

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Клинический случай



Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии

Е.Ф. Хынку, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова, Д.А. Рогаткин, Е.В. Селезнева,
А.А. Глазков, А.В. Молочков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Согласно современным представлениям, обоснованный выбор эффективного метода лечения бляшечной склеродермии опирается на диагностику преобладающего в тканях патологического процесса (воспаление-склероз). Именно поэтому актуальной проблемой персонализированного подхода к терапии дерматоза является возможность объективной оценки преобладающего процесса с использованием неинвазивных методов диагностики.

В статье представлен клинический случай распространённой бляшечной склеродермии у пациентки 66 лет, демонстрирующей возможность использования методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для установления степени активности очага и определения ведущего патологического процесса.

Нами было выбрано три патологических кожных очага, локализующихся в области живота и характеризующих три клинические стадии заболевания (воспаление, индурацию, склероз). Анализ флуоресценции и данных доплеровской флоуметрии показал, что в зонах, клинически определяемых как воспаление, наблюдается повышение средних значений индексов тканевого содержания порфиринов, липофусцина и показателя микроциркуляции по сравнению с интактной кожей, при этом интенсивность флуоресценции коллагена значительно не отличается. В зоне индурации наряду с повышением индексов флуоресценции липофусцина и порфиринов наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена на эффективных волнах регистрации. Полученные нами данные свидетельствуют об активном воспалительном процессе в данных очагах и процессе фиброза в зоне индурации. В зоне склероза наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена по сравнению с интактной кожей, а флуоресценция оптических маркеров воспаления (липофусцин и порфирины) значительно не отличается в сравнении с контрольной интактной кожей. При анализе спектров флуоресценции и данных лазерной доплеровской флоуметрии после лечения нами обнаружено, что в зонах индурации и воспаления средние значения индексов флуоресценции порфиринов, липофусцина, коллагена и показателя микроциркуляции снижены относительно исходных значений (до лечения), однако остаются по-прежнему выше в сравнении с интактной кожей. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активное воспаление в данных очагах на момент исследования сохраняется. При исследовании очага склероза полученные данные аутофлуоресценции и микроциркуляции в динамике значительно не отличаются от исходных значений. Данные при лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии согласуются с ультразвуковым исследованием кожи.

В проведённом нами исследовании была впервые продемонстрирована потенциальная возможность использования методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для установления степени активности очага, определения ведущего патологического процесса, а также оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: бляшечная склеродермия; неинвазивная диагностика; аутофлуоресценция; лазерная флуоресцентная спектроскопия; ультразвуковая диагностика; эффективность лечения.

Для цитирования:

Хынку Е.Ф., Разницына И.А., Молочкова Ю.В., Рогаткин Д.А., Селезнева Е.В., Глазков А.А., Молочков А.В. Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 289–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Clinical case

The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma

Evgeniy F. Khyunku, Irina A. Raznitsyna, Yulia V. Molochkova, Dmitry A. Rogatkin, Elena V. Selesneva, Alexey A. Glazkov, Anton V. Molochkov

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

According to modern ideas, a reasonable choice of an effective method of treating plaque scleroderma is based on the diagnosis of the pathological process prevailing in the tissues (inflammation-sclerosis). Therefore, an urgent problem of a personalized approach to dermatosis therapy is the possibility of an objective assessment of the prevailing process using non-invasive diagnostic methods. The article presents a clinical case of widespread plaque scleroderma in a 66-year-old patient, demonstrating the possibility of using laser fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry to determine the degree of activity of the focus and determine the leading pathological process.

We selected three pathological skin foci localized in the abdomen and characterizing three clinical stages of the disease (inflammation, induration, sclerosis). The analysis of fluorescence and laser Doppler flowmetry data showed that in areas clinically defined as inflammation, there is an increase in the average values of the indices of tissue content of porphyrins, lipofuscin and microcirculation index compared with intact skin, while the intensity of collagen fluorescence does not differ significantly. In the induration zone, along with an increase in the fluorescence indices of lipofuscin and porphyrins, there is an increase in the average values of collagen fluorescence indices at effective registration waves. The data obtained by us indicate an active inflammatory process in these foci and the process of fibrosis in the induration zone. In the sclerosis zone, there is an increase in the average values of collagen fluorescence indices compared with intact skin, and the fluorescence of optical markers of inflammation (lipofuscin and porphyrins) do not differ significantly in comparison with the control intact skin. When analyzing the fluorescence spectra and laser Doppler flowmetry data after treatment, we found that in the zones of induration and inflammation, the average values of the fluorescence indices of porphyrins, lipofuscin, collagen and microcirculation index are reduced relative to the initial values (before treatment), but remain higher in comparison with intact skin. The data obtained may indicate that active inflammation in these foci persists at the time of the study. In the study of the focus of sclerosis, the obtained autofluorescence and microcirculation data in dynamics do not differ significantly from the initial values. The data for laser Doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy are consistent with ultrasound examination of the skin.

In our study, the potential possibility of using laser fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry methods to establish the degree of activity of the focus, determine the leading pathological process, as well as to evaluate the effectiveness of therapy was demonstrated for the first time.

Keywords: plaque scleroderma; non-invasive diagnostics; autofluorescence; laser fluorescence spectroscopy; ultrasound diagnostics; effectiveness of treatment.

For citation:

Khyunku EF, Raznitsyna IA, Molochkova YV, Rogatkin DA, Selesneva EV, Glazkov AA, Molochkov AV. The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):289–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Received: 02.08.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Локализованная склеродермия (син.: очаговая склеродермия, морфеа) — это заболевание из группы коллагенозов, характеризующееся поражением кожи с возможным поражением подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц и костей, но без вовлечения в патологический процесс внутренних органов [1, 2]. Единый консенсус классификации локализованной склеродермии отсутствует. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, представленным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов [3], выделяют:

- 1) ограниченную склеродермию (морфеа): бляшечная склеродермия; каплевидная склеродермия; узловатая (нелоидоподобная) склеродермия; идиопатическая атрофодермия Пазини–Пьерини;
- 2) линейную склеродермию: линейная склеродермия в области головы (по типу «удар саблей»); линейная склеродермия в области конечностей и туловища; прогрессирующая гемиатрофия лица Парри–Ромберга;
- 3) генерализованную склеродермию;
- 4) буллезную склеродермию;
- 5) глубокую склеродермию;
- 6) пансклеротическую склеродермию;
- 7) смешанную склеродермию.

Заболеваемость локализованной склеродермией составляет от 0,4 до 2,7 на 100 000 человек с преобладанием лиц женского пола (ж/м: 2,4–4,2/1) [4–6], при этом бляшечная форма локализованной склеродермии имеет наибольшую распространённость среди других форм локализованной склеродермии в популяции взрослых [7, 8].

