

Терапия больных локализованной склеродермией препаратом гиалуронидазы

А.С. Дворников

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель. Оценить эффективность лечения пациентов с локализованной склеродермией препаратом Лонгидаза.

Материал и методы. Исследуемую выборку составили 300 пациентов с локализованной склеродермией (158 с бляшечной формой и 142 со склероатрофическим лихеном), получавшие лечение препаратом Лонгидаза в период с 2002 по 2010 год.

Результаты. Комплексная терапия больных локализованной склеродермией с использованием препарата Лонгидаза оказалась эффективной у 71,3% пациентов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения отечественного ферментативного препарата Лонгидаза в терапевтический комплекс у больных с этой патологией.

Ключевые слова: **склеродермия, локализованная склеродермия, склероатрофический лихен, лечение.**

Контактная информация: asdvornikov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (3): 96—100.

Treatment of localized scleroderma with hyaluronidase

A.S. Dvornikov

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU)
Ostrovityanova str. 1, 117997, Moscow, Russia

Goal. To evaluate the efficacy of treatment of patients suffering from localized scleroderma with Longidaza.

Materials and methods. The study sample included 300 patients with localized scleroderma (158 with the plaque form and 142 with white spot disease) treated with Longidaza in 2002—2010.

Results. Complex therapy of patients suffering from localized scleroderma with Longidaza proved to be efficient in 71.3% of the patients.

Conclusion. These results confirm that inclusion of the Russian enzymatic drug Longidaza into the complex treatment of patients suffering from the aforesaid pathology seems to be expedient.

Key words: **scleroderma, localized scleroderma, white spot disease, treatment.**

Corresponding author: asdvornikov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 3: 96—100.

■ Во всем мире, в том числе в России, в последние годы отмечается увеличение распространенности диффузных болезней соединительной ткани. Эти заболевания приводят не только к инвалидизации, физической, психической и социальной дезадаптации, но и к уменьшению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Диффузные болезни соединительной ткани относятся к мультифакторным заболеваниям, в патогенез которых существенный вклад вносят иммуногенетические факторы, определяющие склонность к возникновению аутоиммунных и иммунокомплексных процессов [3—6].

Термин «склеродермия» образован из греческих слов «skleros» (твердый или отвердение) и «derma» (кожа). В 1752 г. С. Surzio представил первое подробное описание пациента с «твердой» кожей. В 1836 г. G. Fantonetti впервые использовал термин «склеродермия». Позже P. Klemperer, A. Pollack и G. Vaehr сформулировали концепцию коллагеновых болезней (1942). В 1945 г. Robert H. Goetz подробно описал понятие склеродермии как системного заболевания и затем ввел термин «прогрессивный системный склероз», чтобы подчеркнуть системную и часто прогрессирующую природу болезни [7]. По мнению Н.Г. Гусевой (2002), «склеродермия — яркая нозологическая форма и уникальная природная модель локального и генерализованного фиброза, относящаяся к так называемым «эволютивным коллагенозам» [8].

За последние годы клиническая картина локализованной склеродермии (ЛС) значительно изменилась. Все чаще в литературе появляются сообщения о различных атипичных формах склеродермии, а также о неясных клинических ситуациях [9]. Особый интерес представляет склеродермия, ассоциированная