

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.4.016>



Мун А.В.¹ ✉, Дин П.Р.²

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский городской филиал Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы, Ташкент, Узбекистан

Иммунные показатели у детей с ограниченной склеродермией на разных стадиях заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мун А.В. – текст статьи и клинические данные; Дин П.Р. – статистическая обработка и лабораторные данные.

Подана: 29.11.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: andrey_mun@yahoo.com

Резюме

Введение. На основании проведенных исследований дана оценка клеточного и гуморального иммунитета в крови у детей с ограниченной склеродермией (ОС) в зависимости от стадии заболевания. Установлены некоторые иммунные звенья патогенеза заболевания, выявлены диагностические маркеры, характеризующие остроту процесса и позволяющие корректировать терапию в зависимости от стадии процесса.

Цель. Изучить показатели иммунитета при ограниченной склеродермии у детей на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Проведен клинический и иммунологический анализ у 68 детей с ограниченной склеродермией.

Результаты. Выявлен иммунодефицит в Т-клеточном звене иммунитета, проявляющийся подавлением активности CD3+, CD4+, CD8+, повышением активности CD20+. Выявлено достоверное повышение числа активированных В-лимфоцитов – CD20+. На стадии эритемы и отека наблюдается повышение числа В-лимфоцитов в 2,8 раза, а на стадии склерозирования и атрофии – в 1,8 раза.

Выводы. В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, что также явилось важным диагностическим и прогностическим маркером ОС у детей.

Ключевые слова: морфеа, ограниченная склеродермия, дети, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, интерлейкин

Andrey V. Mun¹ ✉, Pavel R. Din²

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent City Branch of the Republican Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination, Tashkent, Uzbekistan

Immune Indicators in Children with Limited Scleroderma at Different Stages of the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mun A. – text of the article and clinical data; Din P. – statistical processing and laboratory data.

Submitted: 29.11.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: andrey_mun@yahoo.com

Abstract

Introduction. Based on the studies conducted, an assessment of cellular and humoral immunity in the blood of children with limited scleroderma, depending on the stage of the disease, was given. Some immune links in the pathogenesis of the disease have been established, diagnostic markers have been identified that characterize the severity of the process and make it possible to adjust therapy depending on the stage of the process.

Purpose. To study immunity indicators in limited scleroderma in children at different stages of the disease.

Materials and methods. A clinical and immunological analysis of 68 sick children with limited scleroderma was carried out.

Results. Immunodeficiency in the T-cell immunity was revealed, manifested by suppression of the activity of CD3+, CD4+, CD8+, and increased activity of CD20+. A significant increase in the number of activated B-lymphocytes – CD20+ was revealed. At the stage of erythema and edema, an increase in the number of B-lymphocytes is observed by 2.8 times, and at the stage of sclerosis and atrophy – by 1.8 times.

Conclusion. B-lymphocytes play an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases, which has also become an important diagnostic and prognostic marker of LS in children.

Keywords: morphea, limited scleroderma, children, cellular immunity, humoral immunity, interleukin

■ ВВЕДЕНИЕ

Морфеа, или ограниченная склеродермия (ОС), – прогрессирующее поражение соединительной ткани дермы и гиподермы, без вовлечения в процесс внутренних органов, с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений [3]. Заболевание возникает на фоне генетически обусловленных несовершенств в иммунорегуляторном процессе, с образованием антител против собственных клеток и их компонентов, воспалением иммунных комплексов и повреждением тканей [1, 2].

ОС остается одной из актуальных проблем современной медицины. До сих пор не установлена этиология, недостаточно изучен патогенез заболевания.

В развитии склеродермии выделяют 3 основные теории патогенеза: иммунные нарушения, обменная патология и сосудистые нарушения в соединительной ткани.

Одним из основных звеньев патогенеза склеродермии являются иммунные нарушения [6, 7]. Однако данные по этому вопросу противоречивы и требуют совершенствования. Важна оценка данных иммунных нарушений в крови, приводящих к морфологическим изменениям в очагах поражения, с учетом течения дерматоза [2, 9].