На сегодняшний день этиопатогенетические механизмы развития локализованной склеродермии до конца не изучены. Развитие заболевания является многофакторным и многостадийным процессом [9]. Принято считать, что при наличии у пациентов определённого предрасполагающего фона (генетического, эпигенетических механизмов, мозаицизма) локализованная склеродермия манифестирует под воздействием экзогенных триггерных факторов [9–11]. В современном понимании, в основе патогенеза локализованной склеродермии лежит ключевая триада процессов: нарушение иммунной регуляции, эндотелиальная дисфункция и избыточное отложение коллагена [11, 12].

Клиническая картина бляшечной склеродермии характеризуется образованием одного или нескольких округлых патологических кожных очагов в виде пятен сиренево-розового цвета, которые развиваются в три стадии, соответствующие патогенетическим фазам фиброза: воспаление, индурация, склероз [3, 10, 11]. Стадия воспаления (эритема) характеризуется образованием на коже пятен округлой или овальной формы сиренево-розового цвета, которая на более поздних стадиях

заболевания — индурации и склероза — представлена венчиком гиперемии, за счёт которого происходит периферический рост очага [3, 10, 11]. Морфологически на стадии эритемы наблюдаются воспалительные изменения сосудов микроциркуляторного русла; при проведении гистологического исследования визуализируются периваскулярные и перифолликулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток, иногда сопровождаемые эозинофилами и макрофагами [9–12]. В стадии индурации патологический очаг трансформируется в бляшку с плотным желтовато-белым центром (цвет слоновой кости), трудно собирающимся в складку. Морфологически сохраняются признаки периваскулярного и перифолликулярного воспаления, начинает откладываться коллаген; гистологически наблюдается гомогенизация коллагеновых пучков в папиллярной и ретикулярной дерме, повреждение эндотелия сосудов [13]. Исходом заболевания является склероз, клинически характеризующийся атрофией либо с блестящей поверхностью по типу папирусной бумаги, либо по типу рубца с гипер-/гипопигментацией [3, 10, 11]. Гистологическая картина при этом представлена плотно упакованными утолщёнными и гомогенизированными пучками коллагена на всём протяжении дермы, иногда с распространением в гиподерму. При этом наблюдается снижение интенсивности воспалительно-клеточного инфильтрата, уменьшение количества сосудов, наличие единичных сосудов с фиброзированными стенками и узкими просветами. Эккриновые потовые железы, сальные железы, волосные фолликулы атрофированы и «замурованы» новообразованным коллагеном [13]. Примечательно, что длительность и степень выраженности развития каждой стадии бляшечной склеродермии в различных очагах у одного и того же пациента может варьировать: одновременно могут наблюдаться несколько патологических кожных элементов (пятно, бляшка) на разных стадиях развития заболевания. Стоит также отметить, что стадийность заболевания наблюдается не у всех больных.

При лечении бляшечной склеродермии, согласно федеральным клиническим рекомендациям, представленным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов [3], в активную стадию воспаления могут применяться средства с противовоспалительным и иммуносупрессивным действием: топические глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус), системный приём гидроксихлорохина/хлорохина, дальняя длинноволновая фототерапия (ультрафиолет А, 340–400 нм), псорален ультрафиолет А-терапия (ПУВА). В стадию индурации принято использовать средства, расщепляющие новообразованный коллаген: ферментные препараты (бовгиалуронидаза азоксимер, гиалуронидаза) и средства, направленные на снижение синтеза коллагена (Д-пеницилламин, бензилпенициллины). При быстро прогрессирующих и тяжёлых формах заболевания используют метотрексат, микофенолата мофетил. При этом лечение

локализованной склеродермии является многокурсовым (стандартно 1 раз в 3 мес) до достижения клинической ремиссии (отсутствие появления новых и роста существующих очагов, а также отсутствие в имеющихся очагах признаков воспаления — эритемы, отёчности).

Учитывая необходимость выбора терапевтической тактики при бляшечной склеродермии в зависимости от стадии течения заболевания и с учётом ведущего патологического процесса, одной из основных задач, встающих перед клиницистом, является именно определение преобладающего процесса с использованием неинвазивных методов диагностики.

При ультразвуковых методах исследования очагов локализованной склеродермии преимущественно использовались датчики в диапазоне частот 10–25 МГц [14]. Более высокие средние частоты, например в диапазоне 100 МГц, обеспечивают гораздо большее разрешение, но глубина проникновения составляет всего около 1,5 мм. По сравнению с нормальной кожей, согласно результатам исследований, ультразвуковое исследование (УЗИ) с частотой 20 МГц показывает утолщённую и гипэхогенную дерму как на воспалительной стадии локализованной склеродермии, так и на ранней фазе склероза, коррелируя с гистологическими изменениями (отёк и инфильтрация). По мере увеличения склероза и уменьшения воспалительных инфильтратов и отёков обычно наблюдается повышение эхогенности (гистологически соответствует отложению и более плотной упаковке коллагена) [14–16].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является неинвазивным методом для измерения кожной микроциркуляции. При лазерной доплеровской флоуметрии кожа облучается лазерным светом, при этом движение эритроцитов в тканевых сосудах вызывает эффект Доплера [17, 18]. L. Weibel и соавт. [18] в своём исследовании изучили методом клинической оценки, ЛДФ и термографии очаги локализованной склеродермии у 41 ребёнка. При использовании порогового значения 39% для индикации увеличения кровотока наблюдались чувствительность 80% и специфичность 77% для обнаружения клинически активных поражений. Авторы отметили, что ЛДФ является полезным неинвазивным диагностическим методом и более точным в сравнении с термографией. В более ранних исследованиях метод ЛДФ был применён у 15 [19] и 16 [20] взрослых с локализованной склеродермией. Авторами было обнаружено усиление кровотока в локализованных очагах склеродермии, однако не представлено описания уровней кровотока в зависимости от клинической активности заболевания.

Метод лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) позволяет количественно оценить такие эндогенные флуорофоры, как коллаген, порфирины, липофусцин, путём возбуждения их флуоресценции на определённой длине волны (ультрафиолет: $\lambda_e=365$ нм; зелёный лазер: $\lambda_e=535$ нм), которые потенциально могут быть

оптическими маркерами воспаления и склероза [21]. Ю.В. Чурсинова и соавт. [21] в своём исследовании на релевантной склеродермической животной модели (блеомицининдуцированного фиброза кожи) с помощью методов ЛФС и ЛДФ продемонстрировали возможность их использования для объективной оценки ведущего патологического процесса в очаге фиброза, при этом данные, полученные с помощью методов ЛФС и ЛДФ, коррелировали с морфологической картиной.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка М., 1956 года рождения, поступила в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ с жалобами на высыпания на коже молочных желёз, в субмаммарных складках, на коже живота, поясничной области, ягодиц, наружной поверхности бёдер, сопровождающиеся периодическим незначительным зудом и чувством стягивания.

