

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Оригинальное исследование



Новый принцип диагностики ограниченной склеродермии в дебюте заболевания

Д.В. Заславский¹, А.А. Сыдииков², Л.В. Гарюткина¹, Г.Б. Пягай², М.Д. Аллаева²,
Н.С. Ибрагимова², Н.Н. Маликова², Д.В. Козлова¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Из-за низкой специфичности клинических проявлений ограниченной склеродермии (ОС) в дебюте дифференциальная диагностика заболевания сложна.

Цель — представить принципиально новый метод транскутанной оксиметрии для диагностики ОС.

Материал и методы. На базе ЛенОблЦентра было обследовано и включено в исследование 77 пациентов с клиническими проявлениями ОС и 127 добровольцев. Всем участникам выполнена транскутанная оксиметрия с помощью аппарата «ТСМ-400». Уровень тканевой кислородной перфузии ($tcpO_2$) от 40 до 50 мм рт.ст. рассматривался как обратимое снижение, от 30 до 40 мм рт.ст. расценивался пограничным снижением, а значение ниже 30 мм рт.ст. — критическим. В последующем всем 77 пациентам была проведена диагностическая биопсия кожи для верификации диагноза, оценки тканевых изменений, а также создания корреляционной связи с полученными результатами оксиметрии.

Результаты. По результатам гистологического исследования были сформированы 4 исследовательские группы: 40 пациентов с ОС, 12 — с кольцевидной гранулёмой, 15 — с мелкобляшечным парапсориазом, 10 — с крупнобляшечным парапсориазом. У 7 (17,5%) пациентов с ОС были нормальные значения $tcpO_2$, у 9 (22,5%) отмечалось значительное снижение $tcpO_2$, у 24 пациентов (60%) наблюдалось обратимое снижение $tcpO_2$. У 3/12 (25%) пациентов с кольцевидной гранулёмой и у 1 пациента (10%) с крупнобляшечным парапсориазом было зарегистрировано обратимое снижение $tcpO_2$. При измерении $tcpO_2$ на здоровой коже, обратимое снижение тканевой кислородной перфузии было получено у пациентов с сопутствующими заболеваниями — у 3/77 (3,9%) в основной группе и у 28/127 (22%) в контрольной.

Заключение. Транскутанная оксиметрия является новым перспективным направлением в алгоритме диагностики ОС. Метод основан на патогенезе и морфологических особенностях заболевания.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия; клиническая дерматология; диагностика.

Для цитирования:

Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Гарюткина Л.В., Пягай Г.Б., Аллаева М.Д., Ибрагимова Н.С., Маликова Н.Н., Козлова Д.В. Новый принцип диагностики ограниченной склеродермии в дебюте заболевания // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 263–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Original study

A new principle for the diagnosis morphea in the onset of the disease

Denis V. Zaslavsky¹, Akmal A. Sidikov², Lyubov V. Garyutkina¹, Grigoriy B. Pyagai²,
Muyassar D. Alaeva², Nargiza S. Ibragimova², Nilufar N. Malikova², Darya V. Kozlova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Tashkent State Stomatology Institute, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

BACKGROUND: Because of the low specificity morphea clinical manifestations in early stages, the differential diagnosis is difficult.

AIMS: The purpose of the research is to propose a new diagnostic method for early stages of localized scleroderma.

MATERIALS AND METHODS: During 2011–2020, 77 patients with clinical manifestations of morphea and 127 controls were examined and included in the study at the LenOblCenter. All participants were conducted a transcutaneous oximetry with the “TCM-400” Radiometer apparatus. The tissue oxygen perfusion (tcpO₂) level from 40 to 50 mm Hg was considered as a reversible decrease, from 30 to 40 mm hg was a borderline decline and the value below 30 mm hg was critical. The following diagnostic skin biopsy was conducted in all 77 patients

RESULTS: Skin biopsy allowed to form 4 research groups: 40 patients with morphea, 12 patients with granuloma annulare, 15 patients with small plaque parapsoriasis and 10 individuals with large plaque parapsoriasis. 7 (17.5%) patients with morphea had normal tcpO₂ values, 9 (22.5%) patients had significant decrease of tcpO₂, 24 patients (60%) showed a reversible decrease of tcpO₂. 3/12 (25%) patients with granuloma annulare and 1 patient (10%) with large plaque parapsoriasis had minor oxygen level decrease. Measurement on the healthy skin showed tcpO₂ decrease in patients with comorbidities — 3/77 (3.9%) in research group and 28/127 (22%) in controls.

CONCLUSIONS: Transcutaneous oximetry is a new perspective direction in the diagnostic algorithm of the morphea based on the pathogenesis and morphological features of the disease.

Keywords: morphea; clinical dermatology; diagnostics.

For citation:

Zaslavsky DV, Sidikov AA, Garyutkina LV, Pyagai GB, Alaeva MD, Ibragimova NS, Malikova NN, Kozlova DV. A new principle for the diagnosis morphea in the onset of the disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):263–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv72328>

Received: 29.06.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Ограниченная склеродермия (ОС), или морфеа, — заболевание из группы коллагенозов, характеризующееся хроническим, зачастую плохо контролируемым течением и в ряде случаев приводящее к инвалидизации пациента [1]. Клиническая картина пациентов с ОС подвержена динамике: в дебюте заболевания преобладают воспалительные изменения в виде эритематозных пятен, а прогрессирование процесса сопровождается фиброзированием очагов поражения [2].

