

Клинические рекомендации

«Локализованная склеродермия»

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: L94.0/L94.1

Возрастная группа: Взрослые /дети

Год утверждения (частота пересмотра):2024 (пересмотр каждые 5лет)

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация	4
1.1 Определение	4
1.2 Этиология и патогенез	4
1.3 Эпидемиология	5
1.4 Кодирование по МКБ - 10.....	5
1.5 Классификация	5
1.6 Клиническая картина	7
2.Диагностика	10
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторная диагностика	12
2.4 Инструментальная диагностика	13
2.5 Иная диагностика	14
3. Лечение.....	16
3.1 Консервативное лечение.....	16
3.2 Хирургическое лечение.....	18
3.3 Иное лечение.....	18
4. Реабилитация	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	30
6. Организация медицинской помощи	30
7. Дополнительная информация , влияющая на исход заболевания/синдрома	30
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	31
Список литературы	32
Приложение А1. Состав рабочей группы	42
Приложение А2. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	43
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	46
Приложение В. Информация для пациента.....	47
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	48

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

CTGF – фактор роста соединительной ткани

IL – интерлейкин

ММП – матриксная металлопротеиназа

ЛС – локализованная склеродермия

ЮЛС - ювенильная локализованная склеродермия

ЛС УС – линейная форма локализованной склеродермии по типу «удар саблей»

ПГПР – прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга.

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

Термины и определения

Локализованная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова очагов локального воспаления (эритемы, отёка) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей.

Низкоинтенсивное лазерное излучение – электромагнитное излучение оптического диапазона, обладающее такими свойствами как когерентность, монохроматичность, поляризованность и направленность, где применяются световые потоки низкой интенсивности, не более 100 мВт/см².

ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) – сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы фурукумаринов и длинноволнового ультрафиолетового излучения 320-400 нм.

УФА-1 терапия – ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона 340-400 нм.

1. Краткая информация

1.1 Определение.

Локализованная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова очагов локального воспаления (эритемы, отёка) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей.

1.2 Этиология и патогенез.

Этиология локализованной склеродермии не выяснена. К основным провоцирующим факторам относят инфекции (в частности, боррелиоз), травмы, инсоляция, некоторые лекарственные препараты (блеомицин, витамин К и др.). Описаны семейные случаи заболевания.

Патогенез локализованной склеродермии многофакторный: основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, избыточному отложению коллагена в коже и подкожной клетчатке, микроциркуляторным расстройствам. В результате повреждения эндотелия

сосудов происходит активация Т-клеток, что приводит к высвобождению различных молекул адгезии. Их дисрегуляция может индуцировать последующую стимуляцию выброса Т-клетками ключевых профиброзных медиаторов, включая трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8), некоторых хемокинов. Это приводит к повышенному синтезу и отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена и других компонентов соединительной ткани, нарушению регуляции матричных металлопротеиназ (ММП), ответственных за деградацию коллагена, нарушению микроциркуляции. [1-6].

1.3 Эпидемиология

Заболеваемость локализованной склеродермией составляет 2,3 случая на 100 тысяч населения, распространенность – 0,8 случая на 1000 населения [7]. Бляшечная склеродермия обычно встречается в возрасте от 40 до 50 лет и является наиболее распространенной клинической формой у взрослых (43,9%). Женщины болеют чаще, чем мужчины (2,6: 1) [8]. Линейная склеродермия преобладает в детском возрасте (41,8%), смешанная форма выявляется 15% пациентов [9].

1.4 Кодирование по МКБ 10

Другие локализованные изменения соединительной ткани

L94.0 Локализованная склеродермия

L94.1 Линейная склеродермия

1.5 Классификация

Наиболее часто выделяют следующие клинические формы склеродермии

1. Ограниченная склеродермия (морфеа)

- бляшечная склеродермия;
- каплевидная склеродермия;
- узловатая (келоидоподобная) склеродермия
- идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

Комментарии: большинство авторов рассматривают идиопатическую атрофодермию Пазини-Пьерини как клиническую форму ограниченной склеродермии

2. Линейная склеродермия

- линейная склеродермия в области головы (по типу «удар саблей»);
- линейная склеродермия в области конечностей и туловища;
- прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга

3. Генерализованная склеродермия

4. Буллезная склеродермия

5. Глубокая склеродермия

6. Пансклеротическая склеродермия

7. Смешанная склеродермия

В клинической практике детских ревматологов выделяют ювенильную локализованную склеродермию. Для ювенильной локализованной склеродермии, согласно классификационным критериям, различают пять основных форм [11]:

Ювенильная локализованная склеродермия:

1. Ограниченная бляшечная: поверхностная и глубокая
2. Линейная: с поражением в зоне туловища/конечностей, с поражением в зоне головы и лица (по типу «удара саблей» и прогрессирующей гемиатрофии лица Парри-Ромберга).
3. Генерализованная
4. Пансклеротическая
5. Смешанная

Комментарии: ввиду отсутствия единой классификации локализованной склеродермии имеются различия в интерпретации клинических субтипов (форм) в дерматологической и ревматологической практике (таблица 1).

Таблица 1

Сходство и различие клинических субтипов локализованной склеродермии в дерматологической и ревматологической практике

<i>Преобладающие клинические субтипы в дерматологической практике</i>	<i>Преобладающие клинические субтипы в ревматологической практике</i>
---	---

Ограниченная склеродермия (морфеа): • бляшечная склеродермия;	Ограниченная бляшечная: поверхностная
Ограниченная склеродермия (морфеа) • каплевидная склеродермия; • узловатая (келоидоподобная) склеродермия • идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини	Нет соответствующих форм
Глубокая склеродермия	Ограниченная бляшечная: глубокая
Линейная склеродермия • линейная склеродермия в области головы (по типу «удар саблей»); • линейная склеродермия в области конечностей и туловища; • прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга	Линейная склеродермия: с поражением в зоне туловища/конечностей, с поражением в зоне головы и лица (по типу «удара саблей» и прогрессирующей гемиатрофии лица Парри-Ромберга).
Генерализованная склеродермия	Генерализованная склеродермия
Буллезная склеродермия	Нет соответствующей формы
Пансклеротическая склеродермия	Пансклеротическая склеродермия
Смешанная	Смешанная

1.6 Клиническая картина

Обычно очаги поражения в своём развитии проходят 3 стадии: эритемы/отёка, склероза (индурации) и атрофии кожи. В типичных случаях заболевание начинается с появления на коже розовых, розовато-сиреневых, lividных или гиперпигментированных пятен округлой и/или полосовидной формы, иногда – с явлениями отека. В стадию склероза в пятнах образуются очаги уплотнения кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском. По периферии очагов часто наблюдается воспалительный венчик лилового или розовато-сиреневого цвета, являющийся показателем активности процесса. В местах поражения кожа плохо собирается в складку, потоотделение уменьшено или отсутствует, нарушается функция сальных желёз и рост волос. В стадию атрофии в очагах склеродермии развивается атрофия кожи и подлежащих тканей, появляются телеангиэктазии, стойкая гипер- или гипопигментация. Стадийность заболевания наблюдается не у всех больных. Иногда в очагах поражения могут образовываться пузыри с прозрачным или геморрагическим содержимым. В отдельных случаях может наблюдаться спонтанный регресс склероза кожи или полное разрешение клинических симптомов заболевания. При формировании глубоких очагов склеродермии кроме кожи в патологический процесс могут вовлекаться подкожная клетчатка, фасции, мышцы и кости.

Бляшечная склеродермия характеризуется появлением преимущественно на туловище или конечностях очагов эритемы и/или уплотнения кожи круглой или овальной формы с типичной клинической картиной.

При *каплевидной форме* на коже появляются мелкие (менее 1 см) плотные папулы желтовато-белого цвета, с блестящей поверхностью, окруженные лиловым венчиком. При ранних стадиях характерно появление мелких эритематозных пятен. Очаги располагаются преимущественно на коже туловища.

Узловатая (келоидоподобная) склеродермия характеризуется образованием на коже единичных или множественных узелков или узлов, внешне напоминающих келоидные рубцы. Очаги поражения развиваются, как правило, у больных, не имеющих склонности к развитию келоидов; их появление не связано с предшествующей травмой. Кожа в очагах склеродермии имеет телесный цвет или пигментирована; наиболее частая локализация - шея, туловище, верхние конечности.

Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини многими экспертами считается поверхностным вариантом локализованной склеродермии. Клинически она проявляется длительно существующими, незначительно западающими пятнистыми очагами розовато-красного или коричневого цвета, с сиреневым оттенком, в которых отсутствует уплотнение кожи. Очаги располагаются чаще всего на туловище и конечностях.

При *линейной склеродермии* на коже возникают очаги эритемы и/или склероза линейной формы, локализующиеся, как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка. Нередко очаги поражения могут локализоваться вдоль линий Блашко. Очаги поражения чаще всего возникают на голове или конечностях. При локализации на конечностях могут вызвать серьезную задержку роста, атрофию мышц, сгибательные контрактуры, миозит, истончение пораженной конечности.

На лице и волосистой части головы линейная склеродермия обычно выглядит в виде плотного тяжа склерозированной кожи, в которой отсутствует рост волос (*форма «удар саблей»*). Обычно располагается на лобно-теменной области, начиная от бровей до волосистой части головы. Может сопровождаться рубцовой алопецией, неврологическими нарушениями, поражением глаз. У детей возможны аномалии полости рта и зубов. Со временем в результате атрофии кожи и подлежащих тканей очаги линейной склеродермии могут уплощаться и западать.