Анамнез болезни. Считает себя больной с конца 2019 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже поясничной области и боковой поверхности нижней трети живота. Обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, где был выставлен диагноз склеродермии. В феврале и августе 2020 г. было проведено лечение в условиях дневного стационара (бовгиалуронидаза азоксимер, бензилпенициллина натриевая соль, бетаметазона дипропионат, физиотерапия) с незначительным положительным эффектом. В январе 2021 г. — очередной курс лечения в условиях дневного стационара (бовгиалуронидаза азоксимер, бензилпенициллина натриевая соль, бетаметазона дипропионат, пентоксифиллин внутривенно капельно, физиотерапия); выписана с улучшениями. В феврале 2021 г. пациентка отметила появление новых высыпаний на коже груди, в связи с чем в июле 2021 г. находилась на стационарном лечении в ГБУЗ МО «Дмитровская областная больница», получала лечение (пентоксифиллин внутривенно капельно, гидроксихлорохин, гиалуронидаза внутримышечно, Бициллин, витамин Е, раствор диметилсульфоксида + мометазона фураат); выписана с незначительным положительным эффектом. Настоящее обострение — в августе 2021 г., когда на фоне выраженного стресса пациентка отметила появление новых высыпаний на коже наружной поверхности бедра слева, ягодице, а также новых высыпаний на коже живота, увеличение в размерах старых высыпаний. В связи с неэффективностью лечения по месту жительства была рекомендована госпитализация в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Анамнез жизни. Аллергоанамнез не отягощён. Перенесённые операции — цистэктомия яичника справа в 1977 г. Вирусные гепатиты А, В и С; инфекции, передаваемые половым путём, туберкулёз в прошлом отрицает. Менопауза

в 40 лет. Беременностей — 4, родов — 1, выкидышей — 1, аборт — 2. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония II степени, гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное. Пациентка гиперстенического телосложения, повышенного питания, рост 150 см, вес 85 кг, индекс массы тела 37,7.

Профanamнез. В настоящее время работает помощником воспитателя в детском саду; с 2011 по 2018 г. работала в химчистке, где, со слов пациентки, был постоянный контакт с вредными химическими факторами. Наследственность не отягощена.

Дерматологический статус: патологический кожный процесс подостровоспалительного характера, распространённый, монотипный, представлен очагами в виде бляшек. На коже обеих молочных желез представлен двумя бляшками с венчиками гиперемии яркого сиренево-розового цвета; в центральной части кожа уплотнена, тяжело собирается в складку, цвета слоновой кости, размерами слева до 5 см и справа до 7 см в диаметре, округлой формы. На коже в поясничной области процесс представлен бляшкой с тонким венчиком гиперемии бледного сиренево-розового цвета; в центре кожа плотной консистенции, трудно собирается в складку,

цвета слоновой кости, с очагами атрофии, в виде участков гипер- и гипопигментации, со сглаженным кожным рисунком и нарушенным ростом пушковых волос; бляшка неправильной формы размером 7×15 см. На коже левой ягодицы патологический кожный процесс представлен бляшкой округлой формы, с венчиком гиперемии, ярко-розового цвета, размером 6 см в диаметре. Кожный очаг в области наружной поверхности левого бедра представлен бляшкой с тонким венчиком гиперемии по периферии, в центре представлен атрофией по типу папирусной бумаги размером до 20 см.

Кожный патологический процесс на коже живота представлен тремя округлыми бляшками. В средней левой боковой области живота представлен бляшкой размером 2×4 см, с венчиком гиперемии по периферии, яркого сиренево-розового цвета, в центральной части кожа уплотнена, тяжело собирается в складку, цвета слоновой кости, клинически активный очаг (время существования примерно 3 мес); **рис. 1.** В области правого подреберья, в нижней его трети, патологический кожный очаг представлен бляшкой ярко-розового цвета размером 1×1 см, округлой формы; при пальпации определяется незначительное уплотнение в центральной части; очаг активный (длительность существования от 3 до 4 нед); **рис. 2.** В правой боковой области живота, в нижней трети, клинически



Рис. 1. Пациентка М., 1956 года рождения, локализованная склеродермия: клинически активный очаг (очаг-1; длительность существования примерно 3 мес) представлен бляшкой размерами 2×4 см с ярким сиренево-розовым венчиком гиперемии, цвета слоновой кости в центре, плотной при пальпации, с гладкой блестящей поверхностью, трудно собирается в складку (стадия индурации).

Fig. 1. Patient M., born in 1956, localized scleroderma: clinically active focus (hearth-1; the duration of existence is approximately 3 months), represented by a plaque, 2×4 cm in size, with a bright lilac-pink halo of hyperemia, ivory in the center, dense on palpation, with a smooth shiny surface, it is difficult to fold (induration stage).



Рис. 2. Тот же пациент. Клинически активный свежий очаг (очаг-2; длительность существования от 3 до 4 нед) представлен бляшкой ярко-розового цвета диаметром 1 см с начальными клиническими признаками индурации в центре (стадия воспаления).

Fig. 2. The same patient. Clinically active new focus (hearth-2; duration of existence from 3 to 4 weeks), represented by a bright pink plaque, 1 cm in diameter, with initial clinical signs of induration in the center (inflammation stage).



Рис. 3. Тот же пациент. Клинически неактивный очаг (очаг-3; длительность существования >2 лет) представлен бляшкой размером 5×8 см, плотной при пальпации, белого цвета, с участками гиперпигментации и признаками атрофии, рост пушковых волос отсутствует (стадия склероза).

Fig. 3. The same patient. Clinically inactive focus (hearth-3; duration of existence >2 years), represented by a plaque, 5×8 cm in size, dense on palpation, white, with areas of hyperpigmentation and signs of atrophy, there is no growth of vellus hair (sclerosis stage).

неактивный очаг (длительность существования более 2 лет) представлен бляшкой диаметром 5×8 см, округлой формы, плотной консистенции, с участками гипер- и гипопигментации (рис. 3). Ногтевые пластины интактны.

На основании вышеизложенных жалоб, анамнеза и физикального осмотра установлен диагноз: «Бляшечная склеродермия, обострение. Генерализованная форма».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Рентгенография без очаговой патологии в лёгких.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С, реакция Вассермана (RW) — отрицательно.

На догоспитальном этапе проконсультирована терапевтом и гинекологом — противопоказаний для физиотерапии нет.

Проба Зимницкого, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко в пределах нормы.

В коагулограмме крови повышены показатели активированного частичного тромбопластинового времени (49,8 сек при норме 25,4–39,9) и фибриногена (4,71 г/л при норме 2,8–4,7).

Иммуноферментный анализ крови: антинуклеарный фактор (ANA), антинейтрофильные антитела (ANCA) — отрицательные; склеродерма (Scl-70) — в пределах нормы.

В общем анализе крови: лимфоциты (относительный показатель) 39,5% (N 19–37), скорость оседания

эритроцитов 21 мм/ч (N 2–15); остальные показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: повышение мочевой кислоты (429,4 мкмоль/л при норме 154,7–357); остальные показатели в пределах нормы.

