

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Локализованная склеродермия»:

Волнухин Владимир Анатольевич – ведущий научный сотрудник отделения разработки физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
L94.0**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этиология локализованной склеродермии не известна. В патогенезе заболевания основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, повышенному синтезу и отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена и других компонентов соединительной ткани, микроциркуляторным расстройствам.

Заболеваемость локализованной склеродермией составляет 2,7 случаев на 100000 населения, распространенность – 2 случая на 1000 населения [1]. В Российской Федерации заболеваемость склеродермией в 2014 году составила 3,9 случаев на 100000 населения [2].

Заболевание встречается у представителей любой расы, чаще у женщин, чем у мужчин (2,6:1).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее часто выделяют следующие формы локализованной склеродермии.

Бляшечная склеродермия

- очаговая (морфеа);
- узловатая (келоидоподобная)

Линейная склеродермия

- полосовидная форма;
- склеродермия по типу «удар саблей»

Генерализованная (многоочаговая) склеродермия

Глубокая склеродермия

Пансклеротическая склеродермия

Буллёзная склеродермия

Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга

Склероатрофический лишай.

У некоторых больных одновременно могут наблюдаться проявления нескольких форм заболевания.

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

Принято выделять три стадии развития очагов склеродермии: эритемы/отёка, склероза (уплотнения) и атрофии кожи. Однако такая стадийность наблюдается не у всех больных. В типичных случаях заболевание начинается с появления на коже розовых, розовато-сиреневых, ливидных 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. С течением времени уплотнение кожи может уменьшаться. В стадию атрофии в очагах склеродермии развивается атрофия кожи, появляются телеангиэктазии, стойкая гипер- или гипопигментация.

При формировании глубоких очагов склеродермии кроме кожи в патологический процесс могут вовлекаться подлежащие ткани: подкожная клетчатка, фасции, мышцы и кости.

Бляшечная склеродермия характеризуется появлением на голове, туловище или конечностях очагов эритемы и/или индурации кожи округлой формы с типичной клинической картиной.

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.

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. Очаги поражения чаще всего возникают на голове или конечностях.

Линейная склеродермия на лице и волосистой части головы обычно выглядит в виде плотного тяжа склерозированной кожи, в которой отсутствует рост волос (*форма «удар саблей»*). Со временем поверхность очага сглаживается, образуя западение, обусловленное атрофией кожи, мышц и костной ткани.

При *генерализованной склеродермии* наблюдается появление множественных очагов эритемы и/или индурации кожи, занимающих

несколько областей тела и нередко сливающихся в обширные очаги поражения.

Для глубокой склеродермии характерно появление глубоких очагов уплотнения кожи и подкожной клетчатки. Кожа над очагами незначительно пигментирована или не изменена.

Пансклеротическая инвалидизирующая склеродермия является наиболее тяжёлой формой заболевания, при которой поражаются все слои кожи и подлежащих тканей вплоть до костей, часто формируются контрактуры суставов с деформацией конечностей и длительно существующие язвы. Эта форма склеродермии обычно наблюдается у детей, быстро прогрессирует, резистентна к терапии и нередко заканчивается фатальным исходом.

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

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

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга считается одной из наиболее тяжёлых и 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. Указанные симптомы могут сочетаться с другими проявлениями локализованной склеродермии, а также сопровождаться поражением глаз и различными неврологическими нарушениями, включая эпилепсию.

При *склероатрофическом лихене Цумбуша* (синонимы: болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия) участки поражения представлены перламутрово-белыми пятнами, папулами или бляшками с блестящей поверхностью, иногда сливающимися в очаги с фестончатыми очертаниями и четкими границами. Вокруг высыпаний может наблюдаться эритематозный венчик розового или красно-лилового цвета. Кожа в очагах поражения часто атрофирована, легко собирается в складку по типу «смятой папиросной бумаги».

ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания.

Для исключения системной склеродермии и других болезней соединительной ткани необходима консультация ревматолога.

Для выявления сопутствующих заболеваний и противопоказаний к лечению необходимы консультации:

– терапевта (при назначении физиотерапии обязательна);

- эндокринолога (при назначении физиотерапии обязательна);
- гинеколога (при назначении физиотерапии обязательна);
- офтальмолога (при назначении физиотерапии обязательна);
- невропатолога;
- гастроэнтеролога;
- оториноларинголога;
- стоматолога.

При наличии сгибательных контрактур, деформаций скелета и косметических дефектов необходима консультация хирурга для решения вопроса о проведении хирургической коррекции.

