

Г.Э. Гурский¹, В.А. Гребенников¹, В.В. Хоронько²

СКЛЕРОДЕРМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ростовский государственный медицинский университет,**¹кафедра кожных и венерических болезней,**²кафедра фармакологии и клинической фармакологии**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: kenho@mail.ru*

Представлены данные из различных литературных источников об особенностях течения ограниченной склеродермии (ОС). Обсуждается гипотеза – ОС и системная склеродермия (ССД) представляют собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезни, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз. Обсуждается частота встречаемости, преобладание тех или иных форм ОС, длительность жизни больных, клинические проявления и длительность течения ОС и ее связь с другими патологическими процессами. Рассматриваются различные схемы лечения ОС, которые носят многокурсовой и многокомпонентный характер.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия (ОС), антибиотики и химиотерапевтические средства (метотрексат), кортикостероиды, фотохимиотерапия.

G.E. Gursky¹, V.A. Grebennikov¹, V.V. Horonko²

SCLERODERMA: FEATURES OF THE CURRENT AND POSSIBILITY TREATMENTS. REVIEW REFERENCES

*Rostov State Medical University,**¹Department of Skin and Venereal Diseases,**²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kenho@mail.ru*

Data from various references about features of a current limited sclerodermia (OS) is presented interfaced. The hypothesis that OS and system scleroderma (SSD) represent versions of one pathological process that proves to be true presence an one-orientation of metabolic shifts, a generality skin changes at both forms of illness, and also cases of transformation of the localised process in a progressing system sclerosis is discussed. Frequency of occurrence, prevalence of those or other forms of OS, longevity of patients, clinical displays and duration of a current of OS and its communication with other pathological processes is discussed. Various schemes of treatment of OS which have multicourse and multicomponent character are considered.

Keywords: Localized Scleroderma (OS), antibiotics and chemotherapeutic agents (metotrexate), corticosteroides, photochemotherapy.

Особенности течения ограниченной склеродермии (ОС) сопряжены с прогрессирующим поражением соединительной ткани, когда преобладают фиброзно-склеротические и сосудистые нарушения по типу облитерирующего эндартериолита с распространёнными вазоспастическими изменениями, развивающиеся преимущественно в коже и подкожной клетчатке [1]. В то же время в патологический процесс также вовлекаются внутренние органы (сердце, лёгкие [2], пищевод, желудок, кишечник [3], нервная система [4]). Частота встречаемости ОС составляет 32–45 случаев на 100 000 населения, причем за последнее десятилетие

отмечено увеличение числа заболевших, что составляет, по данным разных авторов, от 2 до 12 случаев на 1 000 000 жителей в год [5].

Дискуссии о взаимосвязи системной (ССД) и ОС продолжают [6]. По мнению некоторых авторов, ОС и ССД представляют собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается наличием висцеропатий при ОС, однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезни, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз [7]. Больных с таким заболеванием,



как ОС, становится все больше, и протекает оно агрессивнее [8].

Ограниченной склеродермией чаще болеют женщины, например, девочки болеют чаще мальчиков более чем в 3 раза, а женщины в возрасте 40–55 лет составляют 75% пациентов [9]. Заболевание может возникать в любом возрасте, даже у новорожденных, начинаясь обычно без каких-либо субъективных ощущений и нарушения общего состояния.

Патогенез склеродермии. Ограниченная склеродермия относится к числу дерматозов, в этиологии и патогенезе которых до настоящего времени остается много сложных и нерешенных аспектов [10]. Патогенез склеродермии связывают главным образом с обменными, сосудистыми и иммунными нарушениями. На возникновение ОС влияют также нарушения функций вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства, а также токсические воздействия [11].

Принято рассматривать ОС как своеобразное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные и воспалительные реакции на различные антигены [12]. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических, эндокринных и обменных сдвигов в значительной степени зависят от течения заболевания в целом и от степени поражения индивидуально [13].

Повышенный уровень коллагеновых белков, являясь источником активной антигенной стимуляции, создает фон, на котором при генетической предрасположенности реализуются аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток, нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена фибробластами [14].

