



Ювенильная очаговая склеродермия: клиника, диагностика, современные подходы к терапии (обзор литературы и собственные наблюдения)

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(4):270-277. doi: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174042

Резюме. Среди ревматических заболеваний у детей особое место принадлежит ювенильной очаговой склеродермии, которая выделена как отдельная форма в структуре склеродермических заболеваний и характеризуется началом болезни в возрасте до 16 лет, поражением кожи, нередко по типу очагов или линейных форм (гемиформа), склонностью к образованию контрактур и развитием аномалий конечностей. Эта форма заболевания характеризуется поражением преимущественно кожи с вовлечением прилежащих мышц. Причина возникновения очаговой склеродермии неизвестна. В основе развития заболевания выделяют три основные составляющие: повреждение сосудистого русла, активацию иммунной системы с нарушением ее регуляции и высвобождением цитокинов, а также измененный синтез коллагена с пролиферацией фибробластов и последующим развитием фиброза. Выделено несколько форм ювенильной очаговой склеродермии, различающихся по клиническим проявлениям и глубине поражения подлежащих тканей, а среди кожных проявлений выделяют пять подтипов: бляшечную, генерализованную, линейную, пансклеротическую и смешанную форму. Постановка диагноза основывается на анализе данных анамнеза и характерной клинической картины заболевания. Специфических лабораторных тестов, позволяющих подтвердить заболевание, не разработано. Современные принципы терапии ювенильной очаговой склеродермии предполагают применение различных групп препаратов, в том числе метотрексата, глюкокортикостероидов, такролимуса, циклоспорина, иматиниба, микофенолата мофетила, ретиноидов, проведение ПУВА-терапии (от англ. PUVA (Psoralen + UltraViolet A — псорален + ультрафиолетовые лучи А)), использование антагонистов медленных кальциевых каналов (группа нифедипина), бозентана. Проводимые в настоящее время в мире исследования по стандартизации базисной терапии ювенильной очаговой склеродермии, вероятно, позволят выявить оптимальный вариант и длительность лечения для каждой формы болезни и улучшить прогноз заболевания. Также представлены результаты собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: обзор; ревматические заболевания; ювенильная очаговая склеродермия; дети

Введение

Среди ревматических заболеваний у детей особое место принадлежит ювенильной очаговой склеродермии (ЮОСД), которая выделена как отдельная форма в структуре склеродермических заболеваний и характеризуется началом болезни до 16

(18) лет, поражением кожи, нередко по типу очагов или линейных форм (гемиформа), склонностью к образованию контрактур и развитием аномалий конечностей. Эта форма заболевания характеризуется поражением преимущественно кожи с вовлечением прилежащих мышц. Синдром Рейно и

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Богмат Людмила Федосеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом кардиоревматологии, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», пр. Юбилейный, 52а, г. Харьков, 61153, Украина; e-mail: bogmatlf@gmail.com

For correspondence: Lyudmila Bogmat, MD, PhD, Professor, Head of the Department of cardioreumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Ubileyniy ave., 52a, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: bogmatlf@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

поражение внутренних органов практически не регистрируются, пальцы кистей в патологический процесс не вовлекаются, хотя у больных выявляются антинуклеарные антитела к хроматину, гистонам или нуклеотидам. Среди взрослых этот вариант рассматривается как ограниченная форма системной склеродермии (ССД) [1].

Ювенильная очаговая склеродермия — хроническое заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием на различных участках тела очагов локального воспаления (индурации) с последующим формированием фиброза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей. Выделено несколько форм ЮОСД, различающихся по клиническим проявлениям и глубине поражения подлежащих тканей, а среди кожных проявлений выделяют 5 подтипов: бляшечную, генерализованную, линейную, пансклеротическую и смешанную форму [1, 2].

Первые описания фиброзно измененной кожи сделаны Аддисоном в 1854 году; она получила название келоида (т.н. келоид Аддисона), но в 1868 году Фаге отдифференцировал фиброз от келоидных изменений и описал различные формы локализованной склеродермии, включая вариант «удар саблей», а в 1942 году Клемпер и соавт. отнесли склеродермию к коллагенозам.