На сегодняшний день существует множество теорий относительно этиологии ОС, однако известно, что генетически опосредованные аутоиммунные реакции играют главную роль в механизмах развития заболевания.

Два патологических процесса — воспаление и фиброз — основа патогенеза ограниченной склеродермии. Так, течение заболевания делится на 2 фазы — эритематозную (воспалительную) и фиброзную, однако стоит отметить, что оба патологических процесса имеют одновременное начало, и со сменой фаз ОС сменяется их преобладание — нарастает фиброз и гаснут воспалительные реакции [3, 4].

Клиническая классификация нозологии зависит от степени и распространённости патологического процесса и включает бляшечную, линейную, пансклеротическую, генерализованную и смешанную формы [5]. Наиболее часто у взрослых пациентов встречается бляшечная форма, в то время как у детей и подростков — линейная и бляшечная в равной степени.

Прогрессия ОС сопровождается такими осложнениями, как поражение нервной системы и опорно-двигательного аппарата, что неминуемо приводит к инвалидизации пациента. Зачастую ОС ригидно отвечает на проводимую терапию, особенно в фиброзной стадии, что обуславливает необходимость верификации диагноза в дебюте заболевания. Дифференциальная диагностика недавно манифестировавшей ОС сложна ввиду клинической схожести с рядом дерматозов — кольцевидной гранулёмой, мелкобляшечным и крупнобляшечным парапсориазом. Наиболее сложно дифференцировать нозологии при наличии эритематозного очага с интенсивной окраской по периферии и разрешением в центре. На сегодняшний день рекомендовано проведение диагностической биопсии кожи, а также иммунологического исследования крови на определение аутоантител [6], однако инвазивность, дороговизна, сроки выполнения и порой недоступность методов диктуют необходимость усовершенствования диагностических мероприятий. Кроме того, ряд специфических гистопатологических признаков ОС можно обнаружить лишь в фиброзной стадии заболевания, а аутоантитела не являются специфическим критерием, не ведут к верификации диагноза и обнаруживаются в крови менее чем у 10% пациентов [7].

Всё вышеперечисленное обуславливает поиск достоверных критериев диагностики склеродермии на начальных стадиях заболевания, и разными авторами предлагается множество путей решения данной проблемы [8]. Следовательно, целесообразно применение новых и наиболее информативных методов диагностики, а разработка неинвазивных методов диагностики имеет особый приоритет.

В литературе не было описаний использования транскутанной оксиметрии для диагностики ОС, но высокая валидность метода, неинвазивность и малые затраты на его осуществление явились обоснованием для его применения в нашем исследовании.

Цель исследования — продемонстрировать возможности принципиально нового метода транскутанной оксиметрии для диагностики ОС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование.

Критерии соответствия

На базе ЛенОблЦентра 77 пациентов с клиническими проявлениями, сходными с ОС, были обследованы, включены в исследовательскую когорту и находились в дальнейшем под длительным диспансерным наблюдением. В эту группу вошли 53 женщины и 24 мужчины, средний возраст которых составил 50,2 года. Пациенты были отобраны и включены в исследование на основании следующей клинической картины: эритематозные пятна округлой формы размерами от 2 до 10 см в диаметре, чёткими границами, красно-коричневого цвета с лиловым оттенком и более интенсивным окрашиванием очагов по периферии. Допустимым было наличие фиброза и отсутствие волосяных фолликулов в центральной части очага поражения. Высыпания у всех пациентов располагались преимущественно на коже туловища и верхних конечностей (рис. 1–4).

Для проведения более достоверного анализа была набрана контрольная группа из 127 добровольцев, схожих с участниками экспериментальных групп по возрасту, коморбидным заболеваниям и факторам риска, кожа которых была свободна от специфических высыпаний.

Описание медицинского вмешательства

После клинического осмотра всем 77 пациентам и участникам контрольной группы с помощью аппарата Radiometer TCM 400 (Дания) был проведён транскутанный неинвазивный мониторинг парциального давления кислорода в коже (в области очагов поражения и на здоровых участках) с целью оценки функциональности микроциркуляторного русла в очагах поражения



Рис. 1. Пациентка с очаговой склеродермией.

Fig. 1. Clinical photo of the patient with localized scleroderma.



Рис. 2. Пациентка с кольцевидной гранулёмой.

Fig. 2. Clinical photo of the patient with granuloma annulare.

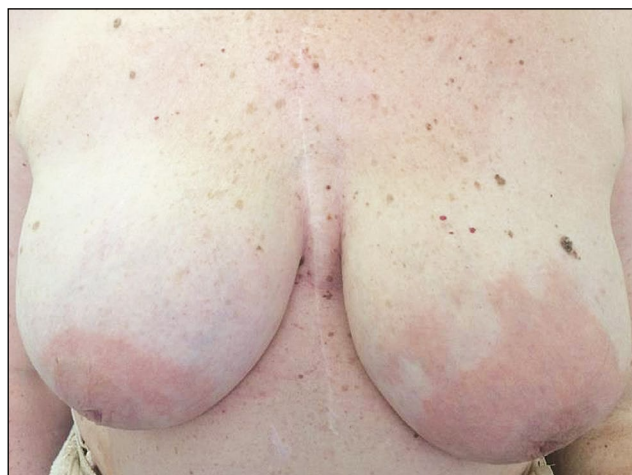


Рис. 3. Пациентка с мелкобляшечным парапсориазом.