Патологические аутоиммунные процессы с признаками активации Т-клеточного звена иммунной системы, развивающиеся при ограниченной склеродермии, связаны с неэффективностью супрессорных механизмов в иммунной системе, которые представлены цитотоксическими Т-лимфоцитами и некоторыми другими субпопуляциями Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов.

Повышение показателей IL-2, IL-4, IL-6, растворимых рецепторов IL-2 у пациентов с ограниченной склеродермией свидетельствует об активации клеточного иммунитета [5, 12].

Дисрегуляторные нарушения сопровождаются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-2, TNF-α и ИНФ-γ, способствующих развитию раннего аутоиммунного воспаления [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели иммунитета при ограниченной склеродермии у детей на разных стадиях заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были исследованы 68 детей с ОС, из них у 39 (57,4%) заболевание имело линейную форму, у 27 (39,7%) – бляшечную, а у 2 был выявлен склероатрофический лихен (2,9%).

Степень тяжести I, характеризующаяся легким течением, наблюдалась у 12, II степень (среднее по тяжести течение) – у 22, а III степень (тяжелое течение) – у 11 детей.

Из общего числа пациентов с ОС при бляшечной и линейной форме отмечались такие стадии: склероз – в 24 (35,3%) случаях, атрофия – в 21 (30,9%), эритема – в 11 (16,2%), эритема + склероз – в 7 (10,3%), склероз + атрофия – в 3 (4,4%), эритема + склероз + атрофия – в 2 (2,9%) случаях.

Диагноз ОС верифицировали и устанавливали по клиническим и лабораторным данным, а степень тяжести согласно:

- дерматологическим индексам LoSCAT (Localized Scleroderma Assessment Tool);
- инструменту оценки ограниченной склеродермии (ИООС), включающему mLoSSI (Modified Localized Skin Severity Index) – Модифицированный индекс тяжести ограниченной склеродермии (МИТОС);
- LoSDI (Localized Scleroderma Damaged Index) – индексу поражения ограниченной склеродермии, основанному на оценке трех отдельных процессов – эритемы, уплотнения кожи, появления новых элементов или увеличения имеющихся в течение предыдущего месяца;
- степени атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также степени выраженности пигментации [4, 8].

В группу контроля были включены 30 условно здоровых детей, которые постоянно проживают в г. Ташкенте и Ташкентской области (18 девочек и 12 мальчиков; средний возраст – $7,4 \pm 0,9$ года).

Мониторинг состояния системы клеточного иммунитета проводился методом иммунофенотипирования с использованием специфических моноклональных антител к поверхностным молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD54, CD95 ООО «Научно-производственный центр» (Москва).

Определение основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови – IgG, IgA, IgM – является главным методом оценки гуморального иммунитета; их определение имеет большую диагностическую значимость при мониторинге и диагностике первичных иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов «Иммуноглобулины А, М, G – ИФА».

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов проводили по методу Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова (1981) [1, 9].

После проведения анализа показателей клеточного иммунитета у детей, страдающих ОС, в разных возрастных группах, а также учитывая особенности становления иммунной системы, критические периоды и перекресты лейкоцитарной формулы, все дети были разделены на 3 возрастные подгруппы. Первую группу составили дети в возрасте от 2 до 6 лет ($n=24$), вторую – 7–12 лет ($n=31$) и третью группу – 13–17 лет ($n=13$).

По результатам анализа данных исследования можно отметить, что иммунологическая картина крови во всех возрастных периодах имеет общую тенденцию, характерную для ОС, однако имеются некоторые особенности. Так, например, в первой возрастной группе отмечены более значимые отклонения от значений других возрастных групп, вероятно, это связано с лейкоцитарным перекрестом в возрасте 4–6 лет, что влияет на абсолютное количество показателей клеточного звена иммунитета.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных, у детей с ОС отмечаются достоверные отклонения в показателях клеточного иммунитета за счет угнетения CD3+, CD4+ и CD8+ на фоне выраженной активации содержания CD20+ ($P<0,05$ – $0,001$). Подавление содержания Т-хелперов и Т-супрессоров ведет к достоверному снижению уровня ИРИ во всех возрастных группах по отношению к контрольной группе ($P<0,05$) (табл. 1).

