

¹О. В. ПАНКРАТОВ, ²Л. А. ПОРОШИНА

ОГРАНИЧЕННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Приводятся современные литературные сведения об этиопатогенезе, распространенности ограниченной склеродермии, описаны клинические проявления и классификация заболевания, рассмотрены вопросы диагностики и лечения ограниченной склеродермии.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, аутоиммунные заболевания кожи, атрофодермия Пазини — Пьерини, гемиатрофия лица Парри — Ромберга, сонография кожи, индекс LoSDI, индекс mLoSSI.

Modern literature data on the etiopathogenesis, the localized scleroderma prevalence are described in the article. The clinical manifestations and the disease classification are presented. The diagnosis and treatment issues of the localized scleroderma are considered.

Key words: localized scleroderma, morphea, autoimmune skin diseases, atrophoderma of Pasini and Pierini, Parry Romberg syndrome, sonography of the skin, index LoSDI, index mLoSSI.

HEALTHCARE. 2019; 6: 28—38.

LOCALIZED SCLERODERMA: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT

O. V. Pankratov, L. A. Paroshyna

Ограниченная склеродермия (ОС) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется поражением кожи (реже слизистых оболочек) в виде воспалительных очагов с фиброзно-атрофическими изменениями [1, 2]. Оно было известно еще древнегреческим и древнеримским врачам. Первое его описание датировано 1634 г. и принадлежит Zacutus Zusitanus. В 1817 г. Alibert более полно описал эту болезнь, а в 1847 г. E. Gintrac предложил термин «склеродермия» [3].

Заболеваемость ОС составляет от 0,24 до 3 случаев на 100 000 населения (в том числе 3—4 случая на 1 млн детей) [4]. В настоящее время заболеваемость ОС растет и имеется тенденция к более агрессивному ее течению [5]. Причинами увеличения числа пациентов, страдающих склеродермией в последние годы, является изменение иммунореактивности организма, обусловленное многочисленными контактами с бытовыми и профессиональными аллергенами, широким и не всегда обоснованным применением антибиотикотерапии, а также, по данным некоторых авторов, несоблюдением норм диспансеризации и сроков лечения заболевания [6]. ОС может возникать в любом возрасте, даже у новорожденных, но чаще выявляется в возрасте 30—55 лет. Девочки болеют в 3 раза чаще мальчиков. Жен-

щины в возрасте 40—55 лет составляют большую часть пациентов, больных склеродермией [6—8].

Теории возникновения ОС

Склеродермия до настоящего времени относится к числу дерматозов с недостаточно изученными этиологией и патогенезом [9]. И соответственно, предполагается несколько теорий возникновения заболевания.

Инфекционная теория возникновения ОС подтверждается тем, что в некоторых случаях развитие склеродермии могут спровоцировать перенесенные ранее грипп, ангина, скарлатина, пневмония, дифтерия, рожа, туберкулез. Болезнь часто возникает у людей при наличии хронических инфекций [6, 9]. ОС может развиваться после переливания крови, вакцинаций, введения чужеродных сывороток. Это может быть связано с извращенной аллергической реакцией в ответ на попадание в организм антигенов или образованием агрессивных аутоантител [9].

Изменения кожи по типу склеродермии могут быть вызваны действием таких химических веществ, как винилхлорид, перхлорэтилен, трихлорэтилен и других органических растворителей, пестицидов и эпоксидных смол, блеомицина, карбидопа, пентазоцина, кокаина, препаратов, подавляющих аппетит [9, 10].

Определенное влияние на развитие ОС оказывают такие экзогенные факторы, как травмы, охлаждение, воздействие ионизирующей радиации. Некоторые отмечают связь заболевания с невротическими расстройствами, нарушениями функции эндокринной системы. Так, имеются данные об участии эстрогенов и прогестерона в реакциях синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани. Изменения эндокринной системы, в частности уровня эстрадиола, которые часто имеют место у пациенток с ОС, играют определенную роль в нарушении метаболизма соединительной ткани и ведут к иммунному дисбалансу [11]. В период менопаузы гормональные изменения и изменения микроциркуляции становятся более выраженными, что имеет особое патогенетическое значение при ОС [6], ведь часто возраст дебюта заболевания приходится на пременопаузу и менопаузу. Прослеживается связь склеродермии с беременностью [6].

Обсуждается вопрос о роли наследственности в развитии ОС. Известно, что коренные индейцы штата Оклахома в 8 раз чаще болеют склеродермией, чем другие жители США. Чернокожие люди также более подвержены данному заболеванию, у них дебют заболевания чаще приходится на детский возраст и имеет более распространенный процесс по сравнению с белокожими. Однако среди близнецов не отмечается высокой заболеваемости, что не позволяет однозначно подтвердить генетическую этиологию болезни [6].

Имеется гипотеза о возможности генетического мозаицизма, являющегося определяющим фактором для линейного вовлечения кожи в процесс склероза при линейных формах ОС [12].

Рассматривается вероятность существования нейрокожного синдрома (учитывая наличие общей клетки-предшественника), при котором кожные проявления индуцируются первичным нарушением развития головного мозга на одной стороне с формированием кортикального дисгенеза. Образование уязвимых клеток в определенных участках нервного ствола может объяснять расположение пораженных участков кожи вдоль линий Блашко и унилатерально [12].

Клиническая картина и симптомы

Основными звеньями патогенеза ОС считаются дисфункция иммунной системы с формированием аутоиммунных изменений, изменение

микроциркуляции и нарушение метаболизма компонентов соединительной ткани, следствием которых являются воспалительные и склеротические поражения кожи [1, 2].

