

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.017>
УДК 616.5-004-07-08



Катина М.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Локализованная склеродермия: клинико-диагностические особенности, принципы лечения различных клинических форм

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 16.01.2023

Принята: 20.03.2023

Контакты: maryia26-77@mail.ru

Резюме

Локализованная склеродермия (ЛС) представляет собой хроническое воспалительное иммуно-опосредованное склеротическое заболевание, ограниченное кожей и подлежащими тканями, характеризующееся избыточным синтезом и отложением коллагена. В патогенезе заболевания важная роль отводится взаимодействиям генетических факторов, сосудистых и иммунологических дисфункциональных альтераций, эпигенетических модификаций, ведущих к нарушению дифференцировки фибробластов и избыточному образованию внеклеточного матрикса. Описано 5 клинических вариантов ЛС: ограниченная (бляшечная, глубокая), линейная (туловища/конечностей, головы), генерализованная, пансклеротическая и смешанная склеродермия. Типичным клиническим проявлением ЛС является формирование индуративных бляшек с последующими признаками их угасания в виде диспигментаций и атрофии кожи. Могут встречаться внекожные проявления: артралгии, миалгии, неврологические и офтальмологические нарушения (чаще при линейной форме). Для клинической оценки ЛС используется валидизированный индекс LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool). Для подтверждения диагноза ЛС применяют патоморфологическое, ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования. Определение антинуклеарных антител (АНА) при ЛС имеет низкую диагностическую значимость, служит преимущественно для исключения системных аутоиммунных заболеваний или определения активности патологического процесса. Подход к терапии ЛС зависит от ее клинического варианта, глубины поражения и активности процесса. При бляшечной форме преимущественно назначаются местная терапия и фототерапия. При генерализованной, глубокой, линейной и пансклеротической формах рекомендуется назначение фототерапии и системной иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, индуративные бляшки, внекожные проявления, фототерапия, системная иммуносупрессивная терапия

Katsina M.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Localized Scleroderma: Clinical-Diagnostic Features, Principles of Various Clinical Forms Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 16.01.2023

Accepted: 20.03.2023

Contacts: maryia26-77@mail.ru

Abstract

Localized scleroderma (LS) is a chronic inflammatory immune-mediated sclerotic disease limited to the skin and underlying tissues, characterized by excessive production and deposition of collagen. Interactions of genetic factors, vascular and immunological dysfunctional alterations, epigenetic modifications leading to impaired differentiation of fibroblasts and excessive formation of extracellular matrix play an important role in the pathogenesis of the disease. 5 clinical variants of LS are described: circumscribed (plaque, deep), linear (trunk/limbs, head), generalized, pansclerotic and mixed scleroderma. Indurative plaques with the subsequent formation of dyspigmentation and skin atrophy are typical clinical manifestations of LS. There may be extracutaneous manifestations: arthralgia, myalgia, neurological and ophthalmological disorders (more often in linear form). The validated LoSCAT index (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) is used for clinical evaluation of the disease. Pathomorphological, ultrasound and magnetic resonance studies are used for LS confirmation. The determination of antinuclear antibodies (ANA) in LS has low diagnostic value and serves mainly to exclude systemic autoimmune diseases or to determine the activity of the pathological process. The approach to therapy depends on the clinical variant of the disease, the depth of the lesion, and the activity of the process. Topical therapy and phototherapy are mainly prescribed in plaque form of LS. In generalized, deep, linear and pansclerotic forms, the appointment of phototherapy and systemic immunosuppressive therapy is recommended.

Keywords: localized scleroderma, indurative plaques, extracutaneous manifestations, phototherapy, systemic immunosuppressive therapy

Локализованная склеродермия (ЛС) представляет собой хроническое воспалительное иммунно-опосредованное склеротическое заболевание, ограниченное кожей и подлежащими тканями (костная, мышечная, фасциальная, синовиальная), с избыточным синтезом и отложением коллагена в коже и формированием очагов уплотнения. Частота встречаемости в мире составляет 0,4–2,7 случая на 100 000 населения. Регистрируется чаще у женщин, у детей преимущественно в возрасте 2–14 лет [1–4]. В зависимости от клинической формы ЛС и анатомической локализации процесса возможно развитие выраженных дефектов кожи (диспигментации, атрофия), а также существует риск развития физических (контрактуры суставов), неврологических и офтальмологических нарушений. Возрастные пики ЛС бимодальны: 7–11 лет и 44–47 лет.

В патогенезе данного заболевания важная роль отводится взаимодействиям генетических факторов, сосудистых и иммунологических дисфункциональных альтераций, эпигенетических модификаций, ведущих к нарушению дифференцировки фибробластов и избыточному образованию внеклеточного матрикса (коллагеновые волокна, фибронектин, эластин) [1–4]. Аутоиммунный характер воспаления локализованной склеродермии подтверждается возможным выявлением аутоантител, а также ассоциацией с другими аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку, витилиго, диабет 1-го типа и аутоиммунный тиреоидит [5, 6].