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга считается одной из наиболее резистентных к терапии форм заболевания, при которой развивается прогрессирующее западение и деформация половины лица с вовлечением в патологический процесс кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей лицевого скелета. Обычно развивается в первом или

втором десятилетии жизни. Характеризуется медленно прогрессирующей, самоограничивающейся, преимущественно односторонней лицевой атрофией кожи, мягких тканей, мышц и нижележащих костных структур, чаще всего поражающей дерматомы одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Атрофии могут предшествовать индурация и нарушение пигментации пораженной кожи (гиперпигментация или депигментация). Рубцовая алопеция может наблюдаться на пораженных участках кожи головы. Указанные симптомы могут сочетаться с другими проявлениями локализованной склеродермии, а также сопровождаться поражением глаз и различными неврологическими нарушениями, включая эпилепсию. Эта форма может сочетаться с линейной формой по типу «удар саблей» до 40% случаев [12].

При *генерализованной склеродермии* наблюдается четыре или более очага с индурацией, диаметром от 3 см, располагающихся в двух или более из 7 анатомических областей (голова-шея, каждая конечность, передняя поверхность туловища, задняя поверхность туловища). Часто высыпания локализуются симметрично и имеют тенденцию к слиянию.

Буллезная склеродермия характеризуется появлением в очагах склеродермии прозрачных пузырей, нередко сопровождающихся геморрагиями.

Для *глубокой склеродермии* характерно появление глубоких очагов уплотнения кожи и подкожной клетчатки. Склероз может распространяться на фасции и мышцы. Кожа над очагами незначительно пигментирована или не изменена. В типичных случаях очаги расположены симметрично на коже конечностей.

Пансклеротическая склеродермия является наиболее тяжелой, инвалидизирующей формой заболевания, при которой поражается кожа и все подлежащие ткани вплоть до костей, часто образуя длительно существующие язвы, контрактуры суставов с деформацией конечностей. Эта форма склеродермии обычно наблюдается у детей, быстро прогрессирует, резистентна к терапии и может закончиться фатальным исходом.

При *смешанной форме склеродермии* у больного одновременно наблюдаются проявления двух и более форм заболевания (например, бляшечной и линейной форм, линейной и генерализованной), преобладает у детей.

В клинике ревматологических заболеваний привычным стало использование термина *ювенильная локализованная склеродермия* для обозначения варианта ЛС в детском возрасте, с доминирующим поражением кожи, а также глубже расположенных тканей – подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц, суставов, костей.

Комментарии: у взрослых, преимущественно при линейной склеродермии, могут наблюдаться внекожные симптомы. Они включают в себя поражение опорно-двигательного аппарата, неврологические и офтальмологические проявления. При поражении опорно-двигательного аппарата характерна артралгия, возможно развитие генерализованного синовита и артрита, как в зоне, так и вне очагов поражения, что проявляется тугоподвижностью суставов, отеком, болью и развитием контрактур. Возможны миалгии. Неврологические нарушения встречаются преимущественно у больных линейной формой локализованной склеродермии по типу «удара саблей» (ЛС УС) и прогрессирующей гемиатрофией лица Парри-Ромберга (ПГПР). Наиболее часто встречаются головные боли, периферическая нейропатия, возможно развитие эпилепсии, двигательных расстройств. Описано развитие невралгии тройничного нерва, жевательные спазмы, поведенческие изменения, прогрессирующая умственная отсталость. При локализации очагов ЛС на коже периорбитальных областей возможно нарушение движений век, атрофия век, развитие воспалительных заболеваний глаз (увеит и эписклерит) [13-15].

Комментарии: у детей и подростков также могут наблюдаться внекожные симптомы, характерные для линейной формы заболевания. Они включают в себя поражение опорно-двигательного аппарата, неврологические и офтальмологические проявления. Артралгии являются наиболее распространенным внекожным проявлением ЮЛС (16,9%). Возможно развитие контрактур, нарушение роста, развитие сколиоза и асимметрия грудной клетки. Из неврологических нарушений, возникающих преимущественно у детей ЛС УС и ПГПР, возможны головные боли, эпилептические припадки, инсульт и периферические нейропатии. У детей и подростков без неврологических симптомов также могут быть выявлены аномалии при визуализации головного мозга. Офтальмологические нарушения могут встречаться у 3,2% пациентов детского возраста, преимущественно при ПГПР, в виде аномалии век, увеита, эписклерита, в редких случаях описано развитие косоглазия, нарушения рефракции. Возможно развитие гипоплазии верхней и нижней челюстей. [16-21].

2.Диагностика

Критерии установления диагноза:

Диагноз устанавливается на основании физикального обследования кожи с визуальным осмотром и пальпацией очагов поражения. При затруднении физикальной диагностики

подтверждается результатами лабораторных методов исследования: прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи.

2.1 Жалобы и анамнез

Больные локализованной склеродермией могут предъявлять жалобы на чувство стянутости кожи, зуд, чувство покалывания, болезненность, ограничение движений в суставах, изменение объема и деформацию пораженных областей тела.

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется для постановки диагноза необходимо проведение физикального обследования с визуальным осмотром кожных покровов и пальпацию очагов поражения.

Комментарии: *оценивается локализация, распространённость и характер очагов поражений.*

Клинические признаки активности заболевания:

1. *наличие выраженной или умеренной эритемы*
2. *развитие отека, индурации кожи*
3. *наличие новых очагов*
4. *увеличение размеров имеющихся очагов в течение последних 3 месяцев*
5. *повышение температуры кожи над очагами*
6. *наличие периферического воспалительного венчика.*

Клинические признаки отсутствия активности заболевания:

1. *отсутствие эритемы*
2. *отсутствие новых или увеличивающихся очагов поражения за последние 3 месяца*
3. *отсутствие изменений степени индурации в очагах поражения*
4. *отсутствие активных внекожных проявлений заболевания [14,22,23].*

Комментарии: *рекомендуется обязательное фотографирование клинических проявлений для оценки активности заболевания, в том числе динамики увеличения площади очагов.*

Единые критерии оценки тяжести локализованной склеродермии отсутствуют.

Комментарии:

Рекомендовано оценивать степень тяжести заболевания и повреждения кожи с использованием индексов LoSSI (Skin Severity Index) и LoSDI (Skin Damage Index) [24, 26] (Табл. №2 Приложения Г.)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии Единые критерии оценки тяжести локализованной склеродермии отсутствуют.

2.3 Лабораторная диагностика

На данный момент не разработано лабораторных исследований, которые бы достоверно подтверждали активность или прогноз локализованной склеродермии; однако целесообразно проведение ряда исследований:

Рекомендуется общий клинический анализ крови, развернутый для оценки общего состояния, диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопоказанием к системной терапии, фототерапии, контроля безопасности проводимой системной терапии [15].

Комментарии: Эозинофилия может наблюдаться у пациентов с генерализованной и линейной формой склеродермии и часто коррелирует со степенью тяжести и активностью заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется анализ крови биохимический общетерапевтический: общий белок, глюкоза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза для оценки общего состояния, диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопоказанием к системной терапии, фототерапии, контроля безопасности проводимой терапии [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется в отдельных случаях для оценки активности ЛС показано определение гамма-глобулина, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, С-реактивного белка, ревматоидного фактора [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Гипергаммаглобулинемия может наблюдаться у пациентов с линейной формой ЛС и у большинства пациентов с эозинофильным фасциитом. При подозрении на миозит (мышечные боли, стянутость и/или слабость в пораженных областях) рекомендовано определение С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, креатинина, скорости оседания эритроцитов. При подозрении на артрит показано исследование ревматоидного фактора.*

Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи для диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопоказанием к системной терапии, фототерапии, контроля безопасности проводимой системной терапии пеницилламином [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется определение содержания уровня антинуклеарного фактора (АНФ) в крови с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на перевиваемой клеточной линии HEp-2 с целью скринингового исследования для исключения системной склеродермии [24, 28-32]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

При позитивности АНФ проведение исследования специфических антител, с целью исключения системной склеродермии: определение содержания в крови антител к топоизомеразе I (анти-Scl 70) [24, 28-32], антицентромерных антител (АЦА) [24, 28-32], антител к РНК-полимеразе III [24, 28-32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется определение антител класса М, G (IgM, IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови при наличии в анамнезе указаний на укус клеща и/или клинической симптоматики болезни Лайма [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4 Инструментальная диагностика

Рекомендуется компьютерная томография (КТ) при линейных формах заболевания с поражением головы для исключения поражения костей лицевого скелета [34-36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется компьютерная томография при тяжелых формах ЛС с поражением туловища и конечностей для оценки глубины поражения мышц, исключения поражения суставов и костей [34-36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в случаях ограничения возможности применения КТ, в том числе с учетом дозы облучения, при наличии показаний может быть использована МРТ для верификации вовлечения мышц, ультразвуковое исследование суставов и подкожных мягких тканей, а также рентгенография.

Рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга при линейных формах заболевания с локализацией на голове для исключения поражения головного мозга [34,36-38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется дерматоскопия кожи как дополнительный диагностический метод оценки степени активности очагов склеродермии: стадии эритемы либо атрофии (наличие телеангиэктазий) [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5 Иная диагностика

Рекомендуется прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи [40-41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Ранние воспалительные поражения кожи при ЛС характеризуются утолщением коллагеновых пучков внутри ретикулярной дермы, идущих параллельно поверхности кожи, а также наличием плотных воспалительных инфильтратов между коллагеновыми пучками и вокруг кровеносных сосудов и потовых желез. В воспалительных инфильтратах преобладают лимфоциты, но также могут присутствовать плазматические клетки, гистиоциты и эозинофильные гранулоциты. Вышележащий эпидермис может быть либо незатронутым, либо тонким и атрофичным. В поздней фиброзной стадии пораженная кожа становится относительно аваскулярной,

кровеносные сосуды уменьшены в количестве с утолщенными стенками и узкими просветами. часто имеется лишь небольшое количество признаков воспаления. Утолщение и гомогенизация коллагеновых пучков в сосочковой и ретикулярной дерме, коллагеновые волокна плотно упакованы и высоко эозинофильны. Потовые железы атрофированы или отсутствуют [42-43].

Рекомендуется консультация врача-ревматолога при подозрении на наличие системной склеродермии и других болезней соединительной ткани [32]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется консультация врача-невролога при расположении очагов поражения на лице и голове (у больных линейной склеродермией и прогрессирующей гемиатрофией лица Парри-Ромберга) для выявления патологии головного мозга [14-15]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется консультация врача-офтальмолога при расположении очагов поражения на лице и голове (у больных линейной склеродермией и прогрессирующей гемиатрофией лица Парри-Ромберга) для выявления патологии органов зрения. [14-15]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *при локализации очагов поражения на голове и шее детям рекомендован осмотр врача-офтальмолога каждые 3-4 месяца в течение 3 лет от начала заболевания, ввиду повышенного риска развития поражений глаз [44].*

Рекомендуется консультация врача-стоматолога при расположении очагов поражения на лице и голове (у больных линейной склеродермией и прогрессирующей гемиатрофией лица Парри-Ромберга) для выявления патологии носоглотки и полости рта [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *по показаниям при поражении лицевого скелета консультация врача-отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга.*

Рекомендуется консультация врача-ортопеда при развитии деформации нижних конечностей [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: по показаниям при развитии деформации нижних конечностей консультация специалиста по лечебной физкультуре, специалиста по ортезированию.

3. Лечение.

3.1 Консервативное лечение

Выбор метода лечения определяется в зависимости от площади, глубины поражения, зоны поражения (лицо/конечности/туловище), вовлечения подлежащих тканей, соотношения риска и пользы для пациента. Лечение должно быть направлено только на активные очаги поражения.

Наружная терапия

Для наружной терапии пациентов локализованной склеродермой в активной фазе заболевания, ограниченными очагами поражения, глубиной поражения в пределах дермы рекомендуется терапия с применением топических глюкокортикостероидов [25,42,45-46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: используются топические глюкокортикостероиды высокой и умеренной степени активности. Взрослым в виде аппликаций курс лечения составляет 4–12 недель, в виде окклюзионных повязок – 2–3 недели. Препараты высокой степени активности используют 1 раз в день 4 недели, с последующим переходом на препараты с умеренной степенью активности. Препараты с умеренной степени активности используются один раз в день до 12 недель. Для повышения эффективности можно использовать под окклюзионную повязку. Длительная терапия ТКС должна проводиться в интервальной форме с целью предотвращения атрофии кожи.

Рекомендуется: флутиказон мазь 0,005% взрослым наносить 1 раз в сутки тонким слоем в течение 4 недели. Детям использовать мазь 0,005% 1 раз в сутки тонким слоем в виде аппликаций не более 3-4 недель [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению мази флутиказон является детский возраст до 6 месяцев, детям под окклюзионную повязку не применять.

Или мометазон** мазь 0,1% взрослым наносить на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 4 недель, детям использовать 1 раз в день тонким слоем в виде аппликаций не более 2–4 недель [47].

Уровень убедительности рекомендаций с (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению препарата мометазон является детский возраст до 2 лет, детям под окклюзионную повязку не применять или клобетазол 0,05% мазь взрослым и детям наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 3–4 недель. [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению препарата клобетазол является детский возраст до 1 года. Детям под окклюзионную повязку не применять. При использовании препарата клобетазол у детей, требуется наблюдение врачом не реже 1 раза в неделю или бетаметазон** мазь 0,05% взрослым, детям наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в сутки не более 4 недель [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению препарата бетаметазон мазь 0,05% является детский возраст до 1 года. Детям под окклюзионную повязку не применять или алклометазон мазь 0,05% взрослым наносить на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки в течение 4 недель, возможно использование под окклюзионную повязку. Детям использовать 1 раз в день тонким слоем в виде аппликаций не более 3 недель [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению алклометазона мазь 0,05% является детский возраст до 6 месяцев. Детям под окклюзионную повязку не применять или

метилпреднизолона ацепонат, 0,1% мазь взрослым наносить на пораженные участки кожи 1 раз в сутки не более 6 недель. Детям использовать 1 раз в день тонким слоем в виде аппликаций не более 3 недель [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Противопоказанием к назначению мази является детский возраст до 4 месяцев. Детям под окклюзионную повязку не применять.

Рекомендуется в качестве метода наружной терапии пациентам с локализованной формой склеродермии в активной стадии заболевания ингибиторы кальциневрина: такролимус** 0,1% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок в течение 3 месяцев [49-50].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: наиболее распространенными ближайшими побочными эффектами при использовании мази такролимус являются местные реакции в виде эритемы, зуда и чувства жжения кожи. Обычно они имеют временный характер, длятся 15-20 мин в первые несколько дней лечения. При длительном использовании (1 год) описаны системные побочные эффекты в виде: гриппоподобного синдрома, головных болей, лихорадки, фарингита, бронхиальной астмы, кашля. В настоящее время убедительных данных о повышении частоты злокачественных новообразований кожи при длительном использовании ИКН не получено. Однако пациенты должны быть проинформированы о соотношении риска и пользы использования препарата.

Рекомендуется больным локализованной склеродермией с целью улучшения трофики тканей стимуляторы регенерации тканей [51]:

депротенизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь взрослым и детям наружно 2-3 раза в сутки в виде аппликаций в течение 1-2 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

3.2 Хирургическое лечение.

Рекомендуется хирургическое лечение пациентам тяжелыми формами локализованной склеродермией при деформации лицевого скелета, суставов формировании контрактур в неактивной стадии заболевания [110,111].

3.3 Иное лечение

Фототерапия

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией с неглубоким поражением подлежащих тканей для купирования активности заболевания:

Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия, длина волны 340-400 нм) [52-54].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Облучение УФА-1 диапазоном начинают с дозы 5–20 Дж/см², последующие разовые дозы повышают на 5–15 Дж/см² до максимальной разовой дозы 20–60 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 3–5 раз в неделю, курс составляет 20–60 процедур.

Комментарии: УФА-1 терапия хорошо переносится больными, побочные эффекты развиваются сравнительно редко и обычно не требуют отмены лечения. В процессе лечения возможно развитие побочных явлений: эритема, зуд, сухость кожи, вторичная пигментация (загар), буллезные высыпания, обострения простого герпеса, болезненность или жжение кожи, полиморфный фотодерматоз. К отдаленным последствиям УФА-1 терапии относят развитие фотостарения кожи. Потенциальный риск канцерогенного действия УФА-1 терапии окончательно не установлен [55-56]. Применение метода УФА-1 терапии детям возможно только при тяжелом течении заболевания, отсутствии эффекта от других методов системной терапии с 10-летнего возраста.

Комментарии: перед назначением УФА-1 терапии пациентам локализованной склеродермией для исключения противопоказаний рекомендуется проведение комплекса лабораторных исследований (общий клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий анализ мочи), консультация врача-терапевта (педиатра), врача-эндокринолога, врача акушера-гинеколога (у женщин). По показаниям консультации других специалистов. Противопоказаниями к проведению УФА-1 терапии являются непереносимость ультрафиолетового излучения, заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету (пигментная ксеродерма, альбинизм, системная красная волчанка, синдром Горлина, дерматомиозит, трихотриодистрофия, синдром Блюма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Кокейна, порфирии), наличие в настоящее время или в прошлом меланомы или рака кожи, предраковые поражения кожи, применение фотосенсибилизирующих средств, сильное повреждение солнечными лучами, детский возраст до 10 лет, состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. [57-58].

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией с неглубоким поражением подлежащих тканей для подавления активности заболевания:

ПУВА-терапия [59-62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора

Амми большой плодов фурукумарины (*Ammi majus fructuum furocumarines*) в дозе 0,8 мг/кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым спектром (длина волны 320–400 нм)

ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизатора

изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин 0,3% спиртовой раствор наружно однократно в виде аппликаций на очаги поражения за 15–30 минут до облучения длинноволновым ультрафиолетовым спектром (длина волны 320–400 нм).

Процедуры ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора начинают с дозы 0,25–0,5 Дж/см². Последующие разовые дозы увеличивают каждую процедуру или через 1-2 процедуры на 0,25–0,5 Дж/см² в зависимости от фототипа кожи (I-VI) до максимальной дозы 3–6 Дж/см². Процедуры проводят 2–4 раза в неделю, курс лечения составляет 20–60 процедур.