Fig. 3. Clinical photo of the patient with small-plaque parapsoriasis.



Рис. 4. Пациентка с крупнобляшечным парапсориазом.

Fig. 4. Clinical photo of the patient with large-plaque parapsoriasis.

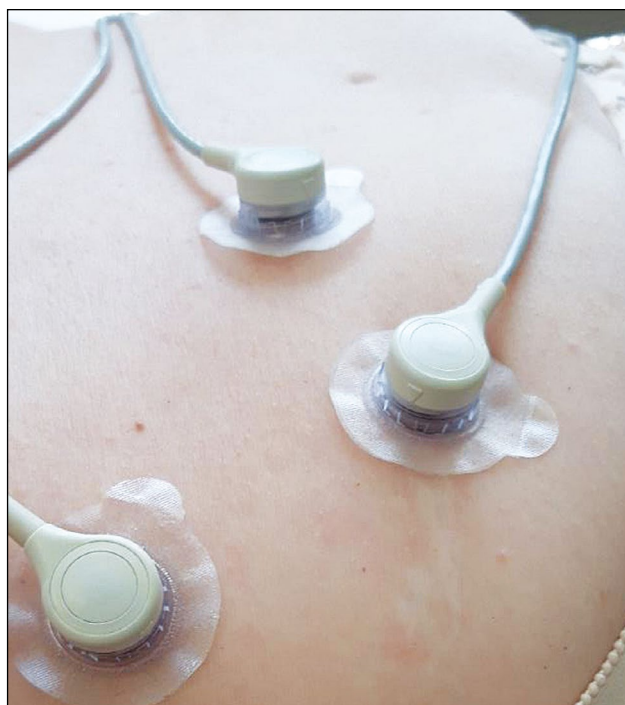


Рис. 5. Постановка электродов на очаг поражения и непо-
ражённую кожу в области спины.

Fig. 5. Placing the electrodes on the lesion and on the unaffected
skin in the back area.

и определения степени вовлечённости системы капилляров в патологический процесс.

К исследованию допускались только те индивидуумы, температура тела которых находилась в диапазоне 36–37°C. На чистую кожу (пациенты не использовали крема/масла/мази и другие топические средства как минимум 12 ч до проведения процедуры) в области очага поражения помещали кольцо для фиксации датчика. На место крепления датчика наносили 2–3 капли физиологического раствора с целью повышения точности измерения, а также удаления кислородной прослойки между датчиком и фиксирующим кольцом, поскольку окружающий датчик воздух способен повлиять на результат измерений. При измерении был использован 1 датчик (чрескожный электрод типа Clark), прикрепляемый поверх фиксирующего кольца диаметром 3 см (рис. 5). Процедура проводилась трёхкратно, 1 раз в минуту, в соответствии с программным обеспечением аппарата. За конечный результат было принято среднее арифметическое из трёх результатов измерения.

Для получения достоверных сравнимых результатов процедура была проведена при стандартных условиях окружающей среды и в отсутствие факторов, способных повлиять на гемодинамику (окружающая температура около 20°C, атмосферное давление 760 мм рт.ст.; пациенты за сутки перед обследованием не курили и не пили чай, кофе или другие энергетические напитки; пациенты находились в покое, т.е. без физической активности, в течение получаса перед проведением исследования).

Основополагающим критерием при оценке результатов было снижение транскутанного напряжения кислорода (transcutaneous oxygen pressure, $t\text{c}pO_2$) ниже 50 мм рт.ст., что считалось обратимым нарушением гемодинамики в очаге поражения, при снижении значения ниже 40 мм рт.ст. результат расценивался как пограничный, а если содержание кислорода в тканях не превышало 30 мм рт.ст., то изменения в тканях трактовались как необратимые.

Непосредственно после измерения $t\text{c}pO_2$ всем больным произведена диагностическая биопсия. Биологический материал был взят из периферической части очагов поражения с последующей фиксацией в 40%-м растворе формалина сроком на 24 ч и помещением на парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. Анализ результатов гистологического исследования проводили на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.

Этическая экспертиза

Разрешение на проведение исследования независимого этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (протокол № 5/15 от 31.05.2017).

Статистический анализ

Статистическую значимость различий пола, перфузии между исследуемыми группами определяли точным методом Фишера. Соответствие распределения значений возраста нормальному распределению проверялось одновыборочным критерием Шапиро–Уилка. Сравнение значений возраста между отдельными группами предполагало использование непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для k -независимых выборок. В случае обнаружения значимых различий проводилось последующее попарное сравнение вариационных рядов исследуемых групп с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Статистический анализ был проведён с использованием программы SPSS версии 21.0. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде «медиана (минимум–максимум)».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления у пациентов, принимавших участие в исследовании, были чрезвычайно схожи. Более интенсивное периферическое окрашивание высыпаний, лиловый оттенок, светлый центр — основные признаки, затрудняющие постановку диагноза. По результатам объективного осмотра уплотнение кожи в пределах очагов поражения определялось у 52 из 77 пациентов, однако ни один на момент осмотра не испытывал каких-либо субъективных ощущений в области очагов поражения.

По результатам гистологического исследования диагноз «Ограниченная склеродермия» был поставлен 40 пациентам из 77 на основании патогномичных признаков: утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковом слое дермы, периваскулярный гетерогенный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, гипоплазия/аплазия эккринных и апокринных желёз, а также волосяных фолликулов (рис. 6). Все 40 пациентов с диагнозом ограниченной склеродермии составили первую исследовательскую группу, куда вошли 35 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых составил $28,1 \pm 5$ лет.