Отмечается повышение содержания цитокинов, ответственных за аутовоспалительный процесс, во всех возрастных группах детей с ОС. Особенно выраженный дисбаланс в цитокиновом статусе отмечается в возрасте 2–6 лет. Так, в этом возрасте уровень IL-1 β возрастает в 4,6 раза ($P<0,001$). Высокие показатели этого интерлейкина прослеживаются и в возрасте 7–12 лет и 13–17 лет по отношению к контрольной группе (табл. 2).

Основными продуцентами TNF- α являются моноциты и тканевые макрофаги. IL-2 выделяется Т-лимфоцитами (CD4 + Th1-типа), активированными специфическими антигенами. Повышение уровня IL-2 отражает неадекватную функциональную активность Т-клеточного звена и синтез гуморальных факторов иммунитета [10].

Таблица 1
Показатели клеточного иммунитета у пациентов с ОС по возрастным группам
Table 1
Indicators of cellular immunity in OS patients by age groups

Показатель	Возрастной период				
	Контроль (n=14)	2–6 лет (n=24)	Контроль (n=14)	7–12 лет (n=31)	13–17 лет (n=13)
CD3+, %	52,4±1,4	39,2±0,8*	57,21±2,1	38,5±0,6*	38,9±0,7*
CD4+, %	34,6±1,8	20,1±0,4*	39,78±2,6	19,6±0,4**	19,8±0,6**
CD8+, %	22,9±1,0	14,0±0,5**	23,37±1,9	13,5±0,4**	13,6±0,3**
CD4+/CD8+	1,3±0,08	1,45±0,03*	1,7±0,01	1,46±0,02*	1,45±0,03*
CD20+, %	21,1±1,2	51,5±3,1**	24,61±2,1	50,1±1,9***	51,2±3,2***

Примечания: * достоверность данных по отношению к показателям контрольной группы (* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001).

Наибольшее возрастание IL-2 у детей с ОС зарегистрировано также в возрасте 2–6 лет по отношению не только к контрольной группе, но и к показателям детей в более старшем возрасте. В возрасте 2–6 лет данный интерлейкин превышает контрольные значения в 3 раза, в 7–12 лет – в 1,6 раза, а в 13–17 лет – в 1,4 раза.

Показатели IL-6 у детей с ОС во всех возрастных группах превышают контрольные значения, при этом с возрастом выраженность снижается. Так, в 2–6 лет IL-6 повышается в 6,6 раза по отношению к контрольным значениям, а в 7–12 лет – в 5,1 раза, тогда как в 13–17 лет – в 4,6 раза (табл. 2).

Содержание TNF-α у детей с ОС во всех возрастных группах имеет достоверное повышение, однако с возрастом снижается. Так, наиболее высокие показатели, превышающие контрольные значения в 4,4 раза, достигаются в возрасте 2–6 лет, тогда как в 7–12 лет они превышают значения уже в 3,1 раза, а в 13–17 лет – лишь в 2,9 раза.

Таким образом, у детей с ОС в цитокиновом статусе отмечается достоверное повышение основных маркеров аутовоспалительного процесса, выраженность которого регистрируется в 2–6 лет.