Комментарии: *перед проведением ПУВА-терапии с пероральным приемом фотосенсибилизатора для исключения противопоказаний рекомендуется проведение лабораторных исследований (общий клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий анализ мочи), консультация врача-терапевта, врача-эндокринолога, врача акушера-гинеколога, врача-офтальмолога. При проведении ПУВА-терапии с наружным приемом фотосенсибилизатора консультация врача-терапевта врача-эндокринолога, врача акушера-гинеколога [63]. По показаниям консультации других специалистов. При наличии противопоказаний к применению перорального фотосенсибилизатора либо его отмене ввиду развития нежелательных явлений, возможно назначение ПУВА-ванн. [64].*

Противопоказаниями к проведению ПУВА-терапии являются непереносимость ультрафиолетового излучения, заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету (пигментная ксеродерма, альбинизм, системная красная волчанка, синдром Горлина, дерматомиозит, трихотриодистрофия, синдром Блюма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Кокейна, порфирии), наличие в настоящее время или в прошлом меланомы или рака кожи, предраковые поражения кожи, применение фотосенсибилизирующих средств, сильное повреждение солнечными лучами, детский возраст до 18 лет, беременность, лактация, состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии. К основным ранним побочным эффектам ПУВА-терапии относят фототоксические реакции, зуд и гиперпигментацию

кожи. Фототоксические реакции (эритема, отек, пузыри, зуд кожи) развиваются в процессе ПУВА-терапии примерно у 10% больных. Интенсивность эритемы зависит от дозы фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения, индивидуальной чувствительности кожи. Она возникает через 24—36 ч. после облучения, достигает максимальной выраженности через 72—96 ч. и может сохраняться более 7 дней. К факторам, способствующим развитию фототоксических реакций, относятся одновременное применение потенциальных фотосенсибилизирующих агентов: лекарственных препаратов (антибиотиков, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, производных сульфаниламидов), косметических средств, содержащих бергамотовое масло, отдушки и др., некоторых продуктов питания (петрушки, инжира, арбуза и др.). Кроме того, при ПУВА-терапии могут развиваться побочные эффекты, которые вызываются фотосенсибилизирующими препаратами. Нежелательные явления, связанные с использованием таблетированных фотосенсибилизаторов, включают тошноту, дискомфорт в эпигастриальной области, головокружение, головную боль, гипотензию, нарушение сна, депрессию. При использовании спиртовых форм фотосенсибилизаторов, возможно развитие контактного дерматита, аллергического контактного дерматита. При развитии указанных явлений препараты отменяют. Поскольку псораленовые фотосенсибилизаторы при пероральном приеме с кровотоком могут проникать в хрусталик глаза и связываться под воздействием УФА с белками хрусталика, при проведении ПУВА-терапии необходима защита глаз фотозащитными очками во время проведения процедуры в течение светового дня, во избежание повреждения роговицы, хрусталика, конъюнктивы. В литературе описан ряд других побочных реакций ПУВА-терапии, которые в практике встречаются сравнительно редко. Так, у отдельных пациентов могут наблюдаться онихолизис, подногтевые кровоизлияния, фолликулит, болезненность кожи, меланонихия, феномен Кебнера, себорейный дерматит, контактный дерматит, актинический дерматит, полиморфный фотодерматоз, анафилаксия, конъюнктивит, простой герпес, кератит. К отдаленным побочным эффектам ПУВА-терапии относят риск канцерогенного действия при многокурсовом применении. Канцерогенный потенциал при проведении курсов ПУВА-терапии у больных склеродермией не изучен [65-67].

Системная терапия

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией, ювенильной локализованной склеродермией при неэффективности фототерапии, при

прогрессировании, тяжелом течении заболевания и при отсутствии противопоказаний с целью купирования активности, улучшения прогноза:

метотрексат^{**}: взрослым – 15–25 мг, детям – 0,3–1 мг/кг массы тела или 15 мг/м² (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6–12 месяцев и более [68-77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: при достижении терапевтического ответа доза метотрексата может быть снижена до поддерживающей или метотрексат^{**}: взрослым – 15–25 мг, детям – 0,3–1 мг/кг массы тела или 15 мг/м² (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6–12 месяцев и более + преднизолон^{**} 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки (максимальная доза 60 мг) перорально в течение 2–4 недель с последующей постепенной отменой [77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия применяют при тяжёлых формах локализованной склеродермии (линейная, генерализованная, пансклеротическая), при поражении ПЖК и подлежащих тканей, возникновении функциональных нарушений, быстро прогрессирующем течении, отсутствии эффекта от фототерапии либо быстрого рецидива после ее завершения или метотрексат^{**}: взрослым – 15–25 мг, детям – 0,3–1 мг/кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6–12 месяцев и более+ метилпреднизолон: взрослым – 1000 мг в сутки, детям – 30 мг/кг массы тела в сутки (максимальная доза 500–1000 мг) – 3 последовательных ежедневных внутривенных вливания в месяц в течение 3 месяцев (всего 9 вливаний) или 1 внутривенное вливание 1 раз в неделю в течение 12 недель (всего 12 вливаний) [68, 73, 78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Внутривенное введение глюкокортикостероидов проводится в режиме пульс-терапии при наличии быстро прогрессирующего течения локализованной склеродермии, в том числе ювенильной локализованной склеродермией наличии неблагоприятного прогноза. Вводится метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг (не более 1000 мг), растворенный в 100-150 мл 0,9% раствора натрия хлорида; продолжительность инфузии

40 минут. Проведение пульс-терапии проводится в условиях дерматологического или ревматологического отделения; при особых показаниях или ограничениях – в условиях отделения интенсивной терапии.

Комментарии: Метотрексат противопоказан при беременности и лактации. Наиболее частыми побочными эффектами метотрексата являются: лейкопения, тромбоцитопения, язвенный стоматит, тошнота, рвота, понос, алопеция, изменения пигментации кожи, светочувствительность, угнетение сперматогенеза. Перед назначением метотрексата проводят клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, проводят исследование печеночных ферментов, билирубина, креатинина, общего белка, при наличии показаний – исследование крови на гепатиты В и С, проводится диагностика туберкулеза. Во время лечения метотрексатом проводится контроль состояния больного. С целью своевременного выявления побочных явлений необходимо контролировать состояние периферической крови, для чего до достижения стабильной дозы еженедельно проводится общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, альбумин), далее каждые 4-8 недель. Терапию метотрексатом прекращают, если число лейкоцитов в крови составляет менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов — менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$. Так же необходимо контролировать функцию печени, почек. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции, чтобы избежать зачатия. Больным, получающим метотрексат, необходимо отказаться от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 мес. до 1 года после приема препарата.

С целью снижения частоты и выраженности нежелательных эффектов используется фолиевая кислота: внутрь, по 1 таб. 1 мг 1 р/д кроме дня введения метотрексата либо 5 мг 1 раз в неделю через 1-3 дня после приема метотрексата [79,80].

Рекомендуется при активном, быстро прогрессирующем течении локализованной склеродермии Преднизолон** 0,3-1 мг/кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 3-12 месяцев с последующей постепенной отменой [81,82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: наиболее частыми побочными эффектами системных глюкокортикостероидов являются развитие атрофии кожи, акне, рост волос на лице, увеличение веса, глаукомы, остеопороза, оппортунистические инфекции, гипертония, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга. Во время лечения системными глюкокортикостероидами необходимо проводить измерения артериального давления для контроля состояния сердечно-сосудистой системы и контроль уровня глюкозы в крови.

Комментарии: Пероральное применение глюкокортикостероидных препаратов может быть эффективным при активном, быстро прогрессирующем течении локализованной склеродермии, однако после отмены препаратов высока частота рецидивов.

Рекомендуется бетаметазон** 0,2 мл/см² (но не более 1 мл) – введение в очаг поражения 1 раз в месяц в течение 3 месяцев [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Введение глюкокортикостероидных препаратов непосредственно в очаг склеродермии рекомендуется в отдельных случаях при упорном течении заболевания.

Рекомендуется пациентам тяжелыми формами локализованной склеродермией при отсутствии эффекта от других терапевтических средств при отсутствии противопоказаний: пеницилламин** взрослым 125–500 мг, детям 8 мг/кг перорально ежедневно или через день в течение 6–12 месяцев и более. [83-84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Противопоказан детям до 3 лет. Пеницилламин применяют только при условии постоянного медицинского наблюдения. Во время лечения следует оценивать показатели общего анализа мочи и клинический анализ крови 1 раз в 2 недели в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем - ежемесячно; 1 раз в 6 мес контролируют функцию печени. Имеется риск развития серьезных побочных эффектов: нефротический синдром, протеинурия, диарея, редко гепатит, внутрипеченочный холестаз, панкреатит, тромбоцитопения, лейкопения; анемия (апластическая или гемолитическая), агранулоцитоз, интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит,

миастения, полимиозит, дерматомиозит, эпидермальный некролиз, лихорадка; волчаночноподобные реакции (артралгии, миалгии, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови). Риски от терапии пеницилламином могут превышать потенциальную пользу от его использования. Целесообразность применения пеницилламина признается не всеми авторами [85]. Учитывая возможность побочных эффектов и токсического действия препарата даже при лечении низкими дозами, пеницилламин назначают, в основном только в случаях отсутствия эффекта от других терапевтических средств [86,87].

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией при наличии клинических симптомов активности заболевания, а также после перенесенного боррелиоза [47,88-91]

бензилпенициллин** 500000 ЕД 4 раза в сутки или 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно, на курс 15–40 млн ЕД. Проводят 2–3 курса терапии с интервалом 1,5–4 месяца. Детям 25 000 - 50 000 ЕД/кг массы тела внутримышечно в сутки. Препарат вводят 3-4 раза в сутки. Курс лечения 14 дней. 3-5 курсов пенициллинотерапии с интервалом 1,5-4 месяца [88-91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Назначение длительно действующих препаратов пенициллина не рационально в связи с отсутствием доказательств эффективности применения у больных склеродермией.

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией при отсутствии противопоказаний:

Гидроксихлорохин взрослым 200 мг 2 раза в день перорально, со постепенным снижением дозы до 100-200 мг в сутки, детям в дозе 5 мг/кг в сутки, курс лечения до 6 месяцев [92].

Комментарии: Противопоказан детям до 6 лет. По данным ретроспективного анализа 84 пациентов с различными формами склеродермии у 81,0% был получен полный либо частичный (более 50%) терапевтический эффект. у 28 из 29 пациентов с бляшечной склеродермией (96,6%), у 21 из 29 с линейной (72,4%), у 9 из 14 с генерализованной (64,3%), в 8 из 10 с глубокой (80,0%), и в 2 из 2 со смешанной (100,0%). Наиболее частыми побочными эффектами терапии было развитие тошноты у 7,1%, дисфагии у 3,6%, диареи у 2,4%, гиперпигментации – у 2,4%, головокружения у 1,2%, миопатии – у 1,2%. Перед

назначением гидроксихлорохина необходимо обследование у врача-офтальмолога для исключения ретинопатии. В период приема препарата не реже 1 раза в 6 месяцев необходимо плановое обследование у врача-офтальмолога [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Рекомендовано пациентам локализованной склеродермией при наличии клинических проявлений склероза/индурации кожи при отсутствии противопоказаний:

гиалуронидаза 32–64 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно или через день, на курс 15–20 инъекций или 64 УЕ – вводить в очаг склеродермии 1 раз в 3 дня, на курс 7–10 процедур. Детям вводят в/м по 32 УЕ 1 раз в сутки, ежедневно или через день; на курс 15–20 инъекций. Провести 3–5 курсов с интервалами 1,5–4 месяца [93–97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: Применение гиалуронидазы может способствовать уменьшению индурации кожи в очагах склеродермии. Противопоказаниями к применению гиалуронидазы являются: злокачественные новообразования, острые инфекционно-воспалительные заболевания, легочное кровотечение, кровохарканье, туберкулез легких с дыхательной недостаточностью, свежее кровоизлияние в стекловидное тело, одновременное применение эстрогенов, повышенная чувствительность к препарату.

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией для улучшения микроциркуляции в очагах склеродермии:

Вазодилатирующие и антиагрегантные средства

пентоксифиллин взрослым 100–200 мг перорально 3 раза в сутки или 400 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 4–6 недель [98–104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: пентоксифиллин противопоказан детям до 18 лет или ксантинола никотинат взрослым 75–150 мг перорально 2–3 раза в сутки в течение 4–6 недель или ксантинола никотинат, взрослым раствор для инъекций 15% (300 мг) 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно, на курс 15–20 инъекций [103–104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Противопоказан детям до 18 лет. Терапия вазодилатирующими и антиагрегантными препаратами рекомендуется в любой стадии заболевания в виде курсового лечения, продолжительностью 1-2 месяца, с интервалом 3-4 месяца, всего 2-3 курса в год.

Рекомендуется в качестве терапии резерва пациентам тяжелыми формами локализованной склеродермией при отсутствии эффекта от лечения метотрексатом, при отмене метотрексата ввиду развития нежелательных явлений, обострении заболевания после продолжительной ремиссии с прогрессирующим поражением кожи либо тяжелыми внекожными проявлениями с целью купирования активности, улучшения прогноза:

Микофенолата мофетил таблетки взрослым и детям в дозе 500-1000 мг/м²/сутки, в 2-3 приема. Оптимальный режим дозирования и продолжительность использования определяется лечащим врачом индивидуально [105-106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: В связи с иммунодепрессивным действием микофенолата мофетила возможно развитие инфекционных осложнений, включая инфекции нижних отделов мочевыводящих путей, кандидоз слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта, герпетическую и цитомегаловирусную инфекцию, аспергиллез. У больных, принимающих микофенолат мофетил, повышен риск возникновения лимфом и других злокачественных опухолей, в частности, рака кожи.

Физиотерапевтическое лечение:

Рекомендуется пациентам ограниченными формами ЛС с целью уменьшения степени склероза/индурации бляшек:

Ультразвуковое лечение кожи (ультразвуковая терапия) [107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Ультразвуковое воздействие на очаги поражения проводят с частотой колебаний 880 кГц (1МГц), интенсивностью 0,05-0,8 Вт/см², экспозицией 5-10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном или импульсном режиме. Курс лечения составляет 10-15 ежедневных процедур. Возможно проведение повторных курсов ультразвуковой терапии с интервалом 3-4 месяца.

Комментарии: Ультразвуковая терапия используется при минимальной активности заболевания. Общими противопоказаниями для проведения ультразвуковой терапии являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы

физиотерапии. Ультразвуковое воздействие противопоказано при беременности, тромбофлебите.

Рекомендовано пациентам с бляшечной склеродермией для уменьшения степени склероза/индурации очагов поражения [107]:

фонофорез гиалуронидазы: 64 УЕ гиалуронидазы растворяют в 1 мл 0,5% раствора прокаина, наносят на очаги поражения, затем покрывают контактной средой (вазелиновым маслом, растительным маслом или гелем) и проводят с частотой колебаний 880 кГц (1 МГц), интенсивностью 0,5–1,2 Вт/см², экспозицией 3–10 минут на поле по лабильной методике в непрерывном режиме [107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: *Процедуры фонофореза гиалуронидазы назначаются при минимальной активности заболевания, проводятся ежедневно или через день, на курс назначают 8–12 процедур. Возможно проведение 2–3 повторных курсов с интервалом 3–4 месяца. Рекомендуется применять при минимальной активности.*

Рекомендуется пациентам локализованной склеродермией для улучшения микроциркуляции отдельных очагах поражения, эпителизации эрозивных и язвенных дефектов:

Низкоинтенсивное лазерное облучение кожи [108].

Низкоинтенсивное лазерное облучение кожи используется в двух диапазонах: красный (длина волны 0,63–0,65 мкм) и инфракрасный (длина волны 0,89–0,904 мкм). НИЛИ красного диапазона (длина волны 0,63–0,65 мкм) проводят по дистанционной стабильной методике, расфокусированным лучом с плотностью мощности 3–5 мВт/см² и экспозицией 5–8 минут на поле. За процедуру облучают не более 4–5 полей при общей продолжительности воздействий не более 30 минут. НИЛИ инфракрасного диапазона (длина волны 0,89–0,904 мкм) проводят в непрерывном или импульсном (80–150 Гц) режиме по дистанционной или контактной, стабильной или лабильной методике. Воздействия осуществляют по полям: при непрерывном режиме мощность излучения составляет не более 15 мВт, экспозиция на одно поле 2–5 мин, продолжительность процедуры – не более 30 минут. При импульсном режиме мощность излучения составляет варьирует, экспозиция 1–3 минуты на поле, общее время воздействия – не более 10 минут. За процедуру облучают не более 4–6 полей. Курс лазерной терапии составляет 10–15 ежедневных процедур. Повторные курсы проводят с интервалом 3–4 месяца.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: во время проведения процедур лазерной терапии обязательное экранирование органов зрения пациента и медицинского персонала. Общими противопоказаниями к проведению процедур НИЛИ являются состояния и заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии, а также доброкачественные новообразования в зонах облучения, индивидуальная непереносимость фактора, возраст до 3 лет.

Рекомендовано пациентам с бляшечной склеродермией для уменьшения степени индукции/склероза очагов [109]:

электрофорез гиалуронидазы: 64 УЕ гиалуронидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, для подкисления среды до pH 5,2 добавляют 4–6 капель 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты, вводят в очаги склеродермии при силе тока не более 0,05 мА/см², экспозиции 12–20 минут [109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Процедуры электрофореза гиалуронидазы проводят ежедневно или через день, на курс назначают 8–12 процедур. Возможно проведение 2–3 повторных курсов с интервалом 3–4 месяца. Рекомендуется применять при минимальной активности заболевания.

Рекомендуется хирургическое лечение пациентам тяжелыми формами локализованной склеродермией при деформации лицевого скелета, суставов формировании контрактур в неактивной стадии заболевания [110,111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Реабилитация

Рекомендуется ортезирование пациентам тяжелыми формами локализованной склеродермией при деформациях конечностей, формировании контрактур [111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется лечебная гимнастика, массаж, ручной и аппаратный лимфодренаж, физиотерапевтические процедуры пациентам локализованной склеродермией при ограничении движений в суставах и формировании контрактур в неактивной стадии заболевания [111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Пациентам рекомендуется избегать травматизации кожи, активной инсоляции, психоэмоционального перенапряжения, самостоятельного приема лекарственных средств. Пациентам рекомендуется диспансерное наблюдение с целью раннего выявления прогрессирования заболевания и своевременного назначения терапии.

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Круглосуточный стационар:

1. Клинические формы заболевания, требующие постоянного наблюдения врачом, мониторинга клинических и лабораторных показателей, назначения иммуносупрессивных и/или системных глюкокортикостероидных препаратов и/или фототерапии.
2. Отсутствие эффекта от лечения в амбулаторных условиях, условиях дневного стационара

Дневной стационар:

Клинические формы заболевания, которых показано проведение системной лекарственной терапии/фототерапии и требующие наблюдения врачом на протяжении определенного времени, периодического мониторинга клинических и лабораторных показателей.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

Подавление активности/прекращение прогрессирования заболевания, полный либо частичный регресс высыпаний.

