отпечаток накладывает многофакторная этиология заболевания, вариабельная полиорганная клиническая картина, варианты течения и сложный иммунопатогенез [5, 6, 113]. Прогресс в фундаментальных исследованиях, который позволил улучшить понимание механизмов иммунопатологии СЗСТ, стал теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии этой группы заболеваний с применением ГИБП. Механизм действия ГИБП связан с блокированием молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета (цитокины, ИФН I типа, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов), а также иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы и патологической активации В-клеток и плазматических клеток [114]. Особый интерес с учетом данных о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СЗСТ представляет разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток [115–117]. Другим важным направлением расширения терапевтических возможностей при СЗСТ стало изучение интерферонового пути патогенеза иммуноопосредованных заболеваний. Нарушение регуляции передачи сигналов ИФН I типа обнаруживается у многих пациентов с СКВ и другими СЗСТ, и степень этого нарушения регуляции связана с тяжестью заболевания, что делает ИФН I типа терапевтически значимыми мишенями [8, 19, 113].

Среди особенностей применения современных возможностей терапии СЗСТ у пациентов детского возраста следует отметить несколько ключевых: экстраполяция результатов, полученных в ходе изучения препаратов на взрослом контингенте; возрастные особенности нежелательных реакций на терапию наряду с продолжающимися процессами физического, умственного и психосоциального развития; существующая точка зрения о том, что ответ на эту терапию при ювенильном начале заболевания не только важен для обеспечения контроля над его активностью, но также может стать основой для будущих иммунопатологических и генетических исследований с учетом специфики иммуноопосредованных заболеваний у детей [5, 14, 118]. Достаточно мощных рандомизированных контролируемых исследований, в отличие от взрослых пациентов, недостаточно, но они имеют ключевое значение для улучшения исходов заболеваний [118].

Подавляющее большинство исследований, посвященных практическим аспектам анти-В-клеточной терапии, связано с изучением эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ), моноклонального химерного антитела к CD20 антигену [119]. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в педиатрической практике, за исключением гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита у детей в возрасте от 2 лет и старше, РТМ используется при СЗСТ у детей

с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [120–124]. На сегодняшний день в детском ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен опыт применения РТМ при СЗСТ у 107 детей, начиная с 2009 года. Важным достижением фармакотерапии СКВ стала разработка препарата белимумаб, представляющего собой человеческие моноклональные антитела (IgG1 $\lambda$ ) к фактору активации В-клеток (BAFF, B cell activating factor), принадлежащему к семейству фактора некроза опухоли (ФНО), который является первым ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ и единственным зарегистрированным по педиатрическим показаниям [125, 126]. Начиная с 2019 г. опыт применения этого препарата у детей в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой насчитывает 30 пациентов. Опыт применения ГИБП с другими механизмами действия, включая ингибиторы ФНО- $\alpha$ , абатацепт и тоцилизумаб, при СЗСТ у детей более ограничен [123, 127–129].

На сегодняшний день хороший потенциал для дальнейшей реализации в лечении СЗСТ с ювенильным началом демонстрируют ингибиторы Янус-киназы [130, 131], что находит отражение и в нашей клинической практике.

### Заключение

Начиная с 1960-х гг. наблюдается значительный прогресс в понимании вопросов патогенеза, диагностики, определения активности СЗСТ с ювенильным началом; появились существенно большие возможности в лечении этой группы заболеваний с улучшением долгосрочного прогноза. Тем не менее, несмотря на значительные успехи в изучении СЗСТ у детей, достигнутые к настоящему времени, их современная клиническая классификация не дает всей информации, необходимой для прогнозирования и персонализированного выбора терапии. Многие исследования выявили как молекулярные сходства, так и различия между заболеваниями этой группы, а также различия в патогенезе и клинических проявлениях одного и того же заболевания у разных пациентов. Интеграция больших объемов данных, полученных из четко определенных педиатрических когорт с различными СЗСТ с использованием различных многомерных технологических платформ, в перспективе поможет лучше выявить механизмы, лежащие в основе патологического процесса. Анализ этих данных будет необходим для точной стратификации заболевания и окажет положительное влияние на прогноз и выбор лечения.

*Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» FURS-2022-0001, регистрационный номер в ЕГИСУ 1021051302580-4.*

### Прозрачность исследования

*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 статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tarvin SE, O'Neil KM, Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):711-737. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.001
- Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. *Arch Path.* 1941;32:569-591.
- Сигидин ЯА, Иванова ММ, Гусева НГ. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания). Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994. [Sigidin YaA, Ivanova MM, Guseva NG. Diffuse connective tissue diseases (systemic rheumatic diseases): Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina; 1994 (In Russ.)].
- Лыскина Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2004;2:46-52. [Lyskina GA. Problems of systemic connective tissue diseases in children. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky.* 2004;2:46-52 (In Russ.)].
- McGonagle D, Aziz A, Dickie LJ, McDermott MF. An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and the immunological disease continuum. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):38R-45R. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819dbd0a
- Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: Recent progress from GWAS. *J Autoimmun.* 2013;41:25-33. doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.008
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274
- Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol.* 2022;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907
- Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». *Современная ревматология.* 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, Nasonov EL, Glukhova SI. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21
- Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJE, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345-364. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
- Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: A nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:776-780.
- Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001
- Ardoin SP, Daly RP, Merzoug L, Tse K, Ardalán K, Arkin L, et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and Lupus Foundation of America. Research priorities in childhood-onset lupus: Results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):32. doi: 10.1186/s12969-019-0327-4
- Appenzeller S, Pereira DR, Julio PR, Reis F, Rittner L, Marini R. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(8):571-581. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00157-2
- Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE). *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):5. doi: 10.1186/s40348-023-00161-7
- Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):171-177. [Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Results from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):171-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177
- Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928
- Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: Interferon and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2023;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422
- Li H, Wang T, Li B, Huang T, Hai Y, Huang C, et al. Bioinformatic analysis of immune-related transcriptome affected by *IFIT1* gene in childhood systemic lupus erythematosus. *Transl Pediatr.* 2023;12(8):1517-1526. doi: 10.21037/tp-23-365
- Sestan M, Kifer N, Arsov T, Cook M, Ellyard J, Vinuesa CG, et al. The role of genetic risk factors in pathogenesis of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(7):5981-6002. doi: 10.3390/cimb45070378
- Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156
- Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus.* 2021;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251
- Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol.* 2022;234:108898. doi: 10.1016/j.clim.2021.108898
- Chang LS, Huang PY, Kuo HC, Tu YK, Tseng PT, Liang CS, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144
- Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: The importance of a transition clinic. *Lupus.* 2007;16(8):613-617. doi: 10.1177/0961203307078973
- Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic lupus: A developing paradigm of disease. *Front Immunol.* 2018;9:2496. doi: 10.3389/fimmu.2018.02496
- Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol.* 2022;236:108953. doi: 10.1016/j.clim.2022.108953
- Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: Monogenic lupus and beyond. *J Clin Med.* 2020;9(3):712. doi: 10.3390/jcm9030712
- Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(10):1111-1127. doi: 10.1007/s00109-016-1465-5
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017
- Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, Farias FHG, Kozyrev SV, Eloranta ML, et al. Molecular pathways in patients

