

Р.К. Раупов, А.И. Имельбаев, М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 17.03.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

Локализованная склеродермия есть клинический вариант ювенильной склеродермии — третьего по частоте ревматического заболевания детского возраста. В статье обобщены знания о классификации, диагностике и дифференциальной диагностике ювенильной локализованной склеродермии. Освещены последние международные рекомендации по локализованной склеродермии у детей — Европейский консенсус детских ревматологов, немецкие и японские национальные рекомендации.

Ключевые слова: ювенильная локализованная склеродермия, морфея, линейная склеродермия, глубокая склеродермия, пансклеротическая склеродермия, распространенная склеродермия, детская ревматология, детская дерматология

(Для цитирования: Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 150–161. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2109)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильная склеродермия включает в себя системную и локализованную формы и является третьим по частоте хроническим ревматическим заболеванием в педиатрической популяции после ювенильного идиопатического артрита и системной красной волчанки [1–3]. Ювенильная локализованная склеродермия — группа заболеваний, проявления которых, как правило, ограничиваются поражением кожи, подкожной клетчатки, редко — костных структур, преимущественно без органного вовлечения [4].

Как правило, ювенильная локализованная склеродермия длительное время остается нераспознанной: от первых проявлений заболевания до постановки диагноза проходит в среднем 11–13 мес, а в 20% случаев — более 2 лет [3, 5, 6]. В 70% случаев при пер-

вичном обращении выставляется ошибочный диагноз, в 44% случаев — атопический дерматит [4]. В совокупности с тем, что заболевание носит медленно прогрессирующий характер, эти факторы могут привести к значительной задержке в постановке диагноза, что, вероятно, влияет на исход заболевания [7]. Окно терапевтических возможностей, в течение которого предпринятые меры приводят к наилучшему результату, может быть упущено, когда степень воспаления уменьшается, и появляются необратимые признаки повреждения кожи (атрофия кожи и подкожно-жировой клетчатки, диспигментация). Варианты лечения (местное, системное, ультрафиолетовая терапия) долгое время не были стандартизированы в мире, и остаются не стандартизированными в России, и, как правило, отличаются в практике детских дерматологов и ревматологов [6, 8].

Rinat K. Raupov, Artur I. Imelbaev, Mikhail M. Kostik

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics

The localized scleroderma (morphea) is the clinical option of the juvenile scleroderma, the third in prevalence rheumatic condition in pediatrics. The article summarizes all the data on the classification, diagnostics, and differential diagnosis of juvenile localized scleroderma. The recent international guidelines on the localized scleroderma in pediatrics (the European consensus of pediatric rheumatologists, the German and Japanese national guidelines) are presented in the article.

Key words: juvenile localized scleroderma, morphea, linear scleroderma, deep morphea, pansclerotic morphea, generalized morphea, pediatric rheumatology, pediatric dermatology

(For citation: Raupov Rinat K., Imelbaev Artur I., Kostik Mikhail M. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 150–161. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2109)

Основными проблемами диагностики и лечения ювенильной локализованной склеродермии в России, по нашему мнению, являются:

- отсутствие клинических рекомендаций и протоколов лечения для детей: последние российские клинические рекомендации по локализованной склеродермии датированы 2016 г. и в большинстве своем освещают локализованную склеродермию взрослых [9]. При этом терапевтический алгоритм, изложенный в рекомендациях, включает в качестве терапии первой линии препараты с сомнительной эффективностью (бензилпенициллин и ангиопротекторы);
- отсутствие мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ювенильной локализованной склеродермией. В частности, согласно последним российским клиническим рекомендациям, консультация ревматолога рекомендована только при подозрении на системную склеродермию [9];
- низкая информированность врачей первичного звена и, как следствие, поздняя диагностика заболевания [3, 5, 6];
- приверженность к топической терапии в тех случаях, когда показано применение системной цитостатической терапии [10];
- отсутствие общедоступного всероссийского регистра больных ювенильной локализованной склеродермией. В настоящее время разработан целый ряд рекомендаций: Европейский консенсус детских ревматологов [4], немецкие [11] и японские национальные рекомендации [12]. Отдельные положения указанных документов будут освещены в данной статье.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно международным данным, заболеваемость ювенильной локализованной склеродермией составляет 0,3–3 на 100 тыс. населения [2, 8, 13]. В России заболеваемость в общей популяции за 2012–2016 гг. составила 3,3–3,7 на 100 тыс. с наибольшей частотой в группе 15–17-летних — 4,3–5,9 на 100 тыс. [14]. В одном из самых масштабных исследований случаев ювенильной локализованной склеродермии ($n = 750$), проведенных F. Zulian и соавт. (2006) [3], было показано, что 65% всех случаев болезни составляет линейная склеродермия, 26% — ограниченная склеродермия, 7% — генерализованная склеродермия, 2% — глубокая склеродермия. Также отмечено, что девочки болеют в 2,4 раза чаще, средний возраст дебюта — 7 лет вне зависимости от подтипа болезни [1, 3]. Описаны случаи врожденной локализованной склеродермии по типу линейной склеродермии с поражением лица («удар саблей») [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Предрасполагающими факторами локализованной склеродермии могут выступать внешние факторы (низкие температуры, инсоляция, ионизирующее излучение), инфекции (цитомегаловирус, ветряная оспа, вирус иммунодефицита человека) и травма [1, 15, 16].

В ряде исследований изучали этиологическую связь *Borrelia burgdorferi* (Лайм-боррелиоз) и локализованной склеродермии, однако эта связь не была подтверждена [17–19].

Генотипирование пациентов с локализованной склеродермией (взрослые и дети) выявило наиболее сильные ассоциации с аллельными вариантами HLA-DRB1*04:04 и HLA-B37 [20], причем вариант DRB1*04:04 также ассоциирован с повышенным риском развития ревматоидного артрита взрослых [21]. Взаимосвязь развития локализо-

ванной склеродермии со специфическими аллелями HLA-I поддерживает мнение о нарушении иммунного ответа, связанного с CD8+ Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [22].

Согласно одной из гипотез, склеродермия развивается в результате повреждения микрососудов и активации Т-клеток, что приводит к выбросу молекул клеточной адгезии (vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1) [22, 23]. Это, в свою очередь, стимулирует высвобождение профибротических медиаторов (transforming growth factor beta, TGF β ; platelet-derived growth factor; connective tissues growth factor; интерлейкинов, IL, 4, 6 и 8) [24]. Активация последних приводит к чрезмерной выработке коллагена и снижению активности матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию коллагена [24].

В последних исследованиях было выявлено преобладание различных подтипов Т-хелперов в зависимости от стадии локализованной склеродермии — воспалительной (активной) или фибротической (неактивной). Начальная (активная) стадия заболевания характеризуется преобладанием воспаления и высоким уровнем цитокинов (IL2, IL12, TNF α , TGF β , MCP-1), CXCL9 (монокин, индуцированный гамма-интерфероном [MIG]), CXCL10 (интерферон гамма-индуцированный белок 10 [IP-10]) и CXCL11 (интерферон-индуцируемый альфа-хемоаттрактант Т-клеток [I-TAC]), CXCR3 (рецептор хемокина IFN γ), продуцируемых Th1-лимфоцитами [22]. В фибротическую стадию основная роль в гиперпродукции коллагена принадлежит молекулам, синтезируемым Th2-лимфоцитами (IL4, IL6, IL13) [25, 26]. Анализ цитокинового профиля периферической крови и биопсии кожи детей с ювенильной локализованной склеродермией показал, что в активной стадии болезни по сравнению с неактивной были выше уровни CXCL9, CXCL10, CXCL11, MIP-3b (macrophage inflammatory protein 3b), IL9 и IL2, т.е. эти молекулы могут рассматриваться как маркеры активности заболевания [27].