Для уточнения активности патологического процесса, выявления осложнений заболевания, исключения системной склеродермии и других болезней соединительной ткани, а также противопоказаний к лечению необходимо проведение следующих исследований.

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования:

- гистологическое исследование кожи (в сомнительных случаях);
- определение антинуклеарного фактора с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на перевиваемой клеточной линии HEp-2 (для исключения диффузных болезней соединительной ткани);
- исследование содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора;
- исследование в сыворотке крови уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (по возможности исследование содержания других антител: антител к париетальным клеткам желудка и др.);
- анализ крови на антинуклеарные антитела;
- анализ крови на антитела к топоизомеразе I (анти-Scl 70) и антицентромерные антитела (для исключения системной склеродермии);
- обследование на боррелиоз;
- УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы;
- электрокардиография;
- рентгенография грудной клетки, областей деформации скелета, черепа;
- электроэнцефалография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Локализованную склеродермию следует дифференцировать с такими заболеваниями, как келоидные и гипертрофические рубцы, рубцовая алопеция, системная склеродермия и другие болезни соединительной ткани, диффуз-

ный эозинофильный фасциит Шульмана, скередема Бушке, липодерматосклероз, склеромикседема, липоидный некробиоз, панникулит.

Реже локализованную склеродермию дифференцируют от лимборрелиоза, склеродермоподобной формы хронической реакции “трансплантат против хозяина”, радиационного фиброза, склеродермоподобной формы базальноклеточного рака кожи, синдрома «жесткой кожи», нефрогенного системного фиброза, поздней кожной порфирии, саркоидоза, амилоидоза, синдрома Вернера, фенилкетонурии, соединительнотканного невуса, синдрома ROEMS, индуцированных склеродермоподобных заболеваний, вызванных применением лекарственных средств и пищевых добавок (блеомицина, витамина К, L-триптофана), использованием силиконовых протезов, контактом с химикатами (хлорвинилом, органическими растворителями) и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- остановить прогрессирование заболевания;
- снизить активность патологического процесса;
- уменьшить площадь поражения кожи и выраженность клинических симптомов заболевания;
- предотвратить развитие осложнений;
- улучшить качество жизни больных.

Общие замечания по терапии

Лечение необходимо подбирать индивидуально каждому пациенту в зависимости от формы, стадии и тяжести течения заболевания, а также локализации очагов поражения.

Больным бляшечной, генерализованной и линейной склеродермией, а также атрофодермией Пазини-Пьерини и экстрагенитальным склероатрофическим лишеном при неглубоком поражении кожи и подлежащих тканей рекомендуется проведение курсового медикаментозного лечения (с включением пенициллина, гиалуронидазы, вазоактивных и наружных средств) или фототерапии (УФА-1 терапии или ПУВА-терапии).

Больным с активным, быстро прогрессирующим течением заболевания и выраженными воспалительными явлениями (главным образом, при наличии линейных или множественных очагов склеродермии) показано включение в комплексное лечение глюкокортикостероидных препаратов системного действия.

Больным тяжёлыми формами локализованной склеродермии с формированием глубокого поражения кожи и подлежащих тканей (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга) назначают лечение метотрексатом в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия.

При наличии эрозивно-язвенных дефектов и поверхностной атрофии кожи показано применение стимуляторов регенерации тканей, при сухости кожи - использование увлажняющих и смягчающих наружных средств.

Иногда может наблюдаться спонтанный регресс склероза кожи или полное разрешение очагов поражения.

Показания к госпитализации

Генерализованные формы склеродермии

Схемы лечения

Медикаментозная терапия

Системная терапия

1. *Метотрексат* (А)

При тяжёлых формах локализованной склеродермии (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга) эффективным методом лечения является применение метотрексата в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия [3].

Согласно опубликованным данным, эффективны следующие схемы лечения метотрексатом [3-6]:

– метотрексат: взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6-12 месяцев и более

или

– метотрексат: взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на 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)

или

– метотрексат: взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6-12 месяцев и более

+

преднизолон 0,5-1 мг на кг массы тела в сутки (максимальная доза 60 мг) перорально в течение 2-4 недель с последующей постепенной отменой

<p>Примечание. В инструкциях по медицинскому применению метотрексата, метилпреднизолона и преднизолона локализованная склеродермия не</p>
--

2. Глюкокортикостероидные препараты (С)

Пероральное применение глюкокортикостероидных препаратов может оказать положительный эффект при активном, быстро прогрессирующем течении локализованной склеродермии, однако после отмены препаратов высока частота рецидивов [7-8].

- преднизолон 0,3-1 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 3-12 месяцев

В отдельных случаях рекомендуется введение глюкокортикостероидных препаратов непосредственно в очаг склеродермии (D) [9].

- бетаметазон 0,2 мл/см² (но не более 1 мл) - введение в очаг поражения 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

3. Гиалуронидаза (С)

Согласно опубликованным данным, применение гиалуронидазы может приводить к уменьшению индурации кожи в очагах склеродермии [10-12]:

- гиалуронидаза 32-64 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно или через день, на курс 15-20 инъекций или 64 УЕ - введение в очаг склеродермии 1 раз в 3 дня, на курс 7-10 процедур.

Гиалуронидазу можно также вводить в очаги поражения путём ультрафонофореза или электрофореза (D) [13, 14].

- фонофорез гиалуронидазы 64 УЕ гиалуронидазы растворяют в 1 мл 1% раствора новокаина, наносят на очаги поражения пипеткой и втирают, затем покрывают контактной средой (вазелиновым маслом, растительным маслом или гелем) и проводят озвучивание с частотой колебаний 880 кГц, интенсивностью 0,5-1,2 Вт/см², экспозицией 3-10 минут на поле по лабильной методике в непрерывном режиме.
- электрофорез гиалуронидазы 64 УЕ лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, для подкисления среды до рН 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.

Процедуры ультрафонофореза или электрофореза гиалуронидазы проводят ежедневно или через день, на курс назначают 8-12 процедур. Возможно проведение 2-3 повторных курсов с интервалом 3-4 месяца.

4. Пеницилламин (С)

В нескольких исследованиях установлен положительный эффект при лечении больных локализованной склеродермией пеницилламином [15-17]. Однако имеются данные и об отсутствии какого-либо улучшения кожного процесса при использовании данного препарата [18].

- пеницилламин 125-500 мг перорально ежедневно или через день в течение 6-12 месяцев и более.

Учитывая довольно большое количество побочных эффектов и возможность токсического действия даже при лечении низкими дозами, пеницилламин в последние годы назначают реже, в основном, в случаях отсутствия эффекта от других терапевтических средств.

5. Пенициллин (С)

В клинической практике пенициллин применяется для лечения локализованной склеродермии в течение нескольких десятилетий, хотя публикации по эффективности его применения немногочисленны [19, 20].

– бензилпенициллина натриевая соль 300000-500000 ЕД 3-4 раза в сутки или 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно, на курс 15-40 млн ЕД.

Проводят 2-3 курса терапии пенициллином с интервалом 1,5-4 месяца.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению пенициллина локализованная склеродермия не включена в показания к медицинскому применению препарата.

6. Вазоактивные препараты (D)

Имеются данные об эффективности применения в комплексном лечении больных локализованной склеродермией вазоактивных препаратов [21, 22]:

– пентоксифиллин 100-200 мг перорально 3 раза в сутки или 400 мг перорально 1-2 раза в сутки в течение 4-6 недель

или

– ксантинола никотинат 75-150 мг перорально 2-3 раза в сутки в течение 4-6 недель

или

– ксантинола никотинат, раствор для инъекций 15% (300 мг) 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно, на курс 15-20 инъекций.

Терапию вазоактивными препаратами рекомендуется проводить повторными курсами с интервалом 3-4 месяца, всего 2-3 курса в год.

Наружная терапия

1. Топические глюкокортикостероидные препараты (D)

При лечении ограниченных форм локализованной склеродермии определенный эффект оказывает наружное применение глюкокортикостероидных средств [9]:

– мометазона фураат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок

или

– алклометазона дипропионат, крем, мазь наружно 1 раз в виде аппликаций или окклюзионных повязок

или

– метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок

или

- бетаметазон, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок

или

- клобетазола пропионат, крем, мазь наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок

При назначении топических глюкокортикостероидных препаратов в виде аппликаций курс лечения составляет 4-12 недель, при использовании их в виде окклюзионных повязок – 2-3 недели.

2. Топические ингибиторы кальциневрина (А).

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность применения 0,1% мази такролимуса при локализованной склеродермии [23].

- такролимус, 0,1% мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций или окклюзионных повязок в течение 3 месяцев.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению мази такролимуса локализованная склеродермия не включена в показания к применению препарата.

3. Диметилсульфоксид (С)

Лечение диметилсульфоксидом в ряде случаев может приводить к уменьшению эритемы и индурации кожи в очагах склеродермии [24].

- диметилсульфоксид: препарат растворяют в воде, применяют в виде аппликаций 25-75% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут. Длительность курса лечения составляет 3-4 недели. Терапию диметилсульфоксидом проводят повторными курсами с интервалами 1-2 месяца.

4. Стимуляторы регенерации тканей (D) [25].

- депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2-3 раза в сутки в течение 1-2 месяцев

или

- депротеинизированный гемолизат из крови телят, 5% мазь наружно 2-3 раза в сутки в течение 1-2 месяцев.

Немедикаментозная терапия

Физиотерапевтическое лечение

1. *Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия, длина волны 340-400 нм) (А)*

УФА-1 терапия - один из эффективных методов лечения бляшечной, генерализованной и линейной склеродермии, а также экстрагенитального

склероатрофического лишена при неглубоком поражении кожи и подлежащих тканей [26, 27].

- облучения УФА-1 светом 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.

2. ПУВА-терапия (В)

ПУВА-терапия как с пероральным, так и с наружным применением фотосенсибилизатора, позволяет значительно улучшить состояние кожи в очагах склеродермии у больных бляшечной, линейной и генерализованной формами заболевания, а также экстрагенитальным склероатрофическим лихеном [28-31].

2.1. ПУВА-терапия с пероральным применением фотосенсибилизатора

– Амми большой плодов фурукумарины 0,8 мг на кг массы тела перорально однократно за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320-400 нм)

или

– метоксален 0,6 мг на кг массы тела перорально однократно за 1,5-2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом (длина волны 320-400 нм).

Облучения начинают с дозы 0,25-0,5 Дж/см², последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2-3 сеанса на 0,25-0,5 Дж/см² до максимальной дозы 3-6 Дж/см². Процедуры проводят 2-4 раза в неделю, курс лечения составляет 20-60 процедур.

Примечание. В инструкциях по медицинскому применению Амми большой плодов фурукумарины и метоксалена локализованная склеродермия не включена в показания к применению препаратов.

2.2. ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизатора

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

Облучения начинают с дозы 0,1-0,3 Дж/см², последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2-3 сеанса на 0,1-0,2 Дж/см² до максимального значения 3,5-5 Дж/см². Процедуры проводят 2-4 раза в неделю, курс составляет 20-60 процедур.

Примечание. В инструкции по медицинскому применению раствора изопимпинеллина/бергаптена/ксантотоксина локализованная склеродермия не включена в показания к применению препарата.

УФА-1 и ПУВА-терапию проводят как в виде монотерапии, так и в комплексе с медикаментозными средствами.

3. *Ультразвуковая терапия (D)*

При лечении ограниченных форм локализованной склеродермии применение ультразвуковой терапии может способствовать уменьшению интенсивности клинических симптомов заболевания [13].

Озвучивание очагов поражения проводят с частотой колебаний 880 кГц, интенсивностью 0,05-0,8 Вт/см², экспозицией 5-10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном или импульсном режиме. Курс составляет 10-15 ежедневных процедур.

Возможно проведение повторных курсов ультразвуковой терапии с интервалом 3-4 месяца.

4. *Низкоинтенсивная лазерная терапия (C).*

Известно, что низкоинтенсивная лазерная терапия способна улучшать микроциркуляцию крови в коже. В отдельных работах показана эффективность применения низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении ограниченных форм локализованной склеродермии [32].

- терапию лазерным излучением 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.
- терапию лазерным излучением инфракрасного диапазона (длина волны 0,89 мкм) проводят по дистанционной или контактной, стабильной или лабильной методике, в непрерывном или импульсном (80-150 Гц) режиме. 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 5-7 Вт/имп, 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.

Лечебная гимнастика и массаж.

Лечебную гимнастику и массаж рекомендуют больным линейной формой склеродермии при ограничении движений в суставах и формировании контрактур.

Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение проводят в отдельных случаях при наличии сгибательных контрактур или косметических дефектов (при локализованной склеродермии по типу «удар саблей», прогрессирующей гемиатрофии Парри-Ромберга). Хирургические вмешательства осуществляют в неактивную стадию заболевания (при отсутствии признаков активности склеродермии в течение нескольких лет).

Особые ситуации

Лечение беременных

Лечение беременных проводится по строго обоснованным показаниям с учётом соотношения пользы и потенциального риска для матери и плода.

Проведение ПУВА-терапии при беременности и лактации противопоказано.

Лечение детей

Локализованная склеродермия, возникшая в детском возрасте, нередко протекает длительно на протяжении нескольких лет: у 30% пациентов активность заболевания сохраняется после достижения совершеннолетия [33]. Более, чем у 20% больных ювенильной локализованной склеродермией могут наблюдаться различные внекожные симптомы (суставные, неврологические, сосудистые, офтальмологические, респираторные и др.) [34].

При ювенильной склеродермии существует риск развития ряда осложнений, приводящих к инвалидизации больных: уменьшение длины и объёма конечностей, формирование контрактур, деформаций лица. В связи с этим лечение локализованной склеродермии у детей необходимо начинать как можно раньше, проводя более активную терапию. Так, больным тяжёлыми формами заболевания в качестве первой линии терапии рекомендуется назначать метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия. Такое лечение позволяет достичь длительной ремиссии заболевания (2 года и более) у 74% больных [35].

УФА-1 терапия назначается детям только при тяжёлых формах заболевания (линейной, генерализованной, пансклеротической) в случаях отсутствия эффекта от применения других лечебных средств.

Применение ПУВА-терапии в детском возрасте противопоказано.

Требования к результатам лечения

– уменьшение активности течения склеродермии;

- предотвращение появления новых и увеличения существующих очагов поражения (прекращение прогрессирования заболевания);
- регресс или уменьшение симптомов заболевания;
- уменьшение площади поражения;
- предотвращение развития осложнений;
- повышение качества жизни больных.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При отсутствии эффекта от применения лекарственных средств рекомендуется назначение препаратов других фармакологических групп.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения рекомендуется назначение УФА-1 терапии или ПУВА-терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Больным рекомендуется избегать травматизации кожи, переохлаждения и перегревания, стрессовых ситуаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P. et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol* 1997; 24(1): 73-80.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития. *Вестник дерматол венерол* 2015; 4:13-26.
3. 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.
4. Seyger M.M., van den Hoogen F.H., de Boo T., de Jong E.M. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(2 Pt 1):220-225.
5. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F. et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005;141(7):847-52
6. Torok K.S., Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012; 39(2):286-294.
7. 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.
8. 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.
9. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138(1):99-105.
10. Хмельницкий Р.Х. Опыт лечения склеродермии лидазой. *Вестн дерматол венерол* 1958; 4: 66-68.
11. Рахманов В.А., Хмельницкий Р.Х. К механизму действия лидазы при лечении больных склеродермией. *Вестн дерматол венерол* 1959; 6: 3-7.
12. Данильянц Е.И. О лечении склеродермии лидазой. *Мед журн Узбекистана* 1965; 5: 22-25.
13. Диденко И.Г. Терапевтическая эффективность ультразвука и фонофореза лидазы при различных формах склеродермии. *Вестн дерматол венерол* 1978;6:76-79.
14. 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.*
15. Curley R.K., Macfarlane A.W., Evans S., Woodrow J.C. The treatment of linear morphoea with D-penicillamine. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12(1):56-57.
16. Falanga V., Medsger T.A.Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126:5:661-664.
17. van Bergen B.H., van Dooren-Greebe R.J., Fiselier T.J., Koopman R.J. [D-penicillamine in treatment of scleroderma "en coup de sabre"]. *Hautarzt* 1997; 48(1):42-44.
18. Kaur S., Dhar S., Kanwar A.J. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(2):201-202.
19. Nagy E., Ladányi E. [Treatment of circumscribed scleroderma in childhood]. *Z Hautkr.* 1987; 1:62(7):547-549.
20. Valančienė G., Jasaitienė D., Valiukevičienė S. Pathogenesis and treatment modalities of localized scleroderma. *Medicina (Kaunas).* 2010; 46(10):649-656.
21. Смирнов А.В., Главинская Т.А. Современные представления о патогенезе и возможностях терапии ограниченной склеродермии. *Нижегородский медицинский журнал* 1997; 3:73-82.

22. Гребенюк В.Н. Ограниченная склеродермия у детей. Русский медицинский журнал 1998; 6(6): 352-356.
23. Kroft E.B., Groeneveld T.J., Seyger M.M., de Jong E.M. 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.
24. Сергеев В.П., Закиев Р.З. Лечение склеродермии диметилсульфоксидом. *Вестн дерматол венерол* 1976; 3:70-73.
25. Хамаганова И.В., Чулкова Е.В., Акулова С.Е. Применение актовегина в дерматологической практике. *Вестн дерматол венерол* 1995; 5:47-49.
26. 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.
27. Kroft E.B., Berkhof N.J., van de Kerkhof P.C., Gerritsen R.M, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(6):1017-1030.
28. 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.
29. Brenner M., Herzinger T., Berking C. et al. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21:157-165.
30. 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.
31. Zwischenberger V.A., Jacobe H.T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5):925-941.
32. Волнухин В.А., Харитонова 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.
33. Saxton-Daniels S., Jacobe H.T. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010; 146(9):1044-1045.
34. Zulian F., Vallongo C., Woo P. et al. for the Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(9):2873-2881.
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.