Изучение показателей ЦИК позволило установить, что у детей с ОС отмечается достоверно значимое их повышение, что свидетельствует об аутоиммунном процессе. Необходимо отметить, что уровень ЦИК в крови у детей с ОС во всех возрастных группах превышает контрольные значения в среднем в 3,6 раза. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 2
Показатели клеточного иммунитета у пациентов с ОС по возрастным группам
Table 2
Indicators of cellular immunity in OS patients by age groups

Показатель	Возрастной период				
	Контроль (n=14)	2–6 лет (n=24)	Контроль (n=14)	7–12 лет (n=31)	13–17 лет (n=13)
IL-1β	5,11±0,8	23,3±1,2*	5,8±1,2	23,2±1,2*	27,0±0,8*
IL-2	2,5±0,7	7,5±0,5**	4,1±1,4	6,4±0,5**	5,9±0,8**
IL-6	5,47±1,89	35,9±2,2***	6,1±1,8	30,9±2,3***	27,8±3,9***
TNF-α	2,72±2,4	12,0±0,8	3,43±2,34	10,6±0,7*	9,9±1,2***

Примечания: * достоверность данных по отношению к показателям контрольной группы (* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001).

Таблица 3
Показатели ЦИК у детей с ОС в зависимости от возраста
Table 3
CIC indices in children with LS depending on age

Показатель	Возрастной период				
	Контроль (n=14)	2–6 лет (n=24)	Контроль (n=14)	7–12 лет (n=31)	13–17 лет (n=13)
ЦИК 3%	18,5±0,2	70,5±0,3**	17,9±0,4	69,7±0,2**	71,3±0,1**
ЦИК 4%	21,3±0,2	85,7±0,3**	24,5±0,3	85,6±0,2*	85,9±0,4*

Примечания: * достоверность данных по отношению к показателям контрольной группы (* P<0,01; ** P<0,001).

Как видно из табл. 3, у детей с ОС в возрасте 2–6 лет ЦИК 3% и ЦИК 4% превышают контрольные значения в 3,8 и 4,0 раза соответственно, что имеет статистически значимое повышение (P<0,001), в возрасте 7–12 лет – в 3,9 и в 3,5 раза (P<0,01), а в 13–17 лет – в 4,0 и 3,5 раза (P<0,01) по отношению к контрольным значениям.

Таким образом, у детей с ОС при изучении иммунологических показателей установлен дисбаланс, который свидетельствует о развитии аутовоспалительного процесса, что подтверждается достоверно высоким содержанием IL-1β, IL-2, IL-6 и TNF-α. Более того, большое значение имеет система иммунных комплексов, что также является выраженной реакцией иммунитета на текущий патологический процесс. Повышение ЦИК 3% и ЦИК 4% при ОС не зависит от возраста и статистически значимо увеличено по отношению к контрольной группе.

Анализ результатов изучения клеточного иммунитета у детей с ОС продемонстрировал угнетение Т-системы, что статистически было подтверждено снижением в периферической крови процента общих Т-лимфоцитов – CD3+, причем на стадии эритемы и отека, а также атрофической стадии отмечается подавление Т-лимфоцитов в 1,8 раза, а на стадии уплотнения – в 2,4 раза по сравнению с показателем контроля (P<0,05). Так, подавление числа Т-лимфоцитов свидетельствует о формировании иммунодефицитного состояния клеточного звена (табл. 4).

Отмечено снижение числа Т-хелперов/индукторов CD4+ на стадии эритемы и отека в 1,4 раза и в 1,7 раза при стадии склероза и атрофии соответственно, что еще раз свидетельствует о формировании иммунного дисбаланса клеточного звена.

Содержание цитотоксических CD8+ лимфоцитов достоверно снизилось: на стадии эритемы и отека наблюдается снижение в 1,5 раза, а на склеротической стадии – в 1,8 раза.

Таблица 4
Показатели иммунной реактивности в зависимости от стадии патологического процесса
Table 4
Indicators of immune reactivity depending on the stage of the pathological process

Показатель	Здоровые дети (n=14)	Отечная стадия, M±m	Склерозирование, M±m	Атрофическая стадия, M±m	P, 0,05
CD3+, %	57,21±2,1	31,74±2,1	23,64±2,4	32,56±2,0	0,04
CD4+, %	32,42±2,6	22,66±1,8	19,29±1,7	18,82±1,9	0,05
CD8+, %	23,37±1,9	15,66±1,7	12,85±1,1	13,03±1,02	0,04
CD4+/CD8+	1,58±0,27	1,8±0,73	1,20±0,61	1,25±0,65	0,05
CD20+, %	24,61±2,1	66,69±1,9	45,06±2,3	43,78±2,1	0,05

Примечание: достоверность P<0,05 в сравнении с контрольной группой.

В результате иммунорегуляторный индекс стал выше нормативных значений, что указывает на функциональную активацию Т-клеточного иммунитета на фоне подавления цитотоксических Т-лимфоцитов. То есть абсолютное количество клеток в целом уменьшилось, однако соотношение CD4/CD8 (ИРИ) стало больше и максимальное значение в группе детей с ОС составило 1,8 в стадию отека и эритемы. Тогда как в стадии склерозирования и атрофии ИРИ снижается и в среднем достигает 1,2. Следует отметить, что нормативные значения ИРИ в детском возрасте находятся в пределах 1,3–1,6. Все показатели выше данного значения ИРИ рассматриваются как маркер выраженного воспаления.

В зависимости от стадии ОС показатели соотношения CD4/CD8 меняются: на стадиях позднего склерозирования и атрофии отмечается снижение значений ИРИ (составляет 1,2), что свидетельствует об уменьшении активности клеточного звена. Увеличение иммунорегуляторного индекса демонстрировало активацию иммунной системы в начальной стадии отека и эритемы и в ранней стадии склерозирования. Следовательно, ИРИ является иммунопатогенетическим диагностическим маркером выраженного воспаления, аутоиммунизации и раннего склерозирования процесса, что очень важно в плане диагностики и постановки диагноза.

Важным оказалось достоверное повышение числа активированных В-лимфоцитов CD20+, которые были повышены от данных нормы в 2,2 раза. Причем на стадии эритемы и отека – в 2,8 раза, а на стадии склерозирования и атрофии – в 1,8 раза. Следует отметить, что В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и при ОС у детей. Известно, что не только число В-лимфоцитов увеличивается при аутовоспалительных процессах, также наблюдается функциональная активация В-лимфоцитов, которые в свою очередь продуцируют про- и противовоспалительные цитокины.

В результате выявлен иммунодефицит в Т-клеточном звене иммунитета, проявляющийся подавлением активности CD3+, CD4+, CD8+, повышением активности CD20+.

Данные анализов демонстрируют, что количество всех видов ЦИК как в группе исследования, так и в группе контроля увеличено, причем значительно. Известно, что ЦИК крупных величин – это комплексы «антиген и антитело», причем антителом выступает иммуноглобулин М, пентамер, крупный белок, чаще всего этот комплекс формируется в острый или подострый период заболевания. А ЦИК мелких размеров – это комплексы с мелким иммуноглобулином G, который формируется независимо от периода поражения; данный маркер является достаточно специфическим, так как он отражает весь патологический процесс от начала заболевания и предопределяет исход патологического процесса. Так, ЦИК крупных величин были достоверно повышены во всех группах детей с ОС.

Выявлено достоверное снижение числа общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов/индукторов – CD4+. Причем на отежной стадии снижение уровня CD4+ зарегистрировано в 1,4 раза, в стадии уплотнения и атрофии – в 1,7 раза, что подтверждает формирование иммунодефицитного состояния, являющегося аутоиммунным клиническим синдромом.

Содержание цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, являющихся основными супрессорами иммунитета, было достоверно снижено, особенно на стадии эритемы и отека – в 1,5 раза, а на склеротической стадии – в 1,8 раза.

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был выше нормативных значений в связи с подавлением Т-цитотоксических лимфоцитов, что указывает на активацию Т-хелперов/индукторов, способствующих продукции провоспалительных цитокинов. Максимальное значение ИРИ выявлено в группе детей с ОС на стадии отека и составило 1,8 (увеличено значительно). Увеличение ИРИ указывало на повышенную реактивность иммунной системы в первую стадию ОС и в стадию раннего склерозирования.

Выявлено достоверное повышение числа активированных В-лимфоцитов – CD20+. На стадии эритемы и отека наблюдается повышение числа В-лимфоцитов в 2,8 раза, а на стадии склерозирования и атрофии – в 1,8 раза. В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, что также явилось важным диагностическим и прогностическим маркером ОС у детей.

Во всех группах детей ЦИК крупных и мелких размеров были достоверно повышены. Наибольшее значение ЦИК выявлено в группе детей на стадии отека, когда наблюдается выраженная воспалительная реакция. Отмечается активация гуморального звена одновременно с ингибированием клеточного иммунитета. Результаты исследования иммунной реактивности свидетельствуют о дисбалансе клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Высокий уровень иммуноглобулинов в крови указывает на гуморальный дисбаланс, а повышение ЦИК – на активацию воспаления и на интоксикацию.

Активация функции системы мононуклеарных фагоцитов в ответ на деструкцию всех элементов дермы клинически проявляется аутовоспалительными поражениями. Более того, уменьшение продукции IL-1 β со снижением уровня лимфоцитов указывает на угасание воспалительного процесса в коже и снижение активности протеаз – коллагеназы и эластазы, что ингибирует дальнейшее разрушение коллагена, что было выявлено уже на стадиях склерозирования и атрофии.

Данные показатели иммунного статуса в коже свидетельствуют о незавершенности иммунных воспалительных процессов в очагах ОС, в связи с чем наблюдаются хронизация и рецидивы заболевания, поэтому изучение основных факторов иммунитета является необходимым с целью выявления скрытых клинических переходов из одной стадии в другую.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует обратить внимание на то, что изменения в системе иммунитета (такие как высокая активность клеточного и гуморального воспаления) повреждают стенки сосудов с развитием плазматической утечки, фибриноидного набухания и фибриноидного некроза, что ведет к деструкции коллагена в окружающей ткани. В свою очередь, значительное снижение уровней CD4+, повышение продукции провоспалительных цитокинов, повышение ИРИ является не только диагностическим маркером, но и свидетельствует о прогрессировании иммунного воспаления в патологическом очаге. Необходимо отметить, что у пациентов с ОС даже в атрофической стадии при клиническом улучшении и снижении индексов активности процесса не наблюдается нормализации всех иммунных показателей, характеризующих отсутствие ремиссии, однако отмечается стихание иммунного воспаления.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mannanov A.M., Moon A.V. Etiopathogenetic and therapeutic aspects of limited scleroderma in children. *Pediatrics*. 2018;1:146–148.
2. Moon A.V. Features of the immune status in children suffering from limited scleroderma. *Dermatovenereology and aesthetic medicine*. 2019;3:137.
3. Walker D., Susa J.S. Histopathological changes in morphea and their clinical correlates: Results from the Morphea in Adults and Children Cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(6):1124–1130.
4. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(4):576–595.
5. O'Brien J.C., Cyrus N., Jacobe H. Identification of cytokine biomarkers in morphea. *J. of Investigative Dermatology*. 2016;136:5;1. P. 2.
6. O'Brien J.C., Rainwater Y.B., Malviya N. Transcriptional and Cytokine Profiles Identify CXCL9 as a Biomarker of Disease Activity in Morphea. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(8):1663–1670.
7. Torok K.S., Kurzinski K. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;45(3):284–293.
8. Teske N., Jacobe H. Using the localized scleroderma cutaneous assessment tool to classify morphea by severity and identify clinically significant change in disease. *Clinical Research: Patient Outcomes Research. Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138:102.
9. Shostak N., Dvornikov A., Klimenko A., Kondrashov A., Skripkina P., Gaydina T. Localized (focal) scleroderma in the general medical practice. *General medicine*. 2015;4:45–52.
10. Speeckaert R., Lambert J., Grine L., Van Gele M., De Schepper S., van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):892–901.
11. Florez-Pollack S., Kunzler E., Jacobe H.T. Morphea: Current concepts. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(4):475–486.
12. Li C.S. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatric Clinics of North America*. 2018;65(4):757–781.