Выработка аутоантител у пациентов с локализованной склеродермией, а также схожие кожные проявления при хронической реакции «трансплантат против хозяина» указывают на патогенетическое значение в развитии ювенильной локализованной склеродермии аутоиммунных механизмов [1, 28]. Клиническое и гистопатологическое сходство локализованной склеродермии и хронической реакции «трансплантат против хозяина» дают основания предполагать, что в патогенез заболевания вносит вклад феномен «химеризма», или обмена клетками между матерью и плодом. В частности, исследование биоптатов очагов склеродермии показало присутствие химерных (у мужчин — материнских, у женщин — фетальных) клеток, окруженных CD4+, CD8+ Т-клетками и В-лимфоцитами [29]. Феномен «химеризма» описывался и при ряде других аутоиммунных заболеваний — ювенильном дерматомиозите, неонатальной красной волчанке [30, 31].

Показано, что у 12% больных локализованной склеродермией был отягощен семейный анамнез по ревматическим или аутоиммунным заболеваниям [32]. Пациенты с локализованной склеродермией могут иметь сопутствующую аутоиммунную патологию — тиреозит Хашимото, сахарный диабет 1-го типа [33, 34].

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Согласно классификации, разработанной Европейским сообществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) [35], локализованная склеродермия подразделяется на 5 типов в зависимости от клинических проявлений и тяжести (табл. 1). В нее не включены

Таблица 1. Классификация локализованной склеродермии (с дополнениями, выделено курсивом) [35]
Table 1. Classification of localized scleroderma (as supplemented, in italics) [35]

Тип	Подтип	Характеристика
Ограниченная форма (морфея)	Ограниченная поверхностная склеродермия	Округлые, овальные участки индурации кожи, ограниченные эпидермисом и дермой. Часто с измененной пигментацией и фиолетовым, эритематозным венчиком. Моно- или мультифокальные. <i>Туловище поражается чаще, чем конечности [1]</i>
	Ограниченная глубокая склеродермия	Округлые, овальные участки глубокой индурации кожи с поражением подкожной клетчатки вплоть до фасции и мышц. Иногда поражение в дебюте ограничено подкожной клетчаткой без изменений кожи
Линейная форма	Склеродермия туловища и конечностей	Линейная индурация, поражающая кожу, подкожную клетчатку, иногда подлежащие мышцы и кости конечностей или туловища
	Склеродермия головы, тип «удар саблей» (en coup de sabre)	Линейная индурация кожи лица и/или волосистой части головы, иногда с вовлечением мышц и костей
	Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри–Ромберга)	Минус-ткань на одной части лица с вовлечением дермы, подкожной клетчатки, мышц и костей. При этом эпидермис не поражен и мобилен
Генерализованная форма	Отсутствует	≥ 4 очагов индурации кожи размерами > 3 см как минимум в двух анатомических областях. Возможно слияние очагов в развитии
Пансклеротическая форма	Отсутствует	Ограниченное поражение конечности с вовлечением кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей. Очаги могут быть на других участках, но без органного вовлечения. <i>Редкая и самая тяжелая форма [7]</i>
Смешанная форма	Отсутствует	Комбинация ≥ 2 упомянутых выше подтипов локализованной склеродермии, часто <i>линейной и ограниченной, линейной и генерализованной [7]</i>

эозинофильный фасциит, склерозирующий лишай, атрофодермия Пасини и Пьерини, представленные в других классификациях [11, 36]. Следует отметить, что в России часто используются термины «очаговая склеродермия», «ограниченная склеродермия» или «морфея», указывающие на отсутствие органного вовлечения, т.е. системной склеродермии. Однако, «ограниченная склеродермия» является лишь одним из 5 подтипов локализованной склеродермии, и, на наш взгляд, использовать термин в качестве синонима «локализованной склеродермии» некорректно.

Ограниченная форма (морфея, поверхностная форма) является самой частой формой локализованной склеродермии у взрослых, у детей — лишь в 30% случаев [3]. Характеризуется овальными или круглыми очагами с уплотнением в центре, в дебюте — эритематозным, в развитии — цвета слоновой кости. Активный очаг характеризуется пурпурным ореолом — фиолетовым венчи-

ком, окружающим фиброзирующий центр очага. В течение болезни склеротические очаги часто становятся мягче, иногда появляется зона атрофии с гипо- или гиперпигментацией. При локализации фиброза в волосистой части может быть потеря волос. Как правило, поражена кожа туловища, субмаммарной и ягодичной областей (рис. 1). Это самая доброкачественная (как правило, не приводящая к деформациям, не требующая агрессивной терапии, с благоприятным исходом) форма локализованной склеродермии [1, 4, 11].

Глубокая форма локализованной склеродермии диагностируется намного реже (< 5% всех случаев ювенильной локализованной склеродермии [4]). Процесс фиброза охватывает глубоко подлежащие структуры соединительной ткани — подкожно-жировую клетчатку, фасцию, подлежащие мышечные структуры. Поражаются преимущественно конечности, области ягодиц, очаги могут быть симметричными. Глубокая форма может протекать без видимого поражения поверхностных структур кожи [4].

Генерализованная форма характеризуется наличием ≥ 4 очагов склеродермии размерами > 3 см, которые дебютируют с бляшечных форм и могут объединяться, поражая как минимум 2 из 7 анатомических областей (лицо, шея, правая и левая верхние конечности, правая и левая нижние конечности, передняя и задняя сторона туловища). Очаги могут быть как поверхностными, так и глубокими [1]. Согласно классификации Петерсона, одной из форм глубокой склеродермии является *эозинофильный фасциит* [35]. В немецких клинических рекомендациях [4] данную форму относят к генерализованной. Поражаются конечности, очаги имеют вид апельсиновой корочки. Отличительными признаками являются эозинофилия и гипергаммаглобулинемия. Иногда поражение может быть распространенным. В отличие от системной склеродермии при эозинофильном фасциите картина капилляроскопии не изменена, отсутствуют феномен Рейно и склеродактилия [4, 37].

Линейная склеродермия — самая частая форма локализованной склеродермии у детей. Проявляется самостоятельно или как часть смешанной формы [3, 34, 38].

Рис. 1. Ограниченная форма локализованной склеродермии
Fig. 1. Circumscribed scleroderma



Примечание. А — очаг склеродермии под мечевидным отростком слева, с минимально выраженными эритематозными изменениями; Б — распространенный очаг склеродермии с депигментацией, наличием эритематозных изменений.

Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

Note. А — scleroderma focus under the metasternum on the left with minimal erythematous lesions; Б — spread scleroderma focus with depigmentation and erythematous lesions.

Source: Raupov R.K. et al., 2020.

Характеризуется линейным, полосообразным, иногда генерализованным поражением кожи (рис. 2). В дебюте очаги могут представлять отдельные поражения, которые позже сливаются в непрерывное длинное поражение. Эти очаги следуют линиям Блашко — эмбриональный паттерн, представляющий генетический мозаицизм [4, 39]. При поражении конечностей направление очагов продольное, тогда как при поражении туловища — поперечное. Очаги в 85–95% имеют одностороннюю локализацию и часто затрагивают подлежащие подкожные ткани и мышцы, ограничивая подвижность и приводя к контрактурам суставов. При поражении головы линейная форма носит название «удар саблей» (*en coup de sabre*). Очаг, как правило, распространяется от бровей к волосистой части головы, вызывая рубцовую алопецию [4, 11].

Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри–Ромберга) — состояние, родственное типу «*en coup de sabre*». Характеризуется первичной атрофической трансформацией вовлеченных в патологический процесс подкожной клетчатки, мышц и костей. Иногда сопровождается гиперпигментацией вышележащей кожи. Фиброз возникает редко или вообще не возникает. В случаях синдрома Парри–Ромберга и типа ювенильной локализованной склеродермии «удар саблей» часто встречаются сопутствующие патологические изменения со стороны центральной нервной системы (судороги, головные боли, синкопальные состояния), органов зрения и зубов, челюстей [40–42].

Пансклеротическая склеродермия — крайне редкая, но самая тяжелая форма локализованной склеродермии, которая характеризуется генерализованным поражением всех слоев кожи туловища, конечностей, кожи лица и головы, интактными остаются кончики пальцев рук и ног [4]. Вовлечение всего тела без поражения внутренних органов помогает отличить пансклеротическую склеродермию от системной. Частым осложнением пансклеротической склеродермии являются хронические язвы, которые могут трансформироваться в плоскоклеточную карциному — жизнеугрожающее состояние, описанное также при системной склеродермии [43, 44].

Смешанная локализованная склеродермия является сочетанием двух или более подтипов. При постановке диагноза в скобках стоит указывать преобладающую форму. Например, смешанная локализованная склеродермия (линейно-ограниченная) [3, 45].

Локализованная склеродермия является клиническим диагнозом. Несмотря на развитие инструментальных способов диагностики, основным как в постановке диагноза, так и при динамическом наблюдении является оценка кожного поражения — определение активности и повреждения (склероза), поскольку иммуносупрессивное лечение эффективно именно для активной, но не склеротической фазы болезни [45].

Динамика поражения кожи

При развитии заболевания поражение кожи имеет несколько стадий. Эритема и фиолетовый ореол являются ранними признаками активности, эритема проявляется от светло-розового до темно-красного цвета. Дополнительными признаками активности являются воскообразный или желтоватый цвет кожи (связаны с изменением структуры кожи), тактильное ощущение повышения температуры в области очага [34]. Утолщение кожи на ранних стадиях можно рассматривать как признак активности — отек, индурация, которые в последующем трансформируются в склероз — признак повреждения. Поскольку толщина кожи варьирует в разных анатомиче-

Рис. 2. Линейная склеродермия

Fig. 2. Linear scleroderma



Примечание. А — «активный» очаг линейной склеродермии с эритематозной окраской; Б — «активный» очаг линейной склеродермии с утолщением кожи и фиолетовым ореолом, вовлечением подкожной клетчатки с западением ткани, участками гипо- и гиперпигментации. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

Note. А — «active» focus of linear scleroderma with erythema; Б — «active» focus of linear scleroderma with skin thickening and violet halo, involvement of subcutaneous tissues with tissue depression, areas of hypo- and hyperpigmentation. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

ческих областях, сопоставление с кожей непораженной стороны может помочь в оценке. Воскообразный белый или желтый цвет кожи указывают на среднюю степень активности процесса, демонстрируя отек, воспаление и отложение коллагена, которые вызывают утолщение кожи. Эти очаги часто окружены венчиком гиперемии или фиолетовым ореолом [7, 46].

В развитии болезни кожа все более утолщается и признаки повреждения доминируют над признаками активности. Они включают гипо- и гиперпигментацию, атрофию. Признаками эпидермальной и дермальной атрофии являются более блестящая и гладкая истонченная кожа, видимые подкожные вены, потеря волосяных фолликулов. Подкожная атрофия проявляется как более глубокое, обширное, менее разграниченное западение ткани в области очага. Пациенты, как правило, одновременно имеют признаки активности и признаки повреждения. Развитие заболевания чаще медленное, сопровождающееся безболезненным увеличением очагов, появлением новых элементов, изменение имеющихся очагов происходит в течение нескольких месяцев и лет [7, 47].

Оценка активности кожного процесса

Для оценки активности и повреждения кожи при склеродермии разработано множество шкал. Наиболее известной и часто используемой является шкала оценки кожи при локализованной склеродермии LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool), которая включает в себя индекс повреждения кожи при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Damage Index, LoSDI) и индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Activity Index, LoSSI) [48] (см. Приложение). Активность кожного поражения оценивается по появлению новых очагов, выраженности эритемы и степени утолщения кожи. Параметры активности включают появление новых очагов — эритему (от бледно-розового до фиолетовых цветов) и утолщение кожи различной степени. Параметры повреждения: атрофия, подкожная атрофия и диспигментация (гипер-/гипопигментация). В шкале представлены 18 зон поверхности

тела. В зависимости от пораженной области в каждой ячейке ставится определенный балл, в последующем баллы суммируются. В работах С. Kelsey и К. Torok показано, что модифицированный индекс LoSSI позволяет в динамике оценить эффективность терапии и разграничить активную и неактивную фазы болезни [48].

Внекожные проявления ювенильной локализованной склеродермии

Внекожные проявления ювенильной локализованной склеродермии регистрируют у 22–71% пациентов. Такие проявления чаще ассоциированы с линейной формой и являются одной из основных причин инвалидизации больных [7]. Наиболее распространенными среди внекожных проявлений ювенильной локализованной склеродермии являются поражения опорно-двигательного аппарата — артралгии, артриты, контрактуры суставов, миозиты, миалгии, мышечные спазмы, сколиоз, гемиатрофия [49]. В большинстве случаев ювенильная локализованная склеродермия дебютирует до пубертатного скачка роста (8–13 лет у девочек, 10–15 лет у мальчиков [3]), что определяет высокий риск развития укорочения конечностей в детском возрасте [49]. Гемиатрофия конечности может заметно ограничить двигательную функцию и потребовать хирургического вмешательства, гемиатрофия лица может ухудшить зрение, функцию жевания [7, 33]. На долю артритов приходится до 20% всех внекожных проявлений. У 1/4 детей артрит локализуется отдельно от очага склеродермии [1, 33]. Нередко у таких детей определяется положительный ревматоидный фактор (25–40%), иногда — увеличение скорости оседания эритроцитов [3, 34].

Неврологические нарушения, как правило, встречаются у детей со склеродермией, локализованной в области лица. В числе таких нарушений отмечают появление судорог, головной боли, поведенческих нарушений [1, 45].

Патологии *зубочелюстной системы* нередки у детей со склеродермией лица, в особенности при развитии болезни в возрасте до 10 лет из-за продолжающегося развития нижней и верхней челюстей и зубных рядов [45]. Гипоплазия верхней и нижней челюсти на пораженной стороне описана при синдроме Парри–Ромберга [50]. При прогрессировании заболевания все отчетливее проявляются асимметрия лица, формирование неправильного прикуса. Рентгенографически могут быть выявлены атрофии корней зубов, задержка прорезывания, скученность зубов [51, 52]. Осмотр стоматологом и использование ортодонтических аппаратов являются обязательным компонентом ведения больных со склеродермией с поражением в области лица [45, 53].

Поражения глаз описаны у 3% детей с ювенильной локализованной склеродермией [3]. Интересно, что 1/3 этих пациентов не имели очагов склеродермии на лице. Наиболее часто (42%) поражаются веки и ресницы, у 1/3 пациентов обнаруживается воспаление переднего отдела глаза — передний увеит или эписклерит [54]. Согласно Т. Constantin и соавт. [45], осмотр с использованием щелевой лампы 1 раз в 6 мес показан детям с поражением лица, остальным детям с ювенильной локализованной склеродермией — 1 раз в 12 мес в первые 4 года заболевания.

