

УДК 616.5-004.1-031.13:572.7

© К. В. Романенко, 2009.

## ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ ПРИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ ДО- И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

**К. В. Романенко***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.*

### THE DYNAMIC MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF SKIN LESIONS OF LOCALIZED SCLERODERMA FOLLOWING THEIR COMBINED TREATMENT

**K. V. Romanenko**

#### SUMMARY

Biopsies for the histological and morphometric examination were taken from the lesioned skin of 39 patients with various forms of morphea following their combined treatment. Their morphological study included measurement of the specific volume of microvessels in the capillary vasculature, dermal cell infiltrates, elastic and pathologically altered collagen fibers; the thickness of epidermis was also measured. Indices of regressive pathological changes in main skin structures attending various forms of morphea were calculated and used to objectively assess therapeutic efficiency of the treatment. The integrated index provided a tool for the classification of different clinical variants of dermatosis into the following groups: 1) localized forms of morphea at the stage of oedema (2,75), 2) localized forms of morphea at the compaction stage (1,45), 3) lichen sclerosus et atrophicus (1,22), 4) Pasini-Pierini's atrophoderma (1,04). None of the clinical variants of morphea was completely corrected by the applied treatment in terms of restoration of structural skin components. It is concluded that quantitative and qualitative characteristics of structural and functional skin status may be used to 1) estimate baseline activity and severity of the pathological process, 2) objectively evaluate clinical efficiency of therapy, and 3) elucidate the mechanisms and magnitude of effects of the treatment on individual components of the pathological process in the skin of localized scleroderma patients.

### ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ ПРИ ОБМЕЖЕНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ ДО- ТА ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

**К. В. Романенко**

#### РЕЗЮМЕ

Морфологічно та морфометрично досліджували біоптати ураженої шкіри 39 хворих на різні форми обмеженої склеродермії після комплексного лікування. Визначали питомі об'єми: судин мікрогемоециркуляторного русла, клітинних інфільтратів дерми, еластичних і патологічно змінених колагенових волокон, вимірювали товщину епідермісу. С целью об'єктивної оцінки лікувального патоморфозу обчислювали індекси регресу патологічних змін основних структурних компонентів шкіри при різних формах обмеженої склеродермії. Згідно значення сумарного показника різновиди дерматоза розподілялись таким чином: 1) осередкова форма обмеженої склеродермії в стадії набряку (2,75); 2) осередкова форма в стадії склерозу (1,45); 3) склероатрофічний ліхен (1,22); 4) атрофодермія Пазіні-П'єріні (1,04). Ні при жодному з клінічних різновидів обмеженої склеродермії після лікування не вдається досягнути повного встановлення структурних компонентів шкіри. Кількісна і якісна характеристика структурно-функціонального стану шкіри може служити для: 1) початкової оцінки активності і тяжкості патологічного процесу; 2) об'єктивної оцінки терапії, що здійснювалась; 3) висвітлення механізмів впливу методів лікування на окремі компоненти патологічного процесу в шкірі хворих на обмежену склеродермію.

**Ключевые слова: ограниченная склеродермия, морфометрические показатели, влияние терапии.**

Заболеваемость ограниченной склеродермией (ОС) составляет 20-27 новых случаев на 1 млн популяции в год [10, 12], но отмечается тенденция к ее росту [2-3]. Патогистологическая картина различных клинических форм ОС подробно изложена в многочисленных научных статьях [5-7] и руководствах по морфологической диагностике кожных болезней [4, 8-9, 11]. Учитывая вышеизложенное, мы сочли возможным не детализировать визуальную оценку, а сосредоточить внимание на результатах морфометрического исследования пораженной кожи больных ОС до- и после комплексного лечения с использованием различных методов: пенициллин, Д-пенициллин, вазоактивные препараты, лидаза, витамины,

антиоксиданты, вобэнзим, дипроспан интрадермально, физиотерапия (локальная вакуумдекомпрессия, фонофорез, УФ-Б лучи), наружное лечение. При этом индивидуально подбирались дозы лекарств и уточнялась длительность курса терапии.

Больные находились под диспансерным наблюдением 3 и более лет. Несмотря на то, что наиболее благоприятные ближайшие и отдаленные результаты лечения получены в группе больных с очаговой формой ОС в стадии отека, следует признать, что и в этом случае не удалось добиться предупреждения развития рецидивов или 100% клинического выздоровления пациентов. Анализируя результаты лечения, мы обратили внимание на то, что у части паци-

ентов благоприятными оказались как ближайшие, так и отдаленные результаты, тогда как у других те же схемы терапии были малоэффективны. Очевидно, вариабельными являются как исходная степень активности и тяжести патологического процесса в коже больных с различными клиническими формами ОС, так и индивидуальные различия в ответ на проводимое лечение. Целью работы явилась объективная оценка влияния терапии при различных формах ОС по морфометрическим показателям основных структурных компонентов пораженной кожи.

#### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДЫ

Материалом комплексного морфологического исследования служили биоптаты пораженной кожи у 62 больных с различными формами ОС (очаговая ОС в стадии отека – 11, уплотнения – 24, склероатрофический лишай – САЛ – 23 и атрофодермия Пазини-Пьерини – АПП – 4) до лечения и у 39 из них (соответственно 8; 11; 18 и 2) с их согласия на 30-й день после начала лечения по достижении различной степени выраженности положительного терапевтического эффекта (отсутствие новых очагов, снижение яркости элементов, регресс лилового венчика роста, уменьшение размера и уплотнения очагов). Контролем служили 10 биоптатов неизменной кожи туловища и конечностей, взятых во время реконструктивных ортопедических операций у соматически здоровых лиц в возрасте от 21 до 60 лет.

Кусочки кожи фиксировали в 10% растворе холодного (+4°C) нейтрального формалина, а затем по общепринятой методике заливали в парафин. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме МПС-2 готовили серийные гистологические срезы толщиной  $5 \pm 1$  мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Вергоффу. Изучали морфометрические показатели основных структурных компонентов кожи: эпидермиса, коллагеновых и эластических волокон, сосудов микрогемодициляторного русла, клеток инфильтратов дермы. Точечным методом полей Глаголева с помощью окулярной сетки на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли удельные объемы: сосудов микрогемодициляторного русла (*Ос*), клеток дермальных инфильтратов (*Ок*), патологически измененных коллагеновых волокон (*Окв*), на препаратах, окрашенных по Вергоффу – эластических волокон дермы (*Оэв*), с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15х измеряли толщину эпидермиса (*Тэ*). При выполнении морфометрических исследований руководствовались основными принципами, изложенными в руководстве Г.Г. Автандилова [1]. Счетная и статистическая обработка результатов измерений выполнены на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 7,0 методом вариационной статистики с использованием параметрического критерия Стьюдента (*t*) и уровня вероятности расхождений.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После лечения при всех формах ОС происходит трансформация тканевой структуры кожи. Характер структурных изменений при визуальной оценке был практически однотипным во всех группах больных. Однако, при количественной оценке лечебного воздействия на очаги поражения были выявлены различия в степени и направленности регресса отдельных составляющих патологического процесса в коже при различных формах ОС.

Результаты морфометрического исследования основных структурных компонентов кожи больных с различными формами ОС до- и после лечения представлены в табл. 1.

Изменения претерпевают все основные показатели структурной организации кожи больных с различными формами ОС, однако интенсивность и направленность этой трансформации в сопоставлении с аналогичными показателями до лечения и контрольной группы далеко не одинаковы. Наиболее выраженными являются изменения *Окв*.

При очаговой форме ОС в стадии отека после терапии *Тэ* претерпевает существенные изменения, уменьшаясь в 1,48 раза, но не достигает аналогичного показателя контрольной группы. *Ос* снижается в 3,21 раза, оставаясь повышенным в сравнении с контролем в 1,02 раза. Интенсивность убывания самая высокая по сравнению с другими клиническими формами ОС. *Ок* также снижается в 2,83 раза, но превышает контроль в 1,43 раза. Такого рода трансформация интенсивности клеточно-сосудистой реакции дермы сопровождается уменьшением *Окв* в 1,90 раза, однако в сопоставлении с контрольной группой он остается повышенным в 3,79 раза. *Оэв* увеличивается в 1,62 раза, но остается меньше контрольного показателя в 1,54 раза. В целом, тенденции структурных перестроек под влиянием лечения у больных с очаговой формой ОС в стадии отека по большинству параметров можно оценить как более позитивные, чем при других формах ОС. Если учесть, что именно при этой форме отмечены наиболее хорошие ближайшие и отдаленные результаты лечения, то можно трактовать выявленные тенденции в интенсивности и направленности отдельных компонентов морфологических и структурных перестроек как благоприятные не только в плане непосредственной оценки, но и относительно прогноза дальнейшего течения этой формы и стадии заболевания.

При очаговой форме ОС в стадии уплотнения после лечения *Тэ* существенно не меняется, уменьшаясь в 1,11 раза. *Ос* увеличивается в 1,28 раза, будучи меньше значения этого показателя в контрольной группе в 1,57 раза. *Ок*, увеличиваясь в 1,26 раза, остается повышенным по сравнению с показателем здоровых лиц в 1,82 раза. Одновременно происходит снижение в 1,90 раза *Окв*, но он по-прежнему превышает аналогичный показатель в контрольной группе

Таблица 1  
 Морфометрические параметры (в усл. ед.) основных структурных компонентов кожи при различных формах ограниченной склеродермии до- и после лечения

Период	Клинические формы ОС			
	очаговая форма в стадии отека n=11/8 (до- и после лечения)	очаговая форма в стадии уплотнения n=24/11	склероатрофический лихен n=23/18	атрофодермия Пазини-Пьерини n=4/2
Толщина эпидермиса, Тэ (N=0,6889±0,0531 мм)				
до лечения	1,0714±0,1428	0,5527±0,0550	0,3530±0,0304	0,3000±0,0215
после лечения	0,7201±0,0421	0,6168±0,0871	0,3996±0,0169	0,3307±0,0174
Удельный объем сосудов, Ос (N=0,0170±0,0063)				
до лечения	0,0555±0,0064	0,0084±0,0016	0,0224±0,0071	0,0060±0,0011
после лечения	0,0173±0,0025	0,0108±0,0013	0,0200±0,0010	0,0071±0,0020
Удельный объем клеток, Ок (N=0,0235±0,0076)				
до лечения	0,0957±0,0072	0,0351±0,0056	0,0440±0,0122	0,0332±0,0039
после лечения	0,0337±0,0015	0,0428±0,0037	0,0353±0,0052	0,0315±0,0018
Удельный объем патологически измененных коллагеновых волокон, Окв (N=0,0093±0,0005)				
до лечения	0,0672±0,0047	0,1419±0,0085	0,2100±0,0073	0,2316±0,0170
после лечения	0,0353±0,0042	0,0841±0,0032	0,1302±0,0171	0,1844±0,0160
Удельный объем эластических волокон, Оэв (N=0,1092±0,0099)				
до лечения	0,0437±0,0015	0,0186±0,0011	0,0153±0,0021	0,0087±0,0011
после лечения	0,0710±0,0017	0,0273±0,0049	0,0218±0,0027	0,0130±0,0013

в 3,79 раза. *Оэв* возрастает в 1,46 раза, однако в сопоставлении с контролем он остается уменьшенным в 4,00 раза.

При САЛ *Тэ* не претерпевает существенных изменений, оставаясь как до, так и после лечения ниже контрольных цифр (соответственно в 1,95 и 1,72 раза). *Ос* уменьшается в 1,12 раза, сохраняясь повышенным по сравнению с контрольной группой в 1,15 раза. Аналогичные изменения претерпевает и *Ок*, который уменьшается в 1,24 раза, будучи при этом выше контрольной цифры в 1,50 раза. Параллельно регистрируется выраженное снижение (в 1,61 раза) *Окв*, но до возврата его к норме (ниже в 14,0 раза) все же далеко. Как положительную следует рассматривать динамику показателя *Оэв*. Он увеличивается в 1,4 раза, оставаясь при этом в 5,00 раза ниже показателя контрольной группы.

АПП по значениям *ИнСум* стоит особняком, отличаясь от других форм ОС более торпидным характером процесса. Поэтому анализ особенностей структурных и морфологических перестроек под влиянием терапии при этой клинической форме ОС представляет несомненный интерес. *Тэ* достоверно не отличается от показателя до лечения, увеличиваясь в 1,1 раза и будучи меньше в 2,08 раза показателя контрольной группы. *Ос* увеличивается в 1,18 раза, оста-

ваясь меньше аналогичного показателя у здоровых лиц в 2,39 раза. Практически отсутствует регресс *Ок*, который уменьшается в 1,05 раза, но по-прежнему превышает соответствующие значения показателя контрольной группы в 2,39 раза. Сходные значения в сопоставлении с показателями кожи здоровых лиц получены лишь в группе пациентов, страдавших САЛ. На фоне такого рода клеточно-сосудистой реакции дермы под воздействием комплексной терапии *Окв* уменьшается лишь в 1,25 раза, однако превышает таковую в контрольной группе в 19,82 раза. Из всех изученных показателей структурной организации кожи наименее позитивной динамикой характеризуется *Оэв*, который увеличивается в 1,49 раза, составляя при этом 11,9% контрольного значения. При относительно удовлетворительной макрофагальной реакции дермы, направленной на элиминацию продуктов распада коллагеновых волокон, формирующихся в результате их иммунного повреждения, сохраняется недостаточность гомеостатического потенциала дермы, направленного на репарацию эластического каркаса. Наиболее вероятной причиной этого может служить качественный состав клеточных элементов дермы. Таким образом, выполненная на основе морфометрических показателей оценка патологического процесса в коже при АПП как торпидного находит

свое подтверждение и согласуется с клиническими данными.

Абсолютные морфометрические величины, позволяя объективно оценить морфофункциональное состояние кожи больных с различными клиническими формами ОС после лечения, не дают наглядной информации о степени сохраняющихся патологических отклонений по отношению к аналогичным показателям нормальной кожи. Для решения этой задачи нами на основе морфометрических данных вычислены среднegrupповые значения индексов патологических отклонений (*In*) основных структурных ком-

понентов кожи: *InTэ* – выраженность изменений толщины эпидермиса, *InOc* – выраженность васкуляризации дермы, *InOk* – выраженность клеточной инфильтрации, *InOkв* – степень повреждения коллагеновых волокон дермы, *InOэв* – степень повреждения эластического каркаса дермы, *InСум* – суммарный индекс выраженности патологических отклонений. Показатель *In* равен отношению разницы между патологическим показателем и показателем контрольной группы к показателю контрольной группы. Значения перечисленных индексов при различных формах ОС приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Индексы патологических отклонений основных структурных компонентов кожи при ОС после лечения**

индекс патологических отклонений	очаговая форма ОС в стадии отека (n=8)	очаговая форма ОС в стадии уплотнения (n=11)	склероатрофический лихен (n=18)	атрофодермия Пазини-Пьерини (n=2)
ИпТэ, мм	0,05±0,003	0,10±0,013	0,42±0,003	0,52±0,003
ИпОс, усл. ед.	0,02±0,012	0,36±0,056	0,17±0,007	0,58±0,011
ИпОк, усл. ед.	0,43±0,027	0,82±0,017	0,50±0,031	0,34±0,006
ИпОкв, усл. ед.	2,79±0,243	8,04±0,061	13,00±0,342	18,82±0,021
ИпОэв, усл. ед.	0,35±0,042	0,75±0,033	0,80±0,049	0,88±0,008
ИпСум, усл. ед.	3,64±0,745	10,07±0,480	14,89±0,615	21,14±0,560

Анализируя данные табл. 2, необходимо отметить, что степень выраженности сохраняющихся патологических отклонений после комплексной терапии различных клинических форм ОС неодинакова.

По сравнению с показателями нормальной кожи наиболее выраженная атрофия эпидермиса зарегистрирована в группе пациентов, страдающих АПП, на втором месте по этому показателю находится группа больных САЛ. Лишь при очаговой форме ОС в стадии отека после лечения не отмечается статистически значимых отклонений *Tэ*. Наибольший *InOc* после комплексной терапии отмечается при АПП, наименьший – у пациентов с очаговой формой ОС в стадии отека. Группы пациентов с такими клиническими формами ОС, как САЛ и очаговая форма ОС в стадии уплотнения, по этому показателю занимают промежуточное положение. Максимальный *InOk* регистрируется при очаговой форме ОС в стадии уплотнения, минимальный – у больных АПП. Во всех группах пациентов с различными клиническими формами ОС после лечения происходит существенное уменьшение *Okв*. Однако ни в одной из групп не происходит полной нормализации этого показателя, различия касаются лишь степени выраженности сохраняющихся отклонений. Минимальный *InOkв* отмечается при очаговой форме ОС в стадии отека, максимальный – при АПП. Исходя из полученных значений *InOэв*, максимальная степень повреждения эластического каркаса дермы у больных ОС пос-

ле лечения регистрируется при АПП, минимальная – при очаговой форме ОС в стадии отека.

По значениям *InСум* после лечения группы больных ОС располагаются следующим образом в порядке убывания: 1) атрофодермия Пазини-Пьерини, 2) склероатрофический лихен, 3) очаговая форма ОС в стадии уплотнения, 4) очаговая форма ОС в стадии отека. Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что значения *In* объективно отражают степень выраженности остаточных явлений в коже больных ОС после лечения, пользуясь ими, сложно оценить их диагностическую и прогностическую значимость, поскольку не наблюдается однозначной корреляционной связи между этими показателями и такими клиническими параметрами, как ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Для объективной морфологической оценки эффективности проводимого лечения недостаточно учитывать только степень сохраняющихся патологических отклонений от показателей нормальной кожи. Для получения более полного представления о механизмах и направленности действия терапевтических средств при той или иной клинической разновидности ОС важно учитывать и интенсивность убывания тех или иных признаков патологического процесса в коже, ориентируясь на их исходное (до лечения) состояние. С этой целью мы вычислили индексы регресса патологических изменений (*Ip*) основных структурных компонентов кожи при различных фор-

мах ОС под воздействием проведенной комплексной терапии и их суммарный показатель (*ИрСум*). Показатель *Ир* равен отношению разницы между патоло-

гическим показателем после лечения и показателем до лечения к показателю до лечения. Результаты приведены в табл.3.

Таблица 3

**Индексы регресса патологических отклонений (в усл. ед.) основных структурных компонентов кожи при ОС после лечения**

индекс патологических отклонений	очаговая форма ОС в стадии отека (n=8)	очаговая форма ОС в стадии уплотнения (n=11)	склероатрофический лихен (n=18)	атрофодермия Пазини-Пьерини (n=2)
<i>ИрТэ</i>	0,33±0,038	0,12±0,016	0,13±0,008	0,12±0,006
<i>ИрОс</i>	0,69±0,018	0,26±0,021	0,10±0,060	0,18±0,008
<i>ИрОк</i>	0,64±0,017	0,21±0,045	0,19±0,083	0,05±0,013
<i>ИрОкв</i>	0,47±0,0083	0,40±0,022	0,38±0,125	0,20±0,011
<i>ИрОэв</i>	0,62±0,052	0,46±0,052	0,42±0,009	0,49±0,064
<i>ИрСум</i>	2,75±0,150	1,45±0,200	1,22±0,165	1,04±0,070

Исходя из анализа данных табл. 3, можно сделать следующие выводы. Наибольший *ИрТэ* наблюдается при очаговой форме ОС в стадии отека. Практически неизменным он остается в группах больных с очаговой формой ОС в стадии уплотнения, САЛ и АПП. Максимальный *ИрОс* зарегистрирован при очаговой форме ОС в стадии отека, минимальный – у больных САЛ. При АПП и очаговой форме ОС в стадии уплотнения *ИрОс* характеризуются промежуточными значениями. Максимум *ИрОк* наблюдается также при очаговой форме ОС в стадии отека, затем следуют примерно равные по значениям этого показателя группы больных с очаговой формой ОС в стадии уплотнения и САЛ; минимальное значение *ИрОк* отмечено при АПП. *Окв* является одним из наиболее важных показателей тяжести и активности патологического процесса в коже больных ОС. На фоне отмеченных особенностей сосудисто-клеточной реакции дермы максимальной *ИрОкв* наблюдается по-прежнему при очаговой форме ОС в стадии отека. Остальные группы в порядке убывания значений *ИрОкв* располагаются таким образом: очаговая форма ОС в стадии уплотнения, САЛ и АПП. По значениям *ИрОэв* группы больных распределились следующим образом в порядке убывания: очаговая форма ОС в стадии отека, очаговая форма ОС в стадии уплотнения, САЛ и АПП.

Таким образом, по значениям *ИрСум* на первом месте, причем со значительным отрывом, располагается очаговая форма ОС в стадии отека (2,75), затем примерно с одинаковой разницей следуют очаговая форма ОС в стадии уплотнения (1,45), склероатрофический лихен (1,22), атрофодермия Пазини-Пьерини (1,04).

Обращает внимание то, что ни при одной из клинических разновидностей ОС после проведенной комплексной терапии не удается достичь полного восстановления структурных компонентов кожи. В

большей или меньшей степени после лечения, независимо от клинического эффекта, сохраняются остаточные явления патологических изменений кожи, не позволяющие говорить о наличии ремиссии морфологической, структурной. Сохраняющиеся структурно-функциональные нарушения, по-видимому, играют роль триггерного механизма, обуславливающего очередной запуск патологического процесса в коже больных ОС под воздействием практически любого фактора, нарушающего достигнутое зыбкое равновесие.

Резюмируя результаты морфологического исследования биоптатов кожи больных с различными клиническими формами ОС до и после предпринятого лечения, следует отметить, что количественная и качественная характеристика структурно-функционального состояния кожи может служить для: 1) исходной оценки активности и степени тяжести патологического процесса; 2) объективной оценки проводимой терапии; 3) выяснения механизмов влияния методов лечения на отдельные компоненты патологического процесса в коже больных очаговой склеродермией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспектах морфометрии. – М.: Медицина. – 1992. – 384 с.
2. Болотна Л.А. Роль гормональных порушень в патогенезі хронічного червоного вовчачка і обмеженої склеродермії та методи їх терапії. Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Харків, 1995. – 48 с.
3. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. – Харьков: ФАКТ, 2007. – 792 с.
4. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. – М.: Ме-

дицина, 2006. – 512 с.

5. Савенкова В.В. Особенности морфо- и патогенеза кожи больных очаговой склеродермией в острой стадии заболевания//Дерматология и венерология. – 2008. – №4 (42). – С. 26-30.

6. Савенкова В.В. Морфогенез кожи больных очаговой склеродермией в склеротической стадии//Укр. ж. дерматол., венерол, косметол. – 2008. – №4. – С. 14-17.

7. Самсонов В.А., Гарегинян С.А., Полевая О.Ю. Естественные аутоантитела к медиаторам воспаления у больных ограниченной склеродермией//Вестн. дерматол. венерол. – 1991. – №2. – С. 6-9.

8. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.

9. Цераидис Г.С., Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Туманский В.А. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов. – Днепропетровск: ЧП Свидлер. – 2004. – 536 с.

10. Guidelines of care for scleroderma and sclerodermoid disorders. American Academy of Dermatology//J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol. 35. – P. 609-614.

11. Lever's Histopathology of the Skin. 8 ed. Edited by D. Elder et al. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. – 1997. – 1073 p.

12. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P.D. et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993//J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24. – P. 73-80.