По данным электрокардиографии: ритм синусовый, брадикардия, частота сердечных сокращений 55/мин. Направление электрической оси сердца на вдохе — горизонтальное. Изменение внутрипредсердного компонента (возможно, вследствие повышенной нагрузки на левое предсердие или вследствие нарушения и замедления внутрипредсердной проводимости). Возможная гипертрофия левого желудочка. Нельзя исключить рубцовые изменения в нижней стенке левого желудочка. Умеренные изменения миокарда диффузно-распространённого характера.

По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки кальцината печени (в левой доле, II сегмент), единичная гиперэхогенная структура с акустической тенью размером 0,5 мм, очаговые образования на видимом протяжении не определяются. Вариант развития желчного пузыря (неправильной формы с перегибом в теле). Наличие признаков диффузных изменений поджелудочной железы. Кальцинаты селезёнки.

Лечение

Назначено следующее лечение: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в дозе 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня, № 5; пентоксифиллин по 5,0 мл на 200 мл физраствора внутривенно капельно через день, № 7; пеницилламин по 250 мг 1 раз в день перорально, 30 дней; дальняя длинноволновая фототерапия, № 10; ультрафиолет с троксерутином, № 10; наружно на активные очаги мазь бетаметазона дипропионат 2 раза в день тонким слоем, 30 дней.

После выписки из стационара (14 койко-дней) рекомендовано продолжить приём пеницилламина, наружную терапию топическими глюкокортикоидами 1 раз в день, бовгиалуронидаза азоксимер по 3000 МЕ в свечах ректально 1 раз в 3 дня, № 10.

Методы исследования

Нами проведено исследование патологических кожных очагов на различных стадиях развития заболевания (воспаление–индурация–склероз) методами ЛФС, ЛДФ и УЗИ до и после лечения.

В качестве исследуемых областей нами было выбрано три патологических кожных очага, локализирующихся в области живота и характеризующих три клинические стадии заболевания (воспаление, индурация, склероз): 1 (очаг-1) — активный очаг (длительность существования примерно 3 мес); 2 (очаг-2) — активный свежий очаг (длительность существования <3 нед); 3 (очаг-3) — клинически неактивный очаг (длительность существования >2 лет).

В качестве контроля использовали измерение интактной кожи с контралатеральной стороны или на расстоянии 3–4 см от патологического кожного очага. Измерения методами ЛФС и ЛДФ производили на комплексе лазерной диагностики «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Работа данного прибора обусловлена доставкой лазерного излучения по оптическому зонду с возможностью переключения между режимами ЛФС и ЛДФ. В режиме ЛФС посредством лазерного излучения на определённой длине волны происходит возбуждение аутофлуоресценции эндогенных флуорофоров, которое регистрируется в виде спектра вторичного излучения приёмным волокном. В режиме ЛДФ в зондируемом лазерным излучением участке кожи регистрируется сигнал доплеровского сдвига частоты отражённого сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов (показатель микроциркуляции), который позволяет оценить микрогемодинамическое состояние в биоткани [22].

Возбуждение флуоресценции производилось на длинах волн (λ_e) 365 нм (УФ-лазер) и 535 нм (зелёный лазер). Эффективные длины волн регистрации флуоресценции (λ_r) составили 420 нм и 455 нм для коллагена, 580 нм для липофусцина, 630 нм для порфиринов. Для количественной оценки содержания флуорофоров использовали индекс тканевого содержания (η_f), вычисляемый по формуле:

$$\eta_f = \frac{I_f}{I_f + I_{bs}}, \quad (1)$$

где I_f — интенсивность флуоресценции на эффективной длине волны регистрации флуоресценции флуорофора;

I_{bs} — интенсивность обратно рассеянного лазерного излучения, предварительно уменьшенная оптическим фильтром примерно в $\beta=1000$ раз.

Измерения каждым методом производились до и после лечения (через 45 дней), трёхкратно в точках на расстоянии 0,3–0,5 см друг от друга с последующим определением среднего значения. Все измерения проводились при комнатной температуре, в тёмном помещении. Прибор калибровали при каждом измерении. Физическую нагрузку исключали за 30 мин до исследования. Датчик устанавливали под углом 90° относительно кожи, без выраженного давления. При регистрации микроциркуляции зонд фиксировали пластырем. Измерения снимали в течение 30 сек в соответствующих точках. УЗИ проводили на аппарате DUB SkinScanner (Германия) с частотой ультразвука 75 МГц в соответствующих точках.

Цель нашего исследования — впервые оценить возможности использования в клинической практике методов неинвазивной лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для оценки степени активности заболевания до и после лечения. В качестве дополнительных методов контроля исследования использовали УЗИ 75 МГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализированы спектры аутофлуоресценции в УФ- и зелёном диапазонах (примеры спектров флуоресценции продемонстрированы на рис. 4, 5). Вычислялись средние значения пиков обратного рассеяния лазерного излучения; интенсивности на эффективных длинах волн регистрации флуоресценции коллагена,

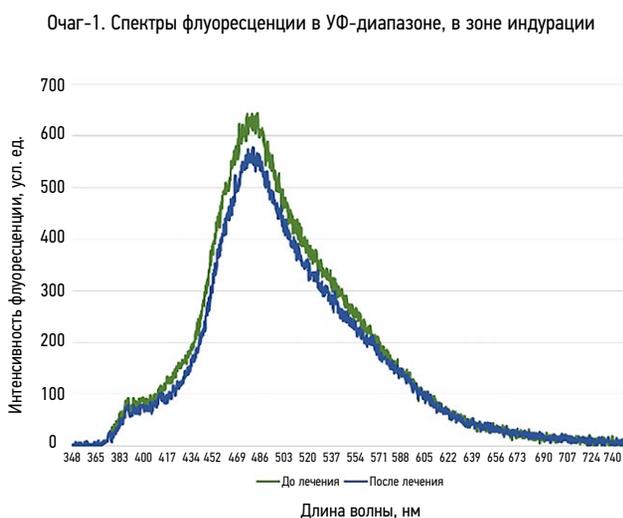


Рис. 4. Пример спектров флуоресценции при длине волны возбуждения 365 нм (УФ-лазер) до и после лечения в зоне индукции очага-1.

Fig. 4. The example of fluorescence spectra at an excitation wavelength of 365 nm (UV-laser), before and after treatment, in the induration zone of the focus-1.

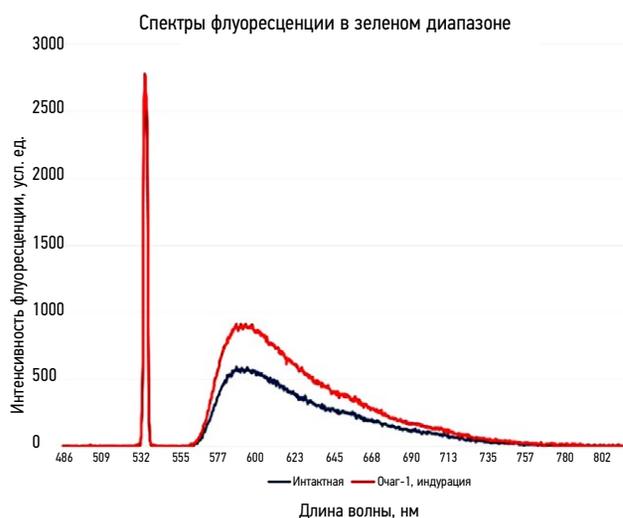


Рис. 5. Пример спектров флуоресценции при длине волны возбуждения 535 нм (зелёный лазер) в зоне индукции очага-1 и интактной кожи.