- with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):109-117. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218636
33. Al-Mayouf SM, Alreefi HA, Alsinan TA, AlSalmi G, AlRowais A, Al-Herz W, et al. Lupus manifestations in children with primary immunodeficiency diseases: Comprehensive phenotypic and genetic features and outcome. *Mod Rheumatol.* 2021;31(6):1171-1178. doi: 10.1080/14397595.2021.1888627
  34. Chan SCW, Lau CS. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Rheumatol Immunol Res.* 2021;2(3):131-138. doi: 10.2478/rir-2021-0019
  35. Ozturk K, Caglayan S, Tanatar A, Baglan E, Yener Otur G, Kavrul Kayaalp G, et al.; PeRA-Research Group. Low disease activity state in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(13):2144-2150. doi: 10.1177/09612033211054399
  36. Nakorn K, Piyaphanee N, Sukharomana M, Pinpatanapong R, Charuvanij S. Outcomes of achieving lupus low disease activity state and damage accrual in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2023;42(6):1655-1664. doi: 10.1007/s10067-023-06533-8
  37. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
  38. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2989-2996. doi: 10.1002/art.22048
  39. Blamires J, Foster M, Napier S, Dickinson A. Experiences and perspectives of children and young people living with childhood-onset systemic lupus erythematosus — An integrative review. *Children (Basel).* 2023;10(6):1006. doi: 10.3390/children10061006
  40. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):576-595. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.004
  41. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):213-218. doi: 10.1002/acr.20070
  42. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. Assessing the prevalence of juvenile systemic sclerosis in childhood using administrative claims data from the United States. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3(2):189-190. doi: 10.1177/2397198318763701
  43. Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, Magni Manzoni S, Corona F, Duarte-Salazar C, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of Paediatric Rheumatology European Society (PRES). Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):119-222. doi: 10.1093/rheumatology/ken388
  44. Valeur NS, Stevens AM, Ferguson MR, Effmann EL, Iyer RS. Multimodality thoracic imaging of juvenile systemic sclerosis: Emphasis on clinical correlation and high-resolution CT of pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):408-422. doi: 10.2214/AJR.14.12461
  45. Li SC. Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):757-781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002
  46. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, et al. Childhood onset systemic sclerosis: Classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1004-1013.
  47. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kołodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis — observations of one clinical centre. *Rheumatologia.* 2021;59(6):367-372. doi: 10.5114/reum.2021.112350
  48. Céspedes-Cruz AI, Carranza-Muleiro RA, López-Rojas EL, Cruz-Domínguez MP, Espinosa-Gan H, Ramírez-Pérez J, et al. Pulmonary involvement in patients with juvenile systemic sclerosis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(5):385-394. doi: 10.24875/BMHIM.20000301
  49. Foeldvari I, Klotsche J, Hinrichs B, Helmus N, Kasapçopur O, Adrovic A, et al. Underdetection of interstitial lung disease in juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(3):364-370. doi: 10.1002/acr.24499
  50. Apitz C, Girschick H. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(4):1137-1143. doi: 10.21037/cdt-20-901
  51. Adrovic A, Karatemiz G, Esatoglu SN, Yildiz M, Sahin S, Barut K, et al. Juvenile and adult-onset scleroderma: Different clinical phenotypes. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;60:152197. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152197
  52. Foeldvari I, Klotsche J, Torok KS, Kasapçopur O, Adrovic A, Stanevich V, et al. Are diffuse and limited juvenile systemic sclerosis different in clinical presentation? Clinical characteristics of a juvenile systemic sclerosis cohort. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(1):49-61. doi: 10.1177/2397198318790494
  53. Foeldvari I, Klotsche J, Kasapçopur O, Adrovic A, Terreri MT, Sakamoto AP, et al. Gender differences in juvenile systemic sclerosis patients: Results from the international juvenile scleroderma inception cohort. *J Scleroderma Relat Disord.* 2023;8(2):120-130. doi: 10.1177/23971983221143244
  54. Stevens AM, Torok KS, Li SC, Taber SF, Lu TT, Zulian F. Immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2019;10:1352. doi: 10.3389/fimmu.2019.01352
  55. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):203-212. doi: 10.1002/art.22551
  56. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
  57. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Raveli A, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: Clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971-3978. doi: 10.1002/art.22207
  58. Foeldvari I, Culp R, Sperotto F, Anton J, Avcin T, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1651-1658. doi: 10.1093/rheumatology/keaa584
  59. Klotsche J, Torok KS, Kasapçopur O, Adrovic A, Terreri MT, Sakamoto AP, et al. Application and performance of disease activity indices proposed for patients with systemic sclerosis in an international cohort of patients with juvenile systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2023;8(3):183-191. doi: 10.1177/23971983231164700
  60. Beukelman T, Xie F, Foeldvari I. The prevalence of localized scleroderma in childhood assessed in the administrative claims data from the United States. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(1):77-78. doi: 10.1177/2397198318798588
  61. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2873-2881. doi: 10.1002/art.21264
  62. Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, McCann L, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: An update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):343-362. doi: 10.1038/s41584-023-00967-9
  63. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):50-63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289
  64. Shah M, Mamurova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al.; with the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile

- idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(1):25-41. doi: 10.1097/MD.0b013e31827f264d
65. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: A multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(1):63-72. doi: 10.1002/acr.20015
  66. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016;280(1):24-38. doi: 10.1111/joim.12444
  67. Kishi T, Rider LG, Pak K, Barillas-Arias L, Henrickson M, McCarthy PL, et al.; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group. Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1\*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1088-1094. doi: 10.1002/acr.23113
  68. Li D, Tansley SL. Juvenile dermatomyositis – Clinical phenotypes. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):74. doi: 10.1007/s11926-019-0871-4
  69. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3585-3592. doi: 10.1002/art.23960
  70. Каледя МИ, Никишина ИП, Салугина СО, Федоров ЕС, Арсеньева СВ, Шаповаленко А.Н., и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одно-центрового ретроспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;16(4):32-39. [Kaledia MI, Nikishina IP, Saluginina SO, Fedorov ES, Arsenyeva SV, Shapovalenko AN, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):32-39 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39
  71. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2006;148(2):247-253. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.032
  72. Gitiaux C, De Antonio M, Aouizerate J, Gherardi RK, Guilbert T, Barnerias C, Bodemer C, et al. Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):470-479. doi: 10.1093/rheumatology/kev359
  73. Papadopoulou C, Hong Y, Krol P, Al Obaidi M, Pilkington C, Wedderburn LR, et al. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis: Endothelial injury, hypercoagulability, and increased arterial stiffness. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1253-1266. doi: 10.1002/art.41639
  74. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – Clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1255-1260. doi: 10.1093/rheumatology/ke1099
  75. Sanner H, Aalokken TM, Gran JT, Sjaastad I, Johansen B, Flato B. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
  76. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF; CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: A survey of pediatric rheumatologists by the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):71. doi: 10.1186/s12969-017-0199-4
  77. Mehta P, Lawrence A, Gupta L, Misra DP, Agarwal V, Misra R, et al. Long-standing and poorly controlled disease in juvenile dermatomyositis is associated with calcinosis: A real-world experience from a low-middle income country. *Rheumatol Int*. 2023 Jul 5. doi: 10.1007/s00296-023-05377-4
  78. Yi BY, Marrs J, Acharya P, Sura A, Cidon M. Risk factors for developing calcinosis in juvenile dermatomyositis: Subcutaneous and myofascial edema in initial magnetic resonance imaging. *Rheumatol Int*. 2023 Jul 11. doi: 10.1007/s00296-023-05385-4
  79. Okiyama N. Clinical features and cutaneous manifestations of juvenile and adult patients of dermatomyositis associated with myositis-specific autoantibodies. *J Clin Med*. 2021;10(8):1725. doi: 10.3390/jcm10081725
  80. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):637-644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x
  81. Mamyrova G, Kishi T, Targoff IN, Ehrlich A, Curiel RV, Rider LG; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Features distinguishing clinically amyopathic juvenile dermatomyositis from juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1956-1963. doi: 10.1093/rheumatology/key190
  82. Gezgin Yildirim D, Baglan E, Güngörer V, Yildiz C, Tuncce S, Bülbül M, et al. Comparison of clinical and laboratory features and treatment responses in patients with clinically amyopathic juvenile dermatomyositis and classical juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(8):1504-1511. doi: 10.1111/1756-185X.14773
  83. Xia J, Jiang G, Jin T, Shen Q, Ma Y, Wang L, et al. Respiratory symptoms as initial manifestations of interstitial lung disease in clinically amyopathic juvenile dermatomyositis: A case report with literature review. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):488. doi: 10.1186/s12887-021-02958-9
  84. Kishi T, Tani Y, Okiyama N, Mizuochi K, Ichimura Y, Harigai M, et al. Anti-SAE autoantibody-positive Japanese patient with juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease – A case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):34. doi: 10.1186/s12969-021-00532-2
  85. Abu-Rumeileh S, Marrani E, Maniscalco V, Maccora I, Pagnini I, Mastrolia MV, et al. Lung involvement in juvenile idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103416. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103416
  86. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al.; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):223-243. doi: 10.1097/MD.0b013e31829d08f9
  87. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(4):21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6
  88. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, Tansley S, McHugh N, Jacques TS, et al.; UK Juvenile Dermatomyositis Research Group (UK and Ireland). Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):77. doi: 10.1186/s12969-017-0205-x
  89. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, Cooper RG, Salway F, Ollier WE, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG). HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1786-1791. doi: 10.1093/rheumatology/kem265
  90. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(7):776-781. doi: 10.1177/0961203320918021
  91. Martin N, Krol P, Smith S, Murray K, Pilkington CA, Davidson JE, et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group. A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):137-145. doi: 10.1093/rheumatology/keq261
  92. Moneta GM, Pires Marafon D, Marasco E, Rosina S, Verardo M, Fiorillo C, et al. Muscle expression of type I and type II interferons is increased in juvenile dermatomyositis and related to clinical and histologic features. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):1011-1021. doi: 10.1002/art.40800
  93. Wilkinson MGL, Radziszewska A, Wincup C, Ioannou Y, Isenberg DA, Manson JJ, et al. Using peripheral blood immune signa-

- tures to stratify patients with adult and juvenile inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):194-204. doi: 10.1093/rheumatology/kez252
94. Piper CJM, Wilkinson MGL, Deakin CT, Otto GW, Dowe S, Duurland CL, et al. CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B cells are expanded in juvenile dermatomyositis and exhibit a pro-inflammatory phenotype after activation through Toll-like receptor 7 and interferon- $\alpha$ . *Front Immunol*. 2018;9:1372. doi: 10.3389/fimmu.2018.01372
  95. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-407.
  96. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for juvenile dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PReS). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):990-993. doi: 10.1093/rheumatology/kel025
  97. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al.; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-2282. doi: 10.1002/art.40320
  98. Patel B, Khan N, Werth VP. Applicability of EULAR/ACR classification criteria for dermatomyositis to amyopathic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):77-83.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.055
  99. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):329-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247
  100. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBM-FRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S118-S157. doi: 10.1002/acr.20532
  101. Gebreamlak A, Sawicka KM, Garrett R, Goh YI, Baker KM, Feldman BM. Currently recommended skin scores correlate highly in the assessment of patients with juvenile dermatomyositis (JDM). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):63. doi: 10.1186/s12969-023-00844-5
  102. Gargh K, Al-Abadi E, Low S, Harrison K, Coles W, Davis P, et al. Juvenile Dermatomyositis Magnetic Resonance Imaging Score (JIS) does not correlate with criteria for clinically inactive disease: A single-centre retrospective evaluation. *Rheumatol Int*. 2022;42(7):1221-1226. doi: 10.1007/s00296-021-05049-1
  103. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):411-423. doi: 10.1080/14397595.2020.1718866
  104. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. *Современная ревматология*. 2019;13(1):95-100. [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95-100 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
  105. Gao W, Yuan C, Zou Y, Lin H. Development and pilot testing of a self-reported pediatric PROMIS app for young children aged 5–7 years. *J Pediatr Nurs*. 2020;53:74-83. doi: 10.1016/j.pedn.2020.04.003
  106. Patel REV, Lai J-S, Gray E, Chang R, Cella D, Ardalan K. Comparison of PROMIS computerized adaptive testing administered item banks vs fixed short forms in juvenile myositis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(10):abstract #433.
  107. Li YR, Li J, Zhao SD, Bradfield JP, Mentch FD, Maggadot-tir SM, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nat Med*. 2015;21(9):1018-1027. doi: 10.1038/nm.3933
  108. Molano-González N, Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodríguez Y, et al. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;98:24-32. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.002
  109. Malagón C, Gomez MDP, Mosquera C, Vargas C, Gonzalez T, Arango C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):369-381. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.006
  110. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):457-472. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005
  111. Каледиа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):54-60. [Kaledia MI, Nikishina IP, Latypova AN. Sjögren's syndrome with juvenile onset. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):54-60 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000189
  112. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
  113. Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, Nogueira da Costa A, Brohawn PZ. The pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic potential of the interferon pathway in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11286. doi: 10.3390/ijms222011286
  114. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'yev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):365-374 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202246
  115. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
  116. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience*. 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
  117. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol*. 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
  118. Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, Pfister M. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology – What we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):46. doi: 10.1186/s12969-021-00514-4
  119. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.

- Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
120. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, Charfi R, Ben Tekaya A, Saidane O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Pediatr*. 2017;187:213-219.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002
  121. Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort. *Lupus*. 2021;30(11):1829-1836. doi: 10.1177/09612033211034567
  122. Zulian F, Dal Pozzolo R, Meneghel A, Castaldi B, Marcolongo R, Caforio ALP, et al. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3793-3797. doi: 10.1093/rheumatology/keaa193
  123. Marrani E, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, Maccora I, Pagnini I, Simonini G. A systematic review on biological therapies in juvenile idiopathic inflammatory myopathies: An evidence gap in precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):457-470. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/ltjr4l
  124. Каледя МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкоря ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkoria TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
  125. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
  126. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
  127. Curiel RV, Nguyen W, Mamirova G, Jones D, Ehrlich A, Brindle KA, et al.; Abatacept in Dermatomyositis (AID) Trial Investigators. Improvement in disease activity in refractory juvenile dermatomyositis following abatacept therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(7):1229-1237. doi: 10.1002/art.42450
  128. Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):645-656. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.020
  129. Adrovic A, Yildiz M, Haslak F, Koker O, Aliyeva A, Sahin S, et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):121-128. doi: 10.1007/s00296-020-04732-z
  130. Pin A, Tesser A, Pastore S, Moressa V, Valencic E, Arbo A, et al. Biological and clinical changes in a pediatric series treated with off-label JAK inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7767. doi: 10.3390/ijms21207767
  131. Chuprin J, McCormack L, Richmond JM, Rashighi M. Evaluating the use of JAK inhibitors in inflammatory connective tissue diseases in pediatric patients: An update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):263-272. doi: 10.1080/1744666X.2022.2047022

**Каледя М.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

**Никишина И.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>