Иммуноопосредованное воспаление на различные антигены — основа аутоиммунного патогенеза склеродермии. У пациентов отмечается дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Изменения в Т-клеточном звене иммунитета характеризуется преобладанием активации Т-хелперов, угнетением Т-супрессоров и снижением функциональной активности естественных киллеров [2, 12]. Активированными Т-лимфоцитами вырабатываются лимфокины. Так, для ОС характерно повышение уровня циркулирующих цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13), α -ФНО, растворимых цитокиновых рецепторов (sIL-2R и sIL-6P), молекул адгезии (E-селектина, молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1), супероксиддисмутазы, что подтверждает Т-хелперный тип иммунного ответа. Синтезируемые активированными Т-лимфоцитами лимфокины способны стимулировать фибробласты к синтезу коллагена, а повышенное содержание коллагеновых белков является источником дополнительной антигенной стимуляции, которая, возможно, при наличии генетической предрасположенности вызывает аутоиммунные реакции. Возникает порочный круг взаимовлияния лимфоидных клеток и фибробластов, что ведет к прогрессированию склеротических изменений. Имеют место нарушения иммунологической реактивности и в гуморальном звене иммунитета. Дисфункция гуморального звена иммунитета характеризуется повышением уровня иммуноглобулинов классов G, M, A, а также нарастанием титров аутоантител в сыворотке крови пациентов. При этом содержание В-лимфоцитов остается нормальным или повышается. У пациентов с ОС обнаруживают антинуклеарные и антигистоновые антитела, антитела к циркулирующему рецептору Fc γ , митохондриальной оксиациддегидрогеназе, антиоднопочечные, антитопомерные-2-а, антигистоновые антитела [13—15].

Изменения микроциркуляции при склеродермии представлены поражением мелких сосудов в виде вазоспастических реакций, воспаления сосудистой стенки, периваскулярной и инфильтрации соединительной ткани, микротромбозов, изменений реологических свойств крови. Это создает гипоксию в очагах поражения, стимулируя

тем самым усиление фиброобразования. Спазм сосудов может быть обусловлен действием серотонина [9]. Воспаление сосудистой стенки мелких сосудов сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток, деструкцией эндотелия, гиперплазией интимы, склерозом. Эти изменения провоцируются эндотелинами, оксидом азота, цитокинами, хемокинами, факторами роста, вырабатываемыми перицитами и гладкомышечными клетками сосудистой клетки. Периваскулярная инфильтрация обусловлена избыточным отложением коллагена, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов в периваскулярной ткани.

Эндотелиальная дисфункция при ОС проявляется повышением уровней эндотелина, тромбксана, циклического гуанозинмонофосфата, снижением уровня простаглицлинов и взаимозависима с состоянием системы иммунитета (уровнями IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, CD16+, CD25+, CD95+) и адсорбционно-реологических свойств крови. У пациентов с ОС отмечается увеличение объемной вязкости плазмы, повышение содержания фактора фон Виллебранда, молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови [16, 17]. Активация или повреждение эндотелиальных клеток сосудов, по-видимому, играет роль и в развитии аутоиммунных соединительнотканых реакций. Нарушения микроциркуляции могут усугубляться дислипидемическими нарушениями, что связано с атерогенным профилем липидов, субклиническим атеросклерозом у пациентов с ОС [18, 19]. В сыворотке крови пациентов с бляшечной ОС определяется более высокое содержание холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов по сравнению с поверхностными формами заболевания.

Нарушения метаболизма соединительной ткани взаимосвязаны с дисфункцией иммунной системы на субклеточном и молекулярном уровнях и усугубляются изменениями микроциркуляции. Активация фибробластов проявляется гиперпродукцией коллагена I, III, IV и VII типов, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов, которые откладываются в коже и подлежащих тканях [18]. На активацию фибробластов влияют цитокины, факторы роста (трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы, факторы роста соединительной ткани), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6). Отмечено увели-

чение количества рецепторов трансформирующего фактора роста в в коже пациентов с ОС, который играет роль в активации фибробластов и увеличении продукции ими коллагена [15, 20]. Вместе с тем при склеродермии отмечается снижение активности интерстициальной коллагеназы и вследствие этого — нарушение процессов деградации коллагена [21, 22]. Это приводит к накоплению мукополисахаридов, фибриноидной дегенерации соединительной ткани и далее — к усиленному синтезу коллагена [23—25]. Следует отметить, что при ОС страдают все элементы соединительной ткани: коллагеновые, эластичные, ретикулярные волокна, межклеточные клетки, межклеточное вещество [26]. При прогрессировании в патологический процесс вовлекаются даже нервные окончания, он может захватывать более глубокие структуры (фасции, мышцы, кости). Таким образом, взаимодействие эндотелиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов ведет к прогрессированию воспаления сосудистой стенки и периваскулярной ткани, усугубляет местную гипоксию, ведет к прогрессированию фиброза, образуя порочный круг [20].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что механизм патогенеза склеродермии является сложным. Основной вклад в развитие заболевания вносят сосудистые изменения, дисфункция иммунной системы и поражения внеклеточного матрикса.

Клинические разновидности

В МКБ-10 ОС рассматривается в категории «Другие локализованные изменения соединительной ткани» и имеет код L94. В настоящее время классификация ОС затруднена, поскольку границы между различными типами заболевания размыты, и у одного и того же пациента возможно наличие одновременно нескольких клинических форм [27]. До настоящего времени используют классификацию С. И. Довжанского, которая перекликается с классификациями, представленными в англоязычной литературе [27]. Клиническими разновидностями ОС являются:

- бляшечная (выделяют индуративно-атрофическую, поверхностную, или «сиреневую», узловатую, глубокую, буллезную, генерализованную формы);
- линейная (выделяют формы по типу «удара саблей», лентообразную, полосовидную, зоостериформную);

- болезнь белых пятен или склероатрофический лишай;
- идиопатическая атрофодермия Пазини — Пьерини.