Поражения внутренних органов при ювенильной локализованной склеродермии редки. В частности, гастроэзофагеальный рефлюкс с клиническими проявлениями описан у 1,6% детей, что совпадает с частотой заболевания в популяции [33, 55]. Кроме того, описано всего несколько случаев, когда локализованная склеродермия прогрессировала в системную форму заболевания [56, 57].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз локализованной склеродермии устанавливается на основании клинических проявлений болезни [1, 45]. Специфических лабораторных маркеров, подтверждающих диагноз, на сегодняшний день не обнаружено [4, 11]. Как правило, значения показателей клинического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи у детей с локализованной склеродермией в норме. Острофазовые белки, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, количество эозинофилов могут повышаться при генерализованной и глубоких формах склеродермии, в 20% случаев — при линейной склеродермии [3, 45]. Ферменты мышечного распада (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа) повышаются примерно в 10% случаев, что может указывать на вовлечение мышц при линейной склеродермии [3, 58]. Может обнаруживаться (чаще при глубоких формах) поликлональная гипергаммаглобулинемия [2, 3].

Ревматоидный фактор определяется у 25–40% пациентов и, как правило, ассоциирован с поражением суставов [3]. Аутоантитела обнаруживаются у части пациентов с локализованной склеродермией. Положительный антинуклеарный фактор, по разным данным, встречается в 23–73% случаев [1, 3]. Корреляции между наличием антинуклеарного фактора и типом локализованной склеродермии, а также активностью болезни не выявлено [3]. Антитела, специфичные для системной склеродермии, у детей с локализованной склеродермией встречаются крайне редко [59]. Антитела к топоизомеразе I (Anti-Scl 70) — маркеру системной склеродермии взрослых — были обнаружены у 2–7% детей с локализованной формой, но не обнаруживались у взрослых с локализованной склеродермией [1, 3]. Антитела к центромерам были положительными у 12% взрослых с локализованной склеродермией и только у 1,7% детей [1, 3], при этом вовлечение внутренних органов не выявлено ни в одном случае [3]. Антигистоновые антитела были позитивны у 47% (23/49) взрослых пациентов с локализованной склеродермией, с преобладанием у пациентов с генерализованной формой (80%) [19, 60]. Антигистоновые антитела были обнаружены у детей с локализованной склеродермией, однако их распространенность и значимость остаются неясными [61, 62]. В исследовании М. Horger и соавт. антикардиолипидные антитела были обнаружены у 46% взрослых с локализованной склеродермией, волчаночный антикоагулянт — в 24% случаев, тогда как антитела к β_2 -гликопротеину отсутствовали [63]. По данным F. Zulian и соавт. [3], антикардиолипидные антитела присутствовали у 12,6% детей с локализованной склеродермией.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Распространение повреждений на коже можно оценить сравнительно легко с помощью макроскопических данных и пальпации, но визуализирующие тесты необходимы для оценки распространения повреждений на жировую ткань, мышцы, сухожилия и кости.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет дифференцировать активную склеродермическую бляшку от неактивной, а также верифицировать склеротическую фазу локального проявления склеродермического процесса. Эхосемиотика поражения кожи складывается из сочетания следующих признаков — утолщения дермы (1), фокального или диффузного снижения эхогенности дермы (2), повышения эхогенности подкожной клетчатки и/или мягких тканей (3), гиперваскуляризации дермы и/или подкожной клетчатки (4) (рис. 3) [60]. Наличие двух и более из первых трех критериев является признаком активной склеро-

Примечание. А — фокус активной склеродермической бляшки, представленный утолщением гипозоногенной дермы (выделено желтым), в сравнении с интактным участком кожного покрова. Отмечается содружественное изменение структуры подкожной клетчатки в виде дезорганизации эхоструктуры (выделено красным), истончение последней на фоне умеренного повышения эхогенности. Б — спектральные характеристики потока в сосудах воспалительной гиперемии дермы и подкожной клетчатки соответствуют профилю с низкой резистивностью. Потoki в руслах с низкой резистивностью характеризуются сохранением диастолического компонента в кривой потока, в то время как в сосудах с высоким периферическим сопротивлением в диастолу поток отсутствует или имеет ретроградное направление. В — выраженная воспалительная гиперемия подкожной клетчатки (выделено красным) в режиме цветного доплеровского картирования в фокусах склеродермии. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020. *Note.* А — focus of active scleroderma patch presented as hypoechogenic derma thickening (marked in yellow) in comparison with intact skin. There is consensual change of subcutaneous fat structure as echostructure disorganization (marked in red), and thinning of it following of modest echogenicity rise. Б — spectral characteristic of the flow in vessels of inflamed derma and subcutaneous fat are typical for the profile with low resistance. Flows with low resistance are characterized with preservation of diastolic component in glow curve, while flows with high peripheral resistance in diastole have no stream at all or it is retrograde. В — significant inflammatory hyperemia of subcutaneous fat (marked in red) on Doppler color flow mapping of scleroderma focuses. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

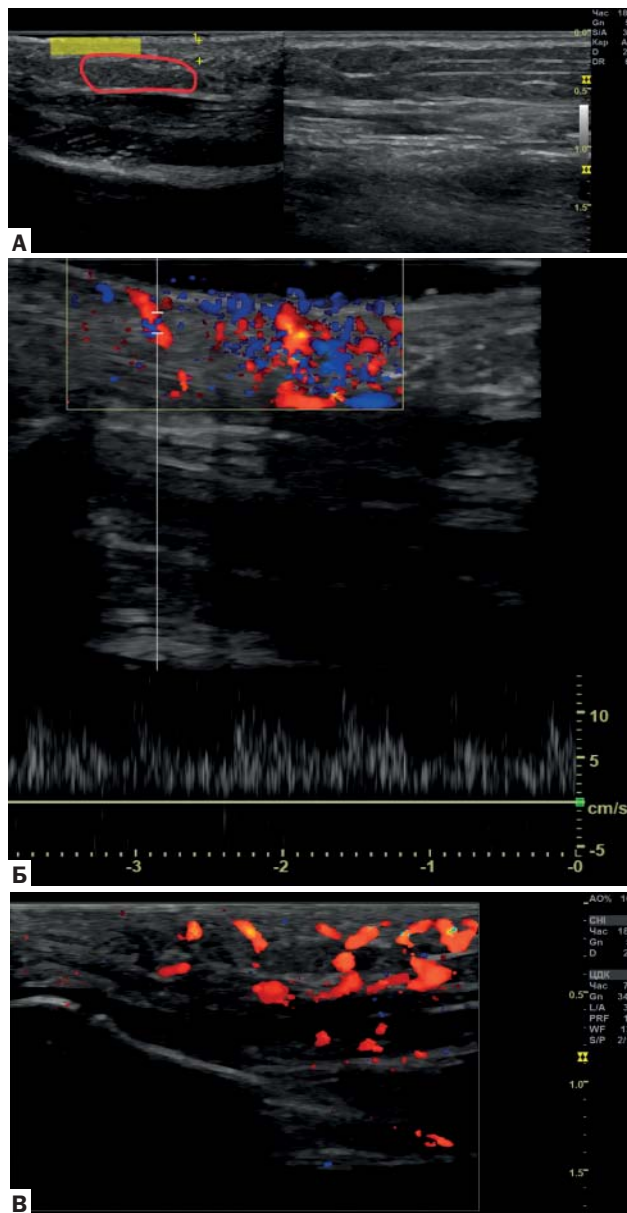
дермической бляшки. Динамика степени васкуляризации, а также состояния периферического сосудистого сопротивления в зоне воспаления позволяет оценивать эффективность проводимой терапии. Атрофическая бляшка представляет собой участок истончения дермы и/или подкожной клетчатки. Кроме перечисленного, УЗИ позволяет выявить вовлеченность в воспалительный процесс структур, соседствующих с бляшкой: вторичный воспалительный процесс в суставах, железах (щитовидная, слюнная). Это позволит скорректировать терапию и уменьшить степень последующего прогрессирования процесса в тканях, вовлеченных в воспалительный процесс [60–62]. Достоинствами УЗИ являются относительная дешевизна и доступность выполнения в рутинной клинической практике, что делает его тестом первой линии для оценки распространенности очагов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием может быть использована для оценки распространения повреждений у пациентов с локализованной склеродермией [4, 11]. При помощи МРТ с контрастированием можно точно оценить очаги, распространяющиеся на кожу, жировую ткань, мышцы, сухожилия и кости, в том числе субклинические и в ранних стадиях. Так, по результатам МРТ у 43 взрослых пациентов (средний возраст 42 года) с локализованной склеродермией (9 с очаговой или глубокой формой, 19 с линейной, 12 с распространенной, 3 с пансклеротической склеродермией) поражения опорно-двигательного аппарата обнаружены в 74% случаев (у 96% пациентов с суставными или мышечными симптомами, у 38% пациентов без таких симптомов) [63, 64]. Аналогичных исследований с участием детей с ювенильной локализованной склеродермией не проводили.

Остается неясным, в какой момент заболевания могут поражаться глубокие структуры, но очевидно [4], что при более глубоких поражениях тканей тактика ведения больных значительно меняется. На наш взгляд, МРТ с контрастированием показана детям в случаях линейной склеродермии, локализованной в проекции сустава, и при глубоких и пансклеротических формах склеродермии, ког-

Рис. 3. Ультразвуковая картина активных очагов ювенильной локализованной склеродермии

Fig. 3. Ultrasound picture of active foci of juvenile localized scleroderma



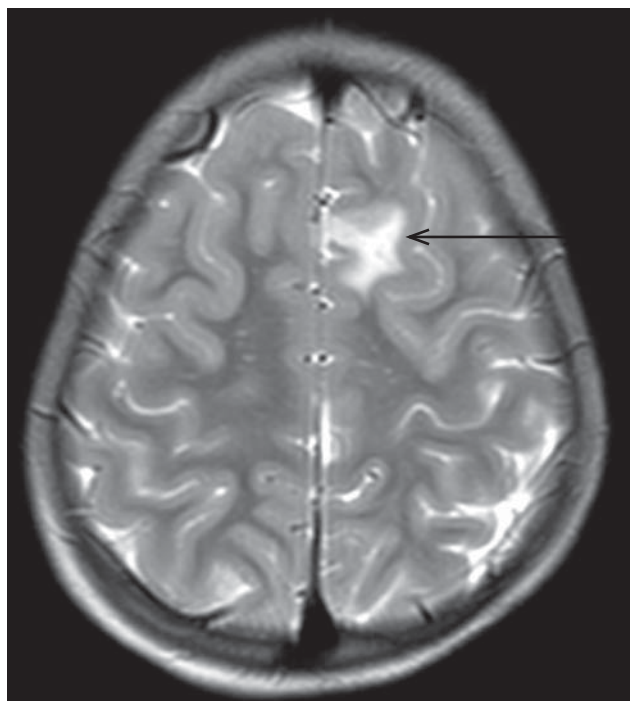
да вероятность повреждения глубоких структур значительно повышается [3].

У детей со склеродермией краниофациальной области чаще развиваются неврологические нарушения (судороги, головные боли, сосудистые аномалии, поведенческие изменения), регистрируются патологические отклонения по данным нейровизуализационных исследований и электроэнцефалограммы [3]. **NB!** Всем детям со склеродермией по типу «удар сабли», синдромом Пари–Ромберга показана МРТ головного мозга при постановке диагноза и при развитии неврологических симптомов. На МРТ могут выявляться кальцификаты, изменения белого вещества головного мозга, сосудистые мальформации, описаны случаи васкулита сосудов головного мозга (рис. 4) [65]. При развитии судорог показана электроэнцефалограмма [45].

Для оценки активности кожного поражения может быть использована **инфракрасная термография**. Метод имеет высокую чувствительность (92%), но средний уровень специфичности (68%) при определении активности

Рис. 4. Очаговое поражение белого вещества головного мозга у пациента с локализованной склеродермией в периорбитальной области: результаты МРТ

Fig. 4. Local lesion of the white matter of the brain in patient with localized scleroderma in periorbital area: MRI results



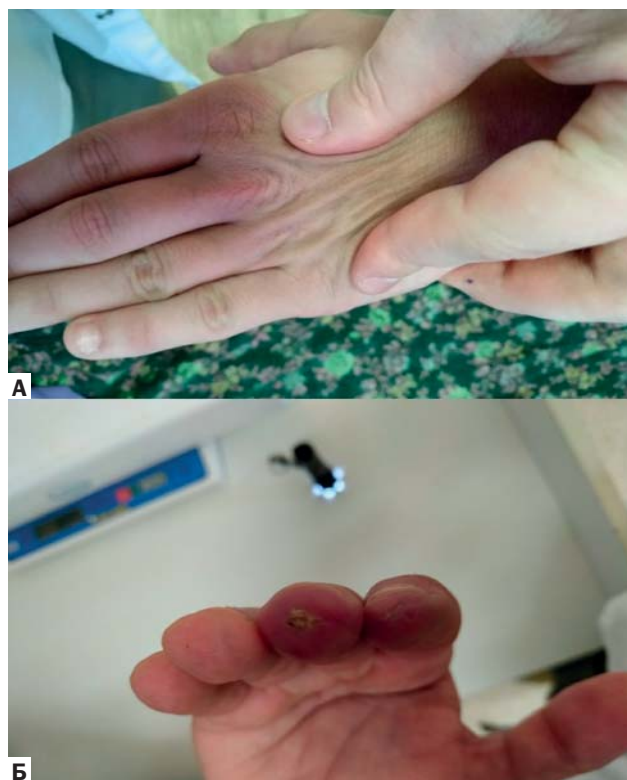
Примечание. Стрелкой отмечено изменение белого вещества головного мозга. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.
Note. Arrow shows changes of the white matter of the brain. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

кожного поражения у детей [66]. Ложноположительные результаты были связаны с тем, что длительно существующие очаги с выраженной атрофией кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц обладают большей теплопроводностью из более глубоких тканей и ложно расцениваются как нормальные [67].

Данные клинического обследования могут быть архивированы для последующей количественной оценки в динамике методом компьютерного подсчета баллов (computer scoring system) [68]. При этом производится измерение каждого очага склеродермии. При расчете площади пораженной области учитывается рост ребенка, что позволяет контролировать активность и динамику повреждения с течением времени [68].