Вторую исследовательскую группу сформировали из 12 пациентов с верифицированным диагнозом «Кольцевидная гранулёма», из них 7 женщин и 5 мужчин, средний возраст 44 ± 12 лет. Основным гистологическим признаком больных было наличие очагов некробиоза, окружённых инфильтратом из гистиоцитов, лимфоцитов и гигантских клеток, также отмечалось утолщение коллагеновых волокон в сосочковой и ретикулярной дерме (рис. 7).

Третью группу составили 15 пациентов, из них 6 женщин и 9 мужчин в возрасте 42 ± 4 лет, с диагнозом мелкобляшечного параспориоза. Диагноз выставлен

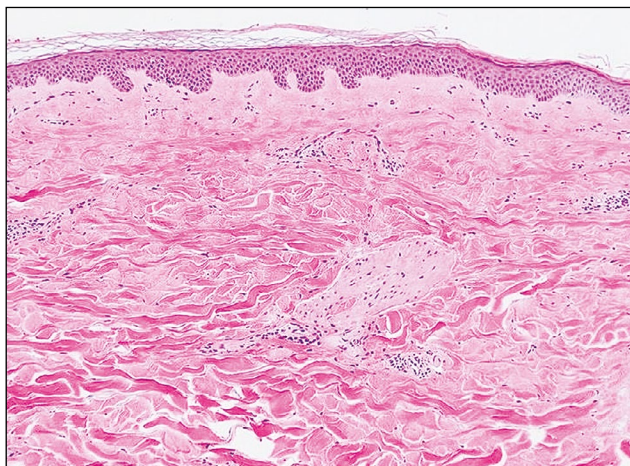


Рис. 6. Диагноз «Морфеа»: в эпидермисе изменения не наблюдаются; в дерме — утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковом и сетчатом слоях, периваскулярный гетерогенный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, гипоплазия/аплазия эккринных и апокринных желёз, а также волосяных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 6. The diagnosis is morphea. There is no pathologic changes in the epidermis. There is a thickening and homogenization of collagen fibers in papillar and reticular dermis; perivascular heterogeneous infiltrate consisting of lymphocytes, histiocytes and plasmocytes; hypoplasia/aplasia of apocrine and eccrine glands and hair follicles. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

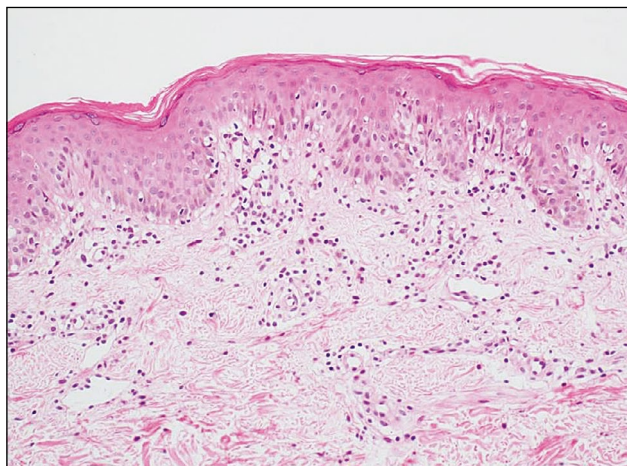


Рис. 8. Диагноз «Мелкобляшечный парапсориаз»: в эпидермисе наблюдается равномерный акантоз; в дерме — интерстициальный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, с тенденцией к проникновению в эпидермис (экзоцитоз). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 8. The diagnosis is a small-plaque parapsoriasis. There is a uniform acantosis of the epidermis. There is a interstitial infiltrate consisting predominantly of lymphocytes with an admixture of histiocytes. Infiltrate have a tendency to penetrate the epidermis (exocytosis). (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

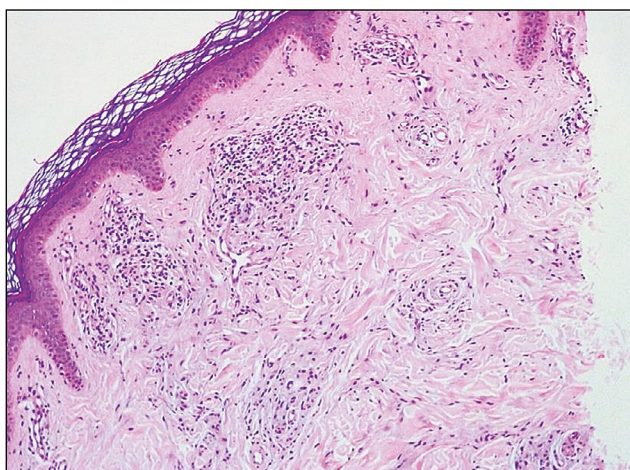


Рис. 7. Диагноз «Кольцевидная гранулёма»: эпидермис без изменений; в дерме отмечаются резко выраженный инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, лимфоцитов, и отложение муцина. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 7. The diagnosis is granuloma annulare. There is no pathological changes in the epidermis. There is a pronounced infiltrate consisting of histiocytes, lymphocytes in the dermis, and mucin depositions. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

