

Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога

Потапова А.С., Егорова О.Н., Алексеева О.Г., Волков А.В., Кудинский Д.М.

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

В статье обсуждаются трудности диагностики и терапии склеродермы-панникулита (С-Пн), одного из вариантов септального Пн. Рассматривается целесообразность использования УЗИ, магнитно-резонансной томографии мягких тканей и гистологического исследования уплотнений с целью своевременного выявления Пн. Представлено клиническое наблюдение сочетания С-Пн и антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: панникулит; склеродерма-панникулит; антифосфолипидный синдром; диагностика; лечение.

Контакты: Алена Сергеевна Потапова; dr.aspotapova@gmail.com

Для ссылки: Потапова АС, Егорова ОН, Алексеева ОГ и др. Склеродерма-панникулит: взгляд ревматолога. Современная ревматология. 2021;15(2):77–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-77-82

Scleroderma-panniculitis: view of the rheumatologist

Potapova A.S., Egorova O.N., Alekseeva O.G., Volkov A.V., Kudinsky D.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Difficulties in diagnosis and therapy of scleroderma-panniculitis (S-PN), one of the variants of the septal PN, are discussed. Feasibility of ultrasonography, magnetic resonance imaging of soft tissues and histological examination of the lesions in order to set the diagnosis of PN in time is considered. The clinical case of S-PN combined with antiphospholipid syndrome is presented.

Keywords: panniculitis; scleroderma-panniculitis; antiphospholipid syndrome; diagnostics; treatment.

Contact: Alena Sergeevna Potapova; dr.aspotapova@gmail.com

For reference: Potapova AS, Egorova ON, Alekseeva OG, et al. Scleroderma-panniculitis: view of the rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):77–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-77-82

Панникулиты (Пн) – группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1]. Пн представляют собой одну из наиболее сложных диагностических задач для ревматологов, дерматологов и врачей других специальностей.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн отсутствует. Определенная роль отводится инфекционным факторам (вирусам, бактериям), травмам, приему лекарственных препаратов, иммуновоспалительным и аутовоспалительным заболеваниям [2–5].

В настоящее время общепринятая классификация Пн не разработана. Однако некоторые авторы предлагают верифицировать Пн на основании этиологии и гистоморфологической картины. В зависимости от преобладания воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септы) или жировых дольках Пн подразделяют на септальный (СПн) и лобулярный (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с/без признаков васкулита, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. таблицу) [2–4].

Клиническая картина Пн характеризуется уплотнениями, имеющими различную окраску (от телесной до багрово-синюшной) и интенсивность боли при пальпации, которые преимущественно локализируются на нижних и реже – на верхних конечностях, туловище и лице.

Успех диагностики Пн зависит от тщательно собранного анамнеза, а также от адекватной оценки клинических проявлений, лабораторно-инструментальных показателей и выявления типичных морфологических признаков. Изменения острофазовых показателей воспаления носят неспецифический характер, как правило, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса, а не нозологическую принадлежность [1]. Большое значение для установления диагноза имеет гистологическое исследование, которое, по сути, является «золотым стандартом» диагностики Пн [3, 6].

В дебюте заболевания при отсутствии изменений показателей крови и в виду сложности проведения морфологического исследования применение УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей позволяет определить структуру ткани, глубину и площадь поражения, что также имеет значение для выбора тактики терапии. Однако в настоящее время унифицированная оценка результатов УЗИ и МРТ при Пн отсутствует.

Представляет интерес нозологическое разнообразие вариантов СПн (см. таблицу), так как типичный симптом «цветения синяка», регресс уплотнения (-ий) без образования язв и рубцов вызывают большие трудности у врача любой специальности. *Склеродерма-Пн (С-Пн)* – редкий вариант СПн, который также относится к локализованной форме склеродермии (СД), а именно к подтипу глубокой СД,

или Morphea profunda [7]. Сообщается, что ежегодная заболеваемость С-Пн составляет 2,7 на 100 тыс., болеют преимущественно женщины [8]. R. Lafyatis и V. Farina [9] предполагают, что у женщин определенную роль в развитии С-Пн может играть микроиммунизация-персистенция эмбриональных клеток после беременности.