Биопсия и гистологическое исследование кожи, как правило, не требуются для установления диагноза локализованной склеродермии. Тем не менее в атипичных случаях рекомендована пункционная биопсия диаметром от 3 до 6 мм, предпочтительно на границе эритематозных изменений [45]. При глубокой генерализованной линейной склеродермии или при подозрении на эозинофильный фасциит рекомендована эксцизионная биопсия кожи с подкожно-жировой клетчаткой. Гистологическую картину всегда следует интерпретировать с учетом клинических проявлений, т.к. микроскопические изменения при локализованной склеродермии могут напоминать таковые при системной форме. Гистологическое исследование позволяет оценить фазу заболевания (ранняя = воспалительная, поздняя = фибротическая) и глубину поражения. Ранняя фаза характеризуется плотной периваскулярной воспалительной инфильтрацией сетчатого (ретикулярного)

Рис. 5. Проявления системной склеродермии (синдром Рейно)
Fig. 5. Signs of systemic sclerosis (Raynaud's phenomenon)



Примечание. А — феномен Рейно, Б — изъязвления кончиков 2-го и 3-го пальцев. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.
Note. А — Raynaud's phenomenon, Б — ulceration of the 2nd and 3rd finger tips. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

слоя дермы, иногда с распространением на подкожную клетчатку. Инфильтраты в основном представлены лимфоцитами, при этом часто присутствуют плазматические клетки, гистиоциты, могут обнаруживаться эозинофилы [4, 69]. Ювенильные формы склеродермии характеризуются отсутствием дермальных CD34+ дендритных клеток и повышенным количеством фактора XIIIa1+ дендроцитов в зоне фиброза [70]. Также отмечаются утолщение коллагеновых волокон и отек в верхней части дермы. Поздняя фаза характеризуется склерозированием дермы с разрежением структур придатков кожи. Эккринные потовые железы атрофичны и «замурованы» коллагеном. Стенки мелких кровеносных сосудов утолщены. Воспалительная инфильтрация не выражена, коллагеновые волокна уплотнены [4].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Системная склеродермия

Несмотря на значительные различия, часто у пациентов с локализованной склеродермией необоснованно исключается системная склеродермия и выполняется большое количество избыточных диагностических процедур [45]. Наиболее ранними признаками, характерными для системной склеродермии, являются изолированный феномен Рейно (рис. 5), положительный титр антинуклеарного фактора и изменения капилляроскопии ногтевого ложа. Спустя месяцы и годы развиваются отек фаланг кистей с последующим утолщением и стягивание кожи пальцев рук, вовлечением лица, появлением телеангиэктазий и вовлечением внутренних органов. Из-за неспецифичности проявлений болезни и медленно прогрессирующего течения постановка диагноза может затянуться на годы [67].

Иногда ранние проявления системной склеродермии могут маскироваться под ювенильный полиартрит: пациенты имеют отечность кистей и стоп. Эти симптомы персистируют до появления индурации кожи и более специфичных признаков.

Кожные изменения развиваются в определенной последовательности, начиная с отека, за которым следуют уплотнение и, в конечном счете, атрофия. Во время склеротической фазы кожа приобретает восковую текстуру, становится плотной и связанной с подкожными структурами. Это особенно заметно на пальцах кистей (склеродактилия) и на лице (маскообразное лицо). Телеангиэктазии менее характерны для детей, чем для взрослых [67]. При пансклеротической и глубоких формах локализованной склеродермии пациенты очень редко имеют феномен Рейно и не развивают поражения внутренних органов в отличие от системной склеродермии [45]. Изменения при капилляроскопии ногтевого ложа включают расширение капилляров, «потерю» капилляров, микрогеморрагии и разветвление капилляров (рис. 6) [71, 72].

На кончике пальцев в результате ишемии дистальной артерии возникают точечные язвы, изъязвления и гангренозные изменения (см. рис. 5, Б). Подкожные кальцификаты, особенно над локтевыми, пястно-фаланговыми и коленными суставами, встречаются у 1/5 пациентов [73].

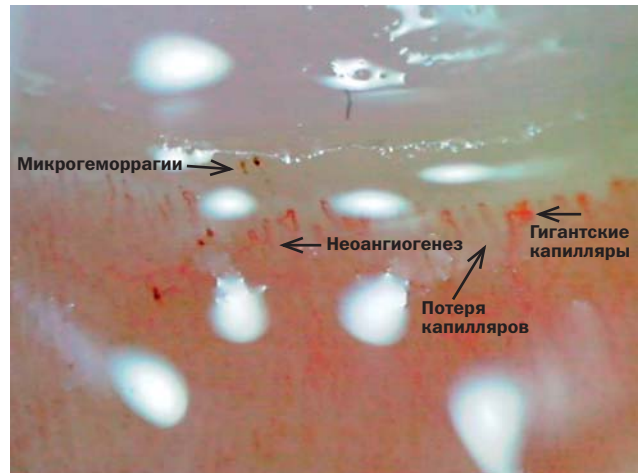
Утренняя скованность, артралгии и артрит часто являются начальными проявлениями болезни. Артрит и миозит выявляются у 1/3 больных в дебюте и могут предшествовать диагностике системной склеродермии [67]. Основные различия локализованной и системной склеродермии представлены в табл. 2.

Ювенильный идиопатический артрит

Иногда глубокие формы локализованной склеродермии проявляются контрактурами суставов, артралгиями, синовитом, в некоторых случаях имеют положительный ревматоид-

Рис. 6. Капилляроскопия ногтевого ложа пациента с ювенильной системной склеродермией

Fig. 6. Nail fold capillaroscopy in the patient with juvenile systemic sclerosis



Примечание. Визуализируются петли сформированных капилляров, единичные гигантские капилляры, множественные расширенные капилляры, единичные геморрагии, неоангиогенез, участки аваскуляризации в тех местах, где есть гигантские капилляры. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

Note. Capillary loops, single large capillaries, multiple dilated capillaries, single haemorrhages, neoangiogenesis, neovascularization areas near the large capillary were revealed. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

ный фактор и могут ошибочно трактоваться как ювенильный идиопатический артрит [74]. В таких случаях обнаружение антигистоновых антител, гипергаммаглобулинемии и эозинофилии, характерных для глубоких типов локализованной склеродермии [4], поможет подтвердить диагноз.

Таблица 2. Отличия локализованной и системной склеродермии у детей (адаптировано из [7])

Table 2. Differences between localized scleroderma and systemic sclerosis in children (adopted from [7])

Признаки	Локализованная склеродермия	Системная склеродермия
Характер кожного поражения	Унилатеральное (для линейной склеродермии) Двустороннее и распространяющееся вовлечение при пансклеротической и генерализованной склеродермии Очаги дискретны, за исключением тяжелых пансклеротической и генерализованной форм Очаги следуют линиям Блашко	Билатеральное, симметричное Поражаются дистальные конечности, очаги непрерывны Редко поражается кожа спины
Изменения кожи	Утолщение Эритема и фиолетовый венчик Диспигментация Изменение по типу воска, гладкая текстура Местное повышение температуры Атрофия в области очагов: <ul style="list-style-type: none"> кожи подкожной клетчатки Очаговая потеря волос	Утолщение Возможно появление эритемы, зуда с отеком кистей Диспигментация Телеангиэктазии Кальциноз Атрофия: <ul style="list-style-type: none"> диффузная атрофия кожи дигитальные язвы Феномен Рейно Изменения капилляров ногтевого ложа (капилляроскопия)
Аутоантитела	АНФ повышен в 50% случаев	АНФ повышен у всех пациентов Выявляются специфические антитела с прогностическим значением
Внекожные проявления	Поражение суставов. Артрит может локализоваться отдельно от очага склеродермии При очагах в области головы повышен риск поражения глаз, головного мозга, зубочелюстной системы Нейропатия, головные боли, судороги	Поражение суставов, в особенности пальцев Ограничение открывания рта Гипо-/амимия Поражение внутренних органов (легкие, сердце, ЖКТ, почки) Редко неврологические нарушения

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. АНФ — antinuclear antibody, ЖКТ — gastrointestinal tract.

Склерозирующий лихен

У девочек проявляется болью, зудом и жжением в области промежности (генитальный лихен). Дизурия и местное кровотечение могут возникать из-за трещин кожи вдоль пораженных участков. Очаги располагаются в области малых половых губ, клиторального капюшона и периаанальной области и представляют собой белесоватые папулы, тонкие бляшки и атрофические пятна. На вульве часто обнаруживаются экхимозы. В дальнейшем могут развиваться гиперпигментация, эрозии и изъязвления. У мальчиков проявляется как фимоз. Экстрагенитальный лихен (20% всех случаев склерозирующего лихена) может поражать любую часть тела, но чаще локализуется в области спины, груди. Очаги имеют вид блестящих фарфорово-белых плоских папул, которые сливаются в бляшки. Очаг может быть окружен фиолетовым ореолом. В дальнейшем очаги могут приводить к рубцовым изменениям. При локализованной склеродермии редко поражается область промежности, и очаги имеют белесовато-желтый цвет. Сообщалось о случаях сосуществования локализованной склеродермии и склероатрофического лихена [75, 76].

Витилиго

Витилиго представляет собой симметричные депигментированные пятна молочно-белого цвета с четкими границами, которые могут увеличиваться в размерах и сливаться. От локализованной склеродермии витилиго отличает отсутствие уплотнения и атрофии кожи [77].

Хронический атрофический акродерматит

Хронический атрофический акродерматит является поздним проявлением Лайм-боррелиоза. Чаще всего наблюдается несимметричное поражение разгибательных поверхностей конечностей. Воспалительная стадия проявляется эритемой и отеком, а в последующем сопровождается прогрессирующим фиброзом и атрофией кожи. Кожа становится тонкой, лишенной придатков, с фиолетовым оттенком. Могут отмечаться парестезии. Диагноз устанавливается на основании анамнеза (укус клещей, мигрирующая эритема) и результатов лабораторных исследований (серологическое исследование и вестерн-блот) [78].

Волчаночный панникулит

Волчаночный панникулит следует дифференцировать от линейной и глубоких форм склеродермии. Он ассоциирован с атрофией подкожной клетчатки и индурацией кожи. Может располагаться на лице, разгибательных поверхностях предплечий и ягодицах. Если панникулит сопровождается изменениями на коже, сходными с дискоидной красной волчанкой, он легко отличим от локализованной склеродермии. При отсутствии кожных элементов отличительными признаками являются болезненные подкожные образования, отсутствие поражения мышц и костей, очаги не следуют линиям Блашко. Гистологическая картина представляет собой воспаление и некроз жировой ткани, нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию, утолщение сосудистых стенок, отложение гиалинизированного коллагена, более старые очаги могут содержать кальцификаты. При иммуногистохимическом исследовании в 60–70% выявляются волчаночные антитела и С3-комplement [11, 79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье отражены современные представления об этиопатогенезе, диагностике, дифференциальной диагностике ювенильной локализованной склеродермии.

Важным аспектом при ведении детей с ювенильной локализованной склеродермией является коллаборация детских ревматологов и дерматологов. Диагностика ювенильной локализованной склеродермии основана на клинических данных, в редких случаях требуется биопсия кожи и прилегающих тканей. Лабораторные исследования для подтверждения диагноза обычно не требуются. При отклонении результатов лабораторных исследований от референсных пределов рекомендуется контроль в динамике. Определение аутоантител в рутинной практике не показано, т.к. они не являются специфичными для ювенильной локализованной склеродермии, и не существует доказательств связи между наличием антител и активностью болезни. Нет и доказательств патогенетической роли боррелии, поэтому рутинное обследование на боррелиоз, как и лечение антибиотиками пенициллинового ряда, не показано. Органное вовлечение не характерно для ювенильной локализованной склеродермии, в отличие от системной склеродермии, и не требует постоянного скрининга, в отличие от поражений сустава, глаз, головного мозга (при склеродермии лица). Оценка активности заболевания критически важна при динамическом наблюдении, для чего могут быть использованы шкалы LOSCAT и инструментальные методы диагностики (УЗИ, МРТ).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов, фотографии которых приведены в статье, получено информированное письменное согласие на их использование для учебного процесса и в научных целях без указаний персональных данных. Фотографии нижних конечностей пациента сделаны в присутствии родителей.

INFORMED CONSENT

Parents of children whose photos are used in the article have signed informed consent on its usage for educational process and in scientific means without mentioning of personal data. The photos of lower limbs were made in the presence of parents.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-515-57001.

FINANCING SOURCE

The article is supported by RFBR grant № 18-515-57001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Новартис», «Санофи».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

М. М. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, Novartis, Sanofi companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Р. К. Раупов

<https://orcid.org/0000-0001-7749-6663>

А. И. Имельбаев

<https://orcid.org/0000-0002-4389-7992>

М. М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Шкала, оценивающая кожу при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, LoSCAT)

	mLoSSI — Localized Scleroderma Skin Activity Ind			LoSDI — Localized Scleroderma Skin Damage Index		
	Индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии			Индекс повреждения кожи при локализованной склеродермии		
Локализация	Новый очаг / увеличение размера очага 0 = нет 3 = да	Эритема 0 = нет 1 = бледно-розовая 2 = розово-красная 3 = темно-красная / фиолетовая	Утолщение кожи 0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная	Атрофия дермы 0 = нет 1 = блеск кожи 2 = видимые сосуды 3 = западение по типу «отвесной скалы»	Подкожная атрофия 0 = нет 1 = легкая (потеря 1/3 подкожно-жировой клетчатки) 2 = очевидно западение (1/3–2/3 подкожно-жировой клетчатки) 3 = глубокие впадины (> 2/3)	Гипо- / гиперпигментация 0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная
Лицо						
Шея						
Грудь						
Живот						
Верхняя часть спины						
Нижняя часть спины						
Справа	Плечо					
	Предплечье					
	Кисть					
	Бедро					
	Голень					
	Стопа					
Слева	Плечо					
	Предплечье					
	Кисть					
	Бедро					
	Голень					
	Стопа					

Общий балл _____ mLoSSI (активность) _____ LoSDI (повреждение) _____

ВАШ активности по оценке врача

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Активности нет

Мах активность

ВАШ повреждения по оценке врача

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Повреждения нет

Мах повреждение

Комментарий:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):576–595. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.004.
2. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res*. 2010;62(2):213–218. doi: 10.1002/acr.20070.
3. Zulian F, Athreya BH, Laxer RM, et al. Juvenile Localized Scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5): 614–620. doi: 10.1093/rheumatology/kei251.
4. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):199–216. doi: 10.1111/ddg.12724.
5. Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2011;6(6):1308–1313. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10600.x.
6. Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al. Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7): 1235–1239. doi: 10.1093/rheumatology/ker521.
7. Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(4):757–781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
8. Hawley DP, Pain CE, Baildam EM, et al. United Kingdom survey of current management of juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1849–1854. doi: 10.1093/rheumatology/keu212.
9. Локализованная склеродермия. Клинические рекомендации. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2016. [*Lokalizovannaya sklerodermiya. Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Lokalizovannaya-sklerodermiya.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020.
10. Strickland, N, Patel, G, Strickland, A, Jacobe, H. Attitudes and trends in the treatment of morphea: a national survey. *J Am Acad Derm*. 2015;72(4):727–728. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.019.
11. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
12. Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
13. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol*. 1997;24(1):73–80.
14. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Оценка состояния заболеваемости болезнями кожи и под-кожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 6. — С. 22–33. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(6):22–33. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
15. Khamaganova I. Localized scleroderma: predisposing and triggering factors. *Open Derm J*. 2017;11(1):1–11. doi: 10.2174/1874372201711010001.
16. Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E. The role of skin trauma (isotopic and isomorphic) in the distribution of morphea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):560–561. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.046.
17. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? a review. *Br J Dermatol*. 2000;142(4):636–644. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03407.x.
18. Dillon WI, Saed GM, Finverson DP. *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus/atrophicus of patients from North America. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):617–620. doi: 10.1016/0190-9622(95)91281-9.
19. Weber K. Is juvenile localized scleroderma related to Lyme Borreliosis? *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(5):901. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.022.
20. Jacobe H, Ahn C, Arnett FC, Reveille JD. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3170–3177. doi: 10.1002/art.38814.
21. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):661–668. doi: 10.1002/art.24328.
22. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908.
23. Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, 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;31(9):1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458.
24. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217–228. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
25. Magee KE, Kelsey CE, Kurzinski KL, et al. Interferon-gamma inducible protein-10 as a potential biomarker in localized scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R188. doi: 10.1186/ar4378.
26. Torok KS, Mi Q, Mirizio E, et al. Chemokine ligand 9 (CXCL9) [monokine induced by gamma interferon (MIG)] as a predictor of active disease status in localized scleroderma. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10):2346.
27. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):284–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.006.
28. Aractingi S, Socie G, Devergie A, et al. Localized scleroderma-like lesions on the legs in bone marrow transplant recipients: association with polyneuropathy in the same distribution. *Br J Dermatol*. 1993;129(2):201–203. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03530.x.
29. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, et al. Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):398–402. doi: 10.1093/rheumatology/kel297.
30. Yi Ye, van Zyl B, Hemlata V, et al. Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):987–991. doi: 10.1093/rheumatology/ker430.
31. Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*. 2003;362(9396):1617–1623. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14795-2.
32. Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood-onset scleroderma: is it different from adult-onset disease? *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1041–1049. doi: 10.1002/art.1780390624.
33. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9): 2873–2881. doi: 10.1002/art.21264.
34. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79.
35. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(6):606–613. doi: 10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3.
36. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. 1995;70(11):1068–1076. doi: 10.4065/70.11.1068.
37. Berianu F, Cohen MD, Abril A, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):91–98. doi: 10.1111/1756-185X.12499.
38. Wu EY, Rabinovich EC, Torok KS, et al. Description of the localized scleroderma subgroup of the CARRAnet. *Arthritis Rheumatol*. 2011;63(Suppl 10):S787–88.
39. Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko’s lines. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):175–181. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x.
40. Jablonska S, Blaszczak M. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(4):403–404. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.00979.x.

41. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, et al. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:227–233. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.020.
42. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):257–263. doi: 10.1016/j.jaad.2006.10.959.
43. Wollina U, Buslau M, Weyers W, et al. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(2):151–154. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00033.x.
44. Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, et al. Squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):417–419. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04041.x.
45. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):961–977. doi: 10.1007/s00431-018-3144-8.
46. Li S, Torok K, Pope E, et al. Development of a clinical disease activity measure for juvenile localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):2453.
47. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1013–1020. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x.
48. Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):214–220. doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.007.
49. Li SC, Andrews T, Chen M, et al. Extracutaneous involvement is common in juvenile localized scleroderma and associated with a higher level of perceived disease impact. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/extracutaneous-involvement-is-common-in-juvenile-localized-scleroderma-and-associated-with-a-higher-level-of-perceived-disease-impact/>.
50. Foster TD. The effects of hemifacial atrophy on dental growth. *Br Dent J.* 1979;146(5):148–150. doi: 10.1038/sj.bdj.4804213.
51. You KH, Baik HS. Orthopedic and orthodontic treatment of Parry-Romberg syndrome. *J Craniofac Surg.* 2011;22(3):970–973. doi: 10.1097/SCS.0b013e31820fe339.
52. Grippaudo C, Deli R, Grippaudo FR, et al. Management of craniofacial development in the Parry–Romberg syndrome: report of two patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(1):95–104. doi: 10.1597/02-066.
53. Trainito S, Favero L, Martini G, et al. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(7):572–576. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02435.x.
54. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1311–1314. doi: 10.1136/bjo.2007.116038.
55. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric practice Res Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):150–154. doi: 10.1001/archpedi.154.2.150.
56. Hayashi M, Ichiki Y, Kitajima Y. Coexistence of recurrent generalized morphea and systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):329–330. doi: 10.2340/00015555-0645.
57. Carneiro S, Ramos-e-Silva M, Russi DC, et al. Coexistence of generalized morphea and lichen sclerosus et atrophicus mimicking systemic disease. *Skinmed.* 2011;9(2):131–133.
58. Wu EY, Li SC, Torok KS, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup of the CARRA registry. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(2):119–124. doi: 10.1002/acr2.1019.
59. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):274–279. doi: 10.1093/rheumatology/keh487.
60. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreno L. Activity assessment in morphea using color doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):942–948. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.027.
61. Li SC, Liebling MS, Haines KA, et al. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):735–742. doi: 10.1002/acr.20407.
62. Serralta San MG, Lebrato J Canora. Clinical ultrasonography in systemic autoimmune diseases. *Rev Clin Esp.* 2019;S0014–2565(19)30223–30221. doi: 10.1016/j.rce.2019.07.014.
63. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, et al. MRI findings in deep and generalized morphea (Localized Scleroderma). *Am J Roentgenol.* 2008;190(1):32–39. doi: 10.2214/AJR.07.2163.
64. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology.* 2011;260(3):817–824. doi: 10.1148/radiol.11102136.
65. Flores-Alvarado DE, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo M, Luis R Espinoza. Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol.* 2003;30(1):193–195.
66. Garcia-Romero MT, Randhawa HK, Laxer R, Pope E. The role of local temperature and other clinical characteristics of localized scleroderma as markers of disease activity. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):63–67. doi: 10.1111/ijd.13452.
67. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971–3978. doi: 10.1002/art.22207.
68. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):856–860. doi: 10.1093/rheumatology/keh446.
69. McKee P, Calonje J, Granter S. *Localized scleroderma.* In: McKee P, Calonje E, Granter S. Pathology of the skin, with clinical correlations. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2005. P. 815–821.
70. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, et al. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):364–373. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.065.
71. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. A comparison between nailfold capillaroscopy patterns in adulthood in juvenile and adult-onset systemic sclerosis: a EUSTAR exploratory study. *Microvasc Res.* 2015;102:19–24. doi: 10.1016/j.mvr.2015.07.007.
72. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):444–449. doi: 10.1136/ard.62.5.444.
73. Scalapino K, Arkachaisri 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;33(5):1004–1013.
74. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, et al. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):722–728. doi: 10.1111/bjd.13514.
75. Huyenlan D, Stephen MP, Chung C, Andrea LZ. Pediatric lichen sclerosus: a review of the literature and management recommendations. *Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):49–54.
76. Kirtschig G. Lichen sclerosus — presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(19):337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337.
77. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных витилиго. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh vitiligo. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/d1d/vit.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020.
78. Moniuszko AM, Czupryna P, Dunaj J, et al. Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of a late form of Lyme borreliosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):490–494. doi: 10.5114/ada.2018.77240.
79. David P Arps, Rajiv M Patel. Lupus Profundus (panniculitis): a potential mimic of subcutaneous panniculitis-like T-Cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1211–1215. doi: 10.5858/arpa.2013-0253-CR.