Бляшечная ОС встречается наиболее часто среди всех клинических разновидностей [6]. Очаги располагаются в основном на туловище, особенно на участках тесно прилегающей одежды, но могут встречаться и на других участках кожи. Для нее характерно образование округлых, овальных или неправильной формы очагов поражения размером от одного до нескольких десятков сантиметров. Очаги в своем развитии проходят три стадии: вначале — сиреневой эритемы, затем — бляшек с уплотнением и атрофии, формирующейся через несколько месяцев. Начинается заболевание с появления одного или нескольких сиренево-розовых отежных пятен (стадия сиреневой эритемы). Постепенно центр пятен бледнеет и начинает уплотняться (стадия уплотнения), затем, начиная с центра, формируется атрофия (стадия атрофии). Со временем в результате прогрессирования атрофии очаг поражения превращается в блестящую диспигментированную бляшку с гладкой поверхностью. Рисунок кожи на поверхности бляшки сглажен, снижены чувствительность, сало- и потоотделение, отсутствуют пушковые волосы. При сохранении активности процесса по периферии бляшек может сохраняться фиолетовый ободок [28—30].

Поверхностная (пятнистая, сиреневая) склеродермия проявляется в виде единичных или множественных крупных с сиреневым оттенком пятен без уплотнения. Пятна чаще локализируются на коже туловища, существуют длительное время. В результате разрешения процесса при поверхностной склеродермии формируется слегка выраженная пигментация.

Узловатая (глубокая) форма ОС характеризуется образованием на коже единичных или множественных узлов, которые разрешаются с формированием атрофии, иногда напоминают келоидные рубцы. Излюбленной локализацией данной формы ОС является кожа шеи, туловища, верхних конечностей. Очаги имеют цвет нормальной кожи или гиперпигментированы.

Буллезная склеродермия характеризуется появлением в области индуративно-склеротических бляшек пузырей чаще с прозрачным содержимым. В содержимом пузырей может присутствовать геморрагический компонент.

Буллезные или узловатые формы ОС встречаются в подавляющем большинстве у взрослых пациентов [1].

Для генерализованной склеродермии характерно появление множественных очагов поражения в различных анатомических участках тела.

Линейная склеродермия наблюдается обычно у детей и пациентов молодого возраста. Очаги на коже располагаются чаще асимметрично. При полосовидной или лентовидной форме очаги располагаются вдоль конечностей, при зостериформной — в области туловища по ходу нервных стволов, чаще межреберных промежутков. Поражение кожи при линейной форме склеродермии, как правило, затрагивает глубокие участки кожи и характеризуется вовлечением в патологический процесс не только дермы, но и подкожно-жировой клетчатки, а иногда более глубоко расположенных тканей. Очаги линейной склеродермии, так же как и при бляшечной форме, характеризуются наличием атрофии, уплотнения и сиреневой эритемы. Но сиреневая окраска находится не вокруг очага, а, как правило, в области растущего края. Сформированные бляшки при линейной склеродермии уплотнены, вытянуты в длину, плотно спаяны с подлежащими тканями. Атрофия и уплотнение подкожно-жировой клетчатки, фасций мышц, костей часто приводит к ограничению подвижности в суставах и контрактурам. ОС по типу «удара саблей» локализуется на волосистой части головы, часто с переходом на кожу лба, носа. При этом очаги похожи на рубец от удара саблей, представлены в виде полосовидного с западением, плотно сросшегося с кожей склеротического очага цвета слоновой кости, в области активного края которого развивается поствоспалительная гиперпигментация. В области волосистой части кожи головы при этой форме заболевания развивается рубцовая алопеция. Гемиатрофия лица Парри — Ромберга проявляется в виде поражения половины лица с атрофией дермы, подкожно-жировой клетчатки, жевательных и мимических мышц, хрящевой и костной ткани [29—31]. Участок атрофии может распространяться на щеки, нос, верхнюю губу и иногда в полость рта, что ведет к нарушению позиции зубов и ипсилатеральной асимметрии лица. Нередко заболевание сопровождается неврологической симптоматикой, в частности, головными болями, нарушением способности к обучению, эпилептоидными припадками.

При вовлечении в патологический процесс глаза на пораженной стороне отмечаются энофтальм, глазодвигательные нарушения, изменения радужки и глазного дна [1, 31].

При болезни белых пятен (склероатрофический лишай, склеродермия каплевидная, лишай белый Цумбуша) поражение кожи носит, как правило, распространенный характер с локализацией преимущественно на коже туловища (но может быть на любом участке кожи). Изменения представлены небольшими рассеянными или сгруппированными пятнами беловатого цвета, иногда с синюшным оттенком. Нередко склероатрофический лишай появляется у девочек и молодых женщин в области вульвы, у мальчиков — в области крайней плоти. Склероатрофический лишай вульвы проявляется на слизистой оболочке в виде очагов с четкими границами беловато-сероватого цвета, иногда с перламутровым блеском, сиреневым краем. Атипичными формами склероатрофического лишая являются буллезная и телеангиэктатическая [6, 32]. Для буллезной формы, наличие которой говорит о прогрессировании заболевания, характерно образование пузырей с плотной покрывкой и серозным содержимым. При вскрытии пузырей формируются эрозии, которые при ссыхании образуют плотную серозную корку. При телеангиэктатической форме склероатрофического лишая на участках белесоватой атрофии кожи образуются телеангиоэктазии [32].

Идиопатическая атрофодермия Пазини — Пьерини считается abortивным вариантом ОС. Заболевание клинически проявляется очагами большого размера, неправильной формы, коричневого или серо-коричневого цвета с фиолетово-сиреневым оттенком с локализацией на туловище и верхних конечностях, часто симметрично. Уплотнение кожи не выражено, может быть незначительное западение в центре очагов. Очаги длительно существуют, могут сливаться между собой [31].

Очаги поражения на коже могут сопровождаться небольшим зудом, чувством покалывания и стянутости кожи, болезненностью. Глубокие формы ОС ведут к ограничению движений в суставах, деформации пораженных участков кожи.

