

Локализованная склеродермия: сложности классификации, диагностики, лечения

Е. А. Шатохина^{1,2}, А. А. Любивец¹, Н. О. Переверзина^{3,4}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии, Москва

⁴«СМ-Клиника» на ул. Ярославская – ООО «Клиника Три Поколения», Москва

РЕЗЮМЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с разнообразными клиническими проявлениями. В статье рассмотрены вопросы классификации, диагностики и лечения ЛС, а также причины их возникновения. К наиболее серьезным трудностям в диагностике ЛС, влияющим на прогноз и течение заболевания, относятся: поздняя диагностика; трудности дифференциального диагноза: отсутствие связи с боррелиозной инфекцией; низкая диагностическая ценность лабораторных и гистологического анализов; ограниченное использование чувствительных инструментальных методов диагностики и контроля активности ЛС. Среди сложностей лечения основными являются: несвоевременное начало терапии; использование методов лечения с невысокой доказанной эффективностью; редкое назначение высокоэффективных подходов; трудности с определением объема, сроков и режима терапии для каждого подтипа ЛС; сложности достижения ремиссии; зависимость подхода к лечению от специализации врача; отсутствие доказательств высокого уровня в пользу эффективности и безопасности терапии при ЛС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: локализованная склеродермия, системная склеродермия, классификация, диагностика, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Scleroderma: Difficulties in classification, diagnosis, treatment

Е. А. Shatokhina^{1,2}, A. A. Lubivets¹, N. O. Pereverzina^{3,4}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Center the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Scientific Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

⁴SM–Clinic on Yaroslavskaya st.– Three Generations' Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

Localized scleroderma (LoS) is an autoimmune connective tissue disease with a variety of clinical manifestations. The dermatologist faces the difficulties of establishing a diagnosis and choosing the most appropriate therapy due to the relatively rare prevalence. This review article explores the challenges of classification, diagnosis, and treatment, as well as the factors that contribute to their occurrence. The greatest difficulties in diagnosing LoS that affected the prognosis and progression of the illness are: a delay in diagnosis, including early detection; omission of the active stage of LoS; difficulties in differential diagnosis; lack of association with Lyme borreliosis; low diagnostic value of laboratory and histological tests; limited use of sensitive instrumental methods for diagnosis; and monitoring the activity of LoS in a doctor's practice. The main difficulties in treatment are the delay in starting treatment; the use of therapy methods with low evidence-based effectiveness; the rare prescription of highly effective approaches; the insufficient effectiveness of systemic drugs and phototherapy; difficulties in determining the volume, timing, and regimen of therapy for each subtype of LoS; the difficulty of achieving a remission; dependence of treatment approach on the doctor's specialization; the lack of targeted drugs with evidence-based effectiveness in LoS; the lack of high-level evidence-based effectiveness and safety of therapy in LoS; difficulties in the correction of complications of Lo S.

KEYWORDS: localized scleroderma, systemic scleroderma, classification, diagnosis, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding. The authors declare no external funding for the preparation of this article.

Введение

Склеродермия включает в себя системную и локализованную форму. Несмотря на то что при локализованной склеродермии (ЛС) патологический процесс чаще всего ограничен кожным покровом, вероятность вовлечения внутренних органов и систем не исключается [1].

ЛС – клинически неоднородное заболевание и делится на подтипы. Бляшечная форма ЛС сопровождается зудом,

болью и кожными поражениями, не затрагивающими подкожно-жировую клетчатку (ПЖК) [2]. При других формах ЛС возникают более серьезные осложнения такие, как склероз мышечно-суставного аппарата (контрактуры, атрофии и гемиатрофии мышц, несоответствие длин ног, нарушение походки), поражение центральной нервной системы (судороги, хронические головные боли, неврит



Рисунок 1. Пациентка с клинической картиной бляшечной ЛС: патологический процесс представлен очагами до 10 см с периферическим ливедным венчиком на коже плеч; на коже предплечья – бело-желтый очаг с явными признаками атрофии; контрактура в области локтевого сустава. Диагноз поставлен более чем через 10 лет.

зрительного нерва), ортодонтические нарушения (неправильный прикус), офтальмологические аномалии (увектит), рубцовая алопеция и дыхательная недостаточность рестриктивного типа [3]. Частота встречаемости данных внекожных проявлений составляет около 20–70% [4]. Они приводят к формированию необратимых анатомических и эстетических дефектов, что снижает качество жизни пациентов [1].

Также 25–50% пациентов с дебютом ЛС в детстве сообщили о легкой или умеренной инвалидности через 20 лет. К тому же пациенты с ЛС имеют повышенный семейный риск развития других аутоиммунных заболеваний – инсулинозависимого сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и язвенного колита [5].

Боль, усталость, стигматизация, негативное влияние болезни на повседневную жизнь, сниженная социализация делают пациентов с ЛС более восприимчивыми к психологическим проблемам, таким как тревога и депрессия [2]. Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения ЛС не теряет актуальности в настоящие дни.

Сложности классификации ЛС

Сложности классификации ЛС возникают по следующим причинам: редкая встречаемость (заболеваемость составляет около 4 случаев на 100 тыс. человек ежегодно); клиническая неоднородность ее форм, таких как атрофодермия Пазини – Пьерини, эозинофильный фасциит и т.п., клинически и патоморфологически не всегда коррелирующие с ЛС; отсутствие четких критериев дифференциальной диагностики между системной и локализованной склеродермией, склероатрофическим лихеном (САЛ) и ЛС, а также другими схожими состояниями; отсутствие единой терминологии, например в российских рекомендациях каплевидная склеродермия является синонимом САЛ с экстрагенитальной локализацией, европейские и американские коллеги разделяют понятия САЛ и ЛС и относят каплевидную склеродермию к бляшечной форме ЛС [1, 6–10].

Сложности диагностики ЛС

Одной из сложностей диагностики является задержка в постановке диагноза, которая часта как у взрослых, так и детей. У 63,0% (141 из 224 пациентов) она составляет более 6 месяцев от начала заболевания, а у 25,5% (57 из 224 пациентов) – более 2 лет. Это, как правило, связано с атипичной картиной и манифестацией с внекожных проявлений [11]. В среднем между начальными симптомами и постановкой диагноза в педиатрической практике проходит от 11,0 до 21,6 месяца, а в случае поражения головы – 8,9 года [4]. Задержка в диагностике и лечении на 6 месяцев и более может привести наступлению фазы необратимого повреждения и неэффективности терапии в отношении существующих очагов ЛС [11].

Это также подтверждается нашим клиническим случаем: пациентка с типичной клинической картиной бляшечной ЛС наблюдалась у врача-дерматолога с диагнозом «неуточненный дерматит» в течение более 10 лет (рис. 1).

Сложность ранней диагностики ЛС возникает из-за развития системных проявлений, обычно предшествующих кожному процессу при ЛС. Вероятность развития висцеральных поражений выше, чем больше площадь и глубина очага [4].

Ключевым фактором в ранней диагностике глубоких форм ЛС является определение высокой активности и прогрессирования заболевания. Однако оно часто затруднено из-за незначительных или скрытых признаков повреждения кожи, особенно в случае рецидива (15–53%) и при наличии гиперпигментации в области очагов [12].

«Золотого стандарта» диагностики ЛС нет [13]. Среди существующих методов для определения активности кожного процесса и прогноза течения ЛС полезны шкала оценки локализованной склеродермии кожи (LoSCAT), фотографирование, визуализация глубоких тканей с помощью УЗИ и МРТ, а также выявление гипергаммаглобулинемии, антител к одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) при линейной ЛС и антинуклеарных антител (АНА) при

генерализованной ЛС. Однако данные методы и показатели редко используются врачами в клинической практике [12, 14, 15].

Дифференциальная диагностика, особенно при атипичной клинической картине ЛС, также затруднена. Так, склеродермоподобные заболевания и ЛС сходны клинически из-за склеротического поражения кожи с вовлечением подлежащих мышц и костей. К ним относятся САЛ, реакция «трансплантат против хозяина», склеромикседема, склередема Бушке, нефрогенный системный фиброз, амилоидоз кожи, синдром Вернера, склероатрофический синдром Гюрье, синдром «ригидного человека», мелгореостоз, РОEMS-синдром, миелома со склеродермоподобными изменениями, карциноидный синдром, генерализованная морфеподобная склеродермия и др. [8, 16–18] Существуют сведения о комбинации каплевидной формы ЛС и атрофодермии по клиническим и гистологическим признакам [19].

При рождении или в раннем детском возрасте кожный очаг ЛС принимают за винное пятно, или пламенеющий невус. Также у детей ЛС манифестирует с внекожных проявлений, таких как артрит, судороги или головные боли, за несколько месяцев и даже лет до кожного процесса в 16–20% случаев. Это до сих пор нечасто учитывается врачами и приводит к постановке неверных диагнозов [5, 12].

При ЛС поражения, как правило, ограничены кожей, однако системные проявления встречаются с частотой 20–70% и редко принимаются во внимание дерматологами [4, 20]. Следующие внекожные нарушения характерны и для ЛС, и для системной склеродермии (СС): артрит и другие ограничения суставов (20–44% случаев), поражения глаз (3,2–30,0% случаев), неврологические нарушения (20% случаев), очаговое выпадение волос в пораженном участке, феномен Рейно (7% случаев), поражение фасций или мышц, гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, отклонения от нормы при исследовании функции легких, рестриктивные заболевания легких, кашель или одышка, специфические изменения на компьютерной томографии или рентгенограмме грудной клетки, васкулиты, аритмии, глубокое поражение тканей молочной железы и др., изменения зубных рядов с формированием неправильного прикуса, а также атрофия языка [5].

Для установления правильного диагноза необходимо учитывать локализацию и степень уплотнения кожи, гистологические особенности биоптата, любые изменения лабораторных показателей и возможные сопутствующие заболевания [16].

Сложности в диагностике ЛС возникают при наличии подобных клинических симптомов двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента. Обнаружена более высокая частота сочетания СС и ЛС (2,4–7,4%) по сравнению с их распространенностью в общей популяции (~0,01%). Обычно СС и ЛС имеют общее начало, чаще встречается сочетание СС и бляшечной формы ЛС, которая в дальнейшем переходит в генерализованную ЛС. Также с одинаковой частотой встречаются антицентромерные антитела, антитела к топоизомеразе I и к РНК полимеразе III и при СС, и при сочетании СС и ЛС у одного пациента [21].

Выявлен высокий риск развития генитального САЛ у пациентов с ЛС (в 38% случаев), особенно при бляшечной и генерализованной формах, через несколько лет после манифестации ЛС. Это подтверждается патоморфологическими признаками ЛС и САЛ в одном и том же образце биопсии [8].

Отсутствие связи между боррелиозной инфекцией и ЛС может вызвать затруднение в диагностическом поиске. Только у 4–11% пациентов с клинически выявленной ЛС были положительные результаты IgG и IgM, исследуемых на боррелиоз. ДНК боррелий была обнаружена лишь в 2,8% биоптатов при ЛС [22]. При этом уровни антител и ДНК боррелий в препаратах кожи не коррелируют друг с другом. Также выявление таких форм ЛС, как синдром Парри – Ромберга и линейная форма ЛС по типу «удар саблей», которые не связаны с уровнем антител против боррелий [23].

Результаты исследований не показали достоверной связи между боррелиозом и ЛС. Определение антител к *Borrelia burgdorferi* в настоящее время не рекомендуется для рутинной диагностики пациентов с подозрением на ЛС [10, 22, 23].

Низкая диагностическая ценность лабораторных анализов затрудняет диагностику, так как не существует лабораторных анализов, выступающих надежными индикаторами диагноза, активности или прогноза ЛС, однако существуют лабораторные изменения, чаще встречающиеся среди пациентов с ЛС [14].

Небольшая клиническая ценность имеется у анализа на аутоантитела при ЛС. Высокие титры антинуклеарных антител (АНА) обнаруживаются у 18–68% пациентов с ЛС, чаще при бляшечной, линейной и генерализованной формах ЛС. Однако они показательны только в случае исключения других аутоиммунных состояний [12, 14, 15, 24].

Антинуклеарные, антигистоновые антитела и антитела к одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) встречаются редко, ассоциированы со степенью тяжести ЛС, но не с активностью. В клинической практике применяются редко и только в случае подозрения системной патологии [12, 15, 24].

Антицентромерные антитела (АЦА) встречаются у 6,8–43,0% пациентов, анти-топоизомеразы I (анти-Scl70) – у 6,3–34,0% и анти-РНК-полимеразы III – у 5,0–40,0% пациентов с СС. Они ассоциированы с тяжелым течением СС, однако не позволяют полностью исключить СС из-за низкой чувствительности и относительно редкой встречаемости у пациентов [25, 26].

Исследования биомаркеров ЛС, определяющих и тяжесть, и активность заболевания, продолжаются. Так, было зафиксировано, что возрастание уровня цитокинов CXCL9 и CXCL10 в сыворотке крови коррелирует с высокой активностью ЛС. Они предложены в качестве лабораторного показателя активности ЛС, но еще не вошли в клинические рекомендации по ЛС [14].

Идентифицированы новые лабораторные маркеры, определяющие предрасположенность пациентов к развитию системной склеродермии: галактозилированный IgG (Ig-Gal), програнулин (PGRN), хемокин CCXL 18, различные типы микро-РНК (miRNA-let-7a, miRNA-7, miRNA-196a, miRNA-155, miRNA-483–5p), периостин и основной белок миелина (MBP) [27].

Необоснованное назначение лабораторных анализов может привести к гипердиагностике и затруднить поиск правильного диагноза. Рутинный скрининг на АНА и боррелиоз не рекомендуется, а анализ на антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭНА) следует проводить только при подозрении на СС [10]. Несмотря на отсутствие клинических данных в пользу СС, 48 % пациентов прошли лабораторную оценку для исключения системной патологии [11].

Ограниченное использование чувствительных инструментальных методов диагностики и контроля активности ЛС – сложность, с которой сталкивается врач в клинической практике. Такие методы визуализации, как ВЧ-УЗИ, МРТ, инфракрасная томография, позволяют определить глубину и активность поражения, а также степень ответа на терапию. Использование таких высокочувствительных методов визуализации, как ВЧ-УЗИ (97 %), МРТ (96 %), инфракрасной томографии (92 %), низкое [15, 28–30]. Причем МРТ позволяет выявить доклинические поражения опорно-двигательного аппарата в 38 % случаев (6 из 16 пациентов), но обеспеченность МРТ-сканерами составляет всего 5,1 единицы на 1 млн человек, что в 8–10 раз уступает показателям развитых стран (Япония – 55 ед./млн, США – 40 ед./млн, Германия – 35 ед./млн) [29, 30].

Низкая диагностическая ценность гистологического исследования затрудняет дифференциальную диагностику или подтверждение ЛС. Патоморфологически очаги ЛС и СС, ЛС и мигрирующей эритемы / хронического атрофического акродерматита, ЛС и склероатрофического лишена (САЛ) слабо различаются или практически неотличимы друг от друга, так как гистологические особенности непостоянны, имеют низкую чувствительность в отношении ЛС и (или) определяются только специальными методами окраски [31–33].

Даже при клинически установленной ЛС гистологическое исследование не определило ее в 47 % случаев (в 24 из 51 образца). Статистически значимых различий между активными и неактивными поражениями, а также между очагами до и после лечения не было. Гистопатологические особенности ЛС вариабельны, и большая часть биопсий не является диагностической [34].

Ограниченное использование лабораториями специальных методов окраски гистологических препаратов также препятствует дифференциальной диагностике ЛС с другими схожими заболеваниями. Лаборатории не предлагают гистологическое исследование с применением специальной окраски или не используют ее в отношении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [35]. Так, например, в случае различия ЛС и САЛ ключевой патоморфологической особенностью является сохранение в сосочковом слое дермы избыточного количества эластических волокон при ЛС и их деструкцией при САЛ. Этот признак можно обнаружить лишь при окраске кислотным орсеином и методом по Романовскому – Гимзе [33].

Это также подтверждается данными нашего клинического случая: по результатам гистологического исследования пациентки с клиническими проявлениями бляшечной ЛС, не было выявлено патоморфологических признаков ЛС.

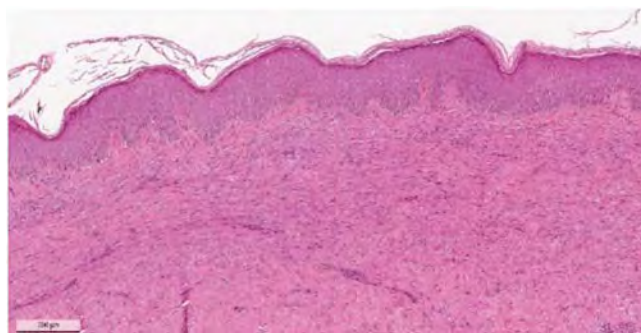


Рисунок 2. Гистологический препарат без патоморфологических признаков ЛС у пациентки с клинически выявленной бляшечной ЛС.

Более того, препарат был окрашен гематоксилином и эозином, а специальные методы окраски для дифференциальной диагностики не были применены лабораторией (рис. 2).

Сложности лечения ЛС

Задержка с началом лечения непосредственно связана с задержкой в диагностике и упущением активной стадии ЛС [4, 11].

Использование методов лечения с невысокой доказанной эффективностью и редкое назначение высокоэффективных подходов – одни из ключевых сложностей в лечении ЛС. На сегодняшний день клинические рекомендации по лечению ЛС основаны на минимальных доказательствах уровня мнения экспертов.

Наружные глюкокортикостероиды (ТГКС) выступают первой линией терапии и назначаются в 63,4 % случаев, несмотря на самый низкий уровень доказанной эффективности. Фототерапия использовалась только дерматологами, но не ревматологами, лишь с частотой 27,2 %, однако имеет многочисленные положительные результаты лечения при ЛС. Системный препарат с наибольшей эффективностью – это метотрексат, при этом в дерматологии количество его назначений составляет 4 % от общего числа [10, 11].

К используемым методам лечения, не показавшим свою эффективность, относятся пероральный кальцитриол, гамма-интерферон и фотодинамическая терапия. Методы лечения с недостаточной доказательной базой включают наружные средства, такие как ТГКС, внутриочаговое введение ГКС, имихимод; системные препараты, такие как D-пеницилламин, гидроксихлорохин и хлорохин, циклоспорин А, азатиоприн, фенитоин, колхицин, ретиноиды, бозентан, внутривенные иммуноглобулины, в частности таргетные средства, такие как абатацепт, инфликсимаб, ритуксимаб, иматиниб, иксимаб, а также отдельные направления физиотерапии и хирургии, такие как фотофорез, длинноимпульсный лазер 585 нм, низкоинтенсивное лазерное облучение кожи в красных и инфракрасных диапазонах спектра, широкая хирургическая резекция, ортопедическая хирургия и аплиграф [10, 36].

Системные препараты и фототерапия недостаточно эффективны. Так, при лечении метотрексатом с системными ГКС и в монотерапии у 59–67 % пациентов (28–32 из 48 случаев) происходило улучшение течения

ЛС в течение года с достижением 0 баллов по шкале mLoSSI как у взрослых, так и детей [37]. Однако у 30 % пациентов с ювенильной ЛС начальная терапия метотрексатом неэффективна. Прекратили прием метотрексата 24 % пациента в течение первого года из-за побочных эффектов [38, 39]. При этом общая частота рецидивов колеблется от 20,6 до 45,0 % через 16–20 месяцев после отмены метотрексата или его комбинации с системными ГКС. Частота рецидивов у взрослых с дебютом ЛС в детстве составляет около 59 %, а непрерывно активное течение – 30 % [5, 33, 40–42]. Данные ультразвуковой диагностики не подтверждают снижение активности в области очагов ЛС, даже на фоне высоких доз метотрексата [43].

УФ-фототерапия может быть неэффективной при формах ЛС в случае вовлечения подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц из-за воздействия UVA только на уровне дермы. Также эффект от UVA1-фототерапии зачастую нестойкий, в течение как минимум 6 месяцев после завершения UVA1-фототерапии у 46 % пациентов (17 из 37 взрослых и детей) возник рецидив, а в течение 2 и 3 лет – у 44,5 и 48,4 % пациентов соответственно [10, 44].

Возникают трудности при выборе подходящего режима терапии для каждого подтипа ЛС. Отсутствуют данные об оптимальных дозах, продолжительности и эффективности лечения для разных форм ЛС [2, 37]. Так, доза метотрексата отличалась в 3 раза, а системных ГКС – в 30 раз, продолжительность лечения метотрексатом – в 16 раз, а системных ГКС – в 100 раз, по результатам опроса 158 детских ревматологов (81 % членов CARRA). Лишь 14 % респондентов использовали дозировки согласно протоколу лечения [45]. Необходимы дополнительные исследования для оптимизации режима лечения [4].

Объем и сроки терапии также не определены. Понятие «окно возможностей» для лечения ЛС не установлено. Однако, согласно опросу, 50 % ревматологов сообщают, что оно приходится на первые 6 месяцев, в то же время в другом исследовании данные не подтвердились [37, 45]. Дерматологи зачастую ведут любые формы ЛС, включая глубокие, наружно, что не соответствует клиническим рекомендациям [11]. При этом около 30 % пациентов имеют неадекватный ответ на начальный курс системной терапии [4]. Также образцы биопсии кожи могут быть полезны при обнаружении инфильтрации эозинофилов и базальной пигментации, что указывает на необходимость агрессивного лечения, но, как правило, данные признаки не принимаются во внимание дерматологами [46].

Возникают сложности достижения ремиссии при наличии отягощающих факторов. К отягощающим факторам, приводящим к достижению неполной ремиссии, относятся средний и старший возраст и, мужской пол и высокая степень тяжести на основе критериев mLoSSI. Пациенты с линейным ЛС и началом в детском возрасте гораздо лучше реагировали на лечение в течение года по сравнению с пациентами с генерализованной ЛС и дебютом во взрослом возрасте [37].

Наблюдается зависимость подхода к лечению от специализации врача. Дерматологи назначают топические кортикостероиды в 40,7 %, другие наружные средства – в 25,1 % и фототерапию – в 16,3 % случаев даже пациентам с линейной и генерализованной ЛС. Напротив, ревматологи отдавали предпочтение метотрексату в 34,1 %, системным кортикостероидам – в 30,6 %, антибиотикам и противомаларийным препаратам – в 4,1 % случаев [47, 48].

При наблюдении у дерматолога 68,2 % пациентов с линейной ЛС получали топические ГКС в качестве основного лечения и только 4,0 % – метотрексат, тогда как в 38,8–95,0 % случаев ревматологи назначали метотрексат при той же форме ЛС и только 8,0 % – ТГКС. Дерматологи редко назначали системные иммунодепрессанты детям, в то время как ревматологи назначали системные иммунодепрессанты больше детям, чем взрослым [11, 45].

Такая щадящая тактика лечения в дерматологии в отношении глубоких форм ЛС неоправдана и приводит к развитию необратимых анатомических дефектов [2].

Отсутствуют таргетные препараты при ЛС с доказанной эффективностью, что сужает спектр используемых подходов терапии ЛС. Следующие таргетные препараты – иматиниб, дупилумаб, ритуксимаб, а также белимумаб (ингибитор фактора активации В-клеток), риоцигуат (активатор растворимой гуанилатциклазы), дабигатран (селективный ингибитор тромбина), фактор свертывания крови XIII, фрезолумаб (ингибитор трансформирующего фактора роста бета) и ингибиторы тирозинкиназы, такие как тофацитиниб и барицитиниб, – находятся на доклинической и клинической стадиях исследования и на настоящий момент еще не рекомендованы к использованию в отношении ЛС [49, 50]. Получены положительные результаты некоторых исследований, однако их дизайн вызывает опасения из-за небольшой выборки (от 2 до 18 пациентов), открытого типа и отсутствия рандомизации [50, 51].

Доказательства высокого уровня в пользу эффективности и безопасности терапии при ЛС также отсутствуют. Качество исследований эффективности и безопасности препаратов для лечения ЛС низкое, так как большинство этих исследований открытые, нерандомизированные, включают небольшое количество участников, а их результаты находятся в широких доверительных интервалах [2, 5, 51]. Прямое сравнение исследований затруднено в связи с тем, что их данные сильно различаются в возрасте пациентов, способе введения препарата, продолжительности наблюдения и результатах [37].

Возникают трудности коррекции осложнений ЛС. Липофилинг аутологичного жира – метод коррекции атрофии мягких тканей, фиброза кожи и пигментации, развивающихся при ЛС. Однако эффект после проведения липофилинга нестойкий из-за низкой задержки жира в тканях. Причины этого связаны с местной воспалительной средой, отсутствием локального кровоснабжения, вызванного сосудистыми травмами, повышенным апоптозом адипоцитов и локализацией

дефекта. Так, удерживание трансплантата в области лба наблюдалась в более 50 % случаев в течение года, менее 25 % – в подбородке, удовлетворительные результаты – в подглазничной области и минимальные значения – при коррекции носа [52, 53].

На настоящий момент предложены новые методы липофилинга с восполнением дефицита стволовых клеток из жировой ткани и улучшением удержания жира в очагах ЛС, однако их эффективность и применение требуют дальнейшего изучения [53].

Причины сложностей диагностики и лечения

Основной причиной сложностей диагностики и лечения является невысокая распространенность. Вследствие этого возникают следующие трудности: недостаточное количество накопленных данных о ЛС, ограничения в проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований, отсутствие междисциплинарного подхода при составлении руководств, невозможность использования межцентрового сотрудничества и низкая осведомленность о новых особенностях клинической картины ЛС среди врачей-дерматологов [10, 11, 20].

Заключение

Несмотря на множество клинических рекомендаций мировых сообществ, изучающих локализованную склеродермию, до сих пор отсутствует консенсус в отношении системы классификации, методов диагностики и лечения. По этой причине возникают трудности в постановке диагноза, выборе оптимальных подходов, которые требуют дальнейшего изучения и поиска путей их решения.

Список литературы / References

- Feit N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64 (2): 217–28. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
- Albuquerque JV, Adriola BN, Vasconcellos MR, Civile VT, Lyddiatt A, Trevisani VF. Interventions for morphea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 16; 7 (7): CD005027. DOI: 10.1002/14651858.
- Basil J, Zitelli MD, Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis. 7th ed. Elsevier Science, 2017. P. 1032: 257–258.
- Li SC, Zheng RJ. Overview of Juvenile localized scleroderma and its management. *World J Pediatr*. 2020 Feb; 16 (1): 5–18. DOI: 10.1007/s12519-019-00320-9.
- Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 90 (1): 62–73. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
- Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В., Голубев Н. А. и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи. 2016–2017. Москва: 2018. 217 с.
- Polikarpov A. V., Aleksandrova G. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V., Golubev N. A. et al. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases. 2016–2017. Moscow: 2018. 217 p.
- Lis-Świąty A, Skrzypek-Salamon A, Ranoz-Janicka I, Brzezińska-Wcisło L. Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood-versus childhood-onset disease differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct; 31 (10): 1595–1603. DOI: 10.1111/jdv.14197
- Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec; 67 (6): 1157–62. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.04.003
- Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России. Локализованная склеродермия. Клинические рекомендации РФ. 2020.
- Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Association of Rheumatologists of Russia. Localized scleroderma. Clinical recommendations. 2020.
- Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep; 31 (9): 1401–1424. DOI: 10.1111/jdv.14458.
- Johnson W, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort II: patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov; 67 (5): 881–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.011.
- Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug; 65 (4): 757–781. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug; 64 (8): 1175–85. DOI: 10.1002/acr.21687.
- Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018 Jul-Aug; 36 (4): 475–486. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
- Kaushik A, Mahajan R, De D, Handa S. Paediatric morphea: a holistic review. Part 2: Diagnosis, measures of disease activity, management and natural history. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Aug; 45 (6): 679–684. DOI: 10.1111/ced.14236.
- Foti R, De Pasquale R, Dal Bosco Y, Visalli E, Amato G, Gangemi P, et al. Clinical and Histopathological Features of Scleroderma-like Disorders: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 20; 57 (11): 1275. DOI: 10.3390/medicina57111275.
- Aounallah A, Lahouel I, Mokni S, Ksiai M, Hayouni M, Belajouza C, et al. Atypical generalized morphea-like scleroderma occurring in a patient exposed to organic solvents and having chronic hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018; 84 (2): 221–224. DOI: 10.4103/ijdvl.ijdv.248_17.
- Ganesan L, Parmar H, Das JK, Gangopadhyay A. Extragenital Lichen Sclerosus et Atrophicus. *Indian J Dermatol*. 2015 Jul-Aug; 60 (4): 420. DOI: 10.4103/0019-5154.160516.
- Ross NA, Lee JB, Keller MS. Atrophoderma-like guttate morphea. *Cutis*. 2018 Aug; 102 (2): E7–E10.
- Kunzler E, Florez-Pollack S, Teske N, O'Brien J, Prasad S, Jacobe H. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun; 80 (6): 1664–1670.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.050
- Vanhaecke A, De Schepper S, Paolino S, Heeman L, Callens H, Gutermuth J, et al. Coexistence of systemic and localized scleroderma: A systematic literature review and observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1; 59 (10): 2725–2733. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa297.
- Malewska-Woźniak A, Jałowska M, Lodyga M, Osmola-Markowska A, Adamski Z. Serological Evidence of *Borrelia burgdorferi* in Patients with Morphea from West-Central Poland: An Original Paper and Review of Literature. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021 Sep; 21 (9): 653–658. DOI: 10.1089/vbz.2020.2752.
- Tolki L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Puolakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with *Borrelia burgdorferi* Infections and Chlamydia-related Bacteria. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 13; 98 (3): 355–360. DOI: 10.2340/00015555-2831.
- Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol*. 2008 Dec; 35 (12): 2439–44. DOI: 10.3899/jrheum.080098.
- Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016 May; 15 (5): 417–26. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec; 53 (3): 306–336. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- Snarskaya ES, Vasileva KD. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers. *Int J Dermatol*. 2022 Jun; 61 (6): 667–674. DOI: 10.1111/ijd.15811.
- Ranoz-Janicka I, Lis-Świąty A, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. An extended high-frequency ultrasound protocol for assessing and quantifying of inflammation and fibrosis in localized scleroderma. *Skin Res Technol*. 2019 May; 25 (3): 359–366. DOI: 10.1111/jdv.14197.
- Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology*. 2011 Sep; 260 (3): 817–24. DOI: 10.1148/radiol.11102136.
- Number of examinations with magnetic resonance imaging (MRI) in selected countries as of 2019. Statista URL: <https://www.statista.com/statistics/271470/mri-scanner-number-of-examinations-in-selected-countries/>
- Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr; 153 (2): 208–215. DOI: 10.23736/s0392-0488.18.05922-9.
- Aberer E, Leinweber B, Aberer W. Erythema migrans mimicking early morphea. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Nov; 18 (11): 1325–1327. DOI: 10.1111/ddg.14320.
- Rahbari H. Histochemical differentiation of localized morphea-scleroderma and lichen sclerosis et atrophicus. *J Cutan Pathol*. 1989 Dec; 16 (6): 342–7. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1989.tb00583.x.
- Chiu YE, Abban CY, Konicke K, Segura A, Sokumbi O. Histopathologic Spectrum of Morphea. *Am J Dermatopathol*. 2021 Jan 1; 43 (1): 1–8. DOI: 10.1097/dad.0000000000001662.
- Fistolar SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Feb; 14 (1): 27–47. DOI: 10.1007/s40257-012-0006-4.
- Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Apr; 62 (2): 273–291. DOI: 10.1007/s12016-020-08831-4.
- O'Brien JC, Nymeyer H, Green A, Jacobe HT. Changes in Disease Activity and Damage Over Time in Patients with Morphea. *JAMA Dermatol*. 2020 May 1; 156 (5): 513–520. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0034.
- Li SC. Treatment of juvenile localized scleroderma: current recommendations, response factors, and potential alternative treatments. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Sep 1; 34 (5): 245–254. DOI: 10.1097/bor.0000000000000886.
- Mertens JS, van den Reek JM, Kievit W, van de Kerkhof PC, Thurlings RM, Radstake TR, et al. Drug Survival and Predictors of Drug Survival for Methotrexate Treatment in a Retrospective Cohort of Adult Patients with Localized Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2016 Nov 2; 96 (7): 943–947. DOI: 10.2340/00015555-2411.

40. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul; 63 (7): 1998–2006. DOI: 10.1002/art.30264.
41. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JL. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol*. 2006 Nov; 155 (5): 1013–20. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x.
42. Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E. Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol*. 2012 Feb; 166 (2): 443–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10535.x.
43. Vera-Kellet C, Meza-Romero R, Moll-Manzur C, Ramírez-Cornejo C, Wortsman X. Low effectiveness of methotrexate in the management of localised scleroderma (morphoea) based on an ultrasound activity score. *Eur J Dermatol*. 2021 Dec 1; 31 (6): 813–821. DOI: 10.1684/fej.2021.4189.
44. Vasquez R, Jabbar A, Khan F, Buehler D, Ahn C, Jacob H. Recurrence of morphoea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar; 70 (3): 481–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.018.
45. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: Results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010 Jan; 37 (1): 175–81. DOI: 10.3899/jrheum.090708.
46. Kim J, Chung KB, Lee YI, Kim J, Lee JH. Clinical characteristics and histopathologic changes of morphoea: A single-center, retrospective study of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul; 85 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.11.006.
47. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения Лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 5. С. 57–59.
- Dvornikov A. S., Kruglova L. S., Skripkin Y. K., Bogush P. G. Experience of using Longidase using photophoresis in patients with limited scleroderma. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2007. No. 5. P. 57–59.
48. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва. ГЭОТАР. 2016. 304 с.
- Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhina N. B., Turbovska S. N. Physiotherapy in Dermatology. Moscow. GEOTAR. 2016. 304 p.
49. Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec; 9 (4): 1101–1145. DOI: 10.1002/iid3.475.
50. Foeldvari I. Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma. *Paediatr Drugs*. 2019 Dec; 21 (6): 461–467. DOI: 10.1007/s40272-019-00363-5.
51. Ulc E, Rudnicka L, Waśkiel-Burnat A, Warszawik-Hendzel O, Niemczyk A, Olszewska M. Therapeutic and Reconstructive Management Options in Scleroderma (Morphea) en Coup de Sabre in Children and Adults. A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 29; 10 (19): 4517. DOI: 10.3390/jcm10194517.
52. Wang HC, Dong R, Long X, Wang X. Aesthetic and therapeutic outcome of fat grafting for localized Scleroderma treatment: From basic study to clinical application. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Sep; 20 (9): 2723–2728. DOI: 10.1111/jocd.13941.
53. Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg*. 2008 Dec; 34 (12): 1659–65. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34343.x.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹; врач-дерматовенеролог, с.н.с. отделения внутренних болезней². E-mail: e.a.shatkhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Любимец Анастасия Андреевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: lub-anastasia-96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2939-1888

Переверзина Наталья Олеговна, к.м.н., зав. отделением дерматологии и лечебной косметологии³, врач-дерматовенеролог⁴. ORCID: 0000-0003-1563-9475

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова», Москва
³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии, Москва
⁴«СМ-Клиника» на ул. Ярославская – ООО «Клиника Три Поколения», Москва

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна.
E-mail: e.a.shatkhina@gmail.com

About authors

Shatkhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor of Dermatovenereology and Cosmetology Chair¹; dermatovenereologist, senior researcher of Internal Medicine Dept². E-mail: e.a.shatkhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Lubivets Anastasiya A., resident of Dermatovenereology and Cosmetology Chair¹, E-mail: lub-anastasia-96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2939-1888

Pereverzina Natalia O., PhD Med, head of Dept of Dermatology and Medical Cosmetology³, dermatovenereologist⁴. ORCID: 0000-0003-1563-9475

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Center the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Scientific Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

⁴SM-Clinic on Yaroslavskaya st.–Three Generations' Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Shatkhina Evgeniya A. E-mail: e.a.shatkhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е.А., Любимец А.А., Переверзина Н.О. Локализованная склеродермия: сложности классификации, диагностики, лечения. *Медицинский алфавит*. 2023; (24): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-10-16>

For citation: Shatkhina E. A., Lubivets A. A., Pereverzina N. O. Scleroderma: Difficulties in classification, diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2023; (24): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-10-16>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-16-19

Вопросы подологии: оптимизация терапии онихомикоза

Р. Ю. Майоров, С. И. Суркичин

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами, проявляющееся в виде изменения цвета, конфигурации ногтевой пластины, а также воспалительными процессами в прилежащих к ногтю мягких тканях. Классическая терапия в виде системных антимикотиков подходит не всем (например, пожилым пациентам с тяжелыми нарушениями печени, сопутствующими хроническими заболеваниями), итраконазол и тербинафин не сочетаются с большим количеством препаратов. Поэтому становится крайне актуально использование вспомогательных немедикаментозных методов лечения. В данной статье рассмотрен метод подологической обработки ногтевых пластин, доказаны его эффективность и безопасность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подология, микоз, онихомикоз, грибок ногтей, шипцы, подологическая обработка, фреза, механическая обработка ногтевой пластины, сертаконазол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.