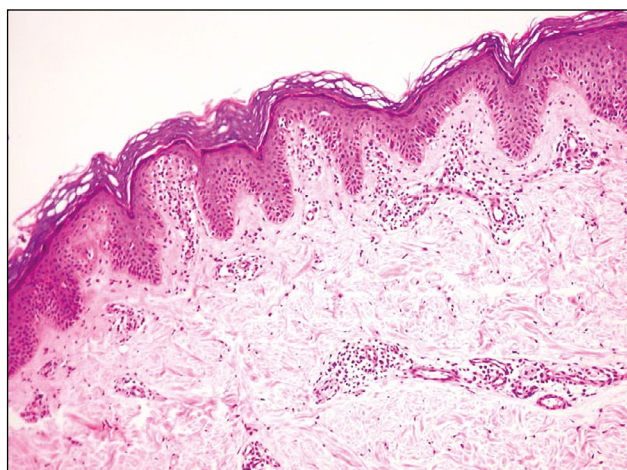


Рис. 9. Диагноз «Крупнобляшечный парапсориаз»: в эпидермисе отмечается ортокератоз, псориазiformный акантоз; в сосочковом слое дермы — полосовидный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоцитов, с тенденцией к проникновению в эпидермис (эпидермотропизм). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 9. The diagnosis is a large-plaque parapsoriasis. There is an orthokeratosis and psoriasiform acantosis of the epidermis. In the papillary dermis there is a lichenoid infiltrate of atypical lymphocytes with a tendency to penetrate the epidermis. (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 100$).

Таблица 1. Результаты измерения тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$) у пациентов экспериментальных и контрольной групп
Table 1. Results of the measurement $TcPO_2$ in patients from experimental and control groups

Перфузия	$t_{cp}O_2^*$	Группа									
		1-я n=40		2-я n=12		3-я n=15		4-я n=10		Контроль n=127	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В очаге поражения	50–60 мм рт.ст. (N)	7	17,5	9	75	15	100	9	90	-	-
	40–50 мм рт.ст.	24	60	3	25	0	0	1	10	-	-
	<30 мм рт.ст.	9	22,5	0	0	0	0	0	0	-	-
В области здоровой кожи туловища	50–60 мм рт.ст. (N)	36	90	12	100	15	100	9	90	98	77
	40–50 мм рт.ст.	2	5	0	0	0	0	1	10	28	22
	30–40 мм рт.ст.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,7

Примечание. * 50–60 мм рт.ст. — нормальное значение (N), питание тканей достаточно, микроциркуляторное русло функционирует нормально; 30–50 мм рт.ст. — перфузия снижена, однако достаточна для жизнеспособности тканей; <30 мм рт.ст. — очень низкая перфузия, без медицинского вмешательства в очаге сформируется ишемический некроз.

Note. * 50–60 mm Hg — normal value (N), Oxygen level in tissues is sufficient, the microcirculatory bed functions is normal; 30–50 mm Hg — O_2 perfusion is reduced, but sufficient for tissue viability; <30 mm Hg — very low O_2 perfusion, without medical intervention, ischemic necrosis will form.

на основании следующих гистологических изменений: периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с примесью гистиоцитов, в эпидермисе фокальный гиперкератоз и паракератоз, у 2 пациентов обнаружен экзоцитоз лимфоцитов (**рис. 8**).

Четвёртую группу составили 10 пациентов с диагнозом «Крупнобляшечный параспориоз», из них 5 женщин и 5 мужчин, средний возраст 59 ± 8 лет. Гистологическое исследование у данной когорты показало наличие следующих признаков: поверхностный лихеноидный инфильтрат из мелких лимфоцитов, в некоторых случаях определялись клетки с атипичными ядрами, экзоцитоз, фокальная атрофия эпидермиса (**рис. 9**).

Анализируя результаты гистологического исследования всех пациентов экспериментальных групп, принимавших участие в исследовании, мы выделили два гистологических паттерна — поверхностный и глубокий периваскулярный дерматит и фиброзирующий/склерозирующий дерматит. Пациенты с кольцевидной гранулёмой, мелкобляшечным и крупнобляшечным параспориозом были отнесены к первому гистологическому паттерну, в то время как пациенты с ОС — ко второму.

Результаты измерения тканевой кислородной перфузии у 95,7% участников исследования, включая исследовательские и контрольную группы, в области непоражённой кожи находились в пределах нормальных значений. Наибольший процент пациентов

со сниженным значением $t_{cp}O_2$ был зарегистрирован в 1-й группе: обратимое отклонение выявлено у 24/40 (60%) пациентов с ОС, критическое снижение — у 7/40 (18%). Среди пациентов с кольцевидной гранулёмой были получены нормальные значения $t_{cp}O_2$ у 9/12 (75%) пациентов, но у 3 (25%) отмечалось обратимое снижение насыщения тканей кислородом. Среди пациентов с мелкобляшечным параспориозом отклонений по измеряемому параметру не выявлено. У 1/10 (10%) пациентов с крупнобляшечным параспориозом отмечалось обратимое снижение тканевой кислородной перфузии. Участники контрольной группы показали преимущественно нормальные значения $t_{cp}O_2$, однако у 28 человек из 127 отмечалось обратимое снижение показателя $t_{cp}O_2$, близкое к норме (**табл. 1**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Транскутанная оксиметрия представляет собой доступный неинвазивный метод, основанный на нагревании кожи и подлежащих тканей специальным электродом и измерении результирующего напряжения кислорода на поверхности кожи. Оценка функциональности микроциркуляторного русла в очагах поражения и определение вовлечённости системы капилляров в патологический процесс позволяют дифференцировать фиброз от воспалительного процесса. По результатам