Очаговая склеродермия (ОС) — довольно редкое заболевание, которое чаще поражает лиц европеоидной расы. Существует ограниченное количество эпидемиологических исследований, по данным которых распространенность ОС составляет от 0,3 до 3 случаев на 100 тыс. населения. Чаще встречается у лиц женского пола в соотношении от 2,6 до 6 : 1. Может наблюдаться в любом возрасте, но чаще выявляется у детей, особенно линейная форма, которая диагностируется, как правило, в возрасте от 2 до 18 лет [3, 4].

Причина возникновения очаговой склеродермии неизвестна. В литературе есть единичные упоминания об ассоциации с травмами, хирургическими манипуляциями, вирусными (Эпштейна — Барр) и бактериальными (боррелиоз) инфекциями, вакцинацией и аутоиммунными заболеваниями [5]. В результате некоторых исследований было выдвинуто предположение о том, что вне зависимости от триггерных факторов в организме продуцируются провоспалительные медиаторы, которые активируют иммунную систему и инициируют развитие фиброза [6, 7]. В ряде клинических наблюдений был выявлен семейный характер развития заболевания (ОС выявляется у близнецов в 4,7 %, а у родственников первой линии родства — в 1,6 % случаев).

В развитии заболевания выделяют три основные составляющие: повреждение сосудистого русла, активацию иммунной системы с нарушением ее регуляции и высвобождением цитокинов, а также измененный синтез коллагена с пролиферацией фибробластов и последующим развитием фиброза [7].

Классификация и клинические проявления

Единой классификации на сегодняшний день не существует. Наиболее широко используемой классификацией является вариант, предложенный клиникой Мейо, за счет более полного охвата клинических форм [8]. В ней выделяются:

- 1) ограниченная бляшечная форма (поверхностная и глубокая);
- 2) линейная форма:
 - туловища и конечностей;
 - головы («удар саблей»);
- 3) распространенная (генерализованная) бляшечная форма;
- 4) пансклеротическая форма;
- 5) смешанная форма.

В развитии очагов склеродермии выделяют три стадии: эритема/отек, склероз (уплотнение) и атрофия кожи. В типичных случаях заболевание начинается с появления на коже пятен розовой или желтовато-белой окраски, окруженных сине-пурпурной эритемой (сиреневое кольцо), или гиперпигментированных пятен округлой и/или полосовидной формы, иногда с явлениями отека. На следующей стадии, стадии склероза, на участках пораженной кожи формируются очаги уплотнения цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском. Кожа в местах поражения плохо собирается в складку, на этом участке выпадают волосы, снижается или отсутствует пото- и салоотделение. В последующем выраженность индурации кожи уменьшается, развивается атрофия этого участка с изменениями цвета кожи (гипер- или гипопигментация) [9].

Наиболее распространенной формой очаговой склеродермии является **бляшечная форма**, которую подразделяют на 2 подтипа: поверхностный и глубокий.

Поверхностный подтип характеризуется наличием нечетко ограниченного участка уплотненной кожи округлой или овальной формы размером от 2 до 15 см в диаметре. Очаги измененной кожи располагаются на одной или нескольких анатомических областях туловища или конечностей (чаще на грудной клетке, передней брюшной стенке, ягодицах и нижних конечностях). На ранних стадиях развития заболевания вокруг бляшки может формироваться ореол фиолетового/лилового цвета, что определяет фазу воспаления. В зависимости от локализации бляшки у пациента может отмечаться редукция придатков кожи (волосных фолликулов, потовых и сальных желез).

Глубокий подтип (встречается не более 5 % случаев и чаще возникает в более раннем детском возрасте) характеризуется поражением более глубоких слоев соединительной ткани, т.е. подкожной жировой клетчатки, фасций, мышц. Очаги нередко расположены симметрично, преимущественно на верхних и нижних конечностях. Кожа над ними незначительно пигментирована или не изменена.

Линейная склеродермия характеризуется возникновением на коже одного или нескольких очагов линейной формы эритемы и/или склероза, локализующихся, как правило, на одной половине тела по ходу сосудисто-нервного пучка с вовлечением дермы, подкожных структур, мышц, фасций и костной ткани, что может вызвать деформацию конечности. Линейная склеродермия наиболее часто развивается у детей (до 18 лет), и соотношение мужчин и женщин составляет во всех возрастных группах 1 : 1. Очаги поражения чаще всего выявляются на конечностях [10].

Подтип «удар саблей» поражает волосистую часть головы и лицо, формирует костные деформации лицевого черепа. Это односторонний, медленно прогрессирующий процесс. Наблюдается полосовидный склеротический очаг цвета слоновой кости, в области активного края которого в ходе заболевания развивается поствоспалительная гиперпигментация. Такие полосы выглядят впалыми, как будто плотно сросшимися с кожей головы. В области волосистой части кожи головы развивается рубцовая алопеция, иногда после осветления волос. Участок атрофии может распространяться на щеки, нос, верхнюю губу и иногда также в полость рта, поражая челюстные кости, в результате чего нарушается позиция зубов. Нередко уже в первый год заболевания развивается и ипсилатеральная асимметрия лица. В области очага могут быть затронуты и другие кости черепа. Нередко отмечаются неврологические симптомы, в частности, головные боли, нарушения способности к обучению или эпилептоидные припадки, анатомическим эквивалентом которых являются ипсилатеральный глиоз и признаки периваскулярного воспаления. Глаз на пораженной стороне также может быть вовлечен в патологический процесс, что проявляется энофтальмом, глазодвигательными нарушениями, изменениями радужки и глазного дна [10, 11].

Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри — Ромберга) характеризуется прогрессирующей атрофией половины лица, проявляющейся преимущественно дистрофическими изменениями кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей лицевого скелета. В отличие от склеродермии по типу «удар саблей» склерозирование кожи для синдрома Парри — Ромберга не характерно. Возможны переходы и одновременное наличие линейных очагов и других проявлений ограниченной склеродермии, а также различные неврологические нарушения, включая эпилепсию.

Генерализованная форма склеродермии диагностируется при распространении бляшечной формы на три и более области тела, наиболее часто — с поражением кожи туловища, бедер и пояснично-крестцовой области. Очаги часто располагаются симметрично, но могут сливаться в более крупные, и при этом бляшки могут иметь разные стадии развития с признаками воспаления (отек, гиперемия), атрофией, склерозом. Чаще заболевают девочки, а физиче-

ская нагрузка рассматривается в качестве триггерного фактора.

Пансклеротическую склеродермию ряд авторов рассматривают как наиболее тяжелую форму генерализованной склеродермии, при которой поражаются все слои кожи и подлежащие ткани вплоть до костей, в большом проценте случаев формируются контрактуры суставов с деформацией конечностей, развиваются плохо заживающие крупные язвы. Эта форма склеродермии обычно встречается у детей, устойчива к проводимой терапии, быстро прогрессирует.

Смешанная форма включает элементы бляшечного и линейного типов [12–14].

Постановка диагноза основывается на анализе данных анамнеза и характерной клинической картины заболевания. Специфических лабораторных тестов, позволяющих подтвердить заболевание, не разработано.

При всех формах очаговой склеродермии необходимо провести клинический и биохимический анализы крови, по показаниям с диагностической целью выполняется биопсия. Гиперэозинофилия встречается при всех формах ЮОСД, но наиболее выраженной является у пациентов с генерализованной и глубокой склеродермией. Уровень эозинофилии коррелирует с активностью заболевания. Повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), а также креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы может наблюдаться при вовлечении в процесс мышечного слоя [15].

У детей с линейной склеродермией наряду со стандартными лабораторными анализами показано определение С-реактивного протеина и антинуклеарных антител, которые могут коррелировать с активностью заболевания. Антинуклеарные антитела выявляются в 46–76 % случаев, антитела к ДНК в сочетании с анти-Scl-70 или антицентромерными антителами необходимы для подтверждения/исключения системной формы заболевания [16].

Критерии активности ЮОСД [17] следующие:

- появление новых очагов (документально подтвержденных врачом) за последние 3 месяца;
- увеличение объема уже существующего поражения (документально подтвержденного врачом) за последние 3 месяца;
- умеренная или выраженная эритема;
- прогрессирующее поражение глубоких тканей, выявленное врачом (по фотографии участка поражения в динамике, при магнитно-резонансной томографии или ультразвуковом исследовании);
- увеличение границ уплотнения пораженного участка;
- прогрессирующая потеря волос на голове, включая брови и ресницы, а также в других областях (документированная врачом);
- повышение уровня креатинфосфокиназы при отсутствии других изменений;
- выявление активности заболевания при биопсии кожи.

Терапія

Представлені в літературі свідчення по ліченню ЮОСД розноречиві, що частіше відображає різноманітність форм захворювання з різною поширеністю і глибиною ураження тканин. Довгі роки лічення ЮОСД проводили тільки шляхом місцевого впливу на шкірний процес, в 60–90-і роки ХХ в. стали широко застосовувати Д-пеніцилламін, гідроксихлорохін з хорошим ефектом, по даним неконтрольованих досліджень. Разом з тим, незважаючи на вже наявні дані про схожість гистологічних змін у шкірі, спектра аутоантител при ОСД і ССД, практично до цих пір у дерматологів і ревматологів зустрічаються різні підходи до лічення ЮОСД. Насправді, існують поверхневі, повільно прогресуючі форми ЮОСД, які не вимагають застосування базисної терапії. Однак після першого успішного застосування метотрексату при склеродермії у дорослих в 1998 р. стали накопичуватися позитивні результати впливу препарату на шкірний, суглобово-м'язовий компоненти захворювання, що пізніше було підтверджено в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [18–20].

Однак на сьогоднішній день в світі зареєстровано досить мало рандомізованих контрольованих досліджень у плані лічення ЮОСД.

Сучасні принципи терапії ЮОСД передбачають застосування різних груп препаратів, в тому числі метотрексату, глюкокортикостероїдів, такролімуса, циклоспорина, імаїніба, мікофенолата мофетилу, ретиноїдів, проведення ПУВА-терапії (від англ. PUVA (Psoralen + UltraViolet A — псорален + ультрафіолетові промені А)), застосування антагоністів повільних кальцієвих каналів (група ніфедипіна), бозентану і др. [21, 22].

Назначення терапії повинно ґрунтуватися на визначенні поширеності, глибини ураження, активності і швидкості прогресування захворювання. Ультрафіолетова терапія дальнього довгохвильового діапазону (УФА-1, довжина хвилі 340–400 нм) вважається одним з ефективних методів місцевого лічення плямчастої, генералізованої і лінійної склеродермії при неглибокому ураженні шкіри і підлеглих тканин. ПУВА-терапія як з пероральним, так і з зовнішнім застосуванням фотосенсибілізатора дозволяє значно покращити стан шкіри в очагах склеродермії. Терапію УФА-1 і ПУВА-терапію проводять як в формі монотерапії, так і в комплексі з медикаментозними засобами з урахуванням форми захворювання і ефективності [21–23].

Медикаментозна базисна терапія (БТ) включає застосування глюкокортикостероїдів (ГК) і цитостатиків. Показанням для застосування препаратів БТ вважається активний період ЮОСД з швидким прогресуванням кожного процесу, особливо при лінійних, генералізованих і глибоких формах, з залученням м'язів, сугловів, гемісклеродермією

туловища і обличчя, особливо в поєднанні з еписиндромом і/або увеїтом [24–27].

За даними літератури, існує три варіанти лічення очагової склеродермії базисними препаратами:

1) призначення метотрексату в дозі 10–12 мг/м² в тиждень в формі монотерапії терміном від 1 до 3 років;

2) комбінація метотрексату з внутрішньовенним введенням метилпреднізолону в щомісячних пульсах в дозі 30 мг/кг/день впродовж 3 послідовних днів — 3 місяців;

3) призначення перорального метотрексату в дозі 10–12 мг/м² в тиждень в комбінації з пероральними глюкокортикостероїдами: 0,5–2,0 мг преднізолону/кг маси тіла в день в максимальній дозі на 2–8 тижнів з повною відміною через 1–6–12 місяців. Існує описання застосування ГК в стартовій дозі 2 мг/кг впродовж 2 тижнів з наступним повільним зниженням і відміною к 12-му місяцю [28–30].

Виконувані в даний час в світі дослідження з стандартизації БТ ЮОСД, ймовірно, дозволять виявити оптимальний варіант і тривалість лічення для кожної форми захворювання і покращити прогноз захворювання.

Для ілюстрації клінічних проявів і сучасних підходів до терапії ювенільної очагової склеродермії наведемо декілька клінічних прикладів.

Робота виконувалася з урахуванням основних положень і в відповідності з етичними і морально-правовими нормами статуту Української асоціації з біоетики і нормам GCP (1992), GLP (2002), принципами Хельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини.

Клінічний приклад 1

Василиса С., 2006 р. Дівчинка народилася від нормально протікалої вагітності, родов в термін. Маса тіла при народженні — 3000 г. Грудне вигодовування — до 1 року. До 3 років часто боліла ОРВИ. Спадітність не встановлена. Перші прояви захворювання в формі невеликого гіперпігментованого пляма на передній поверхні лівого бедра, в його верхній третині, з'явилися в віці 3 років (2009 рік). Була проконсультована педіатром за місцем проживання, зміни на шкірі розцінені як прояви алергії, дитина була направлена до алерголога, призначена місцева терапія. Впродовж наступних 6 місяців продовжувалося спостереження алергологом, місцева лікування ефекту не мала. Зміни на шкірі лівої нижньої кінцівки значно збільшилися. Гіперпігментоване плямо стало набувати лінійний вигляд і поширюватися вздовж лівого бедра з переходом на внутрішню поверхню лівого колінного суглову, нижче на голень, голеностопний суглоб і ліву стопу. Через рік з початку захворювання дитина була проконсультована кардіоревматологом за місцем проживання, встановлено діагноз «очагова склеродермія». Назначено

Д-пеницилламин, сосудистая и местная терапия. Однако, несмотря на проводимую терапию, отмечалось прогрессирование заболевания в виде углубления склеродермического очага с вовлечением в процесс подкожно-жировой клетчатки, мышц. Появилась деформация коленного сустава, укорочение левой нижней конечности.

Первичное поступление в клинику ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН» было осенью 2016 года. На момент поступления девочке было 10 лет. При поступлении предъявляла жалобы на изменения на коже левой нижней конечности в виде обширного, линейной формы, плотного атрофического очага, начинающегося от паховой области по передней поверхности бедра, с переходом на внутреннюю поверхность, с захватом коленного сустава, по внутренней поверхности голени и распространяющегося на внутреннюю поверхность голеностопного сустава и наружный край стопы. Обращали на себя внимание выраженная атрофия левого бедра, деформация коленного сустава, деформация 4-го и 5-го пальцев левой стопы. Левая нижняя конечность была укорочена на 3 см.

Объективно: физическое развитие — рост 148 см, вес 28 кг, ИМТ 12,8 кг/м². Астенический тип телосложения, гипермобильность суставов, арахнодактилия, крыловидные лопатки, плоскостопие. Кожные покровы бледно-розовые. Сыпи нет. Кожа над склеродермическим очагом в складку не собиралась, плотная на ощупь, блестящая. Видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы мелкие, безболезненные. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, над верхушкой выслушивался короткий систолический шум, частота сердечных сокращений — 90 в минуту. АД 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, паренхиматозные органы не увеличены. В клинических и биохимических анализах крови и мочи патологических изменений не обнаружено. По данным реовазографии голени и стоп выявлен гипертонус артериол, неустойчивый сосу-

дистый тонус. При рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии патологических изменений со стороны легких не выявлено. При исследовании пищевода с контрастированием барием изменений также не установлено. Учитывая характерные изменения на коже левой нижней конечности, наличие глубоких изменений, затрагивающих подкожно-жировую слой, мышечный и связочный аппарат левой нижней конечности, гемиатрофию левого бедра с укорочением конечности, был выставлен диагноз: ювенильная очаговая склеродермия. Линейная форма. Хроническое течение. Гемиатрофия с укорочением левой нижней конечности (на 3 см). Терапия включала сосудистые препараты (амлодипин, эналаприл, тивортин в дозе 100 мг/сут в/в капельно № 10), физиотерапию (массаж и ультрафонофорез с карипаином на область поражения), также рекомендовано продолжить прием Д-пеницилламина в дозе 500 мг/сут.

Повторное обращение в клинику Института охраны здоровья детей и подростков состоялось в августе 2018 года. Обращала на себя внимание прогрессирующая мышечная атрофия левой нижней конечности, ее дальнейшее укорочение (на 4 см). Укорочение и атрофия левой стопы, контрактуры 4-го и 5-го пальцев левой стопы. Склеродермический очаг на левой нижней конечности бледный, кожа над ним блестящая, более эластичная, собирается в складку. Лабораторные показатели в пределах нормы, однако выявлено наличие повышенного уровня суммарных антинуклеарных антител до 1,50 Ед (норма — до 0,9 Ед). Функция почек не изменена. Рентгенография легких и тонус пищевода в пределах нормы. Однако при исследовании функции внешнего дыхания была выявлена рестриктивная дыхательная недостаточность 1-й степени. Выявленные изменения были расценены как прогрессирование патологического процесса, было принято решение отменить Д-пеницилламин и назначить ребенку базисную терапию метотрексатом из расчета 10 мг/м² в комбинации с внутривен-



Рисунок 1. Гемиатрофия левого бедра с укорочением конечности



Рисунок 2. Укорочение и атрофия левой стопы, контрактуры 4-го и 5-го пальцев левой стопы

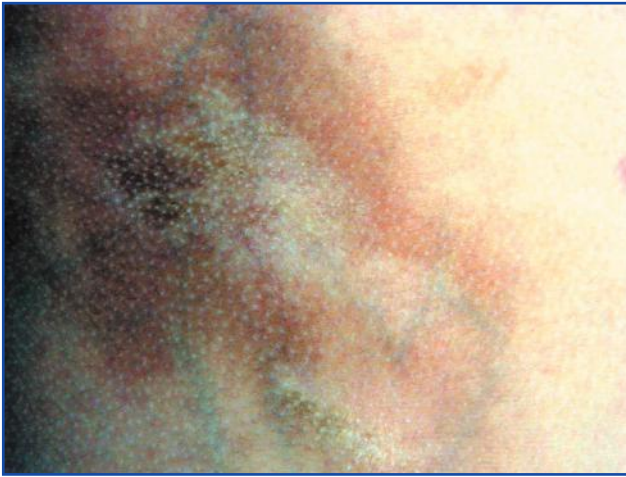


Рисунок 3. Участок атрофии на коже переднебоковой поверхности грудной клетки

ным введением метилпреднизолона в ежемесячных пульсах в дозе 30 мг/кг/сут в течение 3 последовательных дней — 3 месяца.

Клинический пример 2

Дарья Л., 2009 г.р. Родилась от нормально протекавшей беременности и родов. Часто болела респираторными заболеваниями. Наследственность не отягощена. Болеет с 2014 года, когда на коже переднебоковой поверхности грудной клетки справа был выявлен очаг цвета слоновой кости. Наблюдалась дерматологом по месту жительства, который поставил диагноз «очаговая склеродермия». Получала местное лечение в виде мазевых аппликаций и массажа. Несмотря на проводимую терапию, изменения на коже прогрессировали, размеры очага увеличились, он стал плотным на ощупь, гиперпигментированным. В связи с этим в 2016 году ребенок был направлен на консультацию к кардиоревматологу в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН».

Впервые в клинику института девочка поступила осенью 2016 года. При поступлении предъявляла жалобы на изменения на коже переднебоковой поверхности грудной клетки справа в виде обширного участка атрофии белесого цвета 3 × 6 см с ободом гиперпигментации вокруг него до 10 см в диаметре.

Объективно: физическое развитие — рост 128 см, вес 24 кг, ИМТ 14,6 кг/м². Обращали на себя внимание сухость кожных покровов, избыточное оволосение на спине, верхних и нижних конечностях. Кожные покровы чистые, сыпи нет. Склеродермический очаг обширный, плотный на ощупь, центр очага блестящий, кожа над ним в складку не собирается. Видимые слизистые чистые, зев спокоен. Периферические лимфоузлы мелкие, безболезненные. В легких везикулярное дыхание. Хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС — 92 в 1 мин. Живот мягкий, паренхиматозные органы не увеличены. В клинических и биохимических анализах изменений не было. Функция почек в пределах нормы. Рентген легких и параметры спирометрии были не изменены. Исследование пищевода с контрастной массой выявило его

расширение в нижней трети со снижением эластичности стенок в этом отделе. Учитывая изменения на коже, ребенку был выставлен диагноз: ювенильная очаговая склеродермия. Бляшечная форма. Были назначены сосудистая терапия (амлодипин, эналаприл) и местное физиотерапевтическое лечение.

Следующее поступление в клинику института состоялось в апреле 2018 года в связи с обострением заболевания. Предъявлялись жалобы на распространение склеродермического процесса в виде появления множественных мелких участков гиперпигментации по всей поверхности правой нижней конечности, а также в области ахиллова сухожилия. Указанные изменения появились в течение последних 3 месяцев без видимой причины. При лабораторном обследовании обращала на себя внимание эозинофилия (до 12 %) в клиническом анализе крови. При проведении специфических иммунологических исследований был выявлен повышенный уровень суммарных антинуклеарных антител до 2,34 Ед (норма — до 0,9 Ед). Указанные изменения были расценены как признаки активности патологического процесса, и ребенку была назначена базисная терапия, включающая прием метотрексата в дозе 10 мг/м² в сочетании с мини-пульс-терапией метилпреднизолоном из расчета 30 мг/кг/сут в/в капельно в течение 3 последовательных дней — 3 месяца.

При контрольном обследовании через 1 месяц уровень эозинофилов снизился до нормальных цифр (5 %), уровень суммарных антинуклеарных антител также находился в пределах нормы (0,6 Ед). Девочка получила полный курс метилпреднизолона, в настоящее время получает базисную терапию метотрексатом.

Выводы

Таким образом, приведенные клинические примеры свидетельствуют, с одной стороны, о длительном процессе диагностики, а с другой — о новом подходе к терапии на начальных этапах развития заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Athreya BH. Juvenile scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Sep;14(5):553-61. doi: 10.1097/00002281-200209000-00013.
2. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):217-28; quiz 229-30. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
3. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):432-437. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.010.
4. Zulian F, Athreya B, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):614-20. doi: 10.1093/rheumatology/kei251.
5. Shostak NA, Dvornikov AS, Klimenko AA, Kondrashov AA, Skripkina PA, Gaidina TA. Localized (focal) scleroderma in the general medical practice. *Lečeбноe delo*. 2015;4:45-53.
6. Osmirina M.K., Geppe N.A. Classification issues, clinical presentation and basic therapy of juvenile scleroderma. *Rheumatology Science and*

- Practice. 2015;53(2):214-219. doi: 10.14412/1995-4484-2015-214-219. (In Russian).
7. Weibel L. Localized scleroderma (morphea) in childhood. *Hautarzt*. 2012 Feb;63(2):89-96. doi: 10.1007/s00105-011-2199-5.
 8. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. 1995 Nov;70(11):1068-76. doi: 10.4065/70.11.1068.
 9. Fett NM. Morphea (localized scleroderma). *JAMA Dermatol*. 2013 Sep;149(9):1124. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5079.
 10. Herrick AL, Emnis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):213-8. doi: 10.1002/acr.20070.
 11. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug;18(4):491-512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x.
 12. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
 13. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifilogr*. 2013 Oct;104(8):654-66. doi: 10.1016/j.adengl.2012.10.012.
 14. Zulian F. New developments in localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):601-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328309a5eb.
 15. Atzeni F, Bardonì A, Cutolo M, et al. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jan-Feb;24(1 Suppl 40):S36-45.
 16. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Feb;14(2):199-216. doi: 10.1111/ddg.12724.
 17. 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 Dec;36(12):2819-29. doi: 10.3899/jrheum.081284.
 18. 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 Aug;39(2 Pt 1):220-5.
 19. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):1998-2006. doi: 10.1002/art.30264.
 20. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observation trial. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35(4):364-72.
 21. Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol*. 2016 Sep-Oct;34(5):614-22. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.012.
 22. Buense R, Duarte IA, Bower M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Feb;87(1):63-9. doi: 10.1590/s0365-05962012000100007.
 23. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. 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 Mar;54(3):440-7. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1063.
 24. Hanson AH, Fivenson DP, Schapiro B. Linear scleroderma in an adolescent woman treated with methotrexate and excimer laser. *Dermatol Ther*. 2014 Jul-Aug;27(4):203-5. doi: 10.1111/dth.12117.
 25. Brady SM, Shapiro L, Mousa SA. Current and future direction in the management of scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 2016 Sep;308(7):461-71. doi: 10.1007/s00403-016-1647-6.
 26. Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A road map toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1175-85. doi: 10.1002/acr.21687.
 27. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):925-41. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.006.
 28. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005 Jul;141(7):847-52. doi: 10.1001/archderm.141.7.847.
 29. Pérez Crespo M, Betloch Mas I, Mataix Díaz J, Lucas Costa A, Ballester Nortes I. Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jan-Feb;26(1):118-20. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00848.x.
 30. Rattanakaemakorn P, Jorizzo JL. The efficacy of methotrexate in the treatment of en coup de sabre (linear morphea subtype). *J Dermatolog Treat*. 2018 Mar;29(2):197-199. doi: 10.1080/09546634.2017.1341615.

Получено 20.05.2019

Information about authors

L.F. Bogmat, MD, PhD, Professor, Head of the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: bogmatlf@gmail.com; contact phone: +38 (067) 9782643.

V.V. Nikonova, PhD, Senior Research Fellow at the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: iozdp@iozdp.org.ua; contact phone: +38 (050) 9826496.

Богмат Л.Ф.^{1,2}, Ніконова В.В.¹

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Ювенільна вогнищева склеродермія: клініка, діагностика, сучасні підходи до терапії (огляд літератури та власні спостереження)

Резюме. Серед ревматичних захворювань у дітей особливе місце належить ювенільній вогнищевій склеродермії, що виділена як окрема форма в структурі склеродермічних захворювань і характеризується початком хвороби у віці до 16 років, ураженням шкіри, нерідко за типом вогнищ або лінійних форм (геміформа), схильністю до утворення контрактур і розвитком аномалій кінцівок. Ця форма захворювання характеризується ураженням переважно шкіри з залученням прилеглих м'язів. Причина виникнення вогнищевої склеродермії невідома. В основі розвитку захворювання виділяють три основні складові: пошкодження судинного руслу, активацію імунної системи з порушенням її регуляції та вивільненням цитокінів, а також змінений синтез колагену з проліферацією фібробластів і подальшим розвитком фіброзу. Виділено кілька форм ювенільної вогнищевої склеродермії, що розрізняються за клінічними проявами та глибиною ураження прилеглих тканин, а серед шкірних проявів виділяють п'ять підтипів: пляшечну, генералізовану, лінійну, пансклеротичну та зміша-

ну форму. Постановка діагнозу ґрунтується на аналізі даних анамнезу і характерної клінічної картини захворювання. Спеціфічних лабораторних тестів, що дозволяють підтвердити захворювання, не розроблено. Сучасні принципи терапії ювенільної вогнищевої склеродермії припускають застосування різних груп препаратів, в тому числі метотрексату, глюкокортикостероїдів, такролімусу, циклоспорину, імаїнібу, мікофенолату мофетилу, ретиноїдів, проведення ПУВА-терапії (від англ. PUVA (Psoralen + UltraViolet A — псорален + ультрафіолетові промені А)), використання антагоністів повільних кальцієвих каналів (група ніфедипіну), бозентану. Проведені на сьогодні у світі дослідження по стандартизації базисної терапії ювенільної вогнищевої склеродермії, ймовірно, дозволять виявити оптимальний варіант і тривалість лікування для кожної форми хвороби та поліпшити прогноз захворювання. Також надані результати власних клінічних спостережень.

Ключові слова: огляд; ревматичні захворювання; ювенільна вогнищева склеродермія; діти

L.F. Bogmat^{1,2}, V.V. Nikonova¹

¹State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Juvenile localized scleroderma: clinical picture, diagnosis, therapeutic update (literature review and own observations)

Abstract. Among rheumatic diseases in children, a special place belongs to juvenile localized scleroderma, which is highlighted as a separate form in the structure of scleroderma diseases and is characterized by: the onset of the disease up to 16 years, skin lesions, often focal or linear (hemiforma), a tendency to form contractures and the development of limbs abnormalities. This form of the disease is characterized by damage to the skin mainly involving the surrounding muscles. The cause of juvenile localized scleroderma is unclear. Three main components underlie the development of the disease: damage to the vascular bed, activation of the immune system with a violation of its regulation and release of cytokines, as well as altered collagen synthesis with proliferation of fibroblasts and the subsequent development of fibrosis. Several forms of juvenile localized scleroderma have been identified, differing in clinical manifestations and depth of lesion of subjacent tissues, and among the skin manifestations, five subtypes are distinguished:

plaque, generalized, linear, pansclerotic, and mixed. Diagnosis is based on an analysis of the history and typical clinical picture of the disease. Specific laboratory tests to confirm the disease has not been developed. Modern treatment principles for juvenile localized scleroderma involve the use of different groups of drugs, including methotrexate, corticosteroids, tacrolimus, cyclosporine, imatinibum, mycophenolate mofetil, retinoids, PUVA therapy (Psoralen + UltraViolet A), use of slow calcium channel antagonists (nifedipinum group), bosentan. The studies currently being conducted in the world on the standardization of basic therapy of juvenile localized scleroderma are likely to reveal the optimal variant and duration of treatment for each form of the disease and improve the prognosis of the disease. The article also presents the results of own clinical observations.

Keywords: review; rheumatic diseases; juvenile localized scleroderma; children