

# Сучасні аспекти патогенетичної терапії хворих на склеродермію.

## Огляд літератури

Горбунцов В. В., Романенко К. В., Романенко В. Н.

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

Дані літератури свідчать, що традиційні лікарські препарати у хворих на склеродермію ефективні далеко не завжди; багато з них спричиняють різні побічні реакції, що обумовлює пошук принципово нових терапевтичних технологій, у тому числі – з використанням преформованих фізичних чинників.

**Ключові слова:** склеродермія, лікування, патогенетична терапія, огляд літератури.

Лікування обмеженої склеродермії (ОС) викликає значні труднощі, і ефективність часто залишається незадовільною. Сказане в повній мірі відноситься й до шкірного синдрому у хворих на системну склеродермію (СС) [38]. Лікування обмеженої та системної склеродермії є складним завданням, оскільки більшість існуючих терапевтичних засобів недостатньо ефективні або мають серйозну побічну дію [14, 23, 103]. Терапевтичні заходи у такої категорії хворих зазвичай комплексні, з урахуванням можливих патогенетичних чинників, а також супутньої патології. Залежно від форми й стадії захворювання, у лікувальний комплекс включають засоби, які мають протизапальну і антифіброзну дію, покращують мікроциркуляцію крові та метаболічні процеси в шкірі.

У дерматологічній практиці одним з основних засобів лікування обмеженої склеродермії був пеніцилін [7], який нібито припиняє прогресування захворювання, зменшує еритему і ущільнення шкіри. Припускають, що пеніцилін має сануючий ефект за наявності фокальної інфекції, інгібує утворення нерозчинного колагену, чинить імуносупресивну й судинорозширювальну дію. Обговорюється можливість впливу пеніциліну на фібрилогенез і поперечні зв'язки колагену. Є дані про успішне застосування у хворих на обмежену склеродермію прокаїнпеніциліну, внутрішньовенних ін'єкцій пеніциліну G [12]. Однак препарати пеніциліну здатні викликати різні побічні явища – алергічні реакції, порушення насосної функції міокарда та ін., а також виступати провокуючим чинником розвитку захворювання [15].

У комплексну терапію хворих на обмежену

склеродермію нерідко включають вазоактивні засоби (нікотинову кислоту, ксантинола нікотинат, антиагрегант пентоксифілін та інші препарати), які проводять курсами (тривалість 1-2 місяці, 2-3 курси на рік) [7]. Можуть бути корисні засоби, що покращують обмінні процеси у вогнищах обмеженої склеродермії: Солкосерил, Актовегін, різні вітаміни, поліненасичені жирні кислоти, дипромоній, гепатопротектори [1, 24, 25], – проте доцільність застосування їх у лікуванні обмеженої склеродермії вимагає додаткових доказів. Існують публікації про ефективність лікування обмеженої склеродермії та шкірного синдрому при системній склеродермії Унітіолом, Піаскледіном, Мадекасолем, поліферментними сумішами Вобензимом або Флогензимом [8, 26], статинами [2], статевими гормонами в перименопаузальному періоді [3].

Периферичні вазодилататори, що почасти відновлюють ендотеліальну функцію судин (ЕФС), виявляються препаратами вибору при лікуванні хворих зі склеродермічним синдромом Рейно [63], а антагоністи кальцію, використовувані для лікування хворих на обмежену і системну склеродермію, поліпшують ЕФС і плазмену ланку реологічних властивостей крові (РВК) [75]. Для відновлення реологічних властивостей крові і боротьби з ангіопатіями при системній склеродермії, блокатори кальцієвих каналів виявляються препаратами вибору [75]. У рамках лікування ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС) при системній склеродермії застосовують:

- статини [34, 47, 53, 66];
- антиоксидант N-ацетилцистеїн [86];
- стимулятори синтезу NO Силденафіл і Тадалафіл [85];

- антагоніст ET1 Бозентан [44, 46, 84, 87];
- препарати *PgI2* (простацикліну) і *PgE1* [54].

Не втратили свого значення при патогенетичному лікуванні хворих на обмежену склеродермію комплексон *D*-пеніциламін (Купреніл) і 4-амінохінолінові похідні (плаквеніл, хлорохин) [43, 105]. Доказано, що раніше оптимістичні передумови до призначення хворим на системну склеродермію *D*-пеніциламіну все ж таки не виправдали сподівання, і дана комплексуюча сполука проявляє, на жаль, слабкий клінічний ефект [72]. *D*-пеніциламін зазвичай призначають при тяжких і торпідних формах обмеженої та системної склеродермії [52]. У результаті проведеного мультицентрового дослідження не вдалося виявити відмінностей в ефективності лікування хворих на системну склеродермію високими (750-1000 мг/доб) і низькими (125 мг через добу) дозами пеніциламіну, що ставить під сумнів наявність у цього засобу лікувального ефекту як такого. У зв'язку з можливістю розвитку різних побічних ефектів, лікування *D*-пеніциламіном рекомендують проводити під постійним контролем лікаря. Незважаючи на те, що результати багатьох досліджень підтверджують антифібротичний ефект *D*-пеніциламіну (Купренілу) та його здатність уповільнити прогресування захворювання, останнім часом з'являються результати нових клінічних досліджень, які свідчать про вельми скромну ефективність даного препарату [9]. Деякі автори вважають неефективним застосування 4-амінохінолінових (протималарійних) препаратів у лікуванні склеродермії [65], тим паче, що вони можуть викликати різні порушення, особливо – при тривалому призначенні:

- атрофію зорового нерва;
- ураження міокарда і м'язів;
- лейко- і тромбоцитопенію;
- агранулоцитоз.