7. Дополнительная информация , влияющая на исход заболевания/синдрома

Прогноз в отношении выживаемости при ЛС относительно благоприятный. Тяжесть заболевания зависимости от клинической формы: бляшечная склеродермия обычно имеет более доброкачественное течение по сравнению с линейной и генерализованной склеродермией. Очаги поражения в области головы могут привести к лицевой асимметрии и деформации зубного ряда.

Линейная склеродермия может привести к значительному обезображиванию, укорочению конечности, контрактурам суставов. Во избежание поражения опорно-двигательного аппарата системную терапию при тяжелых формах рекомендуется начинать как можно раньше.

У пациентов взрослого и детского возраста, преимущественно с линейной либо смешанной формой ЛС, отмечается тяжелое, рецидивирующее течение. Ввиду высокой частоты внекожных проявлений заболевания, необходим мультидисциплинарный подход (дерматолог, ревматолог, невролог, офтальмолог, ортопед, стоматолог, хирург, врач ЛФК).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, тромбоциты, нейтрофилы, палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов при поступлении в стационар или при проведении системной терапии или фототерапии кожи	Да/Нет
2.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический: общий белок, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, билирубин общий, холестерин общий, триглицериды, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи: цвет, прозрачность, относительная плотность, реакция pH, глюкоза, белок, билирубин, уробилиноиды, реакция на кровь, кетоновые тела, нитраты, эпителий плоский, эпителий переходный, эпителий почечный, лейкоциты, эритроциты, цилиндры гиалиновые, цилиндры зернистые, цилиндры восковидные, цилиндры эпителиальные, цилиндры лейкоцитарные, цилиндры эритроцитарные, цилиндры пигментные, слизь, соли, бактерии	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
4.	Проведена терапия топическими глюкокортикостероидами и/или системными глюкокортикостероидами и/или иммунодепрессантами и/или метотрексатом и/или фототерапией	Да/Нет
5.	Достигнуто частичное или полное разрешение симптомов склеродермии и/или прекращение прогрессирования заболевания	Да/Нет

Список литературы

1. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004; 18: 816–827.
2. Higley H, Persichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 278– 288.
3. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res.* 1995; 287: 193– 197.
4. Kreuter A, Hyun J, Skrygan M *et al.* Ultraviolet al-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlate with clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 600– 607.
5. Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 345– 356.
6. Gambichler T, Skrygan M, Labanski AA, Kolios AG, Altmeyer P, Kreuter A. Significantly increased CCL5/RANTES and CCR7 mRNA levels in localized scleroderma. *Regul Pept.* 2011; 170:4– 6.
7. Fett N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(2):217-28.
8. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Archives of Dermatology.* 2010;146(9):1044-5.

9. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, Sato S, Jinnin M, Takehara K, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *Journal of Dermatology*. 2018;45(7):755-80.
10. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017-2018 годы (статистические материалы). Москва 2019. Стр. 208.
11. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(6):606–613.
12. Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16: 361–366.
13. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology*. 2008;4;71(19).
14. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clinics in Dermatology*. 2018;36: 475–486.
15. Gorkiewicz-Petkow A., Kalinska-Bienias A. Systemic involvement in localized scleroderma/morphea. *Clinics in Dermatology*. 2015; 33: 556–562.
- 16 Zulian. F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira S, Punaro M G, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 45 (2006):614-620.
17. Tollefson M M , Witman P M. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:257-263.
18. Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper J I. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2011; 165:1308-1313.
19. Piram M., McCuaig C C, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad, et al. Short- and long-term outcome of linear morphea in children. *Br J Dermatol*. 2013; 169:1265-1271
20. Blaszczyk M , Krolicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1997-2004.

21. Christen-Zaech S, Hakim M.D, Afsar F.S, Paller A.S. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:385-396.
22. Jorre S. Mertens, Marieke M. B. Seyger, Rogier M. Thurlings, Timothy R. D. J. Radstake, Elke M. G. J. de Jong. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(4): 491–512.
23. George R, George A, and Kumar TS. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. *Indian Dermatol Online J.* 2020 Mar-Apr; 11(2): 135–145.
24. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adultonset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2439–2444.
25. Knobler R, Moinzadeh 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; 31:1401-1424.
26. Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, et al. Soluble CD4 and CD8 in serum from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288: 358-362.
27. Clements PJ. Penicillamine in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 1999 Oct;1(1):38-42.
28. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3902–12.
29. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:35–42.
30. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(3): 14-18.
31. Desbois A C, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):417-26.
32. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis:an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747.
33. Aberer E, Klade H, Stanek G, Gebhart W. *Borrelia burgdorferi* and different types of morphea. *Dermatologica.* 1991;182(3):145-54.

34. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 227–233.
35. Tollefson M M, Witman P M. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007 ;(56): 257-263
36. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 231-242.
37. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Wehrmann M, Claussen CD, et al. MRI findings in deep and generalized morphea. *Am J Roentgenol* 2008;190: 32-9.
38. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 2011; 260: 817-24.
39. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clinics in Dermatology*. 2018; 36: 475–486.
40. Onajin O, Wieland CN, Peters MS, et al. Clinicopathologic and immunophenotypic features of eosinophilic fasciitis and morphea profunda: a comparative study of 27 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:121-128.
41. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 385–396.
42. Mertens JS, Seyger M M B, Thurlings R M, Radstake T R, de Jong E M. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(4): 491–512.
43. Walters R, Pulitzer M, Kamino H. Elastic fiber pattern in scleroderma/morphea. *J Cutan Pathol*. 2009;36:952–7.
44. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* .2007; 91:1311-4.
45. George R, George A, Kuma T. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children/ *Indian Dermatol Online J*. 2020; 11(2): 135–145.
46. Strickland N, Patel G, Strickland A, Jacobe H. Attitudes and trends in the treatment of morphea: a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4): 727–728.
47. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, Aberer E, Scharffetter-Kochanek K, Horneff G, Reil E, Weberschock T, Hunzelmann N German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Feb; 14(2):199-216.

48. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol*. 2002; 138 (1): 99–105.
49. Kroft E.B, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (3): 181–187.
50. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, Gregoriou S, Katsambas A. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. 2008; Nov; 35(11):712-8.
51. Хамаганова И.В., Чулкова Е.В., Акулова С.Е. Применение актовегина в дерматологической практике. *Вестн дерматол венерол*. 1995; 5: 47–49.
52. Kreuter A, Hyun J, Stücker M. et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54 (3): 440–447.
53. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC. et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59 (6): 1017–1030.
54. Wang F, Garza LA, Cho S et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 851–8.
55. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR. et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22(5): 247—253.
56. Aljasser MI, Lui H, Ball NJ, Kalia S. Persistent polymorphous light eruption after ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013; 29(1): 52—54.
57. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. Под редакцией Г.Н. Пономаренко. Москва. 2016г. С. 660.
58. Частная физиотерапия. Под редакцией Г.Н. Пономаренко. Москва. 2005г. С.726.
59. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol*. 2004; 20;4(1):11.
60. Brenner M, Herzinger T, Berking C. et al. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21: 157–165.

61. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В., Боровая О.В. Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи. Вестн дерматол венерол. 2008; 4: 39–48.
62. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. J Am Acad Dermatol. 2011; 65 (5): 925–941.
63. Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн. Медицинская технология № ФС-2006/251 от 15 августа 2006 года. Вестник дерматологии и венерологии, 2008; 3: 21–24.
64. Pavlotsky F, Sakka N, Lozinski A, Barzilai A. Bath psoralen-UVA photochemotherapy for localized scleroderma: experience from a single institute. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2013. 29(5):247–52.
65. Morison W, Marwaha S, Beck L. PUVA-induced phototoxicity: incidence and causes. J Am Acad Dermatol. 1997; 36: 183–185.
65. Tanew A, Ortel B, Rappersberger K, Hönigsmann H. 5-methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 1988; 18: 333–338.
67. Жилова М.Б., Бутарева М.М., Волнухин В.А.. Современные аспекты фототерапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 3: 27–32.
68. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. J Am Acad Dermatol. 1998; 39 (2 Pt 1): 220–225.
69. Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. Br J Dermatol. 2009;160: 1075–82.
70. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. J Rheumatol. 2006; 33:609–14.
71. Cox D, O'Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. Ir J Med Sci. 2008; 177:343–6.
72. Marrani E, Foeldvari I, Lopez JA, Cimaz R, Simonini G. Comparing ultraviolet light A photo(chemo)therapy with Methotrexate protocol in childhood localized scleroderma: Evidence from systematic review and meta-analysis approach. Semin Arthritis Rheum. 2018 Dec;48(3):495–503.
73. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. J Pediatr. 2000; 136:91–5.

74. 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: 1013–20.
75. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63: 1998–2006.
76. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:1151–6.
77. Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol*. 2012;39:286–94.
78. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Altmeyer P. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005 Jul; 141(7):847-52.
79. Breathnach SM. Drug Reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C editor(s). *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th Edition. Vol. 4, Wiley-Blackwell, 2010:73.1-73.177.
80. Mertens JS, van den Reek JM, Kievit W, van de Kerkhof PC, Thurlings RM, Radstake TR, Seyger MM, de Jong. Drug Survival and Predictors of Drug Survival for Methotrexate Treatment in a Retrospective Cohort of Adult Patients with Localized Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(7):943-947.
81. Joly P, Bamberger N, Crickx B. et al. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol*. 1994; 130 (5): 663–664.
82. Amy de la Bretèque M, Rybojad M, Cordoliani F. et al. Relapse of severe forms of adult morphea after oral corticosteroid treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (9): 1190–1191.
83. Falanga V, Medsger T A. Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 1990; 126: 5: 661–664.
84. Осминина М.К., Лыскина Г.А., Аммосова Е.П., Тугаринова Г.В., Рабиева Г.М. Д-пеницилламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии. *Педиатрия* 2008; 87:4: 97-102.
85. Kaur S, Dhar S, Kanwar A J. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine. *Pediatr Dermatol*. 1993; 10 (2): 201–202.

86. Brittany A, Zwischenberger M, Heidi T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:925-41.
87. Albuquerque J, Andriolo B, Vasconcellos M, et al. Interventions for morphea. *Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions for morphea (Review)* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 7:10-11.
88. Valančienė G, Jasaitienė D, Valiukevičienė S. Pathogenesis and treatment modalities of localized scleroderma. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (10): 649–656.
89. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под редакцией проф. Ю.С. Бутова. Москва. 2013 г. С. 511.
90. Мордовцев В.Н., Скрипкин Ю.К. Справочник дерматолога. С-Петербург.: ГИППОКРАТ. 1999г. С.254
91. Möhrenschrager M, Jung C, Ring J, Abeck D. Effect of penicillin G on corium thickness in linear morphea of childhood: an analysis using ultrasound technique. *Pediatric Dermatology*. 1999; 16:4:314-316.
92. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, el-Azhary RA, Wetter DA. Treatment of Morphea With Hydroxychloroquine: A Retrospective Review of 84 Patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80: 1658-63.
93. Хмельницкий Р.Х. Опыт лечения склеродермии лидазой. *Вестн дерматол венерол*. 1958; 4: 66–68.
94. Рахманов В.А., Хмельницкий Р.Х. К механизму действия лидазы при лечении больных склеродермией. *Вестн дерматол*. 1959; 6: 3–7.
95. Данильянц Е.И. О лечении склеродермии лидазой. *Мед. журн. Узбекистана*. 1965; 5: 22–25.
96. Abbas LF, Coias BA, Jacobe BA, Heidi T, Nijhawan RI. Hyaluronidase injections for treatment of symptomatic pansclerotic morphea-induced microstomia. *JAAD Case Rep*. 2019; 25;5(10):871-873.
97. Melvin OG, Hunt BA, Jacobson S. Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia. *JAMA Dermatol*. 2019;155(7):857-859.
98. De Souza RB, Macedo AR, Kuruma KA, Macedo PA, Borges CT. Pentoxifylline in association with vitamin E reduces cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28: 1207–12.

99. Neikole M, Iatsyshyn RI. Use of pentoxifylline in the treatment of systemic scleroderma. *LikSprava*. 2002; 1:97–102.
100. Vishalakshi Viswanath, Meghana M Phiske, Vinay V Gopalani. Systemic Sclerosis: Current Concepts in Pathogenesis and Therapeutic Aspects of Dermatological Manifestations. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 58(4): 255–268.
101. Goldman MP. The use of pentoxifylline in the treatment of systemic sclerosis and lipodermatosclerosis: a unifying hypothesis? *J Am Acad Dermatol*. 1994 Jul;31(1):135-6.
102. Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma and morphea skin and their production of collagen, glycosaminoglycans and fibronectin. 1990. Sep;123(3):339-46.
103. Смирнов А.В., Главинская Т.А. Современные представления о патогенезе и возможностях терапии ограниченной склеродермии. *Нижегородский медицинский журнал* 1997; 3: 73–82.
104. Гребенюк В. Н. Ограниченная склеродермия у детей. *Русский медицинский журнал* 1998; 6 (6): 352–356.
105. Martini G, Ramanan AV, Falcini F et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2009;48: 1410–3.
106. Mertens JS, Marsman D, Van de Kerkhof PCM, et al. Use of Mycophenolate Mofetil in Patients with Severe Localized Scleroderma Resistant or Intolerant to Methotrexate. *Acta Derm* . 2016; 96: 510–513.
107. Диденко И.Г. Терапевтическая эффективность ультразвука и фонофореза лидазы при различных формах склеродермии. *Вестн дерматол венерол* 1978; 6: 76–79.
108. Волнухин В.А., Харитонов Н.И., Знаменская Л.Ф. Опыт применения сочетанных методов низкоинтенсивной лазеротерапии при лечении заболеваний с проявлениями склероза и атрофии кожи. *Лазерная медицина* 1997; 1(2):12-15.
109. Ананьева К.А., Вербенко Е.В. Новый метод лечения различных форм склеродермии электрофорезом с лидазой. *Методики по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, разработанные и усовершенствованные в МОНИКИ. М., 1970: 148–149.*
110. Schoch JJ, Schoch BS, Werthel JD, McIntosh AL, Davis DM. Orthopedic complications of linear morphea: Implications for early interdisciplinary care. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:43–6.

111. Buckley SL, Skinner S, James P, Ashley RK. Focal scleroderma in children: an orthopaedic perspective. *J Pediatr Orthop*. 1993; 13(6):784-90.
112. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, et al. The localized scleroderma skin severity Index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol*. 2009;36: 2819–29.

Состав рабочей группы

Состав рабочей группы

Председатель:

Страт А.И. – врач-дерматовенеролог первой квалификационной категории государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Члены:

Козак И.И. – врач-дерматовенеролог государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Аврам-Визитиу Л.Н. - врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер»;

Спорыш Е.Л. – врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, заведующая КВО ГУ «БЦГБ».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провел главный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Приднестровский Молдавской Республики, эксперт по клиническому направлению (специальности) «Дерматовенерология» **Н.Т. Барановская** - главный врач государственного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер», врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Настоящие клинические рекомендации носят рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления:

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи, ревматологи
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Виды и объёмы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законом о республиканском бюджете на соответствующий финансовый год, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объём диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач в соответствии с требованиями к объёму исследований при определенных заболеваниях, состояниях с учетом возможности лечебно-профилактических организаций по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Сведения о показаниях к применению и противопоказаниях, способах применения и доз лекарственных препаратов, схемы по применению лекарственного препарата изложены в разделе 3 «Лечение» настоящих клинических рекомендаций.

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);
2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);

3. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 3 июня 2008 года № 481-3-IV «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (САЗ 08-22);
4. Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 13 июня 2003 года № 405 «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путём», Приложение № 1 «Положение о кожно-венерологическом диспансере»;
5. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46).

Таблица 1. Исследование лабораторных показателей до начала лечения метотрексатом

Исследования	
Общий анализ крови	X
Биохимический анализ крови	X
Анализ мочи на беременность	X
Рентгенография грудной клетки либо КТ легких	X
Определение антител к гепатитам В, С	X

Таблица 2. Типы кожи по классификации Т. Фитцпатрика

Тип кожи	Цвет кожи	Реакция кожи на УФ-излучение *
Тип I	Белый цвет кожи	Всегда обгорает, никогда не загорает
Тип II	Белый цвет кожи	Легко обгорает, загорает с трудом
Тип III	Светлый или персиковый цвет кожи	Иногда обгорает, загорает хорошо
Тип IV	Светло-коричневый цвет кожи	Очень редко обгорает, всегда загорает хорошо
Тип V	Оливковый или коричневый цвет кожи	Минимально чувствительна к ожогам. Не обгорает, загорает хорошо

Тип VI	Очень темный цвет кожи (черный цвет кожи)	Никогда не обгорает, загорает хорошо
--------	---	--------------------------------------

* указание пациента на реакции кожи (солнечный ожог и загар) при первом облучении солнцем в начале лета в течение примерно 45–60 мин.

I фототип: Незагорелая кожа ярко-белого цвета. Цвет глаз: голубой или зеленый. Часто встречаются веснушки. Реакция на ультрафиолетовое облучение: кожа всегда обгорает, никогда не загорает. Характерен для жителей Северной Европы, Великобритании.

II фототип: Незагорелая кожа белого цвета. Цвет глаз: голубой или коричневый. Могут быть веснушки. Цвет волос: рыжий, блондин или шатен. Реакция на ультрафиолетовое облучение: легко обгорает, загорает минимально. Характерен для жителей Европы.