В возникновении С-Пн участвуют разные триггеры: аутоиммунитет, генетическая предрасположенность (аллели HLA класса I и II) и факторы внешней среды (инфекции, травмы, токсины, наркотики и радиация), которые, вероятно, вызывают воспаление кожи и ПЖК с последующим ускоренным процессом выработки коллагена. Возникающий вторичный фиброз обусловлен проникновением мононуклеарных клеток в дерму и, как следствие, поражением кровеносных сосудов (особенно субэпидермальных). В присутствии эпидермального фактора роста и интерлейкина (ИЛ) 4 большое значение в регуляции профиброзных аспектов врожденной иммунной активации играет трансформирующий фактор роста β (TGF β); ИЛ4, продуцируемый CD4+ Th2-лимфоцитами, регулирует выработку TGF β [10–11], что влечет за собой поражение кожи, ПЖК с распространением на фасции, мышцы и кости. При свободнорадикальном окислении нейтрофилов у пациентов с глубокой СД выявляется дисфункция Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD11b+ одновременно с увеличением числа Т-лимфоцитов CD8+, CD16+, а также маркеров активации CD19+, CD25+, CD95+ и HLA-DR+ клеток [9, 12]. Ряд исследователей отмечает повышенную регуляцию молекул межклеточной адгезии 1-го типа и молекул адгезии сосудистых клеток в ответ на такие цитокины, как интерферон γ , ИЛ1 и фактор некроза опухоли α . Несмотря на полученные данные, роль аутоантител в развитии глубокой СД требует дальнейшего уточнения.

Примерно у 20% пациентов могут развиваться артрит, увеит и судороги.

Анализ данных литературы свидетельствует о практическом и научном интересе к проблеме СПн, что послужило основанием для описания нашего клинического наблюдения.

Больная И., 35 лет, черкешенка, в октябре 2020 г. поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на распространенные зудящие багровые уплотнения на верхних конечностях, в области ягодиц, бедер и поясницы. Из анамнеза известно, что с 10-летнего возраста наблюдалась у гематолога по поводу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. На фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе до 40 мг/сут на протяжении 1995–1996 гг. уровень тромбоцитов нормализовался, и в 1996 г. лечение было отменено. В 1997 г. — рецидив тромбоцитопении ($95 \cdot 10^9/\text{л}$), в связи с чем была проведена спленэктомия с последующим развитием ремиссии заболевания. Находится на учете у гематолога. В течение последних 6 лет у пациентки отмечено четыре неблагоприятных исхода беременно-

сти, из которых три закончились выкидышем на ранних сроках гестации (до 10-й недели) и один — медикаментозным абортom по медицинским показаниям. В июле 2019 г. отметила возникновение без каких-либо причин умеренно болезненного светлого-розового уплотнения в области правого плеча. К врачу не обращалась, не лечилась. К осени того же года уплотнение распространилось на верхние и нижние конечности, поясничную и ягодичную области. Дерматолог по месту жительства диагностировал дерматит и рекомендовал прием аскорутин по 1 таблетке 2 раза в день. Лечение эффекта не дало. В декабре 2019 г. остро возникли повышение температуры тела до $38,3^\circ\text{C}$, сухой кашель, миалгии. При обследовании: Hb — 118 г/л (норма $120\text{--}140 \text{ г/л}$), тр. — $110 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$), л. — $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — 19 мм/ч (норма $2\text{--}15 \text{ мм/ч}$), СРБ — 10 мг/л (норма $0\text{--}5 \text{ мг/л}$). Заподозрен диагноз левосторонней нижнедолевой пневмонии, который подтвердился при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 725 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) с положительным эффектом. После купирования пневмонии пациентка отметила усиление интенсивности окраски уплотнений. Проводилась локальная терапия радевитом, однако без эффекта. Уровень тромбоцитов не контролировала. В марте 2020 г. — появление новых уплотнений на коже предплечий.

В апреле 2020 г. консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При физикальном осмотре определялись множественные болезненные (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ — 25 мм), багрово-коричневые (стадия II) уплотнения распространенного характера на верхних и нижних конечностях, в ягодичной и поясничной областях. Симптом «блюдца» положительный. При обследовании выявлены изменения следующих показателей: Hb — 118 г/л (норма $120\text{--}140 \text{ г/л}$), тр. — $90 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — 16 мм/ч (норма $2\text{--}15 \text{ мм/ч}$), антинуклеарный фактор (АНФ) Hep2 — $1/640 \text{ sp}$ (норма $<1/160$), антитела к кардиолипину (аКЛ) IgM — $7,3 \text{ MPL}$ (норма $0,0\text{--}7,0 \text{ MPL}$), волчаночный антикоагулянт (ВА) — $1,24$ (норма $0,79\text{--}1,20$), другие иммунологические показатели были в пределах нормы.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи и ПЖК максимально болезненного уплотнения в области верхней трети левого бедра определялся множественный продуктив-

Клинико-морфологическая классификация Пн [2–4] Clinico morphological classification of PN [2–4]

Вид Пн	Пн без васкулита	Пн с васкулитом
СПн	Узловатая эритема, С-Пн, липоидный некробиоз, эозинофильный фасциит, синдром эозинофилии-миалгии	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит при болезни Бехчета, узелковый полиартериит, кожный узелковый полиартериит
ЛПн	Идиопатический ЛПн, цитофагический гистиоцитарный Пн, липодерматосклероз, физический Пн (холодовой), инфекционный, травматический и др.), неонатальный Пн, постстероидный Пн, Пн, связанный с системным заболеванием (панкреатический, люпус-Пн, Пн при дерматомиозите, подагрический Пн, Пн при псориатическом артрите, Пн при системной СД, подкожный саркоид), кальцифилаксия, Пн-подобная Т-клеточная лимфома, инфекционный Пн, α -анти-трипсиновый Пн	Узелковый васкулит, индуративная эритема Базена, лепрозный Пн, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный ЛПн, ассоциированный с ревматоидным артритом



Рис. 1. Пациентка И., 35 лет. С-Пн: а, б – гиперемичные (стадия II) диффузные уплотнения на передней поверхности правого и левого плеча; в – диффузные уплотнения на задней поверхности бедер и в ягодичной области с симптомом «блюдца» (стрелки); г – гиперемичные (стадия II) диффузные уплотнения на передней поверхности бедер
Fig. 1. Patient I., 35 years. S-PN: a, b – hyperemic (stage II) diffuse indurated lesions on the front surface of the right and left shoulders; c – diffuse indurated lesions on the back surface of thighs and gluteal region with skin retraction symptom (arrows); d – hyperemic (stage II) diffuse indurated lesions on the front thighs surface

но-деструктивный васкулит клетчатки с развитием смешанного септально-лобулярного Пн. Полученные результаты позволили предположить диагноз С-Пн и рекомендовать прием гидроксихлорохина (ГКХ) 200 мг/сут в течение 2 нед с дальнейшим увеличением дозы до 400 мг/сут, а также дипиридамола 25 мг 2 раза в сутки. На фоне терапии интенсивность окраски уплотнений уменьшилась, новые очаги не появлялись. Однако через 5 нед после начала приема ГКХ возникли зуд и гиперемия кожи отдельных участков лица и кистей, покраснение глаз. В октябре 2020 г. консультирована офтальмологом, выявлен разрыв сетчатки левого глаза, рекомендована отмена ГКХ. Тогда же в связи с прогрессированием С-Пн и необходимостью коррекции терапии пациентка была госпитализирована НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре: рост – 167 см, масса тела – 57 кг, индекс массы тела – 20,44 кг/м². На коже верхних и нижних конечностей, ягодичной области имелись множественные симметричные диффузные распространенные умеренно болезненные (30–60 мм по ВАШ) багровые (стадия II) уплотнения. В области уплотнений кожа и ПЖК в складку не собирались, сим-

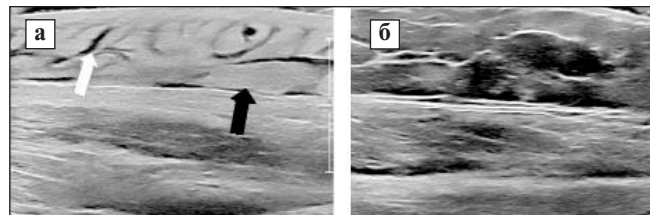


Рис. 2. УЗИ мягких тканей: а – диффузное повышение эхогенности ПЖК (черная стрелка) с ее истончением по сравнению с контралатеральной стороной, утолщенные анэхогенные перегородки – септы (белая стрелка) между жировыми дольками; б – контралатеральная сторона (норма, В-режим)

Fig. 2. Ultrasound of soft tissues: a – diffuse increase in the echogenicity of the subcutaneous fat (black arrow) with its thinning compared with the contralateral side, thickened anechogenic partitions – septa (white arrow) – between fat slices; b – contralateral side (normal fat, B-mode)

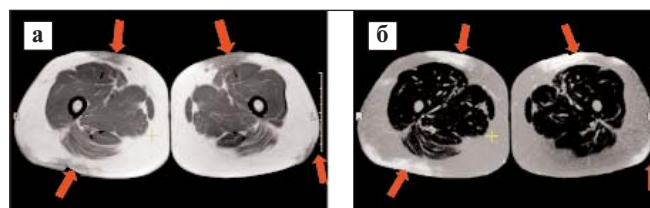


Рис. 3. МРТ мягких тканей бедер: а – в режиме T1 определяются гипоинтенсивность (стрелки), разрежение септальной структуры ПЖК; б – в режиме STIR T2 видны зоны отека в виде неомогенного усиления интенсивности МР-сигнала (стрелки)

Fig. 3. MRI of the thigh soft tissues: a – in T1-mode, the hypointensity (arrows) is detected, exhaustion of subcutaneous fat septal structure; b – In STIR T2-mode, inhomogeneous increase in the intensity of the MR-signal is detected – areas of edema (arrows)

птом «блюдца» положительный (рис. 1, а–г). Площадь поражения – 14 ладоней. Движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный. Лабораторные показатели крови: тр. (по Фолио) – 57,0·10⁹/л (норма 180–320·10⁹/л), СОЭ – 16 мм/ч (норма 2–15 мм/ч), лактатдегидрогеназа – 253 ед/л (норма 135–225 ед/л), АНФ (Her2) – 1/640sp (норма <1/160), ВА – 1,34 (норма 0,79–1,20), остальные показатели в пределах референсных значений. Маркеры гепатита (HBS Ag, anti-HCV), сифилиса, вируса иммунодефицита человека не обнаружены. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Проба Манту – 2 мм. При инструментальном обследовании (электрокардиограмма, эхокардиограмма, КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости) патологии не обнаружено. При УЗИ мягких тканей верхних и нижних конечностей, ягодичной области определялись участки диффузного повышения эхогенности ПЖК с ее истончением по сравнению с неизменными зонами, с утолщенными анэхогенными перегородками (септами) между жировыми дольками, плохо сжимаемыми при компрессии датчиком, без признаков усиления васкуляризации в режиме энергетического допл-

леровского картирования (рис. 2, а, б). При МРТ мягких тканей бедер в режиме STIR (режим подавления жировой ткани) в структуре ПЖК выявлены множественные выраженные зоны инфильтрации, а также участки и зоны отека в виде негомогенного усиления интенсивности МР-сигнала в режиме STIR T2 и соответствующей гипоинтенсивности в режиме T1, характеризовавшиеся разрежением септальной структуры ПЖК, сепарацией и уменьшением объема жировых долек (рис. 3, а, б). Изменения лоцировались по вентральной и дорзальной поверхностям обоих бедер на всем протяжении видимости, начиная с уровня больших ягодичных мышц, и были наиболее выраженными в проксимальной трети левого бедра. Полученные данные подтвердили глубокие отеочно-инфильтративные и фиброзные изменения ПЖК бедер. Анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей позволил исключить системную красную волчанку, системную СД, идиопатический ЛПн и другие варианты Пн. Диагностирован СПн: генерализованная С-Пн II стадии и антифосфолипидный синдром – АФС (три последовательных случая спонтанных абортов до 10 нед гестации, дважды позитивный результат на ВА).

С учетом характера течения и распространенной формой С-Пн назначены микофенолата мофетил (ММФ) 250 мг/сут и аписабан 5 мг/сут, локальная терапия на область уплотнений (50% диметилсульфоксид с бетаметазоном 40 мг 2 раза в день). Через 3 нед состояние пациентки значительно улучшилось: уменьшилась площадь поражения (до 10 ладоней), плотность и интенсивность окраски узлов. Больная выписана на наблюдение ревматолога по месту жительства, рекомендовано продолжить прием ММФ 250 мг/сут, аписабана 5 мг/сут и локальную терапию.

Обсуждение. Поражение ПЖК – практически универсальное проявление Пн. При дифференциальной диагностике учитываются клинические особенности каждого его вида и характерные проявления нозологических вариантов, которые служат обоснованием для выбора лабораторных и инструментальных методов обследования и терапевтических подходов. Представленный клинический случай демонстрирует развитие С-Пн у черкешенки 34 лет. Ряд авторов отмечает, что во взрослом возрасте эта патология чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 2–4:1), с пиком в 5-м десятилетии жизни, тогда как средний возраст начала болезни у детей составляет 6,4–8,7 года [13–15]. Данные об этнических особенностях заболевания неоднозначны. Некоторые исследователи отмечают, что С-Пн более распространен среди европейцев [13, 16]. L.S. Peterson и соавт. [8] обнаружили высокую частоту С-Пн у жителей штата Миннесота, большинство из которых (88%) были представителями европеоидной расы, что подтверждает и наше наблюдение.

Особенностью описываемого случая является сочетание С-Пн с АФС. В литературе имеются единичные сообщения об ассоциации этих двух заболеваний, при этом мнение исследователей о влиянии антифосфолипидных антител на течение Пн неоднозначно. Так, A. Lis-Swiety и соавт. [17], обследовав 45 пациентов с различными формами глубокой СД на наличие антифосфолипидных антител IgG/IgM, аКЛ и ВА, у 15 из них выявили иммунологические нарушения, а у 2 – вторичный АФС. Авторы считают, что иммунологические маркеры АФС не оказывали влияния на

течение глубокой СД. Противоположной точки зрения на роль АФС при СПн придерживаются R.D. Hunt и соавт. [18], которые описали развитие у 60-летнего мужчины единичных болезненных эритематозных уплотнений на нижних конечностях в сочетании с артралгиями, повышенными уровнями аКЛ (IgG и IgM), антител к β-гликопротеину (IgM и IgG), ВА и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени. Пациент получал 81 мг аспирина ежедневно, на фоне такой терапии отмечено уменьшение интенсивности боли и плотности узлов. Биопсия одного из уплотнений обнаружила типичные признаки СПн и ЛПн с нейтрофилами, гистиоцитами, многочисленными эозинофилами, очагами фиброза и жирового некроза, но без васкулита. Тогда как АФС с поражением кожи и ПЖК характеризуется лимфоцитарным васкулитом и сосудистыми тромбами без признаков Пн [19]. Таким образом, несмотря на отсутствие подтверждения АФС по данным гистологического исследования, течение Пн на фоне положительных антифосфолипидных антител было тяжелым. Гистологическая картина биоптатов уплотнений, взятых у нашей пациентки, характеризовалась множественным продуктивно-деструктивным васкулитом клетчатки с признаками как СПн, так и ЛПн. Сходный случай появления болезненных уплотнений на бедре в сочетании с положительным ВА и повышенным содержанием в сыворотке крови антител IgG к аКЛ (126 GPL-Ед/мл; норма <22 GPL-Ед/мл) описан J. Jimenez-Mazueros и соавт. [20]. Терапия преднизолоном оказала положительное действие на клиническую симптоматику Пн и уровень аКЛ, который снизился до 66 GPL-Ед/мл. Таким образом, патофизиологическая связь между антифосфолипидными антителами и Пн остается неясной, но кожные проявления Пн у этих пациентов реагировали на лечение АФС. Необходимы дополнительные исследования для определения связи между Пн и АФС.

Клиническую картину С-Пн часто ассоциируют с другими подтипами локализованной СД – ограниченной бляшечной (Morphea profunda), линейной СД в области туловища, конечностей, головы (по типу «удар саблей»), лица (прогрессирующая гемиатрофия лица Парри–Ромберга), пансклеротической и смешанной СД (сочетание двух или более подтипов) [21]. Ограниченная и генерализованная СД часто дебютирует у взрослых, что мы наблюдали у нашей пациентки, в то время как линейная – в детском возрасте [22–23]. Наиболее значимыми внекожными проявлениями СД являются артралгии, артрит, контрактуры суставов, миозит, фасциит, снижение функции и атрофия мышц, а также неврологические, офтальмологические и стоматологические симптомы [24–25]. Вероятно, поражение глаз, выявленное у нашей пациентки, можно рассматривать в рамках С-Пн.

Многообразие клинической симптоматики [1–3], правильное проведение биопсии уплотнения, а также изменение клеточного состава воспалительного инфильтрата в течение болезни [6] создают предпосылки для комплексного инструментального обследования пациентов с Пн. Одними из перспективных методов первичной инструментальной диагностики, по нашему мнению, являются УЗИ и МРТ мягких тканей. В зарубежной литературе использование этих методов для выявления Пн описано в единичных исследованиях [26–29]. J. Romani и соавт. [28] проанализировали данные гистологической картины и УЗИ уплотнений у 64 пациентов с Пн. Чувствительность и специфичность

УЗИ для диагностики ЛПн составили 85,2 и 88,6% соответственно, положительное отношение правдоподобия – 7,45, а отрицательное отношение правдоподобия – 0,16. Другими исследователями представлены случаи люпус-Пн лица, Пн при дерматомиозите и подагре, которые были верифицированы с помощью УЗИ и МРТ мягких тканей [26–27, 29].

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится главным образом с учетом терапии основного заболевания. Большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии при системных воспалительных заболеваниях, эффективны и при многих вариантах Пн [30]. При С-Пн используется локальная терапия активными ГК [31], кальцитриолом [32] и другими средствами. Широко назначают

также системное лечение ГК, метотрексатом [33], ММФ [34], ГКХ [35], циклоспорином [36] и генно-инженерными биологическими препаратами [37–38], фототерапию [31].

Постепенно накапливаются клинические наблюдения, свидетельствующие о сложности лабораторно-инструментального обследования и выбора тактики лечения при различных вариантах ЛПн.

Таким образом, С-Пн является редким и трудным для диагностики заболеванием. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, дерматологов и других специалистов с целью совершенствования методов выявления и лечения редких вариантов Пн.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Egorova ON, Belov BS. Panniculitis в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of a dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78–83. (In Russ.)].
- Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):261–72. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004. Epub 2016 Dec 27.
- Caputo V, Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):194–207. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X. Epub 2017 Dec 15.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163–83; quiz 184–6. doi: 10.1067/mjd.2001.114736.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325–61; quiz 362–4. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
- Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Белов БС и др. Идиопатический лобулярный панникулит: клинико-морфологические корреляции. *Архив патологии*. 2019;81(3):37–44. [Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Belov BS, et al. Idiopathic lobular panniculitis: clinical and morphological correlations. *Архив патологии*. 2019;81(3):37–44. (In Russ.)].
- Böer-Auer A. Differenzialdiagnostik der Pannikulitis. *Hautarzt*. 2016 Jul;67(7):555–69. doi: 10.1007/s00105-016-3794-2.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–93. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):73–80.
- Lafyatis R., Farina V. New understanding of the mechanisms of innate immunity receptor signaling in fibrosis. *Open Rheumatol J*. 2012;6:72–9. doi: 10.2174/1874312901206010072. Epub 2012 Jun 15.
- Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):213–21. doi: 10.1093/rheumatology/ken405. Epub 2008 Nov 20.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2873–81. doi: 10.1002/art.21264.
- Романова НВ. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2012;(5):28–31. [Romanova NV. Immunopathological disorders and cytokine profile in systemic and limited scleroderma. *Терапевтический архив*. 2012;(5):28–31. (In Russ.)].
- Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):757–81. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Scalapino K, Arkaschaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):1004–13. Epub 2006 Apr 1.
- George R, George A, Kumar TS. Update on management of Morphea (Localized Scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Mar 9;11(2):135–45. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19. eCollection Mar-Apr 2020.
- Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. Jan–Feb 2015;90(1):62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
- Lis-Swiety A, Brzezinska-Wcislo L, Arasiewicz H, Bergler-Czop B. Antiphospholipid antibodies in localized scleroderma: the potential role of screening tests for the detection of antiphospholipid syndrome. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 May;31(2):65–70. doi: 10.5114/pdia.2014.40978. Epub 2014 Apr 22.
- Hunt RD, Robinson M, Patel R, Franks AG. Antiphospholipid-antibody-associated panniculitis. *Dermatol Online J*. 2012 Dec 15;18(12):18.
- Renfro L, Franks AG, Grodberg M, Kamino H. Painful nodules in a young female: antiphospholipid syndrome. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):847–8, 850–1. doi: 10.1001/archderm.1992.01680160133022.
- Jimenez-Mazuecos J, Yebra-Bango M, Sanchez-Ruiz A, Villarreal-Garcia-Lomas M, Weber-Christian disease associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):796–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.796.
- Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019 Apr 30;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908. eCollection 2019.
- Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1308–13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10600.x. Epub 2011 Nov 2.
- Wu EY, Li SC, Torok KS, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Apr 10;1(2):119–24. doi: 10.1002/acr2.1019. eCollection 2019 Apr.
- Li SC, Li X, Pope E, et al. New Features for Measuring Disease Activity in Pediatric Localized Scleroderma. *J Rheumatol*. 2018 Dec;45(12):1680–8. doi: 10.3899/jrheum.171381. Epub 2018 Sep 15.
- Schoch J, Schoch B, Davis D. Orthopedic complications of linear morphea: Implications for early interdisciplinary care. *Pediatr Dermatol*. 2018 Jan;35(1):43–6. doi: 10.1111/pde.13336. Epub 2017 Nov 9.
- Kimball H, Kimball D, Siroy A, et al. Novel diagnostic imaging features of facial lupus panniculitis: ultrasound, CT, and MR imaging with histopathology correlate. *Clin Imaging*. Nov–Dec 2019;58:177–81. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.07.006. Epub 2019 Jul 23.
- Hemmi S, Kushida R, Nishimura H, et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of panniculitis in dermatomyositis. *Muscle*

- Nerve*. 2010 Jan;41(1):151-3. doi: 10.1002/mus.21537.
28. Romani J, Giavedoni P, Roe E, et al. Inter- and Intra-rater Agreement of Dermatologic Ultrasound for the Diagnosis of Lobular and Septal Panniculitis. *J Ultrasound Med*. 2020 Jan;39(1):107-12. doi: 10.1002/jum.15080. Epub 2019 Jun 27.
29. Cid PM, Flores CR, Caelles IP, et al. High-frequency ultrasound features in a case of gouty panniculitis. *Dermatol Online J*. 2017 Jun 15;23(6):13030/qt33j2z14m.
30. Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(2):73-8. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis: rheumatological aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):73-8. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-73-78.
31. Narbutt J, Holdrowicz A, Lesiak A. Morphea – Selected local treatment methods and their effectiveness. *Reumatologia*. 2017; 55(6):305-13. doi: 10.5114/reum.2017.72628. Epub 2017 Dec 30.
32. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol*. 2007 Sep;157(3):615-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07971.x. Epub 2007 Jun 6.
33. Koch SB, Cerci FB, Jorizzo JL, Krowchuk DP. Linear morphea: A case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients. *J Dermatolog Treat*. 2013 Dec;24(6):435-8. doi: 10.3109/09546634.2013.806769. Epub 2013 Jul 15.
34. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1410-3. doi: 10.1093/rheumatology/kep244. Epub 2009 Aug 27.
35. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, et al. Treatment of morphea with hydroxychloro-
quine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1658-63. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.040. Epub 2019 Jan 29.
36. Bali G1, Frü hauf 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. doi: 10.1159/000448171. Epub 2016 Aug 30.
37. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A case of pansclerotic morphea treated with tocilizumab. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3): 388-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5040.
38. Kim SR, Charos A, Damsky W, et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018 Apr 30;4(5):443-5. doi: 10.1016/j.jdc.2017.12.003. eCollection 2018 Jun.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.02.2021/21.03.2021/30.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (№0397-2020-0006).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №0397-2020-0006 «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connecting tissue diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Волков А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Кудинский Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>