Задля стабілізації перебігу захворювання і зменшення активності запального процесу, особливо – на ранніх стадіях обмеженої та системної склеродермії, використовують глюкокортикоїди (ГКГ), хоча міркування про доцільність їх застосування суперечливі [7, 29]. Глюкокортикоїди частіше призначають зовнішньо у вигляді аплікацій мазей або кремів, а також оклюзійних пов'язок. У випадках швидкого прогресування патологічного процесу і великого поширення обмеженої склеродермії, а також при глибоких формах захворювання із залученням до патологічного процесу фасцій і м'язів, глюкокортикоїди ре-

комендують вживати внутрішньо впродовж 3-12 тижнів і більше [65]. При тривалих ураженнях шкіри ефективність системних глюкокортикоїдів незначна, а також існує досить високий ризик розвитку низки серйозних побічних ефектів.

Імунодепресивний цитотоксичний антагоніст фолієвої кислоти – метотрексат (Аметоптерин) рекомендують використовувати у лікуванні лише поширених та тяжких деформуючих форм обмеженої склеродермії [62, 94], частіше – у комбінації з глюкокортикоїдами [81, 100, 102]. *E. Pope et al.* [33] вважають у хворих на обмежену та системну склеродермію ефективність ізольованого метотрексату дуже незначною. Якщо комбіноване використання метотрексату і глюкокортикоїдів у комплексному патогенетичному лікуванні раніше було властиве винятково хворим на системну склеродермію, то тепер така протизапальна імунодепресивна терапія все ширше використовується і при обмеженій склеродермії [65, 92, 101]. Вже не дивує призначення метотрексату дітям і підліткам [104] з обмеженою склеродермією. Іноді антагоніст фолієвої кислоти метотрексат при тяжких медикаментозно рефрактерних формах обмеженої склеродермії використовується з мегадозами глюкокортикоїдів (500 мг/доб преднізолону або адекватної кількості його аналогів) [78]. Пропонується при призначенні тієї чи іншої дози метотрексату (частіше 7,5-20 мг/тиж.) для хворих на обмежену склеродермію орієнтуватись на наявність і ступінь вираженості шкірного больового синдрому [61]. Побічні ефекти від такої імунодепресивної тривалої терапії спостерігались у 48 % хворих на обмежену склеродермію, але характер цих ефектів навіть не вимагав скасування препаратів [31]. Зазначимо, що при експериментальній обмеженій склеродермії, індукованій блеоміцином, добрий ефект досягається шляхом використання імунодепресанту мікофенолату мофетилу [73].

Принципово новою виявляється антицитокінова терапія (зокрема, блокаторами *TNFα*) хворих на СС [46]. Використання адалімумаб (Хумири), інфліксимаба (Ремікейду), етарнецепта викликає чіткий позитивний ефект, хоча на місці колишніх вогнищ можлива поява гіперпігментації [71]. Проходять клінічні дослідження при цій патології моноклональні антитіла – блокатори рецепторів *IL6*, котрі пригнічують активацію фібробластів, що доказано на моделях блеоміцинової обмеженої склеродермії у мишей ліній *C57BL/6*, *IL-6KO* і *MR16-1* [41].

Складність проблеми лікування склеродермії наочно демонструють результати зроблених в останнє десятиріччя контрольованих рандомізованих (у тому числі, мультицентрових) досліджень потенційних терапевтичних засобів, що показали слабку ефективність або відсутність ефекту  $\alpha$ -інтерферону [59] та  $\gamma$ -інтерферону [60]. Ці дослідження торкаються, в основному, системної склеродермії і, в меншій мірі, обмеженої склеродермії. Проте, схожість механізмів розвитку склерозу, а також морфологічних порушень у шкірі при обмеженій та системній склеродермії дозволяють вважати отримані результати актуальними для обох захворювань. Пропонуються перші кроки лікування системної склеродермії антагоністами рецепторів до ангіотензину-II [35]. *ET1* контролює промоторну здатність *TGF $\beta$* , що використовується в терапії системної склеродермії антагоністами рецепторів ендотеліну [50].

У наш час спостерігається зріст кількості досліджень щодо вивчення антифібротичних лікарських засобів при обмеженій та системній склеродермії, хоча чітко оцінювати результати таких розробок ще передчасно [39, 67]. З препаратів антифіброзної дії, застосовують лідазу і лонгідазу повторними курсами з інтервалами 3-4 місяці [14]. Вважається, що вони розщеплюють гіалуронову кислоту до глюкозаміна глюкуронової кислоти, збільшують проникність тканин [25]. До відносно ефективних методів локальної терапії шкірних змін при обмеженій та системній склеродермії належить введення до осередків ураження гіалуронової кислоти (як інгібітора фіброгенезу) [45], а також використання мазей, що містять глюкокортикоїди [40]. Серед зовнішніх засобів відносно ефективні мазі, які містять одночасно:

- глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби;
- судинні, регенераторні і пом'якшувальні препарати (гепаринова мазь, Солкосерил, Актівегін).

Добре зарекомендував себе диметилсульфоксид у вигляді аплікацій 50-75-відсоткового водного розчину [8]. Ураження склероатрофічним ліхеном (СЛ) статевих органів у чоловіків (включаючи і уретру) потребує реконструктивної хірургічної корекції, нерідко за життєвими показаннями – у зв'язку з постренальною гострою нирковою недостатністю, обумовленою стенозом сечовипускального каналу [91].

Лікування атрофодермії Пазіні-П'єрїні (АД)

проводять аналогічно такому при обмеженій склеродермії [26]:

- пеніцилін 30 млн. ОД на курс;
- плаквеніл;
- лідаза;
- судинні препарати;
- вітаміни *A, E*;
- аплікації розчину димексиду;
- паравертебральна біорезонансна стимуляція;
- гелій-неоновий або інфрачервоний лазер.

Бракує ефективного лікування склероатрофічного ліхену. Терапія часто ініціюється з надією домогтися зменшення виразності симптомів, попередження прогресування хвороби. Стандартне лікування включає топічні глюкокортикоїди та інгібітори кальциневрину (Такролімус та ін.). Для лікування склероатрофічного ліхену вульви з тяжким перебігом використовують імунодепресант цитотоксичної дії циклоспорин [76].

Серед процедур використання преформованих фізичних чинників, призначають на шкіру при обмеженій та системній склеродермії [10, 11, 16, 18, 20, 21 та ін.]:

- фонофорез гідрокортизону;
- електрофорез або фонофорез лідази чи лонгідази;
- електрофорез 0,5 % сульфату цинку;
- аку- та електроакупунктуру;
- гіпербаричну оксигенацію;
- киснево-озонову терапію;
- фотоферез;
- низькоінтенсивне лазерне або загальне інфрачервоне випромінювання;
- індуковані автоколивання;
- аплікації парафіну, озокериту або лікувальних грязей.

Важливе значення має усунення негативних суб'єктивних відчуттів і психоемоціональної напруги, лікування супутньої патології, оптимізація системи медичної реабілітації. Санаторно-курортне лікування (призначення купанок з мінеральною водою та лікувальних грязей) рекомендують лише при тривалій відсутності ознак значної активності захворювання.

Хоча інсоляція традиційно вважається одним з провокуючих чинників у розвитку обмеженої та системної склеродермії, проте є чимало даних про лікувальну дію ультрафіолетового випромінювання у таких хворих. *M. Kersch et al.* [82] описали успішне лікування обмеженої склеродермії методом фотохіміотерапії (ФХТ) (поєднане застосування ультрафіолетового випромінювання і фотосенсибілізаторів групи

псораленів). Автори констатували значне зменшення вогнищ обмеженої склеродермії, а також розсмоктування склерозу шкіри за даними гістологічного й ультразвукового дослідження. Надалі ефективність ФХТ як обмеженої, так і системної склеродермії була підтверджена іншими дослідниками [30, 95]. ФХТ у вигляді *PUV-A* при обмеженій склеродермії повинна починатися якомога раніше, оскільки особливо ефективно вона діє на свіжі прояви захворювання, а на рубці й атрофію майже не впливає [70]. Підкреслимо, що ФХТ здатна не лише переривати прогресування такого захворювання, але й приводити до повного регресу склеротичного процесу [19, 28, 37, 83]. Ефект екстракорпоральної ФХТ хворих на системну склеродермію відсутній [93]. Ефект *PUV-A*-терапії склероатрофічного ліхену менш значний, ніж при обмеженій склеродермії і виявляється, головним чином, зменшенням еритеми [30]. Будь-яких серйозних побічних реакцій при ФХТ пацієнтів, що страждають на обмежену склеродермію, не спостерігається [70, 83], хоча тривале багатокурсове використання подібного лікування може сприяти розвитку злоякісних пухлин шкіри.

*UV*-світлотерапія залишається однією з найбільш розповсюджених у комплексному лікуванні хворих на обмежену склеродермію [65]. Широко використовується *UV-A*- і *UV-B*-терапія [48], псорален+*UV-A* [105]. У Великобританії навіть створена наукова група по оптимізації світлових методів лікування обмеженої склеродермії, зокрема, *UV-A1* променів [98]. У країнах Латинської Америки місцева фототерапія на шкірні вогнища ураження стала основним методом патогенетичної терапії обмеженої склеродермії [42]. Фотодинамічна терапія використовується без [36] і з 5-амінолевуленовою кислотою, що у хворих на обмежену та системну склеродермію супроводжується пригніченням активності прозапальних цитокінів [90]. Деякі спеціалісти-дерматологи для лікування хворих на атрофодермію Пазіні–П'єрїні перевагу віддають ультразвуковій терапії [80].

Механізми дії ФХТ при обмеженій склеродермії до кінця не з'ясовані. Після *PUV-A*-ванн, разом з поліпшенням клінічних симптомів захворювання виявляють зменшення товщини й щільності розташування колагенових волокон та зникнення запального дермального інфільтрату [88]. Відзначається паралелізм між клінічним поліпшенням і нормалізацією текстури колагену у верхніх відділах дерми у хворих на

склероатрофічний ліхен [37]. Констатовано позитивну динаміку екскреції із сечею метаболітів сполучної тканини у процесі ФХТ хворих на обмежену склеродермію [5]. Звертає на себе увагу факт, що при пероральній ФХТ пацієнтів з системною склеродермією поліпшення з боку клінічних симптомів не спостерігається [77]. Більшість авторів пов'язують механізм дії ФХТ при обмеженій склеродермії з індукцією активності *MMP1* (інтерстиціальної колагенази), що відіграє важливу роль у деструкції колагенових білків. Згідно з результатами дослідження *G. Hermann et al.* [99], опромінення *in vitro* дермальних фібробластів людини *PUV-A* стимулює значне і тривале збільшення рівня матричної рибонуклеїнової кислоти *MMP1*. Ми вважаємо, що в процесах деструкції колагену при обмеженій склеродермії важливе значення має дисбаланс між синтезом *MMP1* і її тканинного інгібітору (*TIMP1*). При лікуванні *PUV-A*-ваннами хворих на обмежену склеродермію, разом із поліпшенням клінічного стану реєструється підвищення синтезу *MMP1* фібробластами шкіри [55].

Ефективність такої променевої терапії і використання ізольованої *UV-A* (не потребує використання фотосенсибілізаторів) при обмеженій склеродермії і склероатрофічному ліхені та їх добру переносимість підтверджують дослідження багатьох авторів [6, 13, 27, 32, 49, 56, 58, 68, 69, 97]. Фототерапію *UV-A*- та *UV-B*-променями успішно використовують у хворих з екстрагенітальним склероатрофічним ліхеном [27, 69, 79]. Середні дози *UV-B*-опромінювання при обмеженій склеродермії, у порівнянні з *UV-A*, не так ефективні через менше заглиблення їх в шкіру, але ця особливість може не стосуватися пацієнтів, які страждають на склероатрофічний ліхен і атрофодермію Пазіні–П'єрїні [22], де ураження зазнає лише епідерміс і поверхнева частина дерми.

Задля лікування обмеженої склеродермії, в основному застосовують низькі дози опромінювання [49]. Однак, згідно з даними *M. A. De Rie et al.* [51] та *H. Stege et al.* [56], високі та середні дози світла дають більш виразний клінічний ефект. Вважається, що одним з основних механізмів дії *UV-A* на склеротичні зміни шкіри є збільшення кількості *MMP1*, яка викликає деградацію колагену [58]. Розвиток і утворення *UV-B*, або вузькосмугової терапії (311 нм), є важливою віхою в клінічній фотодерматології [56], оскільки, окрім іншого, завдає менше побічних ефектів і має більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з широкосмуговою



(селективною) фототерапією при мінімальній еритемності [4], з кращим співвідношенням ризик/користь у зіставленні з UV-A-терапією [17, 64]. Внаслідок більш низьких кумулятивних доз, знижується ризик онкогенезу.

Механізм дії UV-B-випромінювання до кінця не з'ясований, хоча заслуговують на увагу протизапальний та імуносупресивний ефекти [74]. Окрім того, показано, що ця фототерапія викликає зниження концентрації колагену I типу у фібробластах шкіри людини шляхом гальмування експресії *TGFβ1* і стимуляції вивільнення *MMP1* [89]. У літературі існують поодинокі свідчення щодо впливу UV-B-фототерапії при обмеженій склеродермії на субпопуляційний вміст і активацію дермальних дендроцитів [17].

1. Узагальнюючи наявні дані літератури, можна зробити висновок, що відомі лікарські препарати у хворих на склеродермію ефективні далеко не завжди; багато з них викликають різні побічні реакції, що обумовлює пошук принципово нових терапевтичних технологій, у тому числі з використанням преформованих фізичних чинників.

2. Характерною ознакою обмеженої та системної склеродермії вважається розвиток тяжкої судинної патології, в генезі якої розглядають порушення реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин, причому проводяться спроби їх медикаментозної корекції.

3. Для лікування обмеженої та системної склеродермії використовують периферичні вазодилататори, антагоністи кальцію, статини, антиоксиданти, стимулятори синтезу NO, антагоністи ET1, простагліцилін, D-пеніциламін,

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белова Е. А. Витамины-антиоксиданты и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии склеродермии / Е. А. Белова // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2004. – № 5. – С. 24-27.
2. Болотная Л. А. Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Н. Н. Хаустова // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 79-82.
3. Бондаренко Г. М. Замісна гормональна терапія в комплексному лікуванні обмеженої склеродермії у жінок перименопаузального періоду / Г. М. Бондаренко // Дерматол. венерол. – 2004. – № 2 (24). – С. 58-61
4. Владимиров В. В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра

Практично не вивчено питання щодо участі цитокінів і *MMP1* UV-B-променів при атрофодермії Пазіні–П'єрїні та склероатрофічному ліхені. Окрім того, в літературі немає єдиної думки про оптимальну величину разових доз такої фототерапії, не визначено показання і протипоказання до її використання. Залишаються відкритими питання щодо режиму зростання доз підтримуючої терапії [57]. Треба підкреслити, що до нашого часу в Україні цей метод лікування хворих на обмежену склеродермію в цілому та атрофодермію Пазіні–П'єрїні і склероатрофічний ліхен – зокрема не розроблений. Все це обґрунтовує необхідність поглибленого вивчення ефективності, переносимості і механізмів дії UV-B-фототерапії у такої категорії пацієнтів.

## Висновки

4-амінохінолінові похідні, глюкокортикоїди, метотрексат, антицитокінові засоби (Адалімумаб, Інфліксимаб, Етарнецепт). Широке розповсюдження отримали різні варіанти ультрафіолетової світлотерапії.

4. Можна висловити гіпотезу, згідно якій визначення клініко-патогенетичної значущості імунологічних зрушень, порушень реологічних властивостей крові і ендотеліальної дисфункції судин буде сприяти підвищенню якості ранньої діагностики окремих варіантів перебігу обмеженої та системної склеродермії, виробленню прогностичних критеріїв, дозволяючи надійно контролювати хід лікувальних заходів, розробленню медичної технології патогенетичної терапії захворювання, заснованій на відбудованні імунних порушень, реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин.

(селективная фототерапия) в фототерапии хронических дерматозов / В. В. Владимиров, Е. В. Владимирова // Соврем. пробл. дерматовенерол. иммунол. врач. косметол. – 2009. – № 1. – С. 46-50.

5. Волнухин В. А. Динамика экскреции с мочой метаболитов соединительной ткани в процессе фотохимиотерапии больных ограниченной склеродермией / В. А. Волнухин, Л. Н. Фурцева, И. А. Богданова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 9. – С. 14-15.
6. Волнухин В. А. Особенности нарушений T-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии / В. А.

- Волнухин, Н. Л. Мурадян, О. Р. Катунина // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 74-80.
7. *Галлямова Ю. А.* Очаговая склеродермия / Ю. А. Галлямова // Леч. врач. – 2008. – № 5. – С. 46-52.
8. *Главинская Т. А.* Склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Т. А. Главинская // Мед. помощь. – 2004. – № 3. – С. 22-25.
9. *Гордеев А. В.* Успешное лечение лефлуномидом системной склеродермии / А. В. Гордеев, З. Ю. Мутовина, Е. К. Насанкаева // Тер. арх. – 2005. – Т. 77, № 5. – С. 57-58.
10. *Котов А. А.* Состояние антиоксидантной активности у больных ограниченной склеродермией и влияние на нее озонотерапии / А. А. Котов, О. Л. Иванов, И. В. Кошелева // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2004. – № 5. – С. 44-50.
11. *Кряжева С. С.* Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии бляшечной склеродермии / С. С. Кряжева, Т. И. Сапронова, Л. М. Булахова // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2008. – № 4. – С. 39-41.
12. *Кутасевич Я. Ф.* Удосконалення терапії хворих на обмежену склеродермію / Я. Ф. Кутасевич, В. В. Савенкова // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2010. – № 3-4. – С. 68-74.
13. *Лечение* больных ограниченной склеродермией длинноволновым ультрафиолетовым излучением УФА-1 диапазона / А. А. Кубанова, В. А. Самсонов, А. М. Вавилов [и др.] // Мед. технологии. – 2008. – № 4. – С. 34-38.
14. *Мавров И. И.* Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
15. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2000. – Т. 2. – 608 с.
16. *Общее* инфракрасное облучение в комплексной терапии ограниченной склеродермии / Д. Ш. Куртис, А. В. Молочков, Е. В. Филатова [и др.] // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2011. – № 2. – С. 25-28.
17. *Олисова О. Ю.* Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов / О. Ю. Олисова, А. В. Микрюков, Е. Г. Верховурова // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2008. – № 5. – С. 52-57.
18. *Опыт* применения лонгидазы методом фотофереза у пациентов с ограниченной склеродермией / А. С. Дворников, Л. С. Круглова, Ю. К. Скрипкин, П. Г. Богуш // Вестн. дерматол. венерол. – 2007. – № 5. – С. 57-59.
19. *Патоморфологические* и ультраструктурные изменения кожи больных ограниченной склеродермией в процессе фотохимиотерапии / В. А. Волнухин, А. М. Вавилов, З. М. Гетлинг, О. В. Выборнова // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 4. – С. 8-12.
20. *Полякова Л. В.* Гипербарическая оксигенация в лечении больных склеродермией / Л. В. Полякова, С. В. Шкробец, Е. Б. Мареева // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 63-64.
21. *Проценко Т. В.* Особенности индуцированных автоколебательных процессов в очагах поражения и на интактной коже у больных с ограниченными формами склеродермии / Т. В. Проценко, М. В. Бреславец // Дерматол. венерол. – 2002. – № 4 (18). – С. 20-23.
22. *Романенко К. В.* Вузькосмугова (311 нм) фототерапія обмеженої склеродермії / К. В. Романенко, Ю. В. Рудюк // Університетська клініка. – 2009. – Т. 5, № 1-2. – С. 28-30.
23. *Романенко И. М.* Лечение кожных и венерических болезней. В 2-х т. / И. М. Романенко, В. В. Кулага, С. Л. Афонин. – М.: Мед. информационное агентство, 2006. – Т. 1. – 904 с.
24. *Савенкова В. В.* Комплексний метод лікування хворих на обмежену склеродермію з використанням гепатопротектору та мікроелементного препарату / В. В. Савенкова // Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М. О. Торсуєва. – 2010. – № 1-2 (20). – С. 78-83.
25. *Современные* подходы к терапии пациентов с ограниченной склеродермией / А. С. Дворников, И. В. Хамаганова, Ю. К. Скрипкин, П. Г. Богуш // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. – № 3. – С. 43-45.
26. *Течение* и современное лечение ограниченной склеродермии / В. А. Молочков, Г. Ф. Романенко, Т. Е. Сухова [и др.] // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 38-42.
27. *УФА-1 терапия* больных ограниченной склеродермией / В. А. Волнухин, Н. А. Мурадян, О. В. Выборнова [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2007. – № 5. – С. 4-8.
28. *Фотохимиотерапия* склеродермии и склероподобных заболеваний кожи / В. А. Волнухин, Н. А. Мурадян, О. В. Выборнова, О. В. Боровая // Вестн. дерматол. венерол. – 2008. – № 4. – С. 39-48.
29. *Шляпак Е.А.* Лечение больных ограничен-

- ной склеродермией / Е. А. Шляпак, Н. Т. Габидова // Научно-практ. ревматол. – 2001. – № 3. – С. 137-138.
30. *Эффективность* фотохимиотерапии больных ограниченной склеродермией / В. А. Волнухин, В. А. Самсонов, В. Н. Гребенюк [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 2. – С. 9-13.
  31. *A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea)* / F. Zulian, C. Vallongo, P. Woo [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 60, No 65. – P. 94-98.
  32. *A randomized controlled study of low-dose UVA-1, medium-dose UVA-1, and narrowband UVB in the treatment of localized scleroderma* / A. Kreuter, J. Hyun, M. Stucker [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, No 3. – P. 440-447.
  33. *A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma* / J. E. Pope, N. Bellamy, J. R. Seibold [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, No 6. – P. 1351-1358.
  34. *Abou-Raya A.* Statins as immunomodulators in systemic sclerosis / A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, M. Helmii // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1110. – P. 670-680.
  35. *Angiotensin II* in the lesional skin of systemic sclerosis patients contributes to tissue fibrosis via angiotensin II type 1 receptors / Y. Kawaguchi, K. Takagi, M. Hara [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, No 1. – P. 216-226.
  36. *Babilas P.* The use of photodynamic therapy in dermatology / P. Babilas, R. M. Szeimies // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2010. – Vol. 145, No 5. – P. 613-630.
  37. *Balneophototherapie* mit 8-methoxypsoralen bei lichen sclerosus et atrophicus / G. Kobyletzki, M. Freitag, K. Hoffmann [und and.] // Hautarzt. – 2007. – Bd. 48, H. 7. – S. 488-491.
  38. *Barnett A. J.* Studies of scleroderma at the Alfred Hospital, Melbourne / A. J. Barnett // Intern. Med. J. – 2006. – Vol. 36, No 8. – P. 513-518.
  39. *Beyer C.* Innovative antifibrotic therapies in systemic sclerosis / C. Beyer, O. Distler, J. H. Distler // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 24, No 3. – P. 274-280.
  40. *Biopsy proven morphea treated with tacalcitol ointment: case report* / A. Ascari-Raccagni, A. Dondas, A. Dubini [et al.] // Acta Dermatovenereol. Croat. – 2010. – Vol. 18, No 4. – P. 248-251.
  41. *Blockade* of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma / S. Kitaba, H. Murota, M. Terao [et al.] // Am. J. Pathol. – 2012. – Vol. 180, No 1. – P. 165-176.
  42. *Buense R.* Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy / R. Buense, I. A. Duarte, M. Bouer // An. Bras. Dermatol. – 2012. – Vol. 87, No 1. – P. 63-69.
  43. *Carter J. D.* Hydroxychloroquine as a treatment for atrophoderma of Pasini and Pierini / J. D. Carter, J. Valeriano, F. B. Vasey // Int. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 45, No 10. – P. 1255-1256.
  44. *Cerinic Matucci M.* Therapeutic challenges for systemic sclerosis: facts and future targets / M. Cerinic Matucci, A. Del Rosso, P. Federico // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1110. – P. 448-454.
  45. *Choksi A. N.* Linear morphea-induced atrophy treated with hyaluronic acid filler injections / A. N. Choksi, J. S. Orringer // Dermatol. Surg. – 2011. – Vol. 37, No 6. – P. 880-883.
  46. *Denton C. P.* Therapeutic targets in systemic sclerosis / C. P. Denton // Arthr. Res. Ther. – 2007. – Vol. 9, suppl. 2. – S. 6.
  47. *Derk C. T.* Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? / C. T. Derk, S. A. Jimenez // Autoimmun. Rev. – 2006. – Vol. 5, No 1. – P. 25-32.
  48. *Effectiveness* of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma / O. Su, N. Onsun, H. K. Onay [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 50, No 8. – P. 1006-1013.
  49. *Effects* of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea / C. Gruss, G. Kobyletzki, S. C. Behrens-Williams [et al.] // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2001. – Vol. 17. – P. 149-155.
  50. *Endothelin* is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor  $\beta$  in human lung fibroblasts / X. Shi-wen, L. Kennedy, E. A. Renzoni [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, No 12. – P. 4189-4194.
  51. *Evaluation* of medium-Dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast fourier transform method / M. A. de Rie, D. N. H. Enomoto, H. J. C. de Vries, J. D. Bos // Dermatology. – 2008. – Vol. 207. – P. 298-301.
  52. *Falanga V.* D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma / V. Falanga, T. A. Medsger // Arch. Dermatol. – 2009. – Vol. 126. – P. 609-612.
  53. *Furukawa S.* Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study / S. Furukawa, S. Yasu-



- da, O. Amengual // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, No 8. – P. 1118-1120.
54. *Giannattasio C.* Effects of prostaglandin E1-alpha cyclodextrin (corrected) treatment on endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis / C. Giannattasio, M. Pozzi, M. Gardinali // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, No 4. – P. 793-797.
55. *Gruss C.* Bath PUVA photochemotherapy / C. Gruss // JEADV. – 1998. – Vol. 11, suppl. 2. – P. 284.
56. *High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma* / H. Stege, M. Berneburg, S. Humke [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 36, No 6. – P. 938-944.
57. *In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: Is it time to quit 20 % increments?* / G. Boztepe, H. Akinci, S. Sahin [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55, No 2. – P. 269-271.
58. *Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts* / C. Gruss, J. A. Reed, P. Altmeyer [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 350. – P. 1295-1296.
59. *Interferon-a does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial* / C. M. Black, A. J. Silman, A. I. Herrick [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, No 2. – P. 299-305.
60. *Interferon-gamma in treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial* / A. Grassegger, G. Schuler, G. Hesenberger [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 139. – P. 639-648
61. *Jeon H.* Letter: Methotrexate for localized morphea with severe pain: a case report / H. Jeon, C. Kim // Dermatol. Online J. – 2011. – Vol. 17, No 12. – P. 12-13.
62. *Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children* / F. Zulian, B. H. Athreya, R. Laxer [et al.] // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45. – P. 614-620.
63. *Kleinert S.* Systemic sclerosis / S. Kleinert, H. P. Tony, C. Kneitz // Internist. – 2006. – Vol. 47, No 10. – P. 1051-1061.
64. *Kreuter A.* Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy / A. Kreuter, S. Laube, S. A. George // J. Dermatol. Treat. – 2001. – Vol. 12. – P. 101-105.
65. *Kreuter A.* Localized scleroderma / A. Kreuter // Dermatol. Ther. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 135-147.
66. *Kuwana M.* Potential benefit of statins for vascular disease in systemic sclerosis / M. Kuwana // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 18, No 6. – P. 594-600.
67. *Leask A.* Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma / A. Leask // Front Biosci (Elite Ed.). – 2009. – Vol. 1. – P. 15-22.
68. *Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study* / A. Kreuter, T. Gambichler, A. Avermaete [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 251-255.
69. *Low-dose UVA-I phototherapy for treatment of localized scleroderma* / M. Kerscher, M. Volkenandt, C. Gruss [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 38. – P. 21-26.
70. *Morison W. L.* Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea / W. L. Morison // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37, No 4. – P. 657-659.
71. *Morphea associated with the use of adalimumab* / J. Ramirez, M. V. Hernandez, J. Galve [et al.] // Mod. Rheumatol. – 2012. – Vol. 22, No 4. – P. 602-604.
72. *Mouthon L.* Therapeutic management of systemic sclerosis / L. Mouthon, S. Poiraudou, L. Guillevin // Presse Med. – 2006. – Vol. 35, No 12, Pt. 2. – P. 1975-1982.
73. *Mycophenolate mofetil and daclizumab targeting T lymphocytes in bleomycin-induced experimental scleroderma* / M. Ozgen, S. S. Koca, A. F. Dagli [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2012. – Vol. 37, No 1. – P. 48-54.
74. *Narrowband-UVB decreases the production of proinflammatory cytokines by stimulated T cells* / H. Sigmundsdottir, A. Johnston, E. Gudjonsson, H. Valdimarsson // Arch. Dermatol. Res. – 2005. – Vol. 297. – P. 39-42.
75. *Nifedipine effect on red cell rheological properties in patients with systemic scleroderma* / M. I. Spengler, M. B. Leroux, M. J. Svetaz [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2007. – Vol. 36, No 2. – P. 105-110.
76. *Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus* / E. B. Baskan, H. Turan, S. Tunalı [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P. 276-278.
77. *Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma* / A. Hofer, H. P. Soyer, W. Salmhofer [et al.] // Arch. Dermatol. – 2009. – Vol. 135, No 5. – P. 603-604.
78. *Pierchalla A.* Linear localized scleroderma:



- successful treatment with prednisolone pulse therapy and methotrexate / A. Pierchalla, K. W. Schulte, B. Homey // *Hautarzt*. – 2010. – Bd. 61, H. 10. – S. 834-836.
79. *Progressive* extragenital lichen sclerosus successfully treated with narrowband UV-B phototherapy / R. L. Colbert, M. P. Chiang, C. S. Carlin, M. Fleming // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 19-20.
80. *Progressive* idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini: the evaluation of cutaneous atrophy by 13-MHz B-mode ultrasound scanning method / I. Abe, T. Ochiai, A. Kawamura [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 31, No 3. – P. 462-464.
81. *Pulsed* high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma / A. Kreuter, T. Gambichler, F. Breuckmann [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141. – P. 847-852.
82. *PUVA* bath photochemotherapy for localized scleroderma: evaluation of 17 consecutive patients / M. Kerscher, M. Meurer, C. Sander [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1996. – Vol. 132, No 11. – P. 1280-1282.
83. *PUVA* therapy in localized scleroderma / M. García-Bustínduy, A. Noda, R. Sánchez [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 1998. – Vol. 10, No 3. – P. 283-284.
84. *Riccardi M. T.* Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) / M. T. Riccardi, A. Chial, F. Lannone // *Reumatismo*. – 2009. – Vol. 59, No 2. – P. 135-139.
85. *Rosenkranz S.* Long-term effects of sildenafil in a patient with scleroderma-associated pulmonary hypertension and Raynaud's syndrome / S. Rosenkranz, E. Caglayan, F. Diet // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2006. – Bd. 129, H. 33. – S. 1736-1740.
86. *Salsano F.* Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynauds phenomenon / F. Salsano, C. Letizia, M. Proietti // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, No 4. – P. 761-770.
87. *Sfikakis P. P.* Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis / P. P. Sfikakis, C. Papamichael, K. S. Stamatelopoulos // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 56, No 6. – P. 1985-1993.
88. *Successful* treatment of scleroderma with PUVA therapy / T. Kanekura, S. Fukumaru, S. Matsushita [et al.] // *J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 23, No 7. – P. 455-459.
89. *The effect* of narrowband ultraviolet B on the expression of matrix metalloproteinase-1, transforming growth factor-beta 1 and type I collagen in human skin fibroblasts / C. P. Choi, Y. I. Kim, J. W. Lee, M. H. Lee // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 32. – P. 180-185.
90. *The expressions* of TGF- $\beta$ (1) and IL-10 in cultured fibroblasts after ALA-IPL photodynamic treatment / J. Y. Byun, G. Y. Lee, H. Y. Choi [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2011. – Vol. 23, No 1. – P. 19-22.
91. *The surgical* management of lichen sclerosus of the glans penis: our experience and review of the literature / G. Garaffa, M. Shabbir, N. Christopher [et al.] // *J. Sex Med.* – 2011. – Vol. 8, No 4. – P. 1246-1253.
92. *Torok K. S.* Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study / K. S. Torok, T. Arkachaisri // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, No 2. – P. 286-294.
93. *Treatment* of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis) / D. N. H. Enomoto, J. R. Mekkes, P. M. M. Bossuyt [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 41. – P. 915-922.
94. *Treatment* of pediatric localized scleroderma with methotrexate / P. G. Fitch, P. Retting, T. H. Finkel [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 609-614.
95. *Treatment* of plaque-type localized scleroderma with retinoic acid and ultraviolet A plus the photosensitizer psoralen: a case series / M. Özdemir, B. Engin, H. Toy, I. Mevliit // *JEADV*. – 2008. – Vol. 22. – P. 519-520.
96. *Tumor* necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis / S. Bosello, M. D. Santis, B. Toluoso [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143, No 12. – P. 918-920.
97. *Ultraviolet A1*-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma / A. Kreuter, J. Hyun, M. Skrygan [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 600-608.
98. *Ultraviolet A1* phototherapy: a British photodermatology group workshop report / A. C. Kerr, J. Ferguson, S. K. Attili [et al.] // *Clin.*

- Exp. Dermatol. – 2012. – Vol. 37, No 3. – P. 219-226.
99. *UVA irradiation stimulates the synthesis of various matrix-metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts / G. Herrmann, M. Wlaschek, T. S. Lange [et al.] // Exp. Dermatol. – 1999. – Vol. 2. – P. 92-97.*
100. *Uzel Y. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma / Y. Uzel, B. M. Feldman, B. R. Krafchik // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 136. – P. 91-95.*
101. *Weibel L. Localized scleroderma (morphea) in childhood / L. Weibel // Hautarzt. – 2012. – Bd. 63, H. 2. – S. 89-96.*
102. *Weibel L. Evaluation of methotrexate and corticosteroids treatment of localized scleroderma (morphoea) in children / L. Weibel, M. C. Sampao, M. T. Visentin // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155. – P. 1013-1020.*
103. *Zulian F. New developments in localized scleroderma / F. Zulian // Curr. Opin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 20. – P. 601-607.*
104. *Zulian F. Childhood systemic sclerosis / F. Zulian, G. Martini // Curr. Opin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 19, No 6. – P. 592-597.*
105. *Zwischenberger B. A. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm / B. A. Zwischenberger, H. T. Jacobe // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 65, No 5. – P. 925-941.*

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Горбунцов В. В., Романенко К. В., Романенко В. Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Данные литературы свидетельствуют, что традиционные лекарственные препараты у больных склеродермией эффективны далеко не всегда; многие из них вызывают различные побочные реакции, что обуславливает поиск принципиально новых терапевтических технологий, в том числе – с использованием преформированных физических факторов.

**Ключевые слова:** склеродермия, лечение, патогенетическая терапия, обзор литературы.

### MODERN ASPECTS OF PATHOGENIC THERAPY OF PATIENTS WITH SCLERODERMA. A LITERATURE REVIEW

Gorbuntsov V. V., Romanenko K. V., Romanenko V. M.

“Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine” SE

The literature data testify that the conventional medicinal preparations are not always effective for patients with scleroderma; many of these preparations cause various side reactions that stipulate for searching principally new therapeutic technologies including the use of the preformed physical factors.

**Keywords:** scleroderma, treatment, pathogenetic therapy, a literature review.

**Горбунцов Вячеслав Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

**Романенко Кирилл Всеволодович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии.

**Романенко Всеволод Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии.

[doctorkvr@mail.ru](mailto:doctorkvr@mail.ru)