

Тактика ведения больного ограниченной склеродермией

Л.С. Круглова, Л.В. Бебякина

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы

Представлены современные данные об этиологии, механизмах развития ограниченной склеродермии. Подробно освещены методы терапии в зависимости от клинической формы и стадии патологического процесса ограниченной склеродермии.

Ключевые слова: *ограниченная склеродермия, этиология, патогенез, лечение*

TREATMENT STRATEGY USED IN A PATIENT WITH LOCALIZED SCLERODERMA

L.S.Kruglova, L.B. Bebjakina

Modern data on the etiology and mechanisms of localized scleroderma development are presented. The therapeutic methods used in different clinical forms and stages of the pathological process — localized scleroderma — are described in detail.

Key words: *localized scleroderma, etiology, pathogenesis, therapy*

Ограниченная склеродермия (ОС) относится к хроническим аутоиммунным дерматозам и характеризуется локализованными воспалительными фиброзно-атрофическими очагами на коже, реже на слизистых оболочках, при этом в отличие от системной склеродермии патологический процесс не затрагивает внутренние органы [1]. Вопрос трансформации ОС в системную склеродермию по-прежнему дискутируется, хотя ряд исследователей считают эти процессы самостоятельными [2]. На сегодняшний день этиология ОС до конца не изучена, несмотря на многочисленные исследования, в которых отражены такие аспекты, как полигенный характер наследования и мультифакториальность в реализации процесса (различные экзо- и эндогенные триггерные факторы: инфекционные, эндокринные, физические и химические) [3, 4]. ОС чаще диагностируют у лиц женского пола, так, например, у девочек заболевание встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Среди взрослых пациентов также преобладают женщины в возрасте 40—55 лет — около 75% всех случаев склеродермии [5, 6]. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, имеются данные о развитии ОС даже у новорожденных. Как правило, первые симптомы ОС появляются без каких-либо субъективных ощущений и нарушения общего состояния, при этом характерно наличие единичных очагов. В дальнейшем у детей этот дерматоз часто имеет склонность к распространению, по-видимому, за счет более выраженных сосудистых реакций и роста самого ребенка [7].

Прогноз при ОС, как правило, благоприятный: у 70% пациентов отмечается регресс высыпаний в течение 5—7 лет [3]. В то же время у детей линейная склеродермия может протекать хронически с сохранением активности процесса на протяжении 10—25 лет.

В патогенезе ОС основная роль принадлежит различной степени выраженности иммунологическим, сосудистым и обменным нарушениям, следствием которых является нарушение метаболизма в соединительной ткани (см. **рисунок**). Клинические исследования последних лет позволили с достаточной степенью достоверности установить аутоиммунный механизм развития патологического процесса при

склеродермии, в основе которого лежат иммуноопосредованные воспалительные реакции на различные антигены, при этом активированные Т-лимфоциты вырабатывают лимфокины, стимулирующие фибробласты. Хотя провоцирующие антигены доподлинно неизвестны, по мнению ряда авторов [8, 9], именно повышенное содержание коллагеновых белков является источником антигенной стимуляции, которая при генетической предрасположенности вызывает аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса.

Для ОС характерны нарушения иммунологической реактивности как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета. Важная роль в патогенезе ОС отводится дисбалансу в Т-клеточном звене иммунитета с преимущественной активацией хелперной субпопуляции, угнетением супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности естественных киллерных клеток [9—11]. В отношении гуморального иммунитета в ряде случаев наблюдается повышение уровня сывороточных глобулинов классов IgG, IgM, IgA на фоне нормального или повышенного содержания В-лимфоцитов. При этом наиболее часто обнаруживают антинуклеарные и антигистоновые антитела, антитела к циркулирующему рецептору Fc γ , митохондриальной оксиациддегидрогеназе [12, 13].

Особое патогенетическое значение при склеродермии имеют сосудистые нарушения с преимущественным поражением стенок мелких артерий, артериол, капилляров и характерным воспалением сосудистой стенки, обусловленным пролиферацией и деструкцией эндотелия, гиперплазией интимы, склерозом [3, 4]. Все эти изменения провоцируются вырабатываемыми перидцитами и гладкомышечными клетками, васкулярными медиаторами (эндотелины, оксид азота, цитокины, хемокины и факторы роста) на фоне специфического эндovasкулярного фенотипа сосудов и реализуются в сложном взаимодействии эндотелиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов [14, 15]. Характерное для ОС повреждение сосудов обусловлено увеличением накопления экстрацеллюлярных белков мат-

Сведения об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна — доктор мед. наук (kruglovals@mail.ru); Бебякина Лилия Витальевна — врач-дерматовенеролог (dr.gilmanova@gmail.com).



Основные механизмы развития ограниченной склеродермии.

рикса с избыточным отложением коллагена, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов в стенках сосудов и формированием периваскулярной инфильтрации.

Нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена (I, III, IV и VII типов) и других составляющих экстрацеллюлярного матрикса фибробластами, которые откладываются в коже и подлежащих тканях [2—4]. На активацию фибробластов влияют цитокины и различные факторы роста (трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы, факторы роста соединительной ткани), интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6. Действие этих медиаторов приводит к формированию специфического фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена [4]. Вместе с тем при склеродермии отмечается и нарушение процессов деградации коллагена за счет недостаточного синтеза и сниженной активности интерстициальной

дермия каплевидная, болезнь белых пятен, лишай белый Цумбуша). Высыпания при склероатрофическом лихене представлены мелкими рассеянными или сгруппированными белесоватыми пятнами, иногда с ливидным оттенком. Более характерна генитальная локализация процесса. Встречаются распространенные формы склероатрофического лихена и атипичные варианты; буллезная и телеангиэктатическая формы [17, 18]. Часто наблюдается сочетание бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена, что говорит о патогенетическом единстве этих форм. Атрофодермия Пазини—Пьерини часто рассматривается как поверхностная "абортивная" форма ОС и характеризуется немногочисленными коричнево-фиолетовыми пятнами, которые располагаются преимущественно на спине и имеют, как правило, большие размеры (более 10 см) и неправильные очертания. Характерный признак этой формы ОС — длительное отсутствие уплотнения в очагах. Может протекать одновременно с бляшечной склеродермией [18, 19].

Наблюдение больных ОС подразумевает определенную этапность, при первичной диагностике и у детей рекомендуется стационарное лечение (табл. 1).

Основная цель терапии склеродермии — замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем регресса клинической картины, поэтому лечение должно быть своевременным, многокомпонентным и патогенетически обоснованным. При этом важен этапно-курсовый принцип ведения данной категории пациентов (табл. 2—4).

Так, при активном процессе терапевтические мероприятия

Таблица 1

Обследование больных ограниченной склеродермией

Первичная постановка диагноза:

общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови; иммунный статус
анализ крови на антитела к аутоиммунным заболеваниям
биопсия кожи с последующим патоморфологическим исследованием
консультация терапевта, отоларинголога, эндокринолога, гинеколога, офтальмолога
для исключения системности процесса — консультация ревматолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, кардиолога

Диспансеризация 1 раз в год:

общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови; ЭКГ; иммунный статус
анализ крови на антитела к аутоиммунным заболеваниям
по показаниям — консультации смежных специалистов

Таблица 2

Лечение ограниченной склеродермии — комплексное и этапное (активный процесс)

Вид терапии	Рекомендуемая схема
Системная терапия:	
антибиотики пенициллинового ряда	На курс 15 000 000—20 000 000 ЕД, 3—5 повторных курсов с интервалом 1,5—4 мес. Эффективным является назначение пенициллина в дозе 125—500 мг ежедневно или через день в течение 6—12 мес
кортикостероидные препараты (при быстропрогрессирующем процессе)	В дозе, эквивалентной 20—40 мг/сут преднизолона на протяжении 10—12 нед
препараты гиалуронидазы	Курс до 20 инъекций, повторный курс через 6 мес
препараты, улучшающие метаболизм в тканях, биостимуляторы	Актовегин внутримышечно на курс 10 инъекций Экстракт алоэ подкожно на курс 30-50 инъекций Мадекассол по 10 мг 3 раза в день в течение 3—6 мес АТФ 1% 2 мл внутримышечно через день на курс 30—40 инъекций
сосудистые препараты	Ксантинола никотинат 15% 2 мл внутримышечно 2—3 нед Пентоксифиллин 0,2 г 3 раза в день курс от 2—3 нед до нескольких месяцев Милдронат 5 мл внутривенно через день 10 инъекций
антагонисты ионов кальция	Нифедипин, верапамил
Наружная терапия	Топические стероиды сильной и умеренной потенции 1 раз в день 4 нед, затем через день 4 нед, 2 раза в нед до 6 мес Внутриочаговое введение кортикостероидов до 6 инъекций на курс Актовегин, препараты, содержащие витамины А, Е, метилурацил, гепарин Ронидаза аппликации в течение 2—3 нед Такролимус 0,1% (пимекролимус 1%) 1 раз в день длительно до 6 мес
Физиотерапия	Лекарственный форез с препаратами гиалуронидазы, УВЧ (нетепловые дозы), УФ длинно-длинноволновая (УФА 1370 нм)

включают противовоспалительные, антифиброзные, вазоактивные, иммуномодулирующие препараты [20]. При стабилизации процесса и в целях активной профилактики в основном назначают препараты, улучшающие микроциркуляцию и трофические процессы в коже, показаны курсы ферментных средств. Достаточно эффективно применение физиотерапевтических методик: ПУВА-терапии, УФА1-терапии и других методов фототерапии, ультразвука, магнитотерапии, лекарственного фореза [21, 22]. Закрепляет и усиливает лечебный эффект, а также оказывает реабилитационное воздействие санаторно-курортное лечение с использованием естественных и преформированных физических факторов.

В острую стадию рекомендуется назначение антибиотиков пенициллинового ряда (рекомендуемая суммарная доза пенициллина 15 000 000—20 000 000 ЕД), всего проводят 3—5 повторных курсов с интервалом 1,5—4 мес. При непереносимости применяют фузидовую кислоту, оксациллин, ампициллин, амоксициллин. Эффективным является длительное, в течение 6—12 мес, назначение пенициллина в дозе 125—500 мг ежедневно или через день [11]. При быстропрогрессирующем процессе возможно назначение кортикостероидных препаратов на протяжении до 10—12 нед в дозе, эквивалентной 20—40 мг/сут преднизолона, либо обкалывание очагов, в том числе дюранными кортикостероидами [6].

Таблица 3

Лечение ограниченной склеродермии — комплексное и этапное (стадия стабилизации процесса)

Вид терапии	Рекомендуемая схема
Системная терапия:	
препараты гиалуронидазы	Курс до 20 инъекций, повторный курс через 6 мес
препараты, улучшающие метаболизм в тканях, биостимуляторы	Актовегин внутримышечно на курс 10 инъекций Экстракт алоэ подкожно — на курс 30—50 инъекций Мадекассол по 10 мг 3 раза в день в течение 3—6 мес АТФ 1% 2 мл внутримышечно через день на курс 30—40 инъекций
сосудистые препараты	Ксантинола никотинат 15% 2 мл в/м 2—3 нед Пентоксифиллин 0,2 г 3 раза в день курс от 2—3 нед до нескольких месяцев Милдронат 5 мл внутривенно через день 10 инъекций
антагонисты ионов кальция	Нифедипин, верапамил
Наружная терапия	Такролимус, актовегин, фитостимулин, троксевазин, метилурацил, радевит, ДМСО
Физиотерапия	Лекарственный форез, ультразвуковая терапия, КВЧ, УВЧ, СМТ, УФА1, ПУВА-терапия
Санаторно-курортное лечение	Псаммотерапия, пелоидотерапия, аэротерапия

Таблица 4

Лечение пациентов со склероатрофическим лихеном

Вид терапии	Рекомендуемая схема
Наружное лечение	Топические стероиды сильной и умеренной потенции 1 раз в день 4 нед, затем через день 4 нед, 2 раза в неделю до 6 мес Внутриочаговое введение кортикостероидов до 6 инъекций на курс Такролимус 0,1% (пимекролимус 1%) 1 раз в день длительно до 6 мес Препараты, содержащие эстрогенные и гистогенные гормоны (прогестерон, тестостерон) По показаниям: ретиноиды, актовегин, препараты, содержащие витамины А, Е, метилурацил
Системная терапия (тяжелое течение склероатрофического лихена)	Ацитретин 20—30 мг/сут 16 нед Такролимус в возрастной дозировке 4—6 нед.
Препараты, улучшающие метаболизм в тканях, биостимуляторы	Актовегин внутримышечно на курс 10 инъекций Экстракт алоэ подкожно на курс 30—50 инъекций Мадекассол по 10 мг 3 раза в день в течение 3—6 мес АТФ 1% 2 мл внутримышечно через день на курс 30—40 инъекций
Сосудистые препараты	Ксантинола никотинат 15% 2 мл внутримышечно 2—3 нед Пентоксифиллин 0,2 г 3 раза в день курс от 2—3 нед до нескольких месяцев Милдронат 5 мл внутривенно через день 10 инъекций
Препараты гиалуронидазы	Курс до 20 инъекций, повторный курс через 6 мес
Хирургическое лечение	Циркумцизия, хирургическая реконструкция рубцующихся очагов
Физиотерапия	Лекарственный форез, криотерапия, инфракрасное низкоинтенсивное лазерное излучение

Один из важных моментов терапии ОС — воздействие на фиброзный процесс в соединительной ткани. Наиболее универсальным и мощным средством, воздействующим на это звено патогенеза, является фермент гиалуронидаза. При этом более патогенетически обосновано назначение конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером бромидом (лонгидаза), что прежде всего обусловлено универсальным механизмом действия, реализуемым именно в патологических очагах: противомышечным, противовоспалительным, антиоксидантным, детоксицирующим, а также пролонгированным действием, что позволяет назначать комбинированный препарат 2 раза в неделю.

С учетом несомненной роли микроциркуляторных нарушений в развитии патологического процесса при ОС в стандарты терапии склеродермии включены сосудистые препараты (вазодилаторы, ангиопротекторы) [23]. Ангиопротекторы, улучшая периферическое кровообращение и трофические процессы в очагах поражения, способствуют разрешению склеротических изменений кожи. Вазодилаторы, оказывающие сосудорасширяющее действие, помимо этого, снижают агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови. Из сосудистых препаратов используют пентоксифиллин, ксантинола никотинат, никошпан, милдронат, нифедипин. Курс обычно составляет 1 мес.

Имеются данные об эффективности антагонистов кальция, в частности нифедипина (коринфар, стугерон, фенигидин, кальцигарт ретард), которые обладают специфической способностью тормозить проникновение ионов кальция в миофибриллы и как следствие снижать активность миофибриллярной АТФазы. Таким образом, они вызывают расслабление мышечных волокон и уменьшают сопротивление в коронарных и периферических сосудах. К "естественным физиологическим блокаторам кальция" также относятся средства, содержащие магний (магне В6) [5]. Показаны курсы препаратов, улучшающих метаболизм в тканях, таких как актовегин, мадекассол, витамины [10, 24]. Благоприятное действие оказывают биостимуляторы (алоэ, стекловидное тело, экстракт плаценты, спленин), также улучшающие трофические процессы. С целью иммунокоррекции возможно назначение иммуномодуля-

торов (тактивин, тимоптин) и пирогенных препаратов (пирогенал) [4].

Из наружных средств используют кортикостероиды, такролимус, пимекролимус, препараты, улучшающие микроциркуляцию и трофику тканей. Для повышения эффективности топической терапии можно применять окклюзионный метод или предварительное нанесение на очаги 33—50% раствора ДМСО.

Таким образом, на сегодняшний день тактика ведения пациентов с ограниченной склеродермией подразумевает мероприятия, включающие лечение при первичной постановке диагноза, объем которого зависит от клинической формы ОС, распространенности и стадии патологического процесса, и дальнейшее динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., ред. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. т.2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 234—77.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 5—15.
3. Баткаев Э.А., Галямова Ю.А. Склеродермия: Учебное пособие. М.: Российская медицинская академия последипломного образования; 2002.
4. Бутов Ю.С., Тогузев Р.Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 15—9.
5. Furst A. Scleroderma: a fascinating, troubling disease. Adv. Pract. Nursing J. 2004; 4: 8—12.
6. Болотная Л. А., Шахова Ф. Б., Сербина И. М. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 2: 31—4.
7. Weibel L., Laguda B., Atherton D., Harper J.I. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. Arch. Dermatol. 2011; 147(9): 1115—6.
8. Владимирцев В.А., Авдеева Ж.И., Гусева Н.Г., Рассохина И.И., Анальева Л.П. Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген 1-го типа у больных системной склеродермией. Вопросы ревматологии. 1982; 1: 33—8.

9. Сучкова Т.Н. Нарушение Т-клеточного иммунитета у больных очаговой склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 1986; 11: 12—6.
10. Korn J.H. Immunologica aspects of scleroderma. Curr. Opin. Rheumatol. 1991; 45(3): 947—52.
11. Хамаганова И.В. Клинико-диагностическое значение показателей обмена соединительной ткани, липидов и иммунного дисбаланса у больных склеродермией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
12. Юцковский А.Д., Дубняк Н.С., Федорова Е.Б. Дифференциально-диагностические и иммунологические аспекты бляшечной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 49—51.
13. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 26—9.
14. Fleming J.N., Nash R.A., Mahoney W.M.Jr., Schwartz S.M. Is scleroderma a vasculopathy? Curr. Rheumatol. Rep. 2009; 11(2): 103—10.
15. Yamamoto T. Scleroderma — pathophysiology. Eur. J. Dermatol. 2009; 19(1): 14—24.
16. Fleming K.F., Wu J.J., Dyson S.W., Tsuchiya A.M. Unilateral multisegmental morphea. Cutis. 2011; 88(1): 41—2.
17. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989.
18. Иванов О.Л., ред. Кожные и венерические болезни: Справочник. М.: Медицина; 1997.
19. Пальцев М.А., Потеев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
20. Charles C., Clements P., Furst D. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. Lancet. 2006; 367(9523):1683—91.
21. Волнухин В.А. К вопросу о лекарственной терапии ограниченной склеродермии. В кн.: Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии Российской детской клинической больницы. М.; 2002: 24—6.
22. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 5: 57—9.
23. Oh C.K., Lee J., Jang B.S., Kang Y.S., Bae Y.C., Kwon K.S., Jang H.S. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection. Dermatol. Surg. 2003; 29(10): 1073—5.
24. Obermoser G., Pfaußler B.E., Binder D.M., Sepp N.T. Scleroderma en coup de saber with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49(3): 543—6.

Поступила 06.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-002.73-078.33

Серологический мониторинг больных лепрой как критерий излеченности и контроля за эпидемиологической ситуацией

О.В. Дегтярев, В.В. Дуйко, М.Н. Дячина, З.Я. Ибадулаев

ФГБУ НИИ по изучению лепры (дир. В.В. Дуйко) Минздрава России, Астрахань

*Обсуждены результаты серологических исследований, проведенных за 20-летний период в НИИ по изучению лепры Минздрава России, с использованием иммуноферментных тест-систем и в реакции встречного электрофореза, позволяющие выявить в сыворотках крови больных лепрой антитела к различным антигенным детерминантам *Mycobacterium leprae*. Показана возможность использования серологических методов исследования в определении критериев оценки эффективности проводимой противолепрозной терапии и степени излеченности больных лепрой.*

Ключевые слова: лепра, серологические методы исследования, антитела, антигены, диагностика

SEROLOGICAL MONITORING OF PATIENTS WITH LEPRA AS CRITERION OF CURE AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION CONTROL

O.V.Degtyarev, V.V.Duiko, M.N.Dyachina, Z.Ya.Ibadulaev

*The authors discuss the results of serological studies carried out at Institute of Lepra over 20 years by enzyme immunoassay systems and by counter-current electrophoresis, detecting antibodies to *M. leprae* antigenic determinants in the sera of leprous patients. The possibility of using serological methods in evaluation of criteria of antileprous therapy efficiency and cure of patients with lepra is demonstrated.*

Key words: lepra, serological methods, antibodies, antigens, diagnosis

Задачами противолепрозных служб как высоко-, так и низкоэндемичных регионов мира по лепре остаются своевременное выявление случаев заболевания и адекватная

химиотерапия. В связи с этим большое значение приобрели серологические методы контроля лепры. Эпидемиологическая ситуация по лепре в России характеризуется сни-

Сведения об авторах:

Дегтярев О.В. — доктор мед. наук., ведущий научный сотрудник (niil@astmail.astranet.ru); Дуйко В.В. — кандидат мед. наук; Дячина М.Н. — кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник; Ибадулаев З.Я. — аспирант.