Методы диагностики

Постановка диагноза ОС основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания. При ОС дифференциальную диагно-

стику проводят с системной склеродермией и другими диффузными болезнями соединительной ткани, витилиго, недифференцированной формой лепры, линейно расположенным келлоидоподобным невусом, атрофической формой красного плоского лишая, краурозом, диффузным эозинофильным фасциитом Шульмана, склередемой Бушке, склеромикседемой, склеродермоподобной формой базально-клеточного рака кожи, хроническим атрофическим акродерматитом, индуцированными склеродермоподобными заболеваниями, вызванными экзогенными факторами, келоидными и гипертрофическими рубцами, склеродермоподобной формой хронической болезни «трансплантат против хозяина», липодерматосклероза, липоидного некробиоза, поздней кожной порфирии, саркоидоза, амилоидоза, синдрома Вернера, радиационного фиброза, панникулита, невуса соединительной ткани, кольцевидной гранулемы и др. [6, 32].

До настоящего времени не разработаны специфические лабораторные тесты, позволяющие подтвердить диагноз ОС. При всех формах ОС необходимо провести комплекс клинических, инструментальных, лабораторных исследований для исключения системности процесса. С целью подтверждения диагноза выполняется биопсия [33].

Для формализованного описания тяжести и активности ОС используются полуколичественные шкалы и индексы. Например, модифицированный индекс тяжести ОС mLoSSI применяется для оценки активности процесса. Критерии: развитие новых или увеличение старых очагов, эритема, толщина кожи — оцениваются в 18 анатомических областях по степеням от 0 до 3 [34, 35]. Индекс LoSDI характеризует тяжесть поражения при ОС. Он оценивает дополнительно критерий нарушения пигментации и не учитывает критерий появления или расширения очагов [35]. Данные индексы могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Биопсия кожи является наиболее достоверным методом диагностики ОС, хотя не всегда позволяет точно установить форму заболевания и степень активности процесса, так как отсутствуют специфические патоморфологические критерии заболевания. При биопсии кожи подтверждается наличие признаков фиброза, воспаления и сосудистых изменений

в гистологическом препарате [15, 34, 35]. Особенностью взятия биопсии кожи при ОС является то, что ее необходимо проводить глубоко, захватывая подкожно-жировую клетчатку вплоть до фасций, учитывая возможные патологические изменения [36]. Гистологическая картина зависит от активности заболевания и характеризуется воспалительными изменениями и склерозом дермы, подкожно-жировой клетчатки и более глубоких структур [4]. В начале заболевания и при прогрессировании определяется дермальный отек, утолщение пучков коллагена в сетчатом слое дермы, которые располагаются параллельно эпидермису, наличие плотных воспалительных инфильтратов между коллагеновыми пучками, вокруг кровеносных сосудов и потовых желез. В инфильтрате преобладают лимфоциты, могут присутствовать плазматические клетки, гистиоциты, эозинофильные гранулоциты. Эпидермис не изменяется или имеет признаки атрофии. В поздней фиброзно-атрофической стадии кожа в очаге практически лишена сосудов, уплотненные коллагеновые волокна содержат эозинофильные инфильтраты, пушковые волосы, потовые и сальные железы атрофированы или отсутствуют, замещены соединительной тканью, содержащей гиалин. При глубоком поражении коллаген может замещать жировые клетки в подкожно-жировой клетчатке [33, 34, 36, 37].

До настоящего времени нет специфических серологических параметров, характерных для ОС [4]. У пациентов с ОС в сыворотке крови может определяться повышенный уровень циркулирующих цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13), α -ФНО, растворимых цитокиновых рецепторов (sIL-2R и sIL-6P), молекул адгезии (E-селектина, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1) и супероксиддисмутазы. Их уровень зависит от тяжести заболевания и распространенности кожного процесса [13]. Пациенты с ОС по сравнению с пациентами с системной склеродермией имеют более высокие уровни ИЛ-2 и ИЛ-6 [4]. Также у пациентов с ОС определяются антиоднопочечные, антипомеразные-2-а, антигистоновые антитела [13]. Антигистоновые антитела и повышенные уровни проколлагена III типа могут являться показателями тяжести ОС. Нередко эти изменения обнаруживают при распространенных и глубоких формах заболевания. Установлено, что количество эозинофилов и СОЭ увеличивается в слу-

чае активности заболевания или рецидива. Обнаружение ревматоидного фактора является фактором риска поражения суставов у пациентов с ОС [12].

Для диагностики воспалительных и склеротических изменений при ОС могут применяться инструментальные методы. Для оценки состояния капилляров применяется капилляроскопия. Морфология капилляров кожи исследуется при увеличении от 20 до 600. Нормой является преобладание правильной формы капилляров с однородным распределением петлеобразных сосудов в виде «гребневидных структур» плотностью 9—14 капилляров на 1 мм². Для ОС в зависимости от фазы заболевания характерно наличие гигантских капилляров и микрокровоотечений или уменьшение количества сосудов и возникновение больших аваскулярных зон. При ОС отмечается неангиогенез, визуализируется разнообразная морфология капилляров (кустовидная форма, присутствие гигантских капилляров) [38]. Используя лазерную доплеровскую флоуметрию, возможно измерить скорость кровотока и его объем в исследуемом участке кожи [39].

Для диагностики ОС и оценки эффективности терапии используются ультразвуковые методы диагностики. Для оптимального исследования необходим ультрасонографический аппарат, оснащенный мультчастотными датчиками, которые достигают частоты 15 МГц или выше. С повышением частоты датчика увеличивается разрешающая способность исследования, но при этом уменьшается глубина исследования [40]. С помощью ультразвука регистрируются гиперэхогенные зоны склероза, атрофия дермы и подкожно-жировой клетчатки (на поздних стадиях), признаки отека и воспаления (утолщение дермы и снижение ее эхогенности) во время активной фазы [34, 41, 42].

Кутометрия применяется для определения упругости кожи. При ОС, в случае наличия склеротических изменений, меняется упругость кожи в очаге поражения, что вызывает деформацию кожи в зоне давления. С помощью прибора возможно количественно определить упругость кожи и судить о степени выраженности фиброза. Результаты данного метода исследования варьируются в зависимости от анатомической области кожи и плохо поддаются стандартизации [4, 34].