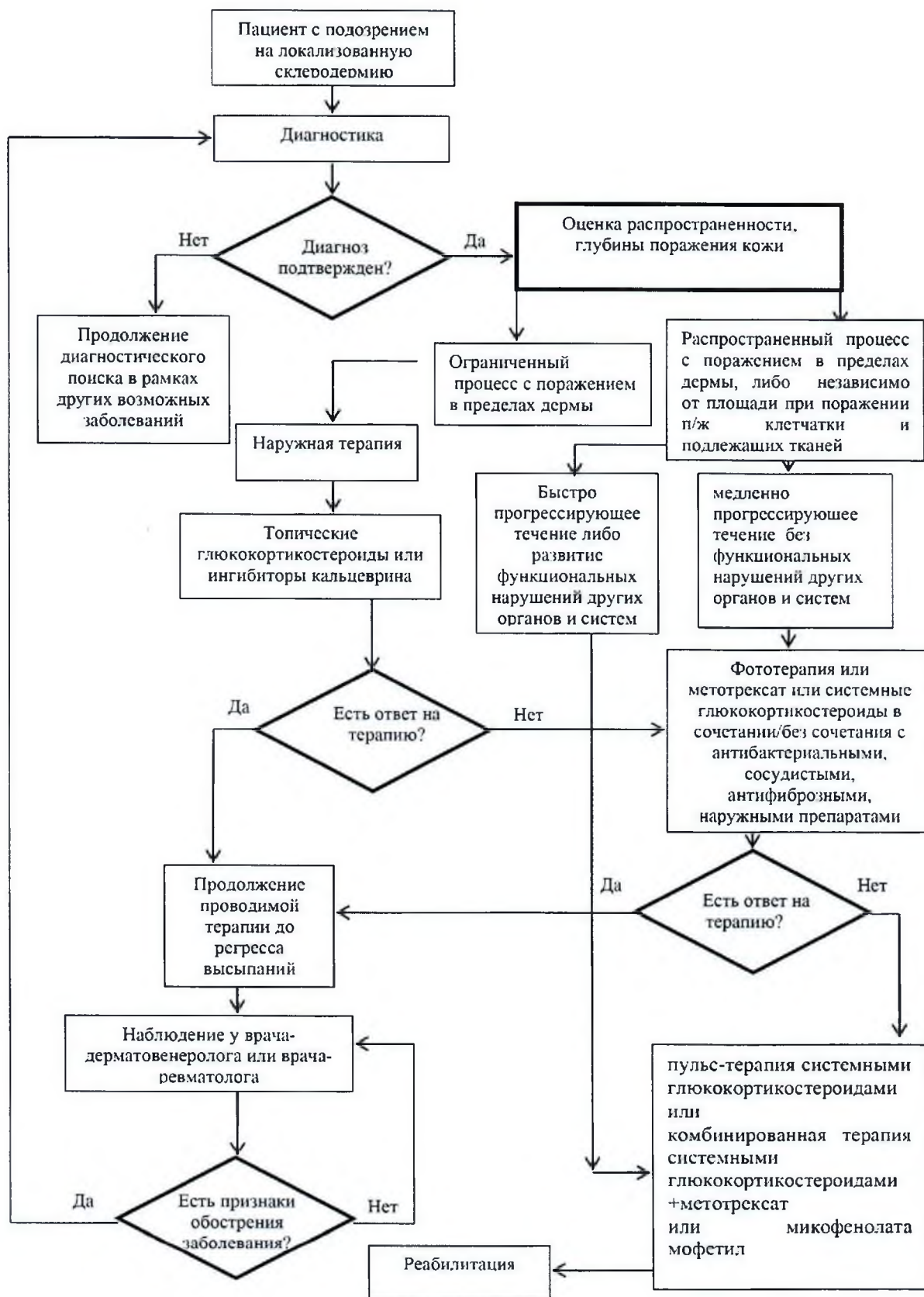
III фототип: Незагорелая кожа светлого или персикового цвета. Цвет глаз: коричневый. Цвет волос: коричневый или черный. Реакция на ультрафиолетовое облучение: иногда обгорает, загорает умеренно хорошо. Характерен для жителей Центральной и Южной Европы.

IV фототип: Незагорелая кожа светло-коричневого цвета. Цвет глаз: коричневый или черный. Цвет волос: коричневый или черный. Реакция на ультрафиолетовое облучение: редко обгорает, загорает очень хорошо. Характерен для жителей Средиземноморья, Азии, Латинской Америки.

V фототип: Незагорелая кожа коричневого цвета. Цвет глаз: коричневый или черный. Цвет волос: черный. Реакция на ультрафиолетовое облучение: обгорает очень редко, загорает быстро и очень хорошо. Характерен для жителей Индии, Латинской Америки, Африки, индейцев Северной Америки.

VI фототип: Незагорелая кожа черного цвета. Цвет глаз: коричневый или черный. Цвет волос: черный. Реакция на ультрафиолетовое облучение: никогда не обгорает, загорает быстро и очень хорошо. Характерен для жителей Африки, индейцев Северной Америки.

Алгоритмы действий врача



Информация для пациента

- Во избежание развития побочных эффектов следует избегать самостоятельного бесконтрольного применения топических глюкокортикостероидных препаратов.

**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента,
приведённые в клинических рекомендациях**

**Индекс оценки тяжести
ювенильной локализованной склеродермии (LoSSI) [112].**

Показатели рассчитываются путем суммирования 4 параметров:

- *площадь поражения*
- *эритема*
- *индурация*
- *появление новых кожных поражений / увеличение площади имеющихся.*

Оценка параметров производится в 18 зонах кожного покрова. В каждой из этих зон оцениваемый признак имеет стандартные 4 градации: отсутствие, небольшая, умеренная, значительная выраженность.

Таблица 2. Зоны кожного покрова, оцениваемые в LoSSI	
исследуемые зоны	(1) голова (2) шея (3) Передняя поверхность грудной клетки (4) Живот (5) и (6) Верхняя и нижняя часть спины (7) и (8) Плечо правое и левое (9) и (10) Предплечье правое и левое (11) и (12) Кисть правая и левая (13) и (14) Ягодицы и бедра справа и слева (15) и (16) Голень правая и левая (17) и (18) Стопа правая и левая

Оценка площади пораженной поверхности осуществляется посредством визуального исследования каждой из 18 выделенных зон (см выше) в зависимости от доли площади поражения: при отсутствии поражения – присваивается 0 баллов; при вовлечении не более 1/3 площади – 1 балл; от 1/3 до 2/3 — 2 балла, более 2/3 – 3 балла.

Таблица 3. Полуколичественная оценка площади пораженной поверхности	
Баллы	Доля площади зоны:
0	нет поражения
1	$\leq 1/3$
2	$> 1/3$ и $\leq 2/3$
3	$> 2/3$

Оценка проводится путем визуализации всей окружности данной конечности или всей поверхности анатомических участков туловища.

Эритема (Er): степень эритемы по периферии очага поражения оценивается от 0 до 3 баллов (0 = отсутствие эритемы или поствоспалительная гипер/гипопигментация, 1 = легкая эритема/розовая, 2 = отчетливая эритема /красная и 3 = выраженная эритема/фиолетовая).

Оценка толщины кожи (ST): 0 = нормальная; 1 = слабое увеличение толщины; 2 = умеренное увеличение толщины, кожу сложно собрать в складку; 3 = выраженная, невозможно собрать кожу в складку. Толщину определяют по краю очага поражения и сравнивают с непораженной контралатеральным или близлежащим ипсилатеральным участком кожи, если имеются и симметричные очаги.

Новые очаги / увеличение площади существующих (N/E) — Новые очаги / увеличение площади существующих в течение последнего месяца оцениваются в 3 балла. Наиболее тяжелое поражение или самые высокие оценки каждого параметра (SA, ER, ST и N/E) в каждом анатомическом участке суммируются для получения общего значения (диапазон 0-216).

Пример: у пациента есть 2 очага на животе (1 анатомический участок) — старый очаг (А) оценивается SA1, ER0, ST2, N / E0; и новый очаг (Б) оценивается SA1, ER2, ST1, N/E3. Таким образом, значение LoSSI будет $1 + 2 + 2 + 3 = 8$.

Через 2 месяца новых очагов или увеличения существующих очагов нет. В очаге А - SA1, ER0, ST1, N/E0, в очаге В - SA1, ER1, ST1, N/E0. Таким образом, значение LoSSI будет $1 + 1 + 1 + 0 = 3$.

Индекс повреждения кожи при ювенильной локализованной склеродермии LoSDI [112].

Рассчитывается путем суммирования по 3-х бальной шкале следующих параметров:

- *атрофия кожи*
- *атрофия ПЖК*
- *гипо/гиперпигментация кожи*

Расчет проводится по схеме, аналогичной приведенной выше для индекса LoSSI.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. 1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи, ревматологи.
- 2.Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в пять лет , а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев

Рецензия

Детского травматолога-ортопеда, доктора медицинских наук, профессора кафедры травматологии, ортопедии и ЭМ Гарбуз Иван Филиппович

На клинические рекомендации «Локализованная склеродермия»

Представленная работы относятся к практическому здравоохранению и применяются в практике врача дерматолога-венеролога.

Работа написана правильно, грамотно с соблюдением всех правил печатания.

В работе имеется несколько разделов из которых: Оглавление; Подробная информация о самом заболевании его клиническая картина; диагностика самого заболевания; подробное лечение в различных вариантах; использованная литература.

Клиническая картина описана в самом подробном стиле с классификацией, с вариантами проявления самой патологии как у взрослых, так и у детей и освещены элементы проявления патологии в других специальностях как травматология и терапия.

Диагностика этого сложного заболевания описана на самом современном уровне начиная от простого осмотра и далее, лабораторные исследования и завершая ядерномагнитным резонансом при необходимости.

Лечение описано подробно с использованием самых современных способов как медикаментозных, так и других способов. При всех перечисленных способах лечение указывается эффективность самого лечения.

Использована современная литература и в достаточно большом количестве что говорит о компетентности специалистов работающим в создании клинических материалов.

Заключение: Клинические рекомендации «Локализованная склеродермия» завершённая работа и может быть применена в клинической практике, в практическом здравоохранении.

Представленные клинические рекомендации «Локализованная склеродермия» – Соответствуют современным требованиям оформления и могут быть напечатаны с использованием в практическом здравоохранении.

Доктор медицинских наук,

профессор, детский травматолог ортопед И.Ф.Гарбуз