Fig. 5. The example of fluorescence spectra at an excitation wavelength of 535 nm (green laser) in the induration zone of focus-1 and intact skin.

Таблица. Динамика средних значений индексов флуоресценции до и после лечения на эффективных волнах регистрации
Table. Dynamics of average values of fluorescence indices before and after treatment on effective registration waves

Эндогенный флуорофор	Период	Среднее значение	Очаг-1		Очаг-2		Очаг-3		
			Интактная	Воспаление	Индурация	Интактная	Воспаление	Интактная	Рубец
Коллаген	До лечения	$\eta 420$	0,57188954	0,56942950	$\uparrow\uparrow 0,61368497 \rightarrow$	0,57188954	0,57375796	0,56222279	$\uparrow\uparrow 0,67354121$
	После лечения	$\eta 420$	0,57348218	0,57138711	0,59224154	0,57348218	0,56945459	0,53967379	0,66739001
Коллаген	До лечения	$\eta 455$	0,80796718	0,81122255	$\uparrow\uparrow 0,8629653 \rightarrow$	0,80796718	0,81684730	0,74469958	$\uparrow\uparrow 0,87126058$
	После лечения	$\eta 455$	0,80524579	0,80513405	0,82825822	0,80524579	0,80389084	0,74750083	0,87185500
Липофусцин	До лечения	$\eta 590$	0,18130098	$\uparrow\uparrow 0,24513006 \rightarrow$	$\uparrow\uparrow 0,23787363 \rightarrow$	0,18130098	$\uparrow\uparrow 0,21614622 \rightarrow$	0,23930466	0,24191569
	После лечения	$\eta 590$	0,18117183	0,21432118	0,23609293	0,18117183	0,20245429	0,23818215	0,24028591
Порфирины	До лечения	$\eta 630$	0,11836265	$\uparrow\uparrow 0,16322046 \rightarrow$	$\uparrow\uparrow 0,15984305 \rightarrow$	0,11846265	$\uparrow\uparrow 0,16215785 \rightarrow$	0,14851146	0,14759848
	После лечения	$\eta 630$	0,12456808	0,14248994	0,14155589	0,12456808	0,12936511	0,14602296	0,14858806

Примечание. Возбуждение флуоресценции производилось на длинах волн ($\lambda_{\text{в}}$) 365 нм (УФ-лазер) для коллагена (420 и 455 нм) и 535 нм (зелёный лазер) для порфиринов (590 нм) и липофусцина (630 нм).

Note: Fluorescence was excited at wavelengths (λ_{e}) of 365 nm (UV laser) for collagen (420 and 455 nm) and 535 nm (green laser) for porphyrins (590 nm) and lipofuscin (630 nm).

липофусцина, порфиринов, в том числе оценивались показатели микроциркуляции в режиме ЛДФ. Данные оптические маркеры сравнивали между очагами и интактной для них кожей до и после лечения.

Анализ флуоресценции и данных ЛДФ (таблица; рис. 6) показал, что до лечения в зонах воспаления (очаг-1 и очаг-2) наблюдается повышение средних значений индексов тканевого содержания порфиринов ($\eta_f=590$ нм), липофусцина ($\eta_f=630$ нм) и показателя микроциркуляции по сравнению с интактной кожей, при этом интенсивность флуоресценции коллагена значительно не отличается. По литературным данным [23], порфирины быстро реагируют на метаболические изменения в тканях, поэтому их синтез активно повышается в клетках, находящихся в состоянии хронической гипоксии и воспаления. Липофусцин, как известно, является маркером оксидативного стресса и нарушения внутриклеточного протеолиза. Важная роль данных процессов в патогенезе склеродермии на стадии воспаления подтверждается современными данными [24, 25]. При этом повышение показателя микроциркуляции обусловлено, вероятно, тем, что в воспалительную стадию бляшечной склеродермии отмечается гиперплазия перicyтов капилляров и увеличение плотности сосудистой капиллярной сети по сравнению с контрольной интактной кожей [25]. В зоне индукции (очаг-1) наряду с повышением индексов флуоресценции липофусцина и порфиринов наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена на эффективных

волнах регистрации ($\eta_f=420$ нм и $\eta_f=455$ нм), что, скорее всего, обусловлено началом усиленного синтеза и гомогенизации коллагеновых волокон в экстрацеллюлярном матриксе дермы.

Полученные нами данные свидетельствуют об активном воспалительном процессе в данных очагах и процессе фиброза в очаге-1. В зоне склероза (очаг-3) наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена по сравнению с интактной кожей, а флуоресценция оптических маркеров воспаления (липофусцин и порфирины) значительно не отличается в сравнении с контрольной интактной кожей. При этом среднее значение показателя микроциркуляции в зоне склероза ниже, чем в контрольной интактной коже, что, вероятнее всего, связано с тем, что в исходе заболевания (склероз) васкуляризация ткани снижена. Это подтверждается данными исследования Р. Helmbold и соавт. [22], где продемонстрировано, что в склерозированных очагах у пациентов с бляшечной склеродермией наблюдается выраженная дегенерация глубокого кожного сплетения с небольшим количеством капилляров и почти полной редукцией венул и артериол (заметное снижение плотности капиллярной сети).

При анализе спектров флуоресценции и данных ЛДФ после лечения нами было обнаружено, что в зонах воспаления (очаг-1 и очаг-2) средние значения индексов флуоресценции порфиринов и липофусцина снижены относительно исходных значений (до лечения), однако

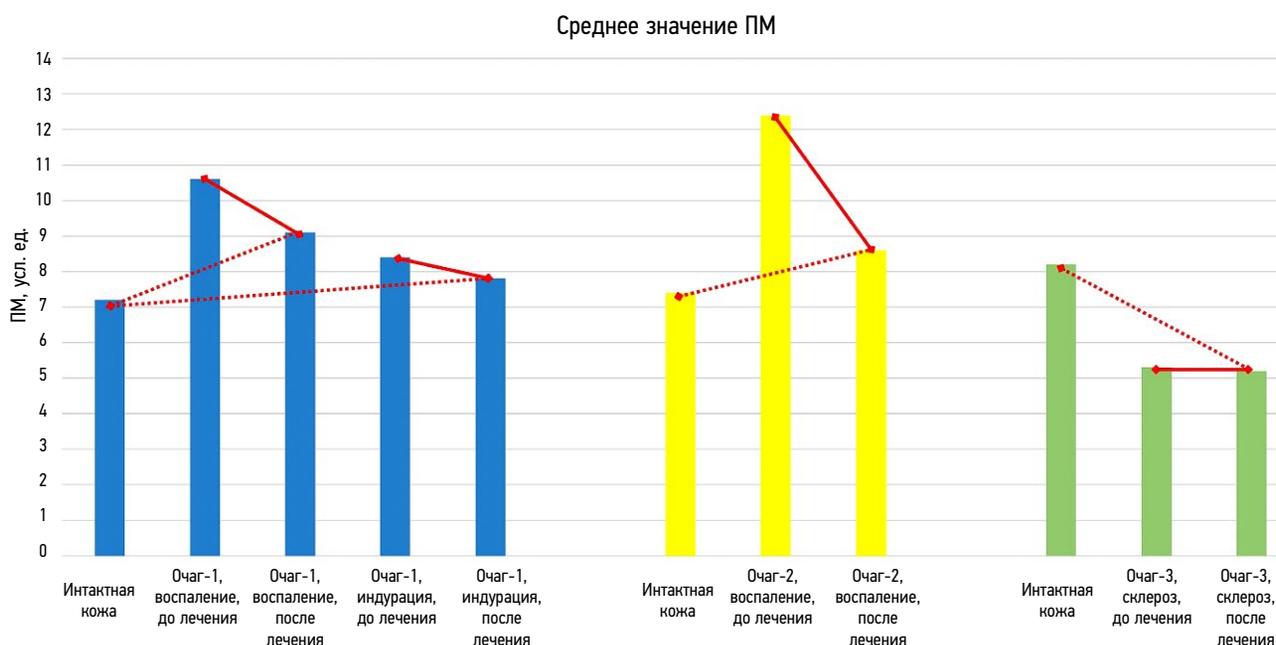


Рис. 6. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) до и после лечения: сплошными линиями указана динамика до и после лечения, пунктирными — разница показателя между интактной кожей и зонами воспаления, индукции и склероза в очагах после лечения. Объяснение в тексте.

Fig. 6. Dynamics of microcirculation index before and after treatment. Solid lines indicate the dynamics of microcirculation index before and after treatment. Dotted lines indicate the difference in microcirculation index between intact skin and areas of inflammation, induration and sclerosis in the foci after treatment. Explanation in the text.

остаются по-прежнему выше в сравнении с интактной кожей. Аналогичная динамика наблюдается при анализе среднего значения показателя микроциркуляции до и после лечения. В зоне индукции (очаг-1) также наблюдается умеренное снижение средних значений индексов флуоресценции коллагена ($\eta_f=420$ и $\eta_f=455$) относительно исходных значений (до лечения), при этом они по-прежнему остаются выше относительно интактной кожи. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активное воспаление в данных очагах на момент исследования сохраняется. При исследовании очага-3 полученные данные аутофлуоресценции и микроциркуляции в динамике значительно не отличаются от исходных значений.

Данные при ЛДФ и ЛФС согласуются с данными УЗИ (рис. 7), по результатам которого до лечения обнаружено утолщение дермы и снижение эхогенности в очаге-1 (зона индукции — 1,402 мм; 11) и очаге-2 (зона воспаления — 1,891 мм; 8) по отношению к контрольным точкам интактной кожи (0,8 мм; 23; и 0,7 мм; 20; соответственно), что также подтверждает отёк и инфильтрацию

(активное воспаление) в данных зонах. При УЗИ очага-3 наблюдается незначительное уменьшение толщины дермы и усиление эхогенности по отношению к интактной коже (1,2 мм; 17; и 1,313 мм; 14; соответственно), что говорит об отсутствии воспаления и обуславливается отложением и более плотной упаковкой коллагена, редукцией капиллярной сети. После лечения в очаге-1 и очаге-2 в тех же точках наблюдается уменьшение толщины дермы и усиление эхогенности (1,027 мм; 17; и 1,250 мм; 14; соответственно), однако по сравнению с интактной кожей дерма остаётся утолщённой и гипэхогенной (0,8 мм; 23; и 0,7 мм; 20; соответственно), что может говорить о сохраняющемся отёке и инфильтрации. После лечения при повторном УЗИ очага-3 динамика отсутствует.

На основании полученных результатов можно предположить, что в очаге-1 и очаге-2 сохраняются явления активного воспаления и фиброза после лечения, что требует непрерывного применения наружных противовоспалительных средств (топических глюкокортикоидов) и приёма пеницилламина. Отсутствие динамики

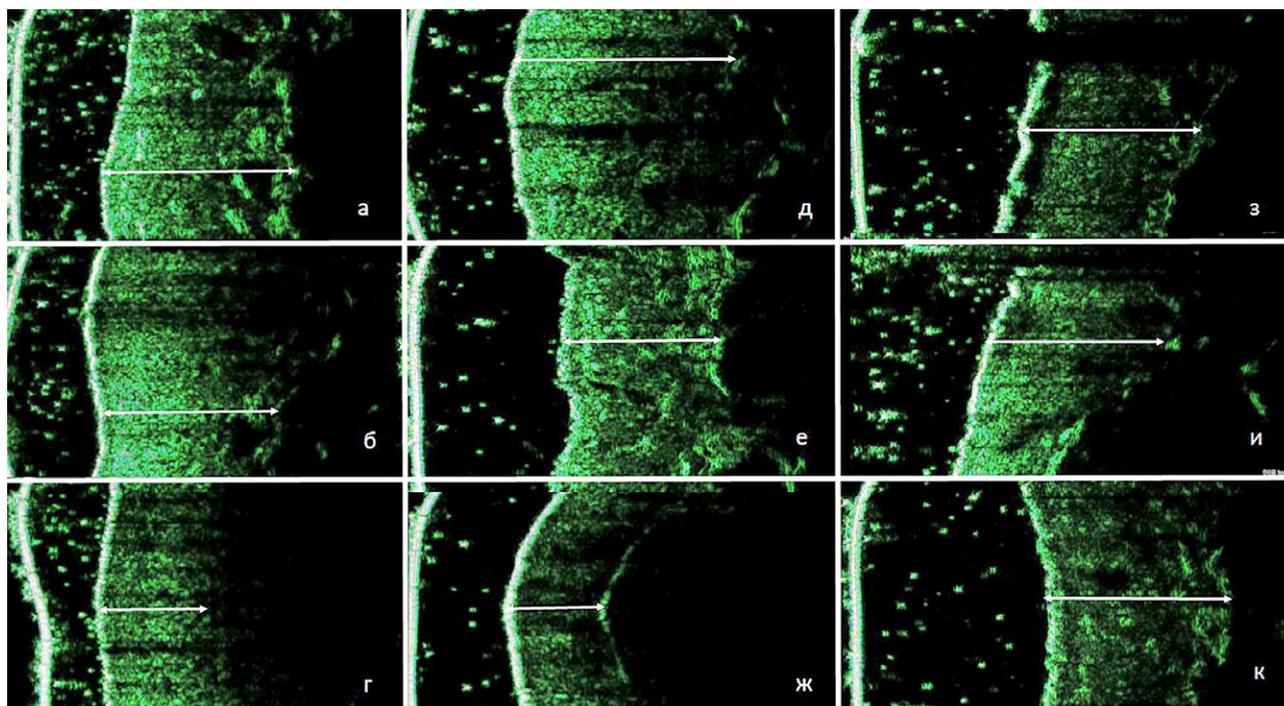


Рис. 7. Ультразвуковое исследование: *а* — очаг-1 (индукция до лечения: толщина дермы 1,402 мм; эхогенность 11); *б* — очаг-1 (индукция после лечения: толщина дермы 1,027 мм; эхогенность 17); *в* — интактная кожа для очага-1 (толщина дермы 0,8 мм; эхогенность 23); *д* — очаг-2 (воспаление до лечения: толщина дермы 1,891 мм; эхогенность 8); *е* — очаг-2 (воспаление после лечения: толщина дермы 1,250 мм; эхогенность 14); *ж* — интактная кожа для очага-2 (толщина дермы 0,7 мм; эхогенность 20); *з* — очаг-3 (рубец до лечения: толщина дермы 1,2 мм; эхогенность 17); *и* — очаг-3 (рубец после лечения: толщина дермы 1,21 мм; эхогенность 17); *к* — интактная кожа для очага-3 (толщина дермы 1,313 мм; эхогенность 14). Стрелками указана толщина дермы.

Fig. 7. Ultrasound study: *a* — focus-1 (induration before treatment: dermis thickness 1.402 mm; echogenicity 11); *б* — focus-1 (induration after treatment: dermis thickness 1.027 mm; echogenicity 17); *в* — intact skin for the focus-1 (dermis thickness 0.8 mm; echogenicity 23); *д* — focus-2 (inflammation before treatment: dermis thickness 1.891 mm; echogenicity 8), *е* — focus-2 (inflammation after treatment: dermis thickness 1.250 mm; echogenicity 14); *ж* — intact skin for the focus-2 (dermis thickness 0.7 mm; echogenicity 20); *з* — focus-3 (scar before treatment; dermis thickness 1.2 mm; echogenicity 17); *и* — focus-3 (scar after treatment: dermis thickness 1.21 mm; echogenicity 17), *к* — intact skin for the focus-3 (dermal thickness 1.313 mm; echogenicity 14). The arrows indicate dermis thickness.

изменения индексов тканевого содержания эндогенных флуорофоров, показателя микроциркуляции и картины УЗИ в очаге-3, вероятнее всего, говорит об исходе заболевания (склероз) и отсутствии патогенетических точек приложения терапии, ввиду чего очаг-3 можно охарактеризовать как клинически неактивный и не требующий активного применения терапии.

Ограничения исследования

Стоит отметить, что полученные данные имеют ряд ограничений (единичное наблюдение, отсутствует верифицирующее гистологическое исследование), поэтому для полного обоснования применимости методов ЛФС и ЛДФ в клинической практике необходимы дальнейшие скрининго-диагностические исследования с включением большего количества пациентов, с возможным использованием в качестве контроля гистологического исследования и разработкой интегрального показателя, учитывающего статистически значимые пороговые показатели эндогенных флуорофоров и микроциркуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду мультифакториальной этиологии, ограничивающей этиотропный подход в лечении заболевания, терапия бляшечной склеродермии является патогенетически направленной и симптоматической.

В контексте лечения бляшечной склеродермии обсуждается точка зрения, что обоснованный выбор метода лечения опирается на понимание преобладающего в нём патологического процесса (воспаление-гипоксия-склероз), а эффективность терапии напрямую зависит от соответствия направленности действия терапевтического агента характеру ведущего патологического процесса в ткани. Однако на современном этапе в дерматологической практике оценка активности заболевания и стадии процесса осуществляется лишь субъективно посредством тактильной и визуальной диагностики.

Единственным повсеместно используемым объективным методом диагностики бляшечной склеродермии остаётся гистологическое исследование биоптата кожи из патологического очага. Однако инцизионная биопсия является инвазивным трудоёмким методом, требующим привлечения высококвалифицированных специалистов-патоморфологов, и сопряжена с соответствующими рисками для пациента, в том числе с образованием косметически неприемлемых рубцов (в частности гипертрофических и келоидных), а также с возможностью вторичного инфицирования. В зарубежной литературе были опубликованы данные по использованию инструментальных методов диагностики: УЗИ, ЛДФ, термографии, дюротрии, кутотрии. Однако стоит отметить, что данные методы были направлены на получение физико-технической информации и использовались совместно с полуколичественными шкалами и индексами;

ни один из данных методов не был стандартизирован и не давал исчерпывающей информации.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос разработки быстрого неинвазивного метода диагностики для оценки активности и определения ведущего патологического процесса в очагах склеродермии остаётся актуальным в научном плане, в том числе позволит в значительной степени улучшить качество лечения заболевания, а также откроет значительные возможности в прогнозировании его течения.

В проведённом нами исследовании впервые была продемонстрирована потенциальная возможность использования методов ЛФС и ЛДФ для установления степени активности очага, определения ведущего патологического процесса, а также оценки эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациентов с бляшечной склеродермией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского согласно плановой НИР 2 «Разработка лечебно-диагностических алгоритмов у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием методов неинвазивной оптической спектроскопии, метода УФО, фотобиомодуляции и фотодинамической терапии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, А.В. Молочков, Д.А. Розаткин* — концепция и дизайн исследования; *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, И.А. Разницына, Е.В. Селезнева* — сбор и обработка материала; *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, А.В. Молочков* — написание текста; *Ю.В. Молочкова, Д.А. Розаткин, А.В. Молочков, А.В. Глазков* — редактирование.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out on the basis of MONIKI them. M.F. Vladimirovsky according to the planned research work 2 «Development of treatment and diagnostic

algorithms for patients with chronic skin diseases using non-invasive optical spectrometry, UV radiation, photobiomodulation and photodynamic therapy».

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova,*

A.V. Molochkov, D.A. Rogatkin — concept and design of the study; *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova, I.A. Raznitsyna, E.V. Selesneva* — collection and processing of the material; *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova, A.V. Molochkov* — writing the text; *Yu.V. Molochkova, D.A. Rogatkin, A.V. Molochkov, A.V. Glazkov* — editing.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 505–513.
2. Gilbane A.J., Denton C.P., Holmes A.M. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells // *Arthritis Res Ther.* 2013. Vol. 15, N 3. P. 215. doi: 10.1186/ar4230
3. Клинические рекомендации по локализованной склеродермии. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России, 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.08.2022.
4. 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. Vol. 24, N 1. P. 73–80.
5. Murray K.J., Laxer R.M. Scleroderma in children and adolescents // *Rheum Dis Clin North Am.* 2002. Vol. 28, N 3. P. 603–624. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00010-8
6. Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W., et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases // *Arch Dermatol.* 2009. Vol. 145, N 5. P. 545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79
7. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017. № 6. С. 22–33. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
8. Fett N., Werth V.P. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // *J Am Acad Dermatol.* 2011. Vol. 64, N 2. P. 217–230. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
9. Knobler R., Moizadeh P., Hunzelmann N., et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31, N 9. P. 1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458
10. Kreuter A., Krieg T., Worm M., et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016. Vol. 14, N 2. P. 199–216. doi: 10.1111/ddg.12724
11. Mertens J.S., Seyger M.M., Thurlings R.M., et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update // *Am J Clin Dermatol.* 2017. Vol. 18, N 4. P. 491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
12. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N 19. P. 1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
13. George R., George A., Kumar T.S. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children // *Indian Dermatol Online J.* 2020. Vol. 11, N 2. P. 135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19
14. Bendeck S.E., Jacobe H.T. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease // *Dermatol Ther.* 2007. Vol. 20, N 2. P. 86–92. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00116.x
15. Li S.C., Liebling M.S., Haines K.A. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma // *Rheumatology (Oxford).* 2007. Vol. 46, N 8. P. 1316–1319. doi: 10.1093/rheumatology/kem120
16. Hoffmann K., Gerbaulet U., El-Gammal S., Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea) // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1991. Vol. 164. P. 3–16.
17. Моисеев А.А., Утц С.П. Современные методы диагностики ограниченной склеродермии (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016. Т. 12, № 3. С. 481–484.
18. Weibel L., Howell K.J., Visentin M.T., et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56, N 10. P. 3489–3495. doi: 10.1002/art.22920
19. Serup J., Kristensen J.K. Blood flow of morphea plaques as measured by laser-Doppler flowmetry // *Arch Dermatol Res.* 1984. Vol. 276, N 5. P. 322–325. doi: 10.1007/BF00404625
20. Kalis B., De Rigal J., Léonard F., et al. In vivo study of scleroderma by non-invasive techniques // *Br J Dermatol.* 1990. Vol. 122, N 6. P. 785–791. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06267.x
21. Чурсинова Ю.В., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А., и др. Лазерная флуоресцентная спектроскопия и оптическая тканевая оксиметрия в диагностике фиброза кожи // *Biomedical Photonics.* 2019. Т. 8, № 1. С. 38–45. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
22. Helmbold P., Fiedler E., Fischer M., Marsch W.C. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma // *J Cutan Pathol.* 2004. Vol. 31, N 6. P. 431–440. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x
23. Petritskaya E.N., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Use of fluorescence spectroscopy for diagnosis of hypoxia and inflammatory processes in tissue // *J Optical Technol.* 2015. Vol. 82, N 12. P. 810–814. doi: 10.1364/JOT.82.000810
24. Казначеева Е.В., Хынку Е.Ф., Макматов-Рысь М.Б., и др. Липофусцин как маркер старения, оксидативного стресса и нарушений протеолиза // *Вестник последипломного медицинского образования.* 2020. № 3. С. 19–23.
25. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N 19. P. 1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188

REFERENCES

1. Butova YS, Skripkina YK, Ivanova OL. Dermatovenerology. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 505–513. (In Russ).
2. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):215. doi: 10.1186/ar4230
3. Clinical guidelines for localized scleroderma. The Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists and the Association of Rheumatologists of Russia; 2020. Available from: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Accessed: 21.08.2022.
4. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol*. 1997;24(1):73–80.
5. Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(3):603–624. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00010-8
6. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79
7. Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. Analysis of the state of morbidity of skin and subcutaneous tissue diseases in the Russian Federation for the period 2003–2016. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2017;(6):22–33. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
8. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217–230. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
9. Knobler R, Moinszadeh 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
10. 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
11. Mertens JS, Seyger MM, Thurlings RM, et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
13. George R, George A, Kumar TS. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(2):135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19
14. Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther*. 2007;20(2):86–92. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00116.x
15. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1316–1319. doi: 10.1093/rheumatology/kem120
16. Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1991;164:3–16.
17. Moiseev AA, Utts SR. Modern methods of diagnosis of limited scleroderma (review). *Saratov Sci Med J*. 2016;12(3):481–484. (In Russ).
18. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3489–3495. doi: 10.1002/art.22920
19. Serup J, Kristensen JK. Blood flow of morphea plaques as measured by laser-Doppler flowmetry. *Arch Dermatol Res*. 1984;276(5):322–325. doi: 10.1007/BF00404625
20. Kalis B, De Rigo J, Léonard F, et al. In vivo study of scleroderma by non-invasive techniques. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):785–791. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06267.x
21. Chursinova YV, Kulikov DA, Rogatkin DA, et al. Laser fluorescence spectroscopy and optical tissue oximetry in the diagnosis of skin fibrosis. *Biomedical Photonics*. 2019;8(1):38–45. (In Russ). doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
22. Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WC. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *J Cutan Pathol*. 2004;31(6):431–440. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x
23. Petritskaya EN, Kulikov DA, Rogatkin DA, et al. Use of fluorescence spectroscopy for diagnosis of hypoxia and inflammatory processes in tissue. *J Optical Technol*. 2015;82(12):810–814. doi: 10.1364/JOT.82.000810
24. Kaznacheeva EV, Khinku EF, Makmatov-Rys MB, et al. Lipofuscin as a marker of aging, oxidative stress and proteolysis disorders. *Bulletin Postgraduate Med Education*. 2020;(3):19–23. (In Russ).
25. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188

ОБ АВТОРАХ

* Хынку Евгений Фёдорович;

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>;
eLibrary SPIN: 2530-1273;
e-mail: Khyinky_ev@mail.ru

Разницына Ирина Андреевна, м.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4145-6947>;
eLibrary SPIN: 9092-4490;
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Evgeniy F. Khyнку;

address: 61/2, Shepkina street, Moscow, 129110, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>;
eLibrary SPIN: 2530-1273;
e-mail: Khyinky_ev@mail.ru

Irina A. Raznitsyna, Junior Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4145-6947>;
eLibrary SPIN: 9092-4490;
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

Молочкова Юлия Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д.т.н., к.физ.-мат.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>;
eLibrary SPIN: 9130-8111;
e-mail: rogatkin@medphyslab.com

Селезнева Елена Владимировна, к.м.н., ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>;
eLibrary SPIN: 9748-6169;
e-mail: Selezneva-elena@mail.ru

Глазков Андреевич Алексей, к.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>;
eLibrary SPIN: 3250-1882;
e-mail: staaglz@gmail.com

Молочков Антон Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>;
eLibrary SPIN: 1883-4452;
e-mail: antmd@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

Yulia V. Molochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Dmitry A. Rogatkin, Dr. Sci. (Tech.), Cand. Sci. (Phys.-Math.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>;
eLibrary SPIN: 9130-8111;
e-mail: rogatkin@medphyslab.com

Elena V. Selesneva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>;
eLibrary SPIN: 9748-6169;
e-mail: Selezneva-elena@mail.ru

Alexey A. Glazkov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>;
eLibrary SPIN: 3250-1882;
e-mail: staaglz@gmail.com

Anton V. Molochkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>;
eLibrary SPIN: 1883-4452;
e-mail: antmd@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence