

Р.К. Раупов, М.М. Костик

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

Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 04.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

Ювенильная локализованная склеродермия (ЮЛС) это группа заболеваний детского возраста, основное проявление которых — поражение кожи и подкожных структур, как правило, без органного вовлечения. В развитии ЮЛС выделяют активную (воспалительную) и фибротическую фазы. Терапия ЮЛС в активную фазу, когда проявления со стороны кожи носят обратимый характер, намного эффективнее. Тактика лечения определяется площадью и глубиной очагов кожного поражения, появлением и распространением новых очагов, наличием внекожных признаков болезни. Основой терапии ЮЛС служат топические и системные иммуносупрессанты. Антибиотикотерапия не показана. Для оценки эффективности терапии рекомендовано использовать клинические шкалы (LoSCAT), ультразвуковое исследование, инфракрасную термографию и магнитно-резонансную томографию.

Ключевые слова: ювенильная локализованная склеродермия, морфея, линейная склеродермия, топические глюкокортикостероиды, такролимус, метотрексат, микофенолата мофетил, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Раупов Р.К., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (3): 228–234. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2119

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость локализованной склеродермией в Российской Федерации, по последним данным, составляет 3,3–3,7 на 100 тыс. населения, у детей в возрасте 15–17 лет — 4,3–5,9 на 100 тыс. населения [1]. Детскими ревматологами принято использовать классификацию ювенильной локализованной склеродермии (ЮЛС) от 2006 г. [2, 3], в соответствии с которой выделяют очаговую, линейную, генерализованную, пансклеротическую и смешанную склеродермию. Отличительной особенностью ЮЛС является высокая частота внекожных проявлений (изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, глаз, нервной системы) — у 15–20% больных [4], что требует междисциплинарного подхода к их ведению [5].

Патогенез заболевания связан с иммунными нарушениями, приводящими к активации профибротических медиаторов и чрезмерной выработке коллагена [6, 7]. Учитывая значимую роль иммунной системы в развитии заболевания, большинство препаратов нацелено на подавление иммунной активности [3]. При этом основной целью лечения является достижение статуса неактивной болезни (табл.), а в последующем — клинической ремиссии (12 мес неактивной болезни) [8].

Выбор тактики лечения зависит от формы локализованной склеродермии и степени активности заболевания. Общеизвестно, что широко распространенные, прогрессирующие, глубокие очаги, очаги, пересекающие суставы, находящиеся на косметически чувствительных зонах, должны лечиться системными иммуносу-

Rinat K. Raupov, Mikhail M. Kostik

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

Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment

Juvenile localized scleroderma (JLS) is a group of childhood diseases with the main symptom — skin and subcutaneous structures lesions, without any organ involvement. There is active (inflammatory) and fibrotic phase in development of JLS. The JLS treatment during active phase (when skin lesions are reversible) is the most effective. The management is determined by the area and depth of skin lesions, appearance and spread of new lesions, presence of extracutaneous signs of the disease. Topical and systemic immunosuppressants are the basic therapy for JLS. The use of antibiotics is not suggested. Clinical scores (LoSCAT), ultrasound, thermography and magnetic resonance imaging are recommended to estimate the treatment efficacy.

Key words: juvenile localized scleroderma, morphea, linear morphea, topical glucocorticosteroids, tacrolimus, methotrexat, mycophenolate mofetil, genetically engineered biologic drugs

For citation: Raupov Rinat K., Kostik Mikhail M. Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (3): 228–234. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2119

прессивными препаратами [8, 9]. Для лечения очаговой склеродермии (бляшечная, каплевидная морфея) на ранних этапах болезни можно применять (монотерапия, комбинации) топические препараты [6], в числе которых находятся кальципотриол, местные глюкокортикостероиды, имиквимод и ингибиторы кальциневрина [6].

Ранее считалось, что этиологическим фактором ЮЛС может выступать *Borrelia burgdorferi*, что привело к широкому применению в терапии локализованной склеродермии у взрослых и детей препаратов пенициллинового ряда [10]. В российских клинических рекомендациях по локализованной склеродермии от 2016 г. в качестве лечения предложены препараты пенициллинового ряда [11]. Однако в исследованиях взаимосвязи между *B. burgdorferi* и локализованной склеродермией не обнаружено [12, 13]. В связи с этим в европейских протоколах по лечению локализованной склеродермии как взрослых, так и детей применение антибиотиков пенициллинового ряда не показано [3, 8, 14].

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Топический кальципотриол

Кальципотриол является синтетическим аналогом витамина D₃. Препарат тормозит пролиферацию кератиноцитов, ингибирует активность Т-лимфоцитов, стимулированных интерлейкином (IL) 1 [15]. В неконтролируемом исследовании местного кальципотриола (0,005% 2 раза/сут местно с окклюзионными повязками) у всех 12 пациентов с очаговой склеродермией (возраст от 12 до 38 лет) было зарегистрировано улучшение кожного статуса в виде снижения интенсивности эритемы и диспигментации через 1 мес и смягчение очагов индурации через 3 мес от начала лечения [16]. В другом неконтролируемом исследовании мазь кальципотриола применяли без окклюзии, но в комбинации с UVA-1 (ультрафиолетовое излучение типа А — электромагнитное излучение с диапазоном волны 340–400 нм, длинноволновая фототерапия) у 19 детей с очаговой склеродермией. Через 10 нед терапии отмечены смягчение и репигментация очагов у всех исследуемых [17]. Остается, однако, неясным, было ли связано улучшение с кальципотриолом, UVA, их комбинацией или же это был результат спонтанной ремиссии [18]. В неконтролируемом исследовании с участием 6 пациентов (возраст 15–59 лет) с очаговой склеродермией была показана эффективность комбинации кальципотриола и бетаметазона на основании клинических симптомов (уменьшение размеров очага) и данных ультразвукового исследования (УЗИ, снижение плотности очага) [19].

Топические глюкокортикостероиды

Несмотря на широкое применение топических глюкокортикостероидов в клинической практике, доказательств эффективности препаратов этой группы при локализованной склеродермии отсутствуют [8, 19]. Местные глюкокортикостероиды подавляют воспаление и ингибируют пролиферацию фибробластов, оказывая антифибротическое воздействие [20]. Препараты высокой (мометазона фураат, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазона дипропионат) или очень высокой (клобетазола

Таблица. Критерии неактивной болезни и клинической ремиссии ЮЛС [8]

Table. Criteria for inactive disease and clinical remission of juvenile localized scleroderma [8]

- Отсутствие эритемы
- Отсутствие новых кожных очагов в течение последних 3 мес
- Отсутствие увеличения в размерах кожных очагов в последние 3 мес
- Отсутствие прогрессирования утолщения кожи
- Отсутствие прогрессирования контрактуры суставов
- Оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале = 0 (где 0 — отсутствие активности, 100 — максимальная активность)
- Отсутствие активного внекожного поражения (увеит, артрит, неврологические нарушения)

Примечание. ЮЛС — ювенильная локализованная склеродермия.

Note. ЮЛС — juvenile localized scleroderma.

пропионат) степени активности могут применяться при очаговой склеродермии на туловище, умеренной степени активности (алклометазон, триамцинолона ацетонид) — при поражении лица. Эффективность местных глюкокортикостероидов при формах склеродермии, где показана системная терапия, включая линейную склеродермию, не исследована. Ввиду потенциальных рисков развития атрофии кожи при длительном применении глюкокортикостероидов их ежедневное использование должно быть ограничено [21, 22].

Топические ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина (пимекролимус крем 1%, такролимус мазь 0,03 и 0,1%) обладают иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектом. Механизм действия обусловлен блокадой кальциневрина и подавлением Т-хелперной активности, что приводит к снижению интенсивности выработки провоспалительных цитокинов [23].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании топического такролимуса 0,1% у 10 пациентов с очаговой склеродермией (средний возраст 44 года, длительность заболевания 1–9 лет) была доказана эффективность препарата. После 12 нед лечения в основной группе отмечено разрешение ранних склеротических очагов и смягчение длительно существующих очагов, тогда как в группе плацебо очаги склеродермии не претерпевали изменений [24]. В двух других плацебоконтролируемых открытых исследованиях также была отмечена эффективность топического такролимуса 0,1% при очаговой склеродермии [25, 26]. В первом исследовании [25] оценивали гистологическую картину, обнаружено снижение лимфоцитарной инфильтрации очага склеродермии через 4 мес после начала терапии. Во втором исследовании [26] дополнительно применяли окклюзионные повязки, отмечено исчезновение ранних воспалительных кожных изменений и смягчение, снижение интенсивности поздних склеротических изменений.

Топический имиквимод

Имиквимод — агонист toll-like рецептора 7 (TLR7). Имиквимод связывается с TLR7 на поверхности анти-

генпрезентирующих клеток и активирует его, запуская каскад иммунных реакций, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [27].

Исследование 5% крема имиквимод, который применяли 3–7 раз/нед у 12 пациентов (возраст 6–77 лет) с различными формами локализованной склеродермии в течение 6 мес, показало клиническое улучшение в виде снижения интенсивности эритемы и диспигментации, уменьшения плотности очагов с гистологическим подтверждением — уменьшением толщины дермы [28]. Использование имиквимода у детей с ограниченной склеродермией в течение 9 мес сопровождалось уменьшением степени выраженности эритемы, диспигментации и уменьшением утолщения кожи [29].

Фототерапия

Лечение светом ультрафиолетового спектра представляет собой альтернативу системной терапии при глубокой или линейной склеродермии для пациентов старше 12 лет [8, 9]. Действие фототерапии опосредовано снижением продукции коллагена, выработки провоспалительных цитокинов (IL 6, IL 8, TNF α) и подавлением апоптоза эндотелиальных клеток [30]. Результат применения фототерапии у взрослых пациентов позволяет предполагать, что этот способ лечения может быть применен и у детей, однако безопасность метода, оптимальные дозы и схемы лечения остаются неизвестными [8, 31].

Согласно рекомендациям T. Constantin и соавт., детям старше 12 лет с маленькими поверхностными непрогрессирующими очагами склеродермии, не пересекающими область сустава и располагающимися в косметически нечувствительных зонах, возможно проведение фототерапии, предпочтительно UVA-1 или UVB (ультрафиолетовое излучение типа B — электромагнитное излучение с диапазоном волны 280–315 нм). PUVA-терапия (методика фототерапии, основанная на сочетанном применении фотоактивного вещества псорален (P), принимаемого внутрь, и последующего облучения длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами, UVA) детям противопоказана [8].

СИСТЕМНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Терапия топическими препаратами и фототерапия без системных иммуносупрессантов целесообразна только при поверхностных небольших очагах склеродермии, которые не прогрессируют в числе и размерах и не пересекают область сустава, а также находятся в косметически нечувствительных зонах. В любых других случаях показана системная иммуносупрессивная терапия [3, 8].

Метотрексат

Согласно результатам наблюдательных и клинических исследований, а также консенсусу [3], метотрексат является первой линией терапии линейной, генерализованной и пансклеротической склеродермии [22, 32]. Согласно консенсусу детских ревматологов 2019 г. [3], всем пациентам с выраженными косметическими и/или функциональными нарушениями может быть рекомендована терапия метотрексатом из расчета 15 мг/м² подкожно или перорально.

В 2/3 случаев терапия метотрексатом позволяет достичь неактивной фазы болезни [33]. Результаты длительного (в среднем 30 лет) наблюдения за пациентами с локализованной склеродермией демонстрируют, что при ювенильном дебюте болезни признаки активного заболевания во взрослом возрасте имеют около 90% пациентов, необратимые осложнения — более половины [18, 34]. В связи с этим ожидается, что наилучшие результаты лечения метотрексатом могут быть достигнуты при своевременном начале лечения — до появления признаков кожного повреждения (необратимых изменений). Важно также подчеркнуть, что длительная ремиссия после приема метотрексата чаще отмечается у пациентов, получавших лечение в течение более чем 12 мес после достижения клинической ремиссии. Таким образом, как только достигается приемлемое клиническое улучшение, назначение метотрексата должно быть продолжено в течение как минимум 12 мес, хотя часто используются и более длительные схемы лечения [35, 36].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном F. Zulian и соавт., были исследованы пациенты в возрасте до 16 лет с линейным, генерализованным и смешанным вариантом активной склеродермии и без предшествующей иммуносупрессивной терапии в последние 6 мес [37]. В первые 3 мес у всех пациентов был зафиксирован положительный ответ на терапию. Рецидив отмечен у 33% больных в группе метотрексата и у 71% в группе плацебо. Новые очаги склеродермии появились у 6,5% пациентов в группе метотрексата и у 16,7% — в группе плацебо. Положительный ответ на терапию метотрексатом был подтвержден результатами термографии и компьютерной оценки очагов кожного поражения [37].

В течение первых 3 мес лечения в качестве дополнения к терапии метотрексатом следует использовать курс глюкокортикостероидов [3]. Эффективность и безопасность системных глюкокортикостероидов в активной фазе ЮЛС подтверждены в ряде исследований [3, 38]. Существуют две схемы приема: пероральный преднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение 2–3 мес с последующим постепенным снижением или пульс-терапия метилпреднизолоном (30 мг/кг) с различными режимами введения — с продолжением и без продолжения пероральной глюкокортикостероидной терапии, описанной выше [3, 39]. Что касается предпочтительного способа введения и дозировки, то комитет экспертов не достиг согласия по этому вопросу, поэтому приемлемы оба варианта [3].

Терапия при неэффективности метотрексата

Согласно результатам британского национального аудита по оценке и лечению локализованной склеродермии, 95,5% из 149 пациентов получали метотрексат как первую линию терапии. Каждый третий пациент (34%) получал два болезньюмодифицирующих лекарственных препарата или более, т.е. не достиг ремиссии на фоне лечения метотрексатом, что потребовало усиления терапии [33].

При неэффективности метотрексата, при рецидивировании болезни после клинической ремиссии (про-

грессирование кожных очагов, тяжелые внекожные проявления) или в случае непереносимости метотрексата может быть использован микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 500–1000 мг/м² [3] как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [40]. ММФ является наиболее часто используемым препаратом второй линии терапии (у 89,5% больных) и обладает такой же эффективностью в отношении кожного статуса, как и монотерапия метотрексатом, но оказывает меньшее влияние на артрит по сравнению с метотрексатом [33, 41].

Тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецепторам IL 6. Препарат показан для лечения полиартикулярного и системного ювенильного идиопатического артрита [42]. Ингибирование IL 6 может быть эффективной мишенью терапии больных локализованной склеродермией, что обусловлено повышенной концентрацией этого цитокина в сыворотке крови и корреляцией с числом линейных поражений [43, 44]. В фазе II клинических испытаний тоцилизумаб показал хорошую эффективность в отношении кожного и легочного поражения у взрослых пациентов с системной склеродермией. К 48-й нед лечения тоцилизумабом улучшение по модифицированной шкале Роднана (modified Rodnan skin score; используется для фиксации утолщения кожи при системной склеродермии) составило > 20% у 42% больных, > 40% — у 23%, > 60% — у 12% [45]. В трех наблюдательных исследованиях (серии случаев) на фоне применения тоцилизумаба у 18 пациентов с ЮЛС, резистентных к метотрексату и ММФ, отмечено улучшение по показателям кожных шкал (mLoSSI) и оценке врачей активности болезни по визуальной аналоговой шкале [46], уменьшение толщины кожи и увеличение двигательной активности суставов при пансклеротической склеродермии [47]. В серии из 5 наблюдений эффективности тоцилизумаба у пациентов с тяжелой рефрактерной ЮЛС отмечено существенное улучшение показателей врачебной визуально-аналоговой шкалы активности ЮЛС, однако статистически значимых улучшений по шкале LoSSI отмечено не было [48]. Следует также отметить малую выборку пациентов (суммарно 12 пациентов в 3 исследованиях). Необходимы дальнейшие исследования эффективности тоцилизумаба для определения показаний к назначению, доз и режима введения при локализованной склеродермии у детей.

Абатацепт — растворимый рекомбинантный белок, который специфически связывается с молекулами CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток и блокирует таким образом их взаимодействие с рецепторами CD28 Т-лимфоцитов [49, 50]. Абатацепт разрешен для лечения детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом [51]. Вместе с тем абатацепт является перспективным препаратом для лечения поражения кожи при системной склеродермии; проводятся клинические испытания у взрослых пациентов [52]. В связи с тем, что патогенетические механизмы кожного поражения при системной и локализованной склеродермии схожи [7], абатацепт может быть использован при локализованной склеродермии. Опубликованы данные успешного лечения абатацептом взрослых пациентов с локализованной склеродермией [53].

Описаны единичные случаи применения других биологических агентов — ритуксимаба [54], инфликсимаба [55], иматиниба [56] как у взрослых, так и у детей с тяжелыми формами склеродермии, не отвечающими на стандартные схемы терапии.

Ключевые аспекты системной терапии

Системная терапия показана при всех активных формах локализованной склеродермии, за исключением непрогрессирующей поверхностной ограниченной склеродермии, которая не пересекает область сустава и косметически не значима [3, 8, 14]. Первой линией терапии является метотрексат по 15 мг/м²/нед, максимально — 25 мг/нед внутрь или подкожно. Рекомендуется как минимум 3 мес терапии глюкокортикостероидами во время индукции метотрексата [3]. Системная терапия должна быть пересмотрена, если не достигнут статус неактивной болезни в течение 6 мес или нет ответа на лечение в течение 3 мес [3, 8, 14]. Доказательная база по ведению метотрексатрезистентных пациентов ограничена. Возможными опциями терапии являются ММФ, тоцилизумаб, абатацепт. Алгоритм лечения пациентов с ЮЛС согласно консенсусу детских ревматологов Европы (2019) представлен на рис. [3].

ФИЗИОТЕРАПИЯ

Ортопедические осложнения, такие как укорочение, атрофия конечности, контрактуры суставов, возникают примерно у 30–50% пациентов с линейной склеродермией конечности [57]. Физиотерапия, лечебная физкультура в сочетании с системной иммуносупрессивной терапией рекомендованы для детей с линейной, глубокой склеродермией и всем пациентам со склеродермией при снижении объема движений в суставах и снижении мышечной силы, чтобы избежать и/или минимизировать возникновение контрактур суставов [3]. При поражении кистей и пальцев эффективным методом профилактики являются ежедневные домашние упражнения с пассивным разгибанием и растяжкой [58, 59].

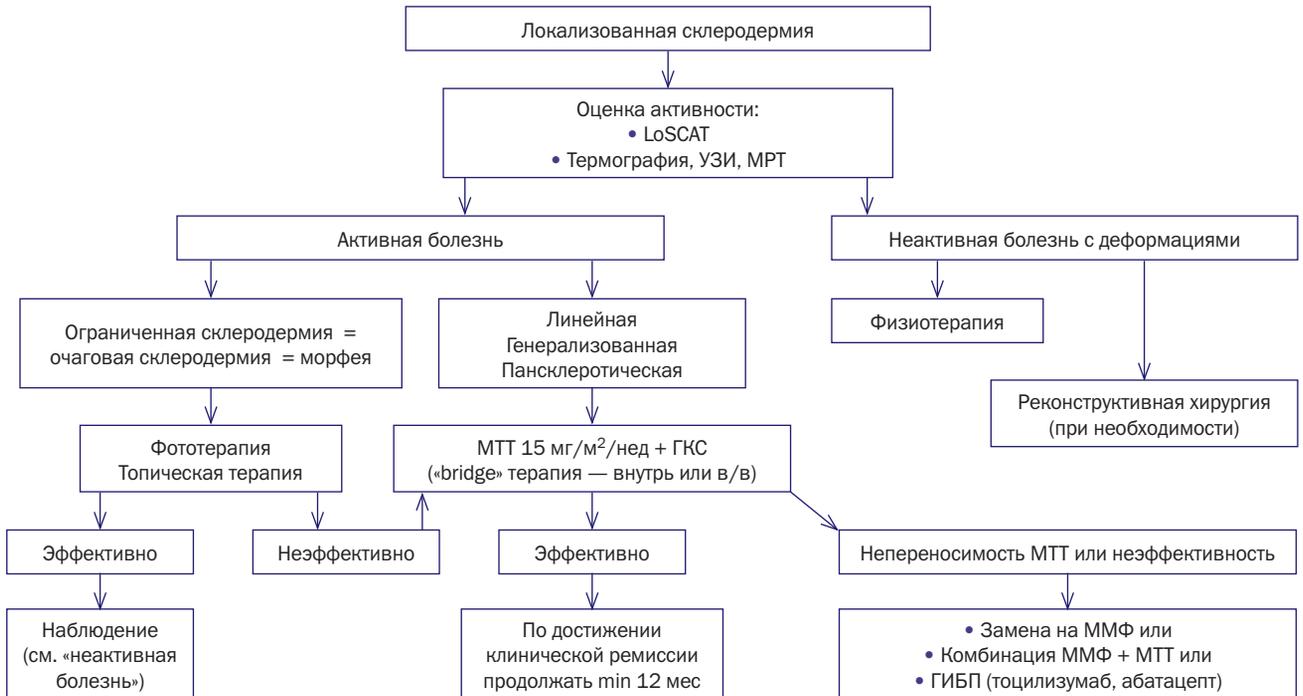
ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Оперативные вмешательства при любых формах склеродермии не рекомендуется выполнять в активную фазу болезни [32]. Хирургическая коррекция возможна при контрактурах суставов и деформациях, приводящих к нарушению двигательной активности и качества жизни [60]. Эффективность метода в настоящее время изучена недостаточно. Основной проблемой является возможное возобновление активности и прогрессирование склеродермии после оперативного вмешательства [60, 61].

Косметические проблемы, связанные со склеродермией в области лица, оказывают значительное влияние на психологическое состояние пациентов и качество их жизни. Методом решения этих проблем являются пластические операции. На сегодняшний день чаще всего применяют аллогенную трансплантацию жировой ткани [62, 63]. В ретроспективном исследовании 10 пациентов с ювенильной склеродермией области лица была выполнена пластическая коррекция, после которой все

Рис. Алгоритм лечения пациентов с ювенильной локализованной склеродермией согласно консенсусу детских ревматологов Европы (2019) [3]. Публикуется с дополнениями

Fig. Treatment algorithm for patients with juvenile localized scleroderma according to the consensus of European pediatric rheumatologists (2019) [3]. Published with additions



Примечание. LoSCAT — Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (шкала оценки кожи при локализованной склеродермии), УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, МТТ — метотрексат, ГКС — глюкокортикостероиды, ММФ — микрофенолата мофетил, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. LoSCAT — Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, УЗИ — ultrasound, МРТ — magnetic resonance imaging, МТТ — methotrexate, ГКС — glucocorticosteroids, ММФ — mycophenolate mofetil, ГИБП — genetically engineered biologics.

они отметили, что рекомендовали бы другим пациентам данный метод лечения [64].

отрицательно влияет на качество жизни больных и связано с более длительной терапией [67].

ТЕРАПИЯ ВНЕКОЖНЫХ СИМПТОМОВ

Внекожные проявления заболевания следует лечить согласно клиническим рекомендациям и протоколам для данной нозологии (артрит, увеит). В большинстве случаев требуется назначение системной терапии. При возникновении неврологических нарушений лечение согласовывают с детским неврологом [8, 32].

ПРОГНОЗ

Большинство пациентов с ЮЛС, получающих своевременное и адекватное лечение, имеют благоприятный прогноз течения болезни. Летальные исходы крайне редки и связаны с осложнениями язвенной болезни кожи (сепсис, плоскоклеточный рак) при пансклеротической форме болезни [65]. При хроническом течении заболевания, высокой частоте развития рецидивов и внекожных проявлений отмечается высокий риск инвалидизирующего течения болезни. По имеющимся данным, при очаговой склеродермии ремиссия достигается, как правило, через 2–3 года, тогда как при линейной форме активность может сохраняться в течение десятилетий. Функциональные нарушения были отмечены примерно у 30% пациентов [66]. Наличие внекожных проявлений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с ЮЛС требуется своевременное и адекватное лечение для предупреждения необратимых изменений и лучшего исхода болезни. Терапия зависит от формы и активности склеродермии. При очаговой склеродермии широко и успешно применяют топические препараты. Системная иммуносупрессивная терапия может потребоваться при обширных очагах, глубоком поражении, поражении косметически чувствительных зон, быстром прогрессировании старых очагов и появлении новых, внекожных, проявлений. Метотрексат — препарат первой линии терапии при линейной, генерализованной, пансклеротической, смешанной форме. Учитывая, что терапевтический эффект препарата может быть достигнут в течение 2–3 мес, для быстрого подавления воспалительной активности в сочетании с метотрексатом короткими курсами могут быть применены глюкокортикостероиды. При достижении ремиссии заболевания рекомендуется продолжить терапию метотрексатом в течение не менее 12 мес. Треть пациентов не отвечают на терапию метотрексатом и требуют назначения других болезньюмодифицирующих или биологических препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-515-57001.

FINANCING SOURCE

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Р. К. Раупов подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

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

Rinat K. Raupov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Р. К. Раупов

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

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подковожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 6. — С. 22–33. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation for the period 2003–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;6:22–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
2. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(6):606–613. doi: 10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3.
3. Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. (2019). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
4. Kienast A, Foeldvari I. High Prevalence of Extracutaneous Manifestations and Comorbidities in 108 Patients with Juvenile Localized Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):612. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1675.
5. Condie D, Grabell D, Jacobe H. Morphea in Adults and Children Cohort VI: A cross-sectional comparison of outcomes between adults with pediatric-onset and adult-onset morphea. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(12):3496–3504. doi: 10.1002/art.38853.
6. Knobler R, Moynzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458.
7. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908.
8. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):961–977. doi: 10.1007/s00431-018-3144-8.
9. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010;37:175–181. doi: 10.3899/jrheum.090708.
10. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, et al. «Borrelia-associated early-onset morphea»: a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):248–255. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.023.
11. Локализованная склеродермия: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2016. [Localized scleroderma: clinical recommendations / Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2016. (In Russ.)]
12. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol*. 2000;142(4):636–644. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03407.x.
13. Fan W, Leonardi CL, Penneys NS. Absence of *Borrelia burgdorferi* in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):682–684. doi: 10.1016/0190-9622(95)91311-4.
14. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):199–216. doi: 10.1111/ddg.12724.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Calcipotriol, CID=5288783. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcipotriol>. Accessed on April 25, 2020).
16. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 1):211–215. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70077-5.
17. Kreuter A, Gambichler T, Averkaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and lowdose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(3):241–245. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018003241.x.
18. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 65: 925–941, 2011.
19. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):615–618. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07971.x.
20. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin — mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm*. 1998;7(3):183–193. doi: 10.1080/09629359891126.
21. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol*. 2002;138(1):99–105. doi: 10.1001/archderm.138.1.99.
22. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:231–242; quiz 243–244. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.046.
23. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):228–241. doi: 10.1067/mjd.2002.120942.
24. Kroft EB, 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(9):181–187. doi: 10.2165/00128071-200910030-00004.
25. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. 2008;35:712–718. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00552.x.
26. Mancuso G, Berdondini RM. Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):590–592.
27. Vidal D. Topical Imiquimod: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6(5), 499–503. doi: 10.2174/138955706776876131.
28. Dytoc M, Ting PT, Man J, et al. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):815–820. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06776.x.
29. Pope E, Doria AS, Theriault M, et al. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology*. 2011;223(4):363–369. doi: 10.1159/000335560.
30. Keyal U, Bhatta AK, Wang XL. UVA1 a promising approach for scleroderma. *Am J Transl Res*. 2017;9(9):4280–4287.

31. Kreuter A, Hyun J, Stucker M, et al. A randomized controlled study of lowdose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):440–447. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1063.
32. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
33. Lythgoe H, Almeida B, Bennett J, et al. Multi-centre national audit of juvenile localised scleroderma: describing current UK practice in disease assessment and management. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):80. doi: 10.1186/s12969-018-0295-0.
34. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):1044–1045. doi: 10.1001/archdermatol.2010.239.
35. 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(6):1151–1156. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.036.
36. Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol*. 2012;39(2):286–94. doi: 10.3899/jrheum.110210.
37. 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(7):1998–2006. doi: 10.1002/art.30264.
38. 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):663–665.
39. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*. 2000;136(1):91–95. doi: 10.1016/s0022-3476(00)90056-8.
40. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 2009;48(11):1410–1413. doi: 10.1093/rheumatology/kep244.
41. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2873–2881. doi: 10.1002/art.21264.
42. Sheppard M, Laskow J, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972–1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
43. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):193–197. doi: 10.1007/BF01262331.
44. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, et al. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1917–1921.
45. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
46. Foeldvari I, Anton Lopez J, Friswell M, et al. Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(3):203–207. doi: 10.5301/jrsd.5000259.
47. Martini G, Campus S, Raffener B, et al. Tocilizumab in two children with pansclerotic morphea: a hopeful therapy for refractory cases? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):211–213.
48. Lythgoe H, Baildam E, Beresford MW, et al. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):398–401. doi: 10.1093/rheumatology/kex382.
49. Dubois EA, Cohen AF. Abatacept. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):480–481. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03502.x.
50. Bruni C, Praino E, Allanore Y, et al. Use of biologics and other novel therapies for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):469–482. doi: 10.1080/1744666X.2017.1263153.
51. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1144–1154. doi: 10.1002/art.40466.
52. Khanna D, Spino C, Johnson S, et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis— results of a phase 2 investigator-initiated, multicenter, double-blind randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):125–136. doi: 10.1002/art.41055.
53. Fage SW, Arvesen KB, Olesen AB. Abatacept improves skin score and reduces lesions in patients with localized scleroderma: a case series. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):465–466. doi: 10.2340/00015555-2878.
54. Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, et al. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):273–274. doi: 10.1684/ejd.2013.1929.
55. Ferguson ID, Weiser P, Torok KS. A case report of successful treatment of recalcitrant childhood localized scleroderma with infliximab and leflunomide. *Open Rheumatol J*. 2015;9:30–35. doi: 10.2174/18743129014090100030.
56. Alcantara-Reifs CM, Garnacho-Saucedo GM, Salido-Vallejo R, et al. Imatinib treatment of therapy resistant generalized deep morphea. *Dermatol Ther*. 2015;28(5):271–273. doi: 10.1111/dth.12248.
57. Schoch JJ, Schoch BS, Werthel JD, et al. Orthopedic complications of linear morphea: Implications for early interdisciplinary care. *Pediatr Dermatol*. 2017;35(1):43–46. doi: 10.1111/pde.13336.
58. Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:381–405. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.011.
59. Mugii N, Matsushita T, Oohata S, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):484–490. doi: 10.1080/14397595.2018.1466635.
60. Buckley SL, Skinner S, James P, Ashley RK. Focal scleroderma in children: an orthopaedic perspective. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(6):784–790. doi: 10.1097/01241398-199311000-00020.
61. Ghanem I, Karam JA, Widmann RF. Surgical epiphysiodesis indications and techniques: update. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(1):53–59. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834231b3.
62. Daumas A, Magalon J, Delaunay F, et al. Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma. *Clin Plast Surg*. 2020;47(1):155–163. doi: 10.1016/j.cps.2019.08.016.
63. Strong AL, Rubin JP, Kozlow JH, Cederna PS. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(6):1498–1507. doi: 10.1097/PRS.0000000000006291.
64. Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, et al. En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2174–2179. doi: 10.3899/jrheum.100062.
65. Wollina U, Buslau M, Heinig B, et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007;6(4):291–298. doi: 10.1177/1534734607308731.
66. Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, et al. Short- and long-term outcome of linear morphea in children. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1265–1271. doi: 10.1111/bjd.12606.
67. Ardalan K, Zigler C, Torok K. Predictors of longitudinal quality of life in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res*. 2017;69(7):1082–1087. doi: 10.1002/acr.23101.