Термография используется для определения температуры в определенной точке на

поверхности кожи, а также с помощью данного метода можно установить распределение температуры в исследуемой области. Различие температуры на пораженных и здоровых участках кожи позволяет косвенно судить о воспалении или фиброзе и степени их выраженности. Метод отличается высокой чувствительностью, однако высок и уровень ложноположительных результатов [4].

Выбор лечения в зависимости от формы ОС

До настоящего времени не существует действительно эффективного и универсального лечения ОС. Важно правильно оценить степень поражения кожи и тяжесть заболевания, исключить системность процесса, прежде чем принимать решение о подходе к терапии [27]. Лечение необходимо подбирать индивидуально каждому пациенту в зависимости от локализации очагов поражения, распространенности, глубины поражения, активности и скорости прогрессирования заболевания. Необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, наличие сопутствующей патологии. Целью проводимого лечения является уменьшение активности течения склеродермии, прекращение прогрессирования заболевания, регресс или уменьшение симптомов заболевания, уменьшение площади поражения, предотвращение развития осложнений, повышение качества жизни пациентов.

На современном этапе для лечения пациентов с ОС предполагается применение различных групп препаратов, в том числе пенициллина, глюкокортикоидов, метотрексата, микофенолата мофетила, циклоспорина, иматиниба, ритуксимаба, D-пеницилламина, гиалуронидазы, бозентана, вазоактивных препаратов, иммунорегуляторов, а также фитотерапии, местного лечения и физиотерапии [33]. Во многих случаях рекомендуется проведение курсового медикаментозного лечения.

В активную фазу заболевания, при наличии сиреневой эритемы и уплотнения в очагах, в нашей стране широко используется пенициллин в высоких дозировках, хотя его эффективность дискутируется [1].

При быстро прогрессирующем течении заболевания с наличием выраженных воспалительных явлений (чаще при линейных или диссеминированных формах склеродермии) может быть эффективным применение глюкокортикоидных препаратов системного действия

в средних дозировках с последующим снижением дозы и полной отменой при стабилизации процесса. Однако описана высокая частота рецидивов заболевания после отмены препаратов [43]. В отдельных случаях рекомендуется введение глюкокортикоидов непосредственно в очаг поражения на коже [44].

При тяжелых формах ОС с формированием глубокого поражения кожи и подлежащих тканей (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри — Ромберга) назначают метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с системными глюкокортикостероидами [45]. Метотрексат назначают подкожно, внутримышечно или перорально на срок от 6 до 12 мес и более.

В случае неэффективности метотрексата или его непереносимости альтернативой в лечении тяжелых форм ОС может быть использование иммунодепрессанта микофенолата мофетила [46].

Циклоспорин также может быть эффективным для терапии ОС. Однако при продолжительном лечении необходимо учитывать высокую вероятность возникновения потенциальных побочных эффектов [47].

Имеются данные об эффективности при ОС химерных анти-CD20 моноклональных антител — ритуксимаба. В частности, имеются данные о высокой эффективности, достаточной безопасности данного препарата при лечении детей с ювенильной склеродермией (снижение активности кожного синдрома, снижение и нормализация иммунологических показателей, преодоление гормонозависимости) [48].

Недавние исследования показали эффективность ингибитора тирозинкиназы иматиниба в профилактике и регрессии фиброза при системной склеродермии. Описана высокая эффективность препарата при генерализованной ОС [49].

Результаты применения D-пеницилламина при ОС противоречивы [50]. Механизм действия D-пеницилламина основан на его способности разрушать и выводить молекулы коллагена, подавлять функцию фибробластов [51]. В некоторых исследованиях показан положительный эффект при применении D-пеницилламина для лечения пациентов с ОС, в том числе и детей [50, 52]. Длительная, не менее 12 мес, монотерапия D-пеницилламином ведет к остановке прогрессирования склеродермии и обратному развитию индурированно-фиброзных изменений кожи.

При распространенной форме ОС и высокой активности заболевания, при наличии периартикулярных контрактур показана комбинированная терапия с применением D-пенициллина и преднизолона. Учитывая большое количество побочных эффектов и возможность токсического действия даже при применении низких доз препарата, D-пенициллин назначают редко, в основном в случае отсутствия эффекта от других терапевтических средств [50, 52].

Описаны случаи эффективного применения бозетана, неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов, при лечении тяжелой формы ОС [53].

Применение таких ферментативных препаратов, как гиалуронидаза и лонгидаза, обусловлена их способностью воздействовать на фиброзный процесс в дерме [2, 6]. Препараты применяются внутримышечно, в виде инъекций в очаги поражения, а также путем его введения методом ультрафонофореза или электрофореза. Их использование может приводить к уменьшению индукции и склероза кожи в очагах ОС.

Имеются данные об эффективности применения в комплексном лечении пациентов с ОС vasoактивных препаратов: пентоксифиллина, ксантинола никотината, милдроната, нифедипина повторными курсами с интервалом 3—4 мес [1, 6].

Фитопрепарат из центеллы азиатской «Мадекассол» оказывает антифиброзное и сосудистое действие. При необходимости возможно одновременное назначение мадекассола в таблетках и местно в виде мази. Из фитопрепаратов также рекомендуются пияскледин, эскузан, берберин [6].

Одним из подходов к лечению склеродермии является применение иммуномодуляторов (диуцифон, ксимедон, галавит, ридостин и др.), которые способствуют достижению дефибрирующего эффекта [54, 55].

В качестве топической терапии чаще всего используют кортикостероиды (мометазона фураат, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазон, клобетазола пропионат и др.) в виде аппликаций, окклюзионных повязок или в виде фонофореза [33]. Применяют также ингибиторы кальциневрина — такролимус, пимекролимус [2, 56]. При сухости кожи рекомендуется использование увлажняющих и смягчающих наружных средств.

Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1, длина волны 340—400 нм) применяется для лечения ОС при не-

глубоком поражении кожи. Использование ПУВА-терапии с применением перорального или наружного фотосенсибилизатора позволяет значительно улучшить состояние кожи в очагах склеродермии. Терапию УФА-1 и ПУВА-терапию проводят как в виде монотерапии, так и в комбинации с системными и местными медикаментозными средствами [57]. Имеются данные о применении при ОС метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Этот вид лечения основан на фотосенсибилизирующем действии 8-метоксипсоралена и использовании ультрафиолетового облучения спектра А на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитазифереза с последующей реинфузией [58].

Назначение курса общего инфракрасного облучения позволяет добиваться у пациентов с ОС более длительной ремиссии заболевания. Применение данного метода способствует улучшению микроциркуляции, он обладает адаптогенным эффектом [59, 60]. Улучшению микроциркуляции в коже также способствует применение низкоинтенсивной лазерной терапии, которая применяется в комплексном лечении ОС.

Имеются данные об эффективности комбинированной озонотерапии при лечении ОС. Подкожные инъекции кислородно-озоновой газовой смеси рекомендовано проводить пациентам с единичными очагами склеродермии в индуративной и индуративно-атрофической стадии [61].

Лечебную гимнастику и массаж назначают пациентам при поражении глубоких слоев кожи и формировании контрактур с ограничением движений в суставах.

В отдельных случаях в неактивной стадии заболевания проводится хирургическое лечение. В данном виде терапии нуждаются пациенты при наличии сгибательных контрактур, а также иногда и пациенты с наличием косметических дефектов, например при прогрессирующей гемиатрофии Парри — Ромберга. В случае развития стойкого фимоза при склероатрофическом лихене крайней плоти полового члена и отсутствия эффекта от консервативной терапии показана циркумцизия [32].

Тактика ведения пациента с ОС зависит от уровня активности заболевания, глубины и площади поражения кожи, возможности косметического обезображивания. Лечение наиболее эффективно при наличии воспалительных изменений (эритема/уплотнение). Описаны различные варианты лечения для пациентов с ОС,

однако многие методы не имеют достаточной доказательной базы. Фототерапия, метотрексат/системные кортикостероиды, кальципотриол и местный такролимус имеют наиболее доказанную эффективность при ОС.

Предоставим один из алгоритмов лечения ОС. Узкополосный ультрафиолет-В используют для пациентов с прогрессирующими или широко распространенными поверхностными поражениями кожи; широкополосный ультрафиолет А/ультрафиолет А-1 предпочтителен для распространенных или прогрессирующих более глубоких кожных поражений. Системное лечение метотрексатом, кортикостероидами или их сочетанием показано при распространенных, глубоких и обезображивающих формах, а также при быстро прогрессирующем заболевании, риске возникновения суставных контрактур или других функциональных нарушениях. Местное лечение кальципотриеном или такролимусом назначают при ограниченных, поверхностных, воспалительных поражениях. Использование орального кальципотриола, D-пеницилламина, гамма-интерферона и противомаларийных препаратов не рекомендуется [62].

Ожидаемый результат успешной терапии ОС — это не возвращение к нормальному состоянию кожи, хотя это возможно при начале лечения на стадии очень раннего воспалительного поражения. Терапевтический успех определяется побледнением или разрешением эритемы, размягчением кожи или восстановлением роста волос в очаге. У пациентов с прогрессирующим заболеванием успешное лечение ведет к приостановлению образования новых поражений и ограничению распространения. Фотоконтроль может быть использован для оценки ответа на проводимую терапию.

Для профилактики заболевания пациентам рекомендуется избегать травматизации кожи, переохлаждения, стрессовых ситуаций. В некоторых случаях рекомендуется проведение противорецидивного лечения, пациенты должны находиться на диспансерном наблюдении у дерматолога.

Контактная информация:

Панкратов Олег Валентинович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 372-74-40.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. В. П., Л. А. П.

Сбор и обработка материала: О. В. П., Л. А. П.
Статистическая обработка данных: О. В. П., Л. А. П.
Написание текста: О. В. П., Л. А. П.
Редактирование: О. В. П., Л. А. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юсупова Л. А., Филатова М. А. Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение. *Лечащий врач*. 2014; 5: 51—5. [Yusupova L. A., Filatova M. A. Localized scleroderma: diagnosis, clinic picture, treatment. *Lechashchiy vrach*. 2014; 5: 51—5. (in Russian)]
2. Круглова Л. С., Бебякина Л. В. Тактика ведения больного ограниченной склеродермией. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 4: 25—9. [Kruglova L. S., Bebyakina L. V. Treatment strategy used in patients with localized scleroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013; 4: 25—9. (in Russian)]
3. Dixit S., Kalkur C., Sattur A. P., et al. Scleroderma and dentistry: Two case reports. *J. Med. Case Rep*. 2016; 10(1): 297.
4. Моисеев А. А., Утц С. Р. Современные методы диагностики ограниченной склеродермии (обзор). *Датовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12 (3): 481—4. [Moiseyev A. A., Utz S. R. Modern methods of a localized scleroderma diagnostics (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12(3): 481—4. (in Russian)]
5. Тлиш М. М., Сорокина Н. В. Заболеваемость ограниченной склеродермией в Краснодарском крае. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 3: 31—5. [Tlish M. M., Sorokina N. V. Prevalence of localized scleroderma in the Краснодар territory. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 3: 31—5. (in Russian)]
6. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия. *Лечащий врач*. 2008; 5: 46—7. [Gallaymova Yu. A. Localized scleroderma. *Lechashchiy vrach*. 2008; 5: 46—7. (in Russian)]
7. Алекперов Р. Т., Любимова Е. Г. Статины при системной склеродермии. *Медицинский совет*. 2008; 5—6: 57—60. [Alekerov R. T., Lyubimova E. G. Statins for systemic scleroderma. *Meditsinskiy sovet*. 2008; 5-6: 57—60. (in Russian)]
8. Гусева Н. Г. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49(2): 10—4. [Guseva N. G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011; 49(2): 10—4. (in Russian)]
9. Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И. и др. Оптимизация наружной терапии больных бляшечной склеродермией. *Практическая медицина*. 2014; 8(84): 11—5. [Garayeva Z. Sh., Yusupova L. A., Mavlyutova G. I. i dr. Optimization of topical treatment of plaque scleroderma patients. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 8(84): 11—5. (in Russian)]
10. Хегер П. Г. Склеродермия. В кн.: Кубанова А. А., Львов А. Н., ред. *Детская дерматология (пер. с нем.)*. Москва: Изд-во Панфилова; БИНОРМ. Лаборатория знаний; 2013: 508—15. [Kheger P. G. Scleroderma. In: Kubanova A. A., Lvov A. N., ed. *Pediatric Dermatology (trans. from German)*. Moscow: Izdatelstvo Panfilova; BINORM. Laboratoriya znaniy; 2013: 508—15. (in Russian)]
11. Хамаганова И. В., Дворников А. С. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2005; 10: 39—44. [Khamaganova I. V., Dvornikov A. S. Endocrine disorders in case of plaque scleroderma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 10: 39—44. (in Russian)]
12. Careta M. F., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol*. 2015; 90(1): 62—73.

13. Юцковский А. Д., Дубняк Н. С., Федорова Е. Б. Дифференциально-диагностические и иммунологические аспекты бляшечной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 49—51. [Yutkovskiy A. D., Dubnyak N. S., Fedorova E. B. Differential-diagnostic and immunological aspects of plaque scleroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2002; 4: 49—51. (in Russian)]
14. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 26—9. [Dovzhanskiy S. I. Clinical and immunological parallels in case of localized and systemic scleroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2002; 4: 26—9. (in Russian)]
15. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013; 31(4): 432—7.
16. Романенко К. В. Эндотелиальная функция сосудов у больных с ограниченной склеродермией разных форм. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2014; 2(53): 58—62. [Romanenko K. V. Endothelial function of vessels in patients with various forms of localized scleroderma. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2014; 2(53): 58—62. (in Russian)]
17. Романенко К. В., Романенко В. Н. Адсорбционно-реологические свойства крови у больных ограниченной склеродермией. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2013; 4: 46—50. [Romanenko K. V., Romanenko V. N. Adsorptive and rheological properties of blood in patients with morphea. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2013; 4: 46—50. (in Russian)]
18. Болотная Л. А., Хаустова Н. Н. Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии. *Международный медицинский журнал*. 2006; 12(1): 79—81. [Bolotnaya L. A., Khaustova N. N. Correction of endothelium dysfunction in case of limited scleroderma. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 1: 79—82. (in Russian)]
19. Tsifetaki N., Georgiadis A. N., Alamanos Y., et al. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand. J. Rheumatol.* 2010; 39(4): 326—9.
20. Kurzinski K., Torok K. S. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine*. 2011; 55(2): 157—64.
21. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 4: 5—15. [Guseva N. G. Systemic scleroderma: clinical features, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2002; 4: 5—15. (in Russian)]
22. Болотная Л. А., Шахова Ф. Б., Сербина И. М. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004; 2: 31—4. [Bolotnaya L. A., Shakhova F. B., Serbina I. M. Update in the pathogenesis and therapy of localized scleroderma. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2004; 2: 31—4. (in Russian)]
23. Молочков В. А., Снарская Е. С., Ромашкина А. С. Очаговая склеродермия, ассоциированная с другими аутоиммунными заболеваниями и спектром различных аутоантител. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 4: 33—6. [Molochkov V. A., Snarskaya E. S., Romashkina A. S. Localized scleroderma associated with other autoimmune diseases and the spectrum of various autoantibodies. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011; 4: 33—6. (in Russian)]
24. Насонова Е. Л., ред. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonova E. L., ed. *Rheumatology: Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 s. (in Russian)]
25. Дворников А. С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2): 419—20. [Dvornikov A. S. Scleroderma as a disease associated with malignant diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 2: 419—20. (in Russian)]
26. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. Immunopathol.* 2016; 38(1): 87—95.
27. Marsol B. Update on the Classification and Treatment of Localized Scleroderma. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2013; 104(8): 645—734.
28. Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни. *Справочник*. Москва: Медицина; 1997. 352 с. [Ivanov O. L. *Skin and Venereal Diseases. Reference book*. Moscow: Meditsina; 1997. (in Russian)]
29. Адаскевич В. П. Кожные и венерические болезни (курс лекций). Витебск: ВГМУ; 1999. 216 с. [Adaskevich V. P. *Skin and Venereal Diseases (lectures)*. Vitebsk: VGMU; 1999. 216 s. (in Russian)]
30. Адаскевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. Москва: Медицинская литература; 2009. 672 с. [Adaskevich V. P., Kozin V. M. *Skin and Venereal Diseases: Textbook*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2009. 672 s. (in Russian)]
31. Кубанова А. А., ред. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Москва: ДЭК-Пресс; 2010. 428 с. [Kubanova A. A., ed. *Clinical Recommendations. Dermato-venereology*. Moscow: DEKS-Press; 2010. 428 s. (in Russian)]
32. Кряжева С. С., Болдырева М. В. Телеангиэктатическая форма склероатрофического лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1996; 6: 27—9. [Kryazheva S. S., Boldyreva M. V. The telangiectatic form of sclerotrophic lichen. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 1996; 6: 27—9. (in Russian)]
33. Шостак Н. А., Дворников А. С., Клименко А. А. и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. *Лечебное дело*. 2015; 4: 45—52. [Shostak N. A., Dvornikov A. S., Klimenko A. A. i dr. Localized (focal) scleroderma in the general medical practice. *Lechebnoe delo*. 2015; 4: 45—52. (in Russian)]
34. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol. Ther.* 2012; 25(2): 135—47.
35. Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermo-Sifiliograficas (English edition)*. 2013; 104(8): 654—66.
36. Hunzelmann N., Horneff G., Krieg T. Skin manifestations of localized scleroderma (LS). *Skin Manifest. Rheum. Dis.* 2014; 2: 165—73.
37. Kreuter A., Krieg T., Worm M., et al. Diagnosis and therapy of limited scleroderma. *Deutsche Gesellschaft Dermatologische*. 2009; 7: 1—14.
38. Cutolo M., Zampogna G., Vremis L., et al. Longterm effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfoldcapillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J. Rheum.* 2013; 40(1): 40—5.
39. Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy? Best practice & research. *Clin. Rheumatol.* 2013; 27(2): 237—48.

40. Штиршнайдер Ю. Ю., Миченко А. В., Катунина О. Р., Зубарев А. Р. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 41—52. [Shtirshnayder Yu. Yu., Michenko A. V., Katunina O. R., Zubarev A. R. Up-to-date non-invasive visualization technologies in dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 41—52. (in Russian)]
41. Porta F., Kaloudi O., Garzitto A., et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod. Rheum.* 2014; 24(5): 869—73.
42. Потехаев Н. Н., Сапожникова Ю. А., Эктова Т. В. Метод ультразвукового сканирования в оценке течения заболевания и эффективности лечения псориаза и ограниченной склеродермии. *Физиотерапевт*. 2015; 4: 3—8. [Potekayev N. N., Sapozhnikova Yu. A., Ektova T. V. Method of ultrasound scanning in monitoring effectiveness of the standard therapy for psoriasis and localized scleroderma and subsequent patient monitoring. *Fizioterapevt*. 2015; 4: 3—8. (in Russian)]
43. Amy de la Breteque M., Rybojad M., Cordoliani F., et al. Relapse of severe forms of adult morphea after oral corticosteroid treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(9): 1190—1.
44. Sapidin A. N., Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol.* 2002; 138(1): 99—105.
45. Zulian F., Martini G., Vallongo C., et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(7): 1998—2006.
46. Mertens J. S., Marsman D., Van de Kerkhof P. C. M., et al. Use of mycophenolate mofetil in patients with severe localized scleroderma resistant or intolerant to methotrexate. *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96: 510—3.
47. Bali G1, Fruhauf J., Wutte N., Aberer E. Cyclosporine reduces sclerosis in morphea: a retrospective study in 12 patients and a literature review. *Dermatology*. 2016; 232(4): 503—10.
48. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильной склеродермией. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11(3): 131—7. [Alekseyeva E. I., Valiyeva S. I., Bzarova T. M. i dr. Experience of rituximab administration in a patient with juvenile scleroderma. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11(3): 131—7. (in Russian)]
49. Coelho-Macias V., Mendes-Bastos P., Assis-Pacheco F., Cardoso J. Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53(10): 1299—302.
50. Осминина М. К., Лыскина Г. А., Аммосова Е. П. и др. D-Пеницилламин в лечении ограниченных ювенильной склеродермии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008; 87(4): 97—102. [Osminina M. K., Lyskina G. A., Ammosova E. P. i dr. D-Penicillamine for treating limited juvenile scleroderma. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2008; 87(4): 97—102. (in Russian)]
51. Осминина М. К., Геппе Н. А. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(2): 214—9. [Osminina M. K., Geppe N. A. Classification, clinical picture, and therapy of juvenile scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(2): 214—9. (in Russian)]
52. Roldan R., Morote G., Castro M. C., et al. Efficacy of bosentan in treatment of unresponsive cutaneous ulceration in disabling pansclerotic morphea in children. *J. Rheum.* 2006; 33(12): 2538—40.
53. Coelho-Macias V., Mendes-Bastos P., Assis-Pacheco F., Cardoso J. Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53(10): 1299—302.
54. Пинегин Б. В., Тельнюк Я. И., Ильинская А. Н. Комплексное лечение ограниченной склеродермии. *Физиология и патология иммунной системы*. 2004; 11: 28—31. [Pinegin B. V., Telnyuk Ya. I., Iliinskaya A. N. Comprehensive treatment of localized scleroderma. *Fiziologiya i patologiya immunojnoj sistemy*. 2004; 11: 28—31. (in Russian)]
55. Романова Н. В. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2012; 5: 28—31. [Romanova N. V. Immunological disorders and cytokine profile in systemic and localized scleroderma. *Terapevticheskij arkhiv*. 2012; 5: 28—31. (in Russian)]
56. Kroft E. B., Groeneveld T. J., Seyger M. M., de Jong E. M. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2009; 10(3): 181—7.
57. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 4: 13—26. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. Dermatovenereology in Russian Federation. Main successes, achievements. Paths of development. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 4: 13—26. (in Russian)]
58. Фомина О. А., Молочков А. В., Кильдюшевский А. В. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении ограниченной склеродермии. *Альманах клинической медицины*. 2014; 1(31): 40—6. [Fomina O. A., Molochkov A. V., Kildyushevskiy A. V. Clinical significance of extracorporeal photochemotherapy in complex treatment of localized scleroderma. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2014; 31: 40—6. (in Russian)]
59. Куртас Д. Ш., Молочков А. В., Филатова Е. В. Влияние общего инфракрасного излучения на течение ограниченной склеродермии. *Доктор. Ру*. 2011; 62(3): 60—4. [Kurtas D. Sh., Molochkov A. V., Filatova E. V. Effect of the total infrared irradiation for a plaque morphea. *Doktor. Ru*. 2011; 62(3): 60—4. (in Russian)]
60. Секирин А. Б., Смирнова С. Н., Сухова Т. Е., Майбродская А. Е. Применение локального длинноволнового инфракрасного излучения в комплексной терапии ограниченной склеродермии. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(1): 28—32. [Sekirin A. B., Smirnova S. N., Sukhova T. E. The use of local long-wave infrared irradiation in the combination treatment of localized scleroderma. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2016; 44(1): 28—32. (in Russian)]
61. Кошелева И. В. Кислородно-озоновая терапия хронических иммунозависимых дерматозов. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013; 4: 38—44. [Kosheleva I. V. Oxygen-ozone therapy of chronic immunoddependent dermatoses. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2013; 4: 38—44. (in Russian)]
62. Zwischenberger B. A., Jacobs H. T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *JAAD*. 2011; 65(5): 925—41.

Поступила 19.11.2018.

Принята к печати 25.01.2019.