Особое патогенетическое значение при склеродермии придают изменениям микроциркуляции [15]. В их основе лежат поражения преимущественно стенки мелких артерий, артериол и капилляров, пролиферация и деструкция эндотелия, гиперплазия интимы [16].

Патогенетическая связь ОС с болезнью Лайма, также как и с атрофодермией Пазини–Перини, с синдромом Перри–Ромберга лишь предполагается [17].

C. Bonifati и соавт. [18] обнаружили у мужчины 21 года одновременно линейную склеродермию на левой верхней конечности и одностороннее сегментарное витилиго на торсе. Поскольку эти два заболевания появились в один и тот же период и располагались на одной и той же стороне тела, а также прогрессировали параллельно, то авторами сделан вывод о неслучайной связи между ними.

Данные S. Christen-Zaech и соавт. [19] указывают на преобладание ОС у девушек индоевропейской расы, и авторы предлагают метотрексат для ее лечения.

L. Dehen и соавт. [20] изучили 76 больных с ОС (с наличием или с отсутствием линейной склеродермии) и проанализировали частоту, прогноз и предикторы внутренней патологии у подгруппы из 53 пациентов, у которых были обнаружены умеренные нарушения функций пищевода и легких, которые обычно нередки при ОС, но протекают в стертой форме.

MA. González-López и соавт. [21] представили доказательства того, что генерализованная склеродермия (ГС) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) могут быть взаимосвязаны. Как известно, до настоящего времени в опу-

бликованных работах сообщалось только о шести таких случаях и все они наблюдались у женщин. Авторы описывали случай с 62-летним мужчиной с диагностированным М2-антитело-позитивным ПБЦ, у которого развились множественные генерализованные уплотненные бляшки на торсе и конечностях через 3 года после начала ПБЦ.

Göring H.D. с соавт., 1998 [22], оценивали связь между склеродермией, аутомитохондриальными антителами (АМА) и ПБЦ. Были проанализированы 40 больных с различной клинической картиной системной и ограниченной склеродермии. АМА в сыворотке крови были обнаружены у 5 пациентов (12,5%) с помощью метода непрямой флюоресценции. Установлено, что аутоантигенами к АМА являлись пируват дегидрогеназа, дегидрогеназа альфа-кетокислот с боковой цепью, альфа-кетоглутарат дегидрогеназа и пируват дегидрогеназа E-1 альфа у всех пяти больных; ПБЦ было подтверждено биопсией печени и эндоскопической ретроградной холангиоскопией.

Преобладание частоты ПБЦ в группе больных с ОС встречалось от 8,3 x 10² до 2,5 x 10³ раз чаще. В соответствии с клинической картиной склеродермии авторы обнаружили, что М2-антитело-позитивный ПБЦ у 2 женщин сочетался с CREST синдромом и у 1-й женщины – с сакральным типом прогрессирующей системной склеродермии. CREST синдром и сопутствующие М2-антитела в сыворотке являются риском констелляции при развитии ПБЦ. У 2 женщин в возрасте старше 50 лет Göring H.D. с соавт., 1998 [22], наблюдали сочетание диссеминированной бляшечной ОС и М2-антитело-позитивного ПБЦ. У 2 больных женщин старше 50 лет авторы наблюдали совпадение диссеминированной склеродермии бляшечного типа с М2-позитивным ПБЦ. Введение урсодезоксихолевой кислоты (по 15 мг/кг массы тела) в 3-х случаях привело не только к значительному улучшению клинической симптоматики ПБЦ, как ожидалось, но также к значительному улучшению кожных поражений у 2 больных. Поэтому следует учитывать возможность наличия ПБЦ у больных с ОС особенно с CREST синдромом или распространенной ОС – это может иметь практическую терапевтическую ценность, а также иммунологическое значение.

I. Hayakawa с соавт., 2004 [23], наблюдали при ОС антитела к анти-ДНК топоизомеразе II альфа. IgG или IgM анти-топо II альфа антитела определялись у 76% (из 46) больных с ОС и у 85% (из 13) больных с генерализованной склеродермией, наиболее тяжелой формой ОС. Затемнение подтверждено при наличии IgG анти-топо II альфа антител в сыворотке у больных с ОС и показало отсутствие кросс-реактивности к анти-топо II альфа антител с топо I. Анти-топо I антитела не определялись у больных с ОС с помощью ELISA во всех сыворотках. Кроме этого, анти-топо I антитела при системном склерозе (systemic sclerosis = SSc) не давали перекрестных реакций с анти-топо II альфа. Наличие анти-топо II альфа антител было связано с большим общим числом склеротических и бляшечных поражений. Кроме того, анти-топо II альфа антитела способны ингибировать топо II альфа ферментативную активность. Поэтому авторы на основе этих данных приходят к заключению, что анти-топо II альфа являются основными аутоантителами при ОС и отличаются от анти-топо I антител при системном процессе.

Хотя ювенильная ОС обычно рассматривается как болезнь кожи, Zulian F. с соавт. [24] сообщили, что 22,4% больных имели внекожные проявления и что суставы по-



ражаются у таких больных довольно часто. Авторы проанализировали 750 больных с ювенильной ОС и выявили подгруппу лиц с высокой частотой внекожных проявлений.

В наблюдениях R.M. Laxer, V.M. Feldman [25] обнаружено, что склеродермия у детей почти всегда проявлялась ограниченной формой, в то время как у взрослых значительно чаще проявляется как системное заболевание. Лечение ОС все еще остается проблемным, в том числе вопрос о том, как оценить его результат.

Согласно R.M. Laxer и F. Zulian. [26], ОС, также известная как morphea, имеет ряд проявлений, которые могут включать в себя и системные нарушения. Широкомасштабное мультицентровое исследование было проведено Педиатрическим ревматологическим европейским сообществом.

L.S. Peterson с соавт. [27] наблюдали несколько подтипов ОС, но такая классификация является довольно несовершенной и в определенной степени неполной, так как количество форм заболевания должно быть больше. Авторы предложили выделить 5 клинических форм ОС: бляшечную, генерализованную, буллезную, линейную и глубокую. Эта классификация основывается на клинических и морфологических особенностях и упрощает диагностику и терапевтические подходы. ОС представляет широкое разнообразие клинических проявлений, которые лежат на противоположной стороне спектра склеродермии при системном склерозе. Кожные поражения фактически включают спектр от склеротической до неиндурированной стадии, за которыми следуют остаточная гипопигментация или гиперпигментация. Гистологические образцы у больных с ОС сходны с теми, которые наблюдаются у больных с прогрессирующим системным склерозом.

L.S. Peterson с соавт. [28] определяли частоту встречаемости, преобладание тех или иных форм, длительность жизни, клинические проявления и длительность течения ОС на протяжении 33 лет, с 1960 по 1993 годы, в графстве Олмстед (Миннесота) в рамках Рочестерского эпидемиологического проекта. Было проанализировано 1030 историй болезней и идентифицировано 82 (59 женщин и 23 мужчины) случая ОС. Все пациенты прослеживались вплоть до наступления смерти или переезда из графства Олмстед, в среднем наблюдали по 754 человека в год. Частота проявления заболевания составляла на 100000 населения 2.7 (95%, доверительный интервал 2.1, 3.3). Частота проявления заболевания значительно возросла за 33-летний период ($p = 0.0037$) в среднем на 3.6% в год. Преобладание (оцениваемое с помощью кумулятивной заболеваемости), экстраполированное к возрасту в 80 лет, составило 2/1000. У 50% пациентов кожное размягчение (a cutaneous softening) или проявление улучшения течения болезни имело продолжительность 3,8 года. Наиболее короткая длительность активной фазы заболевания была обнаружена у больных с бляшечной формой ОС (50% кожного размягчения развилось за 2,7 года) по сравнению с 5,5 года в группе с глубокой ОС. Артралгии, синовиты, увеиты и контрактуры суставов выявились наиболее часто при линейной и глубокой ОС. Не было установлено случаев, когда ОС сочеталась с поражением внутренних органов или сменялась системной формой дерматоза.

Лечение ОС носит многокурсовой и многокомпонентный характер. Современное лечение ОС включает в себя использование антибиотиков и химиотерапевтических средств (метотрексата) различными способами: местно, внутривенно или системно – кортикостероидов, колхицина, аналогов витамина Д (кальцитриола и кальципотриола), фотохимиотерапии, лазерной терапии, противомаларийных средств, дифенина (фенитоина), Д-пеницилламина с различной степенью успешности применения.

При активном процессе количество курсов должно быть не менее 6, с интервалом 1–2 месяца; если процесс стабилизировался, интервал между курсовым лечением увеличивают до 4 месяцев; при остаточных клинических проявлениях и в целях профилактики проводится терапия 2–3 раза в год препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Антибиотики. При активном процессе в лечение ОС включают антибиотики в сочетании с другими препаратами.

Рекомендуемый курс – антибиотики пенициллинового ряда 15–20 млн. ЕД. При непереносимости пенициллина его можно заменить другими препаратами пенициллинового ряда, которые необходимо назначать под прикрытием антигистаминных средств. Первые 3 курса лечения обязательно должны включать антибиотики.

Важное средство в терапии заболевания – лидаза, содержащая гиалуронидазу, которая расщепляет гиалуроновую кислоту. Лидазу можно заменить алоэ или экстрактом плаценты, коллагезином, актиногиалом, лонгидазой.

В терапии ОС обязательно следует использовать сосудистые средства. В первую очередь это препараты никотиновой кислоты, обладающие сосудорасширяющим действием, улучшающие углеводный обмен, обладающие гипохолестеринемической активностью (снижают триглицериды и липопротеины). Ксантинол никотинат (теоникол, компламин) является сочетанием теофилина и никотиновой кислоты, расширяет периферические сосуды, улучшает мозговое кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Важно знать, что ксантинол никотинат не рекомендуется назначать в первом триместре беременности, при язве желудка; его также нельзя сочетать с гипотензивными средствами. Препаратами выбора являются трентал, милдронат.

Традиционные подходы к лечению ОС предполагают устранение или коррекцию различных звеньев патогенеза заболевания. При быстро прогрессирующей индукции назначают антифиброзные средства (Д-пеницилламин в дозе 600–1000 мг/сут, препарат растительного происхождения мадекассол внутрь в виде таблеток по 30 мг/сут и наружно в виде мази и пудры), преднизолон по 10–20 мг/сут, кетотифен по 1–2 мг/сут, а также ферменты (лидаза). Назначение различных вазоактивных препаратов (вазодилататоры, антагонисты кальция, дезагреганты и ангиопротекторы) целесообразно на всех стадиях заболевания [29].

Современные тенденции к уменьшению объема лекарственной терапии способствуют внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих в себе несколько терапевтических эффектов. Одним из новейших немедикаментозных способов лечения ОС является контактное воздействие на кожу крайне высокочастотного электромагнитного излучения миллиметрового диапазо-



на (КВЧ-терапия) в течение 10 минут ежедневно, общая экспозиция за сеанс 40 минут, в течение 15–20 дней [30].

Проводится также низкоинтенсивное лазерное облучение очагов ОС в щадящем режиме – местно, расфокусированным лучом гелий-неонового лазера (красный свет длиной волны 0,63 мкм) при выходной мощности на конце световода 3–5 мВт, диаметре пятна 4 мм (плотность мощности 0,4–0,6 мВт/см²) и экспозиции на каждый пораженный участок в течение 3 минут. Облучение осуществляется по методу «поле за полем», за один сеанс не более 3 полей кожи ежедневно, 8–10 процедур на курс лечения на фоне традиционного наружного лечения, включающего димексид и крем Унна [31].

Применяются низкие дозы ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра на ограниченную склеродермию. Известен способ лечения ОС с различными стадиями кожного процесса (раннего воспаления и в более поздних – склерозирования и атрофии) путем назначения низких доз ультрафиолетового облучения с длиной волны «А» спектра – разовая доза 20 Дж/см² 2–4 раза в неделю в течение 6 недель, а затем 1 раз в неделю в течение еще 6 недель [32].

Комбинированное лечение проводят с применением мази, содержащей кальципотриол, и низких доз ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра. Назначают при ограниченной склеродермии у детей. Можно также комбинировать ультрафиолетовое облучение «А» спектра (340–400 нм) с нанесением на очаги поражения дважды в день мази, содержащей кальципотриол (0,005%). При этом облучение в дозе 20 Дж/см² проводится 4 раза в неделю в течение 10 недель до достижения кумулятивной дозы 800 Дж/см² [33].

А.Е. Gliddon с соавт. [34] изучали возможность предотвращения сосудистых нарушений при склеродермии и аутоиммунном феномене Рейно в мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с использованием ингибитора ангиотензин конвертирующего фермента – квинаприла.

Так же как в случае лечения системной склеродермии при ОС и линейной склеродермии (ЛС) не существует какой-либо определенной, однозначно эффективной фармакотерапии. Исследования составляют все еще небольшое количество, и они не носят контролируемого характера. Несмотря на эту ситуацию, или именно благодаря ей, многие терапевтические модальности постоянно используются при лечении ОС, включая кортикостероиды, метотрексат, D-пеницилламин, витамин D и E, фототерапию и плазмаферез. Возможные новые направления включают анти-TNF- α -моноклональные антитела и другие средства и даже талидомид [35].

Кортикостероиды. Прием внутрь кортикостероидов или их внутривенное введение в высоких дозах (пульстерапия) показаны, когда ОС находится в быстро прогрессирующей стадии, характеризующейся относительно быстрым развитием повреждений кожи с активной атрофией тканей, уменьшением массы мышц и контрактурами, а также с задержкой роста пораженной конечности [36].

I. Unterberger с соавт. [37] обнаружили у 24-летней женщины при ЛС в форме «удар сабли» («en coup de sabre») на 33 неделе беременности развивающиеся неврологические осложнения. Дальнейшее прогрессирование неврологической симптоматики привело к необходимо-

сти кесарева сечения (был рожден здоровый ребенок). Анализ цереброспинальной жидкости указывал на внутричерепной воспалительный процесс, а последовавшая кортикостероидная пульс-терапия привела к ремиссии неврологической симптоматики и значительному уменьшению поражений мозга, видимых на МРТ томограмме.

А. Kreuter с соавт. [38] в проспективном, нерандомизированном, открытом пилотном исследовании изучили 15 больных с подтвержденной гистологически ОС. Все пациенты принимали внутрь метотрексат (15 мг 1 раз в неделю) в комбинации с пульс-терапией – преднизолоном внутривенно (1000 мг в течение 3 дней ежемесячно) в течение, по крайней мере, 6 месяцев. Результат был благоприятным.

D-Пеницилламин используется в лечении ЮС, так и системной склеродермии, а также при лечении ревматоидного артрита с 1980 года. V. Falanga, T.A. Medsger с соавт. [39] в контролируемом двойном слепом исследовании отметили улучшение повреждений кожи у пациентов в течение 3–6 месяцев от начала лечения после применения D-пеницилламина в дозе 5 мг/кг/сутки. Эту дозу можно постепенно наращивать в зависимости от толерантности и клинической реакции больных, не превышая 10 мг/кг/сутки [40].

У. Uziel с соавт. [41] использовали метотрексат (МТХ) в дозах 0,3–0,6 мг/кг/нед. при лечении 10 больных с ОС, которые болели более 4 лет до начала лечения (в среднем 6,8 лет). В дополнение к еженедельному приему МТХ девять из 10 больных получали внутривенно преднизолоновую пульс-терапию (30 мг/кг/сутки). Такое лечение в течение 3 дней, а затем по одному 3-дневному курсу пульс-терапии раз в месяц в течение 3 месяцев. У одного больного лечение было прекращено через 1 месяц. Остальные 9 больных получали полноценное лечение в течение 3 месяцев. Авторы делают вывод о том, что комбинация МТХ и пульс-терапии метилпреднизолоном хорошо переносится и эффективна при лечении ОС.

Эффективность **витамина D** и его аналогов при лечении ОС была впервые описана Cunningham B.V. с соавт. [42]. Оценивалась эффективность мази с кальципотриеном 0,005% (синтетический аналог витамина D) в открытом исследовании в течение 3 месяцев у больных с системным склерозом и у больных с ОС. Мазь наносилась дважды в день на участки ОС при позитивной клинической динамике.

Витамин E используется при лечении ОС в дозах по 400 мг/сутки. Механизм действия связан со стабилизацией мембран липосом, предотвращающих высвобождение гидролитических ферментов. Он также действует как антиоксидант, внося вклад в инактивацию свободных радикалов. Eubanks L.E. с соавт. [43] сообщили о двух случаях заболевания детей ОС, когда наблюдалось улучшение течения заболевания после применения витамина E.

Фототерапия. Облучение кожи ультрафиолетовыми лучами в диапазоне A1 от 340 до 400 нм (UVA1) может снижать коллагеновую активность человеческих фибробластов в области склеродермических поражений. О благоприятном влиянии фототерапии при ОС сообщили Kerscher M. с соавт. [44].

Вариант развития пансклеротической склеродермии описан в работе K.S. Kochanek с соавт. [45]. Эта разно-



видность дерматоза характеризуется быстрым развитием кожного фиброза с поражением суставов и связок. При этом обычно наблюдаются выраженные контрактуры суставов и кожные изъязвления. Больные получали UVA1 терапию в течение 2–6 месяцев. При таком лечении у больных наблюдается заживление язвенных поражений и улучшение подвижности суставов, а также снижение кожного склероза [46].

А. Kreuter с соавт. [47] сообщили о лечении 19 детей с ОС низкими дозами UVA1 с мощностью облучения 20 J/см², 4 раза в неделю в течение 10 недель в комбинации с местным применением кальципотриола (0,005%) дважды в сутки [48]. К концу лечения наблюдалось значительное улучшение, что говорит об эффективности комбинированной терапии.

Плазмаферез в сочетании с преднизолоном применили при лечении 3-х больных с ОС F. Walch с соавт. [49] в течение 5 месяцев. У одной из заболевших (5-летней девочки с выраженной генерализованной склеродермией) отмечен высокий титр ANA (antinuclear antibody). Эффективность лечения оценивалась в соответствии с улучшением кожных поражений и суставов. Во всех случаях наблюдалось значительное улучшение через 2 месяца лечения. Авторы рекомендуют плазмаферез при тяжелых вариантах ОС, сопряженных с высоким титром ANA.

В последнее время появились новые подходы к лечению ОС, которые вселяют надежду на улучшение результатов лечения. Это препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухолей (TNF)- α . На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО- α : инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб (АДА). Первым из них широко

был применен инфликсимаб – химерное (75% человеческого белка и 25% мышинного) моноклональное антитело к ФНО- α . АДА начал активно назначаться позже, чем 2 других препарата этого класса. По мере накопления опыта использования ингибиторов ФНО- α было установлено, что нейтрализация ФНО- α способна приводить не только к значительному подавлению иммуно-воспалительного процесса, но и к развитию ряда серьезных побочных эффектов. Этанерцепт успешно использовали при лечении ОС у взрослых [50].

Новые данные о сложных внутриклеточных процессах, лежащих в генезе ОС, подтверждены в работах по использованию талидомида при анализе его влияния на иммунную систему. Они открывают новые перспективы в лечении данной патологии [51].

Обширное мультицентровое исследование проведено по эпидемиологии и клиническим проявлениям ювенильной ОС, особенно при системных проявлениях. Была подтверждена обоснованность назначения при лечении ОС метотрексата и кортикостероидов. Продемонстрирована также эффективность фототерапии. Новый иммуномодулятор **имиквимод** показал эффективность в лечении этого дерматита [52]. Крем имиквимод 5% (Aldara®), индуцирующий интерферон и угнетающий TGF- β , целесообразен для лечения ОС. Ограниченная склеродермия характеризуется развитием фиброза, что связано с увеличением продукции коллагена и других компонентов матрикса фибробластами. Процесс возникает как реакция на воспаление и опосредуется рядом цитокинов, включая трансформирующий фактор роста transforming growth factor β (TGF- β).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 5–15.
2. Connolly M.K. Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma: A New Treatment// «Scleroderma Voice». – 2002. – № 2 // www.scleroderma.org/medical/pulmonary_articles/ Connolly_2002.shtm – 32k.
3. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma // Curr Opin Rheumatol. – 1996. – Nov;8(6):569-75. // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9018461.
4. Pathak R, Gabor A.J. Scleroderma and central nervous system vasculitis// Stroke. – 1991. – Vol 22. – P. 410–413.
5. Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия// Лечащий врач. – 2008. – № 05// www.lvrach.ru/doctore/2008/05/5157128/ – 59k.
6. Zulian F. Systemic manifestations in localized scleroderma // Current Rheumatology Reports. – 2004. – Volume 6, Number 6. – P. 417–424.
7. Болотная Л.А., Сербина И.М. Современная патогенетическая терапия склеродермии // «Международный медицинский журнал». – 1999. – № 3. – С. 56–58.
8. Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2004. – № 3. – С. 27–29.
9. Furst A. Scleroderma: a fascinating, troubling disease // Advanced Practice Nursing journal. – 2004. – № 4 (2).
10. Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии// II Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 2. – С. 31–34.
11. Alexandrescu D.T., Bhagwati N. S., Wiernik P. H. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome// Clinical and Experimental Dermatology. – 22 Feb 2005. – Volume 30 Issue 2. – P. 141–145.
12. Gliddon AE et al, Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. // Arthritis Rheum. – 2007. – Nov;56(11):3837-46.
13. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. ж № 4. – С. 26–29.
14. Asano Y, Ihn H., Jinnin M., Mimura Y., Tamaki K. Involvement of v5 Integrin in the Establishment of Autocrine TGF- Signaling in Dermal Fibroblasts Derived from Localized Scleroderma// Journal of Investigative Dermatology. – 2006. – №126. – P. 1761–1769.
15. Milenkovic S., Petrovic L., Risimica D., et al. Choroidal Sclerosis in Localized Scleroderma (Morphea en Plaque)// Ophthalmic Res. – 2008. – № 40. P. 101–104.
16. Carlson J.A., Chen, Ko-Ron, Cutaneous Vasculitis Update: Neutrophilic Muscular Vessel and Eosinophilic, Granulomatous, and Lymphocytic Vasculitis Syndromes// The American Journal of Dermatopathology. – February 2007. – Volume 29, Issue 1. – P. 32–43.
17. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 3–9.
18. Bonifati C, Impara G, Morrone A, Pietrangeli A, Carducci M. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2006. – № 20 (1): 63–5.



19. Christen-Zaech S.; Hakim M. D.; Afsar F.S., Paller A.S., Pediatric morphea (localized scleroderma): Review of 136 patients // Journal of the American Academy of Dermatology. – September 2008. – Volume 59, Issue 3. – P. 385–396 // www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ymjd/article/PIIS01909622080... – 35k.
20. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, et al. Internal involvement in localized scleroderma // Medicine (Baltimore). – 1994. – V. 73. – P. 241–245.
21. González-López MA, Drake M, González-Vela MC, Armesto S, Llaca HF, Val-Bernal JF. Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient // J. Dermatol. – 2006. – V.33 (10): 709–13.
22. Göring HD, Panzner M, Lakotta W, Ziemer A. Coincidence of scleroderma and primary biliary cirrhosis. Results of a systematic study of a dermatologic patient sample // Hautarzt. – 1998, May. – V.49(5). – P. 361–366.
23. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma // Arthritis Rheum. – 2004. – V. 50 (1). – P. 227–232.
24. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – V. 52. – P. 2872–2881.
25. Laxer RM, Feldman BM. General and local scleroderma in children and dermatomyositis and associated syndromes. // Curr Opin Rheumatol. – 1997 Sep. – V. 9(5). – P. 458–464.
26. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma // Curr Opin Rheumatol. – 2006. – V. 18 (6). – P. 606–613.
27. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma) // Mayo Clin Proc. – 1995. – V. 70. – P. 1068–1076.
28. Болотная Л.А., Сербина И.М. Современная патогенетическая терапия склеродермии // Международ. мед. Журнал. – 1999. – № 3. – С. 56–58.
29. Смирнов А.В., Курников Г.Ю., Пересторонина В.С. КВЧ-терапия в лечении ограниченной склеродермии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 2(18). – С. 34–35.
30. Коколина В.Ф., Харыбина Е.И., И.Л., Уколова Е.С. Киреева Клинико-иммунологические особенности и модификация комплексного лечения при очаговой склеродермии наружных гениталий у девочек с помощью курсовой низкоинтенсивной лазерной терапии // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 106–108.
31. Gruss, C-J; Von-Kobyletzki, G; Behrens-Williams, S-C et al. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea // Photodermatol-Photoimmunol-Photomed. – 2001 Aug. – V. 17(4). – P. 149-55
32. Kreuter, A; Gambichler, T; Avermaete, A. et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea // Pediatr-Dermatol. – 2001 May-Jun. – V.18 (3). – P. 241–245.
33. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM et al., Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. // Arthritis Rheum. – 2007, Nov. – V. 56(11). – P. 3837–3846.
34. Bruns A., Lacerda C.G., de Assis Goulart L.S., Trevisani V.M.F. The treatment of localized scleroderma in childhood // Pediatric Rheumatology Online Journal // www.pedrheumonlinejournal.org/SeptOct/pdf/localized%20scleroderma.pdf.
35. Cassidy JT, Petty RE: The sclerodermas and related disease. // Textbook of Pediatrics Rheumatology. – 4th ed. – Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders. – 2001. – P. 505–541.
36. Unterberger I., Trinkka E, Engelhardt K, Muigg1, P Eller1, M Wagner3, N Sepp2, G Bauer1 . Linear scleroderma «en coup de sabre» coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. – 2003. – V.74. – P. 661–664.
37. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F., et al. Pulsed High-Dose Corticosteroids Combined With Low-Dose Methotrexate in Severe Localized Scleroderma // Arch Dermatol. – 2005. – V. 141. – P. 847–852.
38. Falanga V, Medsger TA: D-пеницилламин in the treatment of localized scleroderma // Arch Dermatol. – 1990. – V.126. – P. 609–612.
39. Hilário MO. Esclerodermia. //Oliveira SK, Azevedo EC. Reumatologia Pediátrica. – Rio de Janeiro: Revinter, 2000, p295.
40. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM: MTX and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma // J Pediatr. – 2000. – V. 136(1). – P. 91–95.
41. Cunningham BB; Landells IDR, Langman C, et al: Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma // J Am Acad Dermatol. – 1998. – V.39. – P. 211–215.
42. Eubanks LE, Mc Burney EI, Galen W, Reed R: Linear Scleroderma in Children // Int J Dermatol. – 1996. – V.35(5). – P. 330–336.
43. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al: Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma // J Am Acad Dermatol. – 1998. – V.38. – P. 21–26.
44. Kochanek KS, Goldermann R, Lehmann, et al: PUVA phototherapy in disabling pansclerotic morphea of children. – 1995, p 423.
45. Gruss C, Stucker M, Von Kobyletzki G, et al: Low-dose UVA1 phototherapy in disabling pansclerotic morphea of childhood // Br J Dermatol. – 1997. – V.136. – P. 293–294.
46. Kreuter A, et al: Linear scleroderma “en coup de sabre” treated with topical calcipotriol and psoralen plus UVA // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2003. – V.17(5). – P. 601–602.
47. Kreuter A, et al: Combined treatment with Calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea // Pediatric Dermatology. – 2001. – V.18(3). – P. 241–245.
48. Walch F, Ullrich H, Schitz G, et al: Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis – report of three cases // Br J Dermatol. – 1995. – V.133. – P. 605–609.
49. Lam G.K., Hummers L.K., Woods A., Wigley F.M. Efficacy and Safety of Etanercept in the Treatment of Scleroderma-Associated Joint Disease // J.Reumatol. vol. 34: NO. 7 July 2007.
50. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. // Clin Immunol. 2000 Nov;97(2):109-20.
51. Man J, Dytoc M.T. Use of Imiquimod Cream 5% in the Treatment of Localized Morphea // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology. Volume 8, Number 3 / Июнь 2004 г.

ПОСТУПИЛА: 27.09.2009