В последние годы доказана генетическая детерминированность локализованной склеродермии по системе HLA по аллелям DRB1*04:04 и B*37 [1–3]. Дисфункция эндотелия характеризуется гиперплазией перicytтов в стенке капилляров и венул с повышенной плотностью мелких сосудов в активной стадии ЛС, что сопровождается повышением уровня молекул адгезии: молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и E-селектин. Эти молекулы задействованы в привлечении воспалительных Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), моноцитов и других иммунных клеток с увеличением продукции цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1- α , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-13 и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β). Цитокины и TGF- β , в свою очередь, усиливают экспрессию коллагена различных типов (особенно I и III) и других компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к повышенной пролиферации фибробластов и формированию фиброза в пораженной ткани. TGF- β также оказывает ингибирующее действие на дегенеративные процессы в матриксе, снижая выработку протеаз, контролирующих распад коллагена [3]. Недавние исследования выявили активацию TGF- β -зависимого фиброза также через толл-подобные (TLR) сигнальные пути с участием эндогенных лиганд (митохондриальные ДНК), фибронектина EDA (экстрадомен-A) и тенаскина-C. Действуя после TGF β , фактор роста соединительной ткани (CTGF) также стимулирует фиброзные процессы [3, 6, 7]. Другими предполагаемыми патофизиологическими механизмами при ЛС являются образование антител к металлопротеиназе, а также повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста, который усиливает выработку коллагена; изучено также влияние повышенной экспрессии miRNA-let-7a и пониженной miRNA-196a на усиление экспрессии коллагена I типа [5, 7].

Патогенез локализованной склеродермии считается схожим с системным склерозом (ССк) вследствие одинаковых патоморфологических особенностей поражения кожи; однако клинически это два разных заболевания, о чем свидетельствуют разные демографические данные, клинические особенности, течение заболевания и прогноз. Важным отличием ССк является отложение коллагена не только в коже, но и во внутренних органах (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт).

Триггерными факторами заболевания являются травма, механическое трение кожи, длительное давление или воздействие таких факторов, как вакцинация, укусы насекомых, радиационная терапия. Лекарственно-индуцированная ЛС встречается редко, а отмена лекарственного препарата у большинства пациентов не ведет к ремиссии. Несколько десятилетий идут споры о взаимосвязи между Лаймборрелиозом и развитием склеродермии: однозначного мнения до сих пор по данному вопросу нет.

Классификация локализованной склеродермии, предложенная Laxer и Zulian в 2006 г., описывает ее 5 клинических вариантов [1, 6]:

1. Ограниченная склеродермия:
 - поверхностная (бляшечная);
 - глубокая.
2. Линейная склеродермия:
 - туловища/конечностей;
 - головы:
 - по типу «удар саблей»;
 - прогрессирующая гемифациальная атрофия (синдром Парри – Ромберга).
3. Генерализованная склеродермия.
4. Пансклеротическая склеродермия.
5. Смешанная склеродермия.

Выделяют также заболевания, которые относятся к спектру склеродермии:

- идиопатическая атрофодермия Пазини – Пьерини;
- экстрагенитальный склероатрофический лишай;
- эозинофильный фасциит (ЭФ).

Наиболее распространенным клиническим вариантом у взрослых является ограниченная бляшечная склеродермия (43,9%). Локализованную склеродермию, развившуюся в детстве или подростковом возрасте, называют ювенильной локализованной склеродермией (ЮЛС), которая не является ее клиническим вариантом, поскольку характеризуется теми же проявлениями, что и у взрослых пациентов [8].

Ограниченная поверхностная склеродермия (синоним – бляшечная склеродермия). Свежие очаги при данном клиническом варианте в период прогрессирования представлены эритематозными или фиолетовыми пятнами овальной или округлой формы в пределах одной анатомической области, преимущественно с локализацией на животе, под молочными железами, конечностях (рис. 1). По мере дальнейшего



Рис. 1. Бляшечная ЛС. Эритематозно-фиолетовое с сиреневым кольцом пятно овальной формы. Активная стадия
Fig. 1. Plaque LS. Erythematous oval patch with violet halo. Active stage



Рис. 2. Бляшечная ЛС. Индуративная бляшка с сиреневым кольцом и эритематозное пятно. Активная стадия
Fig. 2. Plaque LS. Indurative plaque with violet halo and erythematous patch. Active stage



Рис. 3. Бляшечная ЛС. Активные индуративные (прогрессирование индурации) бляшки с сиреневым венчиком
Fig. 3. Plaque LS. Active indurative (progression of induration) plaques with violet halo



Рис. 4. Бляшечная ЛС. Активные индуративные (прогрессирование индурации) бляшки с начальными явлениями атрофии
Fig. 4. Plaque LS. Active indurative (progression of induration) plaques with initial signs of skin atrophy

прогрессирования в центре элемента формируется склеротическая желтовато-белого или цвета слоновой кости четко очерченная плотная бляшка с эритематозным или фиолетовым краем, так называемое сиреневое кольцо (рис. 2, 3), что указывает на активную стадию процесса.

Другими признаками активности ЛС служат появление новых очагов и/или увеличение размеров старых, прогрессирование уплотнения, уплотнение границы поражения, повышенный уровень креатинфосфокиназы и патоморфологические признаки, указывающие на фазу воспаления. Признаками угасания бляшек при длительном их существовании являются диспигментации (гипо- или гиперпигментации),



Рис. 5. Бляшечная ЛС. Неактивная. Поствоспалительная гиперпигментация
Fig. 5. Plaque LS. Postinflammatory hyperpigmentations. Non-active



Рис. 6. Бляшечная ЛС. Атрофия поверхностная и гиперпигментации. Неактивная
Fig. 6. Plaque LS. Superficial atrophy and hyperpigmentations. Non-active



Рис. 7. Глубокая склеродермия. Атрофия подкожно-жировой клетчатки с гиперпигментациями

Fig. 7. Deep LS. Subcutis atrophy and hyperpigmentations



Рис. 8. Линейная склеродермия головы по типу «удар саблей». Формирование линейной бляшки на лбу

Fig. 8. Linear LS (en coup de sabre). The formation of linear plaque on forehead



Рис. 9. Линейная склеродермия: прогрессирующая гемифациальная атрофия (синдром Парри – Ромберга)

Fig. 9. Linear LS: progressive hemifacial atrophy (Parry – Romberg syndrome)



А



В

Рис. 10А, В. Генерализованная ЛС. Множественные неактивные очаги

Fig. 10A, B. Generalized LS. Numerous non-active lesions

атрофия эпидермиса с блестящей кожей и видимыми кровеносными сосудами, атрофия дермы и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), выпадение волос, потеря потовых желез (рис. 4–6) [1–3, 7, 9].

Ограниченная глубокая склеродермия является редким вариантом (5%) у взрослых и детей. Характерны округлые четко очерченные очаги с глубокой индурацией с захватом ПЖК и фасции, иногда с вовлечением нижележащих мышц. Поражение кожи локализуется симметрично, преимущественно на нижних конечностях, иногда приводя к формированию контрактур и подкожно-жировой атрофии (рис. 7). При данной форме часто регистрируются артралгии, артриты и миалгии [1, 10].

Линейная склеродермия является наиболее частым вариантом у детей (65%). Линейная склеродермия туловища и конечностей характеризуется продольным расположением линейных, в ряде случаев – по линиям натяжения кожи Блашко, очагов индурации с вовлечением ПЖК, иногда прилегающих мышц, костей, синовия. У большинства пациентов отмечается унилатеральное поражение. Возможно развитие контрактур, мышечной атрофии, миозитов, артритов с уменьшением конечности в длину. Поражения на конечностях могут у детей замедлять рост. Характерно длительное хроническое течение с сохранением активности заболевания в течение многих десятилетий с высокой частотой рецидивов как у взрослых, так и у детей. Первый эпизод данной формы чаще отмечается в детском возрасте.

Линейная склеродермия головы по типу «удар саблей» характеризуется линейным уплотнением в парамедиальной части лба с последующим формированием глубокой атрофии, распространяясь на волосистую часть головы и приводя к рубцовой алопеции (рис. 8). Возможно развитие офтальмологических, неврологических и одонтостоматологических нарушений.

Прогрессирующая гемифациальная атрофия (синдром Парри – Ромберга) характеризуется диффузной унилатеральной атрофией дермы, подкожно-жировой клетчатки, в некоторых случаях нижележащих мышц и костей лицевого скелета (рис. 9), что может приводить к выраженной асимметрии лица. Данная форма сочетается с линейной склеродермией по типу «удар саблей» в 40% случаев. Начало заболевания обычно приходится на первые 20 лет жизни. Распространенными являются внекожные проявления, включая неврологическую и офтальмологическую патологию, которые могут проявляться на любой стадии заболевания [1, 3, 8, 11–13].

Частота поражения центральной нервной системы у пациентов с линейной склеродермией головы составляет 44–50%. Вовлечение нервной ткани при данной форме может быть следствием нарушения миграции клеток нервного гребня в процессе эмбрионального развития, нейротрофической вирусной инфекции, периферического неврита тройничного нерва, внутричерепной сосудистой мальформации или дисфункции периферической симпатической нервной системы после травматического повреждения шейного сплетения или грудного симпатического ствола. Спектр неврологической патологии включает судороги, мигрени, гемиплегии, аневризмы, атрофию головного мозга, невралгии тройничного нерва, когнитивные нарушения и расстройства поведения. Офтальмологические расстройства включают энтофтальм (вторичный по отношению к дефициту орбитальной, скуловой и верхнечелюстной подкожно-жировой клетчатки), офтальмоплегию, косоглазие, гетерохромию радужки и увеит [8, 11, 12].

Генерализованная склеродермия характеризуется множественными индуративными бляшками: 4 и более; более 3 см в диаметре, сливными симметричными, с поражением не менее 2 из 7 анатомических зон (голова/шея, правая верхняя конечность, левая верхняя конечность, нижняя правая конечность, левая нижняя конечность, передняя поверхность туловища, задняя поверхность туловища) (рис. 10). Чаще регистрируется у взрослых. Признаки склероза обычно отмечаются на туловище и конечностях, не поражая лицо, кисти и стопы [1–3, 6].

Пансклеротическая склеродермия представляет собой тяжелый вариант прогрессирующей генерализованной ЛС, при котором могут поражаться большие участки кожного покрова, чаще конечности, с вовлечением в патологический процесс ПЖК, мышечной и костной ткани, вызывая контрактуры суставов, деформацию, изъязвление и кальцификацию без поражения внутренних органов. Смешанная склеродермия включает комбинацию двух и более из описанных вариантов [1, 2, 6].

Для клинической оценки ЛС используется валидизированный индекс LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool), который состоит из двух индексов: mLoSSI (modified Localized Scleroderma Severity Index) – модифицированный индекс оценки тяжести локализованной склеродермии с учетом признаков активности заболевания (распространенность, наличие эритемы и уплотнения кожи) и LoSDI (Localized Scleroderma Damage Index) – индекс повреждения кожи при ЛС с учетом признаков атрофии и нарушений пигментации. Проводится оценка 18 анатомических областей. Баллы для каждой анатомической области соответствуют наиболее высокому по каждому параметру [14].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи применяется для оценки активности и тяжести склеродермии (в активную фазу определяется утолщение в дерме со снижением эхогенности, но с повышением эхогенности в ПЖК), а также для оценки эффективности лечения [2, 15]. Инфракрасная термография (ИКТ) демонстрирует взаимосвязь между температурой элемента и их клинической активностью при ЛС. В последнее время дуromетрия является инструментом для оценки плотности очагов при ЛС, но имеет ограничения для элементов, располагающихся в области костной ткани. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводится пациентам с глубокой, линейной и пансклеротической склеродермией с подозрением на поражение костно-мышечной ткани, а также для обследования пациентов с неврологической и офтальмологической симптоматикой. Электромиография может быть информативной для определения мышечной дисфункции у пациентов с линейной склеродермией [1–4, 6].

Патоморфологическое исследование кожи проводится для подтверждения клинически неясных случаев ЛС. Для достижения оптимальной клинико-гистологической корреляции в направлении на гистологическое исследование при подозрении на склеродермию необходимо указывать место взятия биопсии (воспалительный венчик или индуративный участок). Следует помнить о необходимости проведения глубокой инцизионной биопсии при поражении ПЖК с нижележащей фасцией и мышцами. Патогистологические данные не позволяют провести дифференциальный диагноз между ЛС и ССК, а также различными клиническими формами ЛС.

Ранние воспалительные очаги характеризуются наличием плотного воспалительного инфильтрата из лимфоцитов, примесью плазматических клеток, иногда эозинофилов между коллагеновыми волокнами в сетчатом слое дермы, вокруг кровеносных сосудов и потовых желез. При прогрессировании склероза отмечаются утолщение и

гиалинизация коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы и подкожно-жировой клетчатке (жировая ткань замещается фиброзной), отсутствие воспалительных проявлений и придатков кожи, наличие отдельных сосудов с фиброзом в стенке. При глубоких поражениях процесс склероза может распространяться на фасцию и подлежащую мышцу, при поверхностной форме ЛС утолщенные коллагеновые пучки ограничены дермой [1, 3, 4, 9].

Ревматоидный фактор (РФ) может быть положительным у 15–60% пациентов с ЛС, особенно чаще у детей с линейной формой ЛС.

Аутоантитела при ЛС. На сегодняшний день специфических антител, характерных для локализованной склеродермии, не выявлено. При системном склерозе выявляют специфические аутоантитела: антицентромерные, антитопоизомераза 1 и анти-РНК-полимераза III антитела (anticentromeras, anti-Scl-70, anti-PM-Scl). Позитивность данных антител при ЛС оставляет 5–15%. В отчетах крупных когортных исследований повышение уровня антинуклеарных антител (АНА) встречается у 23–68% пациентов с ЛС, чаще в педиатрической популяции. Последние проспективные исследования не выявили достоверных различий между частотой позитивности АНА различных клинических вариантов ЛС, хотя есть сообщения о повышении АНА у пациентов с активной генерализованной, линейной и глубокой формами ЛС. Определение АНА при ЛС имеет низкую диагностическую значимость, служит преимущественно для исключения системных аутоиммунных заболеваний и определения активности патологического процесса. Пациенты с положительными АНА, ssDNA (антитела к одноцепочечной ДНК), РФ по отдельности или, что более важно, в сочетании подвергаются более высокому риску вовлечения костно-мышечной системы, что требует более детального обследования опорно-двигательного аппарата. Сообщается о выявлении антигистоновых и антифосфолипидных антител при линейной и генерализованной ЛС, эозинофильном фасциите [9, 16, 17].

Общий анализ крови. Эозинофилия периферической крови может выявляться при глубокой форме, а также на активной стадии любой формы ЛС. СОЭ обычно в норме, при распространенном и активном процессе может незначительно повышаться [1, 2, 16, 17].

Дифференциальный диагноз. Наиболее значимым является проведение дифференциальной диагностики между ЛС и системным склерозом согласно предложенным в 2013 г. диагностическим критериям Американской коллегией по ревматологии (см. таблицу).

При ССк отмечается высокий титр АНА. Такие кожные проявления, как склеродактилия, язвы подушечек пальцев, точечные рубчики, расширение капилляров при капилляроскопии ногтевой складки (рис. 11) и телеангиэктазии (рис. 12), диффузный склероз лица и кистей не характерны для ЛС, а при их выявлении необходимо провести дообследование для исключения системного склероза. Жалобы при поражении легких при ССк включают одышку, сухой кашель, слабость. Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется дисфагией, изжогой, метеоризмом, диареей. Легочная артериальная гипертензия диагностируется путем правосторонней катетеризации сердца в соответствии со стандартными рекомендациями. Интерстициальное заболевание легких характеризуется обнаружением фиброза легких, наиболее выраженного в нижних долях, при проведении компьютерной томографии высокого разрешения или рентгенографии грудной клетки [18].

Диагностические критерии системного склероза, 2013 [18]
Diagnostic Criteria for Systemic Sclerosis, 2013 [18]

Признак	Дополнительный признак	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих кистей, проходящее проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	–	9
Утолщение кожи пальцев (учитывать только более высокий балл)	– Отечные (опухшие пальцы) – Склеродактилия пальцев (дистальнее пястно-фаланговых суставов, но проксимальнее проксимальных межфаланговых суставов)	2 4
Поражения кончиков пальцев (учитывать только более высокий балл)	– Язвы кончиков пальцев – Рубчики кончиков пальцев	2 3
Телеангиэктазии	–	2
Аномальные капилляры ногтевой складки	–	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное заболевание легких (максимальный балл 2)	– Легочная артериальная гипертензия – Интерстициальное заболевание легких	2 2
Феномен Рейно	–	3
Антисклеротические аутоантитела (максимальный балл 3)	– Антицентромерные – Антипоизомеразал [anti-Scl-70] – Анти-РНК-полимераза III	3

Примечание: пациенты с общим баллом 9 классифицируются как имеющие ССк. Общий балл определяется путем добавления максимального балла в каждой категории.

Спектр дифференциальной диагностики локализованной склеродермии также включает: липодерматосклероз, претибиальная микседема, соединительнотканый невус, травматическое повреждение, склероатрофический лишай, склеродермоподобная форма базальноклеточной карциномы, Лайм-боррелиоз (атрофический акродерматит), склеромикседема, дерматофибросаркома взбухающая, гранулематозный интерстициальный дерматит.

Идиопатическая атрофодермия Пазини – Пьерини (ИАПП) представляет собой доброкачественное бессимптомное атрофическое заболевание кожи. Точная нозология данной патологии на сегодняшний день остается спорным вопросом. Ряд исследователей относят ее к самостоятельной патологии, другие рассматривают ИАПП как поверхностный вариант ЛС. Есть также точка зрения, что ИАПП является abortивным вариантом склеродермии, при котором не развивается фиброз. Частота встречаемости выше в Европе, чем в странах Северной Америки, чаще регистрируется у светлокожих женщин в возрасте 20–30 лет. В патогенезе заболевания отмечается роль инфекций, в частности *Borrelia burgdorferi*. Есть сообщения о семейных случаях ИАПП [1, 19]. Клиническая картина характеризуется симметричными одиночными или множественными четко очерченными гиперпигментированными бессимптомными неиндуративными пятнами овальной или округлой формы различных размеров (от 1–2 см до 12 см) на коже туловища и конечностей. Наиболее излюбленной локализацией является кожа спины (люмбосакральная область), грудь, живот. Свежие элементы могут иметь розовый оттенок, принимая гиперпигментированный вид через 1–2 недели, с годами цвет элементов бледнеет. Характерно отсутствие

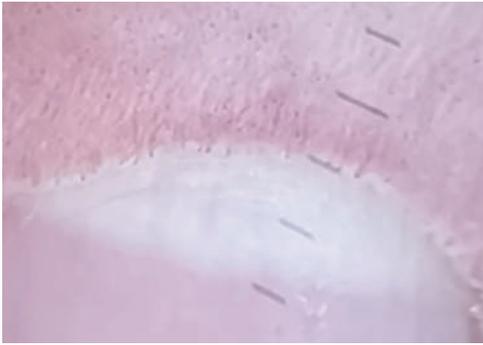


Рис. 11. Расширенные капилляры при генерализованной ЛС у пациентки с синдромом Парри – Ромберга
Fig. 11. Enlarged capillaries in nail fold capillaroscopy in patient with Parry – Romberg syndrome



Рис. 12. Телеангиэктазии у пациентки с капилляроскопией ногтевой складки
Fig. 12. Telangiectasia in patient with generalized LS



А



В

Рис. 13А, В. Идиопатическая атрофодермия Пазини – Пьерини. Гиперпигментированные стабильные очаги без индурации в анамнезе. Длительность заболевания 15 лет
Fig. 13A, B. Idiopathic atrophoderma Pasini – Pierini. Hyperpigmented stable patches without induration in anamnesis. The duration of the disease is 15 years

эритемы и сиреневого кольца по периферии, нет явлений индурации (рис. 13). Заболевание может медленно прогрессировать в течение месяцев и лет, затем остается стабильным в течение 10–20 лет.

При проведении патоморфологического исследования брать материал следует с захватом гиподермы. Типичные признаки включают неизменный или с незначительной атрофией эпидермис, возможно обнаружение увеличения содержания меланина; отмечается уменьшение толщины дермы, сглаженность эпидермальных

гребешков, нормальное количество коллагеновых волокон. В средней и нижней частях сетчатого слоя дермы выявляется гомогенизация и гиалинизация коллагеновых волокон без признаков воспаления. Сохранены придатки кожи. Лабораторные анализы без изменений. Рекомендуется проводить скрининговые тесты на выявление антител к *Borrelia burgdorferi* [1, 19].

Дифференциальный диагноз ИАПП включает позднюю стадию склеродермии, склероатрофический лишай, поствоспалительную гиперпигментацию, анетодермию. Однако при склероатрофическом лишае не характерны гиперпигментации, при анетодермии при пальпации элементов выявляется мешковидное выпячивание и потеря эластических волокон при патогистологическом исследовании. Основными отличиями ИАПП от бляшечной склеродермии являются отсутствие сиреневого венчика по периферии, длительный стабильный период – до 20 лет, отсутствие индурации в очагах, отсутствие воспаления и утолщения коллагеновых волокон при биопсии [1, 19].

Эозинофильный фасциит преимущественно встречается у пациентов 40–50 лет. J.S. Mertens et al. относят ЭФ к спектру склеродермии, ссылаясь на случаи их сочетания у 29–40% пациентов [1]. Начало заболевания характеризуется острым или подострым появлением мягкого отека и эритемы. По мере прогрессирования заболевания отек постепенно замещается глубоким склерозом по типу «апельсиновой корки». Характерно симметричное поражение конечностей в отличие от асимметричного при линейной склеродермии. При распространенном процессе вовлекаются шея и туловище. Поражение кожи может сочетаться с системными симптомами: потеря веса, миалгии, артралгии, астения. Костно-мышечные осложнения регистрируются у 40% пациентов с ЭФ [1].

«Золотым стандартом» диагностики ЭФ является проведение глубокой инцизионной биопсии на всю толщину кожи с захватом фасции и мышцы. Типичным гистологическим признаком является утолщенная фасция, инфильтрированная лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками и макрофагами. Эозинофилы могут отсутствовать в случае длительного течения заболевания или приема системных глюкокортикостероидов/иммуносупрессивных средств. Наличие утолщенных дермальных коллагеновых волокон может свидетельствовать о наличии сопутствующей поверхностной склеродермии.

В последние годы МРТ, УЗИ и позитронно-эмиссионная томография кожи помогают в постановке диагноза ЭФ. Эозинофилия в периферической крови и повышение маркеров воспаления могут выявляться на ранних стадиях заболевания, однако на поздних стадиях или во время проведения лечения могут отсутствовать. Для дифференциальной диагностики с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом используют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA). У 5–10% пациентов с ЭФ выявляются неоплазии (чаще гемобластозы). Скрининговые исследования (рентгенография грудной клетки, компьютерная томография, УЗИ внутренних органов, эндоскопия) могут проводиться при подозрении на злокачественные новообразования [1, 4].

Особенности ювенильной локализованной склеродермии (ЮЛС). Частота встречаемости составляет 0,34–2,7 случая на 100 000; чаще у девочек. Редко встречается у детей младше 5 лет. Отмечается более высокая по сравнению со взрослыми частота внекожных проявлений, более длительное течение, чаще регистрируются

линейная, смешанная и пансклеротическая формы. Наиболее частыми клиническими формами ювенильной ЛС являются линейная (65%), бляшечная (30%) и смешанная (14–23%). Почти 2/3 детей с ЮЛС впервые обращаются к дерматологу/ревматологу через 2 года и более после появления первых симптомов заболевания, что может увеличивать частоту осложнений [6–8, 13].

Внекожные проявления встречаются в 22–71% случаев и при всех подтипах ЮЛС. Превалирующими являются костно-мышечные осложнения: артралгии, артриты, контрактуры суставов, миозиты, миалгии, мышечные спазмы, сколиоз, гемиатрофия. У детей отмечается высокий риск недоразвития костной ткани на пораженной стороне. Вышеизложенное требует раннего мультиорганного мониторинга и назначения более агрессивного лечения пациентам с распространенным поражением ЮЛС. Позитивность АНА и повышение уровней креатининфосфокиназы или альдолазы могут встречаться у пациентов с обширными и/или глубокими формами заболевания, при наличии осложнений, а также могут служить их предикторами. АНА присутствует примерно у 50% пациентов с ЮЛС и у 80–97% с ювенильным системным склерозом (ЮССк). Пациенты с поражениями головы имеют более высокий риск развития неврологических, стоматологических и/или офтальмологических внекожных нарушений. Поражение желудочно-кишечного тракта, легких, сердечно-сосудистой системы и почек указывает на ЮССк. Отклонения в лабораторных анализах с лейкоцитозом, эозинофилией, анемией, повышением уровня белков острой фазы, мышечных ферментов чаще встречаются при ЮССк, чем при ЮЛС [20].

Лечение ЛС. У большинства пациентов бляшечная склеродермия имеет склонность к саморазрешению со спонтанным регрессом в течение 3–5 лет. У части пациентов сохраняется прогрессирование заболевания на многие годы с частыми обострениями. Высокая частота рецидивов характерна для детей с линейной и смешанной формами, у взрослых – с генерализованной и смешанной ЛС [6, 16]. Но даже при снижении активности заболевания со временем при длительном его течении могут возникнуть необратимые осложнения (соответствующие анатомические или функциональные нарушения). Активность заболевания у большинства пациентов, получающих стандартную терапию, снижается в течение 3–12 месяцев, но склероз разрешается медленнее – в течение 2–5 лет, сопровождаясь некоторым прогрессированием атрофии, даже после прекращения лечения.

Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной схемы продолжительности и эффективности лечения для всех подтипов ЛС, а также стандартизации показателей результатов для облегчения проведения многоцентровых исследований при этом заболевании [1, 5, 6]. Подход к терапии зависит от клинического варианта заболевания, глубины поражения, активности процесса.

При бляшечной форме ЛС преимущественно назначаются местная терапия и фототерапия. При генерализованной, глубокой, линейной и пансклеротической формах рекомендуется назначение фототерапии и системной иммуносупрессивной терапии. Местная терапия включает назначение топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, топических аналогов витамина D₃. Вариантами фототерапии являются УФВ-терапия, ПУВА-терапия, УФА-терапия. Системные кортикостероиды и цитостатики рекомендуются в качестве иммуносупрессивной терапии [3, 5, 6, 9].

Назначение местных и системных иммуносупрессивных средств эффективно при активных очагах ЛС, неактивные склеротические или атрофические поражения часто плохо поддаются лечению и требуют преимущественного применения физиотерапевтических процедур и хирургического вмешательства для коррекции осложнений.

Топические кортикостероиды (ТКС) являются терапией первой линии при бляшечной форме. Топические ингибиторы кальциневрина: применение мази такролимуса 0,1% 2 раза в сутки в течение 3 месяцев с окклюзией или без нее ведет к полному разрешению ранних поражений и смягчению поздних склеротических поражений при ЛС, возможно комбинировать с ТКС. Топические аналоги витамина D₃: мазь с кальципотриолом 0,005% 1–2 раза в сутки с или без окклюзии наиболее эффективна на стадии эритемы при бляшечной ЛС. Сообщается об эффективности комбинированной терапии бетаметазона дипропионатом с кальципотриолом 0,005% [3, 5, 6, 9].

Фототерапия уменьшает синтез коллагена и воспаление, назначается взрослым пациентам с бляшечной, генерализованной и глубокой формами ЛС. УФА₁-селективная фототерапия обладает большей эффективностью за счет глубокого проникновения в ткани, при ее недоступности альтернативными вариантами являются широкополосная УФА, ПУВА или УФВ-терапия [2, 3, 5, 6].

Системная терапия. Метотрексат (МТ) представляет собой наиболее эффективный препарат для системного лечения ЛС в начальной дозе 15 мг/нед; максимальная доза не должна превышать 25 мг/нед. Монотерапия метотрексатом проводится в дозе 15 мг/нед в течение 24 недель с заместительной терапией фолиевой кислотой 0,4–1 мг/день в дни, свободные от его приема [6].

Показаниями для назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС) являются: активная стадия глубокой, линейной и генерализованной ЛС, формирование контрактур.

Системные ГКС в настоящее время не рекомендуют для длительной монотерапии вследствие высокого риска рецидива и неблагоприятных побочных эффектов [5, 6, 20].

Последние ретроспективные исследования указывают на более высокую эффективность комбинированной терапии метотрексата с системными глюкокортикостероидами по сравнению с их монотерапией. Схема лечения включает назначение метотрексата в дозе 15–20 мг/нед в течение 12 месяцев или на время обострения в сочетании с пероральным приемом преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут первые 3 месяца с постепенным снижением в течение последующего месяца до полной отмены. Микофенолата мофетил назначается в торпидных случаях ЛС как альтернатива метотрексату в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 9–12 месяцев [5, 6].

Антималарийные препараты. Документальных свидетельств об успешном использовании гидроксихлорохина для лечения ЛС в медицинской литературе мало. Проведенное в 2019 г. ретроспективное исследование с участием 84 взрослых пациентов с ЛС, получавших гидроксихлорохин не менее 6 месяцев, показало его высокую эффективность у 43% пациентов [21].

При эозинофильном фасциите рекомендуется назначение системных глюкокортикостероидов в комбинации с метотрексатом. Системные ГКС назначают перорально (преднизолон 1 мг/кг/сут с последующим снижением дозы) или внутривенно в

виде минипульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг по 3 дня в месяц с последующим пероральным приемом) с одновременным еженедельным назначением метотрексата (15–25 мг/нед) [1, 3, 5, 6].

Особенности лечения ЛС у детей. Определение оптимальной терапии для ЮЛС является сложной задачей из-за отсутствия высококачественной доказательной базы. При активном течении бляшечной склеродермии без внекожных проявлений назначаются местные средства (топические стероиды, топические аналоги витамина D₃, топические ингибиторы кальциневрина). Согласно недавним рекомендациям, опубликованным Единым центром детской ревматологии в Европе (SHARE), системную терапию необходимо назначать при высоком риске инвалидности, например, при генерализованной, глубокой или пансклеротической ЮЛС, прогрессирующей линейной склеродермии в зоне суставов или лица с внекожными проявлениями с использованием трех вариантов лечения с назначением метотрексата: без ГКС, в сочетании с пероральным или внутривенным ГКС [6, 22, 23]. Данные из отчетов о случаях свидетельствуют об эффективности МТ также при лечении внекожных осложнений, включая эпилепсию, связанную с линейной формой. Дозы метотрексата у детей составляют 0,3–0,5 мг/кг/нед или 15 мг/м²/нед перорально или внутримышечно. В исследовании Mirsky et al. частота рецидивов ЮЛС после отмены МТ составляла 35%. Несмотря на то, что оптимальная продолжительность лечения не определена, в долгосрочном наблюдении за когортой, проведенном Zulian et al., продолжительность лечения МТ длительностью не менее 24 месяцев коррелировала с длительной ремиссией заболевания. Детские ревматологи в Северной Америке продолжают лечение метотрексатом даже после наступления ремиссии дополнительно 1–2 года. Однако в 6–10% случаев ЮЛС отмечается устойчивость к метотрексату, при этом факторы резистентности не выявлены [23].

Комбинированная терапия у детей включает назначение минипульс-терапии метилпреднизолоном 30 мг/кг внутривенно 3 дня с последующей поддерживающей терапией преднизолоном 0,5 мг/кг/день в сочетании с метотрексатом 10–15 мг/м²/нед или перорального преднизолона в дозе 1 мг/кг/день 3 месяца (максимально 50 мг) в сочетании с метотрексатом. В рецидивирующих и/или рефрактерных к метотрексату случаях часто используется микофенолата мофетил в дозе 600–1200 мг/м² два раза в день [1]. У пациентов с ЮЛС отмечается высокая частота рецидивов: 15–53%, что требует длительного мониторинга пациентов [20].

Фототерапия УФА₁ или узкополосная УФБ эффективны в нескольких исследованиях у взрослых, но их эффективность и риск потенциальных побочных эффектов, таких как рак кожи и преждевременное старение, у педиатрических пациентов не установлены. Для лечения рефрактерных вариантов ЛС у детей изучается эффективность биологических препаратов. Хирургическое вмешательство используется для коррекции атрофии или других деформаций, но поскольку болезнь может обостриться после операции, данный подход следует рассматривать только в неактивную стадию заболевания.

ИАПП-лечение. Заболевание доброкачественное, склонно к саморазрешению без осложнений. На сегодняшний день не существует эффективного лечения данной патологии. При выявлении антител к *B. burgdorferi* рекомендуется лечение по схемам Лайм-боррелиоза. Местно могут быть эффективны топические стероиды.

Carter et al. сообщали об эффективности гидроскихлорохина при лечении рефрактерной ИАПП. Для устранения гиперпигментаций может успешно применяться Q-switched александритовый лазер [19].

Перспективными направлениями лечения пациентов с ЛС является применение моноклональных антител. У пациентов с положительными аутоантителами есть сообщения об эффективности терапии анти-CD20-антителом – ритуксимабом. Другим препаратом для лечения тяжелой ЛС служит абатацепт – белок, ингибирующий взаимодействие CD80/86 с CD28, что ведет к ослаблению активности В- и Т-клеток и к уменьшению фиброза, вызванного воспалением, и потенциально к уменьшению выработки аутоантител [17]. Перспективными направлениями лечения ССк и ЛС является применение моноклональных антител против TGF- β : фрезолимуаб, гуманизованное антитело, хорошо переносится и дает многообещающие результаты лечения на ранних стадиях диффузного кожного процесса при системном склерозе, что делает возможным его применением при ЛС. Сообщается об эффективном применении тоцилизумаба, полностью гуманизованного антитела против интерлейкина-6 в двух сериях случаев у детей с ЛС с генерализованной и пансклеротической формами, а также у пациентов с внекожными осложнениями [5, 23]. Аналог простаглицина илопрост временно подавляет секрецию CTGF фибробластами, что позволяет использовать его при лечении ССк и ЛС. Клеточная терапия, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, показала эффективность в отношении поражений кожи у отдельных пациентов со средней и тяжелой степенью ССк, а также в клиническом случае двух педиатрических пациентов с пансклеротической ЛС. В доклинических исследованиях показана способность ингибиторов янус-киназ (JAK) блокировать TGF- β -опосредованный фиброзный путь активации белка STAT при системном склерозе в моделях на мышах. Есть сообщения о случаях лечения ЛС и ССк тофацитинибом (ингибитор JAK 1/3) с уменьшением склероза кожи [24].

Таким образом, спектр терапевтических средств, используемых для лечения локализованной склеродермии, в ближайшем будущем расширится.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mertens J.S. et al. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
2. Florez-Pollack S., Kunzler E., Jacobs H.T. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):475–486. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005
3. Fett N., Werth V.P. Update on morphea. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2):217–228. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
4. Abbas L. et al. Morphea: progress to date and the road ahead. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):437. doi: 10.21037/atm-20-6222
5. Wenzel D. et al. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1101–1145. doi: 10.1002/iid3.475.
6. Albuquerque J.V. et al. Interventions for morphea. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2019;16(7):CD005027. doi: 10.1002/14651858.CD005027.pub5
7. Torok K.S. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front. Immunol.* 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
8. Suzanne C.Li. Scleroderma in Children and Adolescents Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin N Am.* 2018;65:757–781. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.002
9. Takehara K., Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):274–9. doi: 10.1093/rheumatology/keh487
10. Bielsa I., Ariza A. Deep Morphea. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(2):90–95. doi: 10.1016/j.sder.2007.02.005
11. Kunzler E. et al. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1664–1670.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.050
12. Schultz et al. Parry Romberg Syndrome. *Clin Plastic Surg.* 2018; 46(2):231–237. doi: 10.1016/j.cps.2018.11.0071-7
13. Wu Y. et al. Baseline Description of the Juvenile Localized Scleroderma Subgroup From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2019;10(1):119–124. doi: 10.1002/acr2.1019
14. Teske N.M., Jacobs H.T. Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphea by severity and identify clinically significant change. *Br J Dermatol.* 2019;182(2):398–404. doi: 10.1111/bjd.18097

15. Wortsman X. Why, how, and when to use color Doppler ultrasound for improving precision in the diagnosis, assessment of severity and activity in morphea. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(1):28–34. doi: 10.1177/2397198318799244
16. O'Brien J.C. et al. Changes in Disease Activity and Damage Over Time in Patients With Morphea. *JAMA Dermatol.* 2020;156(5):513–520. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0034
17. Khatri S. et al. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Front. Immunol.* 2019;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
18. Frank van den Hoogen et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. ARTHRITIS & RHEUMATISM. *American College of Rheumatology.* 2013;65(11):2737–2747. doi: 10.1002/art.38098
19. Muntyanu A. et al. Idiopathic Atrophoderma of Pasini and Pierini: Case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2018;7(2):258–263. doi: 10.1002/ccr3.1958.
20. George et al. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. *Indian Dermatol Online J.* 2020; 9;11(2):135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19.
21. Kumar A.B. et al. Treatment of Morphea With Hydroxychloroquine: A Retrospective Review of 84 Patients at Mayo Clinic, 1996–2013. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1658–1663. doi:10.1016/j.jaad.2019.01.040
22. Zulian F., Tirelli F. Treatment in Juvenile Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;26:22(8):45. doi: 10.1007/s11926-020-00910-x
23. Zulian F. et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localized scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2019;0:1–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697
24. McGaugh S. et al. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15437. doi: 10.1111/dth.15437