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов экспериментальных групп по факторам, изменяющим значение показателя $t_{cp}O_2$ **Table 2.** Comparative characteristics of patients of experimental groups in factors that are able to change the value of the $TcPO_2$ index

Параметр	Группа							
	1-я n=40		2-я n=12		3-я n=15		4-я n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Внесосудистый фактор:</i>								
Фиброз	40/40	100	7/12	58,3	0/15	0	0/10	0
(в сосочковой дерме; в ретикулярной дерме утолщение, гомогенизация коллагеновых волокон)								
<i>Сосудистые факторы:</i>								
Расширенные капилляры	25/40	62,5	12/12	100	15/15	100	10/10	100
Количество капилляров в дерме	Снижено		Норма		Норма		Норма	
Утолщение сосудистой стенки	40/40	100	0/12	0	0/15	0%	0/10	0
Снижение $t_{cp}O_2$ в области очага поражения	33/40	82,5	3/12	25	0/15	0%	1/10	0

патоморфологического исследования все больные ОС были отнесены к гистологическому паттерну «фиброзирующий/склерозирующий дерматит» и показали самое низкое насыщение тканей кислородом, в то время как остальные пациенты с исключительно воспалительными дерматозами не показали сопоставимо низких значений. Стоит отметить, что наиболее низкие значения $t_{cp}O_2$ положительно коррелировали со степенью фиброза у пациентов 1-й группы. У 1 пациента 4-й группы снижение тканевой кислородной перфузии расценено как пограничное. Пациентам с крупнобляшечным парапсориазом не свойственно фибрирование тканей, существует лишь форма (пойкилодермическая), сопровождающаяся атрофией эпидермиса и дермы, однако ничего из перечисленного не способно повлиять на затруднение гемодинамики в дерме. Было установлено, что пациент в возрасте 71 года имел сахарный диабет и гиперлипидемию.

Результат транскутанной оксиметрии зависит от трёх составляющих — реологических свойств крови, состояния сосудистой стенки, через которую осуществляется газообмен, и состояния ткани, куда кровь стремится доставить кислород. В нашем исследовании на затруднение доставки кислорода влияло два последних компонента, а именно утолщение сосудистой стенки и уплотнение экстрацеллюлярного матрикса. Для оценки степени влияния различных состояний на полученный нами результат мы собрали контрольную гетерогенную группу из 127 добровольцев, из них у 28 обнаружено обратимое снижение $t_{cp}O_2$. При более детальном обследовании

было установлено, что 14/28 (50%) имеют сахарный диабет, 2/28 (7,14%) перенесли острый инфаркт миокарда, 17/28 (60,7%) имеют ишемическую болезнь сердца, 5/28 (17,8%) — гиперлипидемию. Все перечисленные заболевания прямо или косвенно оказывают влияние на реологические свойства крови, что отражается на процессах газообмена.

Имеются сведения, что хронический недостаток кислорода в тканях потенцирует процессы фиброза в качестве компенсаторного механизма, что ведёт к снижению потребности ткани в O_2 [8]. Мы проводили гистологическое исследование не только с целью верификации диагноза, но и для составления патоморфологического обоснования снижения тканевой кислородной перфузии у пациентов со склеродермией. В качестве главных переменных, влияющих на результат измерений, были выбраны следующие факторы: диаметр и количество сосудов в дерме, толщина сосудистой стенки, а также любые изменения стромы (межклеточного вещества). Сосудистые (толщина стенки сосуда, их количество и диаметр) и внесосудистые (состояние стромы) факторы в совокупности оказывают влияние на поставку кислорода в ткани и уборку углекислого газа из них. Таким образом, главными факторами, которые препятствовали транспорту газов у пациентов с ОС, были утолщение сосудистой стенки (у 40/40), уменьшение числа капилляров в дерме (у 13/40), процессы фиброза в сосочковой и ретикулярной дерме (у 40/40), полученные путём увеличения продукции коллагеновых волокон (табл. 2).

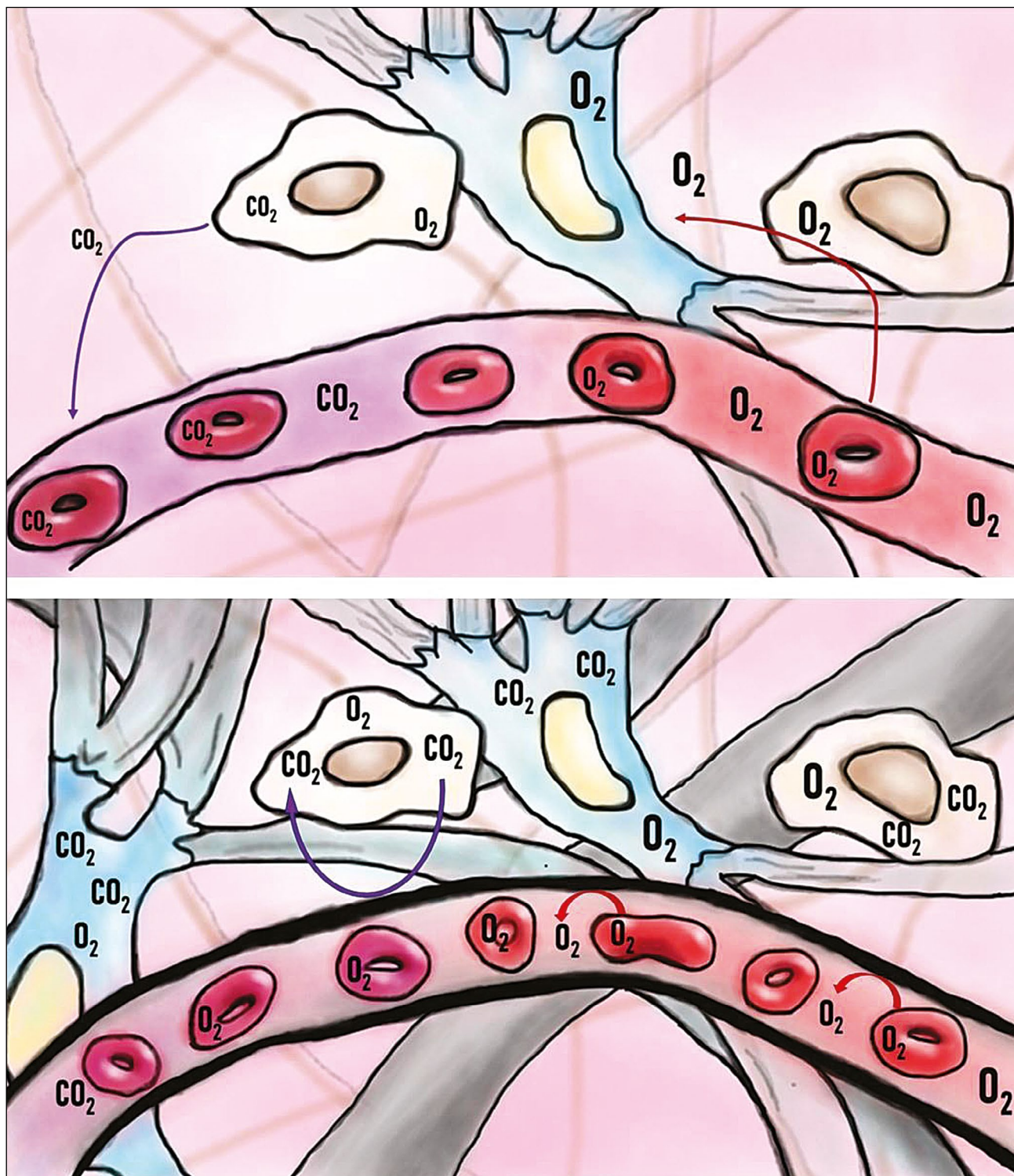


Рис. 10. Схематичное изображение: *a* — транспорта кислорода (O₂) в ткани и уборка углекислого газа (CO₂); *b* — затруднённого транспорта газов между капилляром и тканями ввиду утолщения сосудистой стенки и фиброза при ограниченной склеродермии. Таким образом, происходит накопление углекислого газа в тканях.

Fig. 10. A schematic representation: *a* — of oxygen (O₂) transport into tissues and the removal of carbon dioxide (CO₂); *b* — of the obstructed transport of gases between the capillary and tissues due to thickening of the vascular wall and fibrosis in localized scleroderma. Thus, there is an accumulation of carbon dioxide in the tissues.

Физиологически процесс тканевого дыхания имеет несколько составляющих: доставка кислорода по капиллярам к тканям, газообмен (кислород диффундирует в ткани, а углекислый газ — в капиллярное русло) и окислительно-восстановительные реакции внутри митохондрий клеток. Каждый из перечисленных этапов тканевого дыхания отражается на уровне тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$) — прямом показателе состояния микроциркуляторного русла в тканях исследуемой зоны. Однако объект нашего исследования характеризуется избыточной продукцией коллагена, наполняющего межклеточное пространство, что отражается на его плотности и, соответственно, процессах поступления кислорода в ткани. Именно на этапе транспорта газов через сосудистую стенку могут возникнуть нарушения (что способствует дальнейшему фиброзу). В норме показатель $t_{cp}O_2$ превышает 50 мм рт.ст. и свидетельствует о нормально функционирующей системе микроциркуляторного русла, а также об отсутствии морфологических нарушений, способных мешать диффузии газов. Показатель величиной 40–50 мм рт.ст. отражает минимальные нарушения перфузии тканей. Причина данных нарушений может заключаться как в патологии системы капилляров, так и быть внесосудистой. Перфузия величиной 30–40 мм рт.ст. указывает на выраженное кислородное голодание тканей, однако при данных показателях ещё возможно восстановить полностью функцию тканей, находившихся в условиях ишемии. В случае снижения $t_{cp}O_2$ ниже 30 мм рт.ст. наступают необратимые изменения (некроз). Вероятно, причина последних изменений носит системный характер и отражается как на состоянии капилляров, так и структуре самих тканей или реологии крови.

В нашем исследовании пациенты с локализованной склеродермией с более выраженным склерозом в области очагов поражения показали наиболее низкие значения $t_{cp}O_2$.

На основании полученных нами данных и анализа зарубежных и отечественных литературных источников мы предполагаем следующий патогенетический механизм снижения кислородной тканевой перфузии при ограниченной склеродермии (**рис. 10**).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают, что у пациентов с подозрением на ограниченную склеродермию необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику, не ограничивающуюся объективным осмотром и гистологическим исследованием. Солитарные или множественные эритематозные пятна, располагающиеся преимущественно на коже туловища и иногда конечностей,

могут указывать не только на морфею, но и раздражённую форму мелкобляшечного парапсориаза, кольцевидную гранулёму, а также латентную форму грибовидного микоза — крупнобляшечный парапсориаз. Дополнительные методы диагностики подразумевают проведение дерматоскопии на определение волосяных фолликулов и транскутанный мониторинг тканевой кислородной перфузии ($t_{cp}O_2$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Д.В. Заславский, А.А. Сыдинов, Л.В. Гарюткина — создание гипотезы и дизайна исследования, решение этических и организационных вопросов, отбор пациентов, проведение анализа полученных результатов, написание статьи; Г.Б. Пягай, М.Д. Алаева, Н.С. Ибрагимова — отбор и ведение пациентов, статистическая обработка результатов, написание рукописи; М.Н. Маликова, Д.В. Козлова — изучение литературных данных, анализ полученных результатов и статистических данных, написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

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

Author contribution. D.V. Zaslavsky, A.A. Sidikov, L.V. Garyutkina — creating a hypothesis and research design, solving ethical and organizational issues, selecting patients, analyzing the results, writing an article; G.B. Pyagai, M.D. Alaeva, N.S. Ibragimova — selecting and managing patients, statistical processing of results, writing a manuscript; M.N. Malikova, D.V. Kozlova — review of the literature, analyzing the results and statistical data, writing an article. 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.

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. Родионов А.Н., Насыров Р.А., Заславский Д.В., и др. Диффузные болезни соединительной ткани: клиника и морфология кожных поражений. Санкт-Петербург : Навои, 2015. 160 с.
2. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. Ташкент, 2014. 208 с.
3. Zhao B., Guan H., Liu J.Q., et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway // *Int J Mol Med*. 2017. Vol. 39, N 1. P. 153–159. doi: 10.3892/ijmm.2016.2816
4. Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Гарюткина Л.В., и др. Новые аспекты патогенеза ограниченной склеродермии: практическое обоснование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020. Т. 23, № 4. С. 227–237. doi: 10.17816/dv48907
5. Mayes M.D. Classification and epidemiology of scleroderma // *Semin Cutan Med Surg*. 1998. N 17. P. 22–26. doi: 10.1016/s1085-5629(98)80058-8
6. Arisi M., Cavazzana I., Cerutti M.E., et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea // *Ital Dermatol Venereol*. 2018. N 153. P. 451–458. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05464-X
7. Khatri S., Torok K.S., Mirizio E., et al. Autoantibodies in morphea: an update // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
8. Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O., et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 7. P. 755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

REFERENCES

1. Rodionov AN, Nasyrov RA, Zaslavsky DV, et al. Diffuse connective tissue diseases: clinic and morphology of skin lesions. Saint Petersburg : Navoi; 2015. 160 p. (In Russ).
2. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, et al. Dermatopathology of inflammatory skin diseases. Tashkent; 2014. 208 p. (In Russ).
3. Zhao B, Guan H, Liu JQ, et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway. *Int J Mol Med*. 2017;39(1):153–159. doi: 10.3892/ijmm.2016.2816
4. Zaslavsky DV, Sydikov AA, Garyutkina LV, et al. New aspects of the pathogenesis of limited scleroderma: a practical justification. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):227–237. (In Russ). doi: 10.17816/dv48907
5. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:22–26. doi: 10.1016/s1085-5629(98)80058-8
6. Arisi M, Cavazzana I, Cerutti ME, et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea. *Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:451–458. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05464-X
7. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, et al. Autoantibodies in morphea: an update. *Front Immunol*. 2019;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
8. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

ОБ АВТОРАХ

* **Заславский Денис Владимирович**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510;
e-mail: venerology@gmail.com

Сыдииков Акмаль Абдиқахарович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>;
e-mail: medik-85@bk.ru

Гарюткина Любовь Валерьевна, аспирант;
eLibrary SPIN: 3863-8682;
e-mail: liubovgariutkina.md@gmail.com

Пягай Григорий Борисович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-6594>;
eLibrary SPIN: 2941-7297;
e-mail: gregbae@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Denis V. Zaslavsky**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg,
194100, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510;
e-mail: venerology@gmail.com

Akmal A. Sidikov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>;
e-mail: medik-85@bk.ru

Lyubov V. Garyutkina, Graduate Student;
eLibrary SPIN: 3863-8682;
e-mail: liubovgariutkina.md@gmail.com

Grigoriy B. Pyagai, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-6594>;
eLibrary SPIN: 2941-7297;
e-mail: gregbae@mail.ru

Ибрагимова Наргиза Сайфутдиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-9901>;
e-mail: nargiza.is23@gmail.com

Аллаева Муяссар Джалалитдиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-5425>;
e-mail: allaeva_m.d@mail.ru

Маликова Нилюфар Нусратуллаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-8372>;
e-mail: dr.malikova@gmail.com

Козлова Дарья Васильевна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>;
eLibrary SPIN: 3783-8565;
e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку.

Nargiza S. Ibragimova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-9901>;
e-mail: nargiza.is23@gmail.com

Muyassar D. Allaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-5425>;
e-mail: allaeva_m.d@mail.ru

Nilufar N. Malikova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-8372>;
e-mail: dr.malikova@gmail.com

Darya V. Kozlova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>;
eLibrary SPIN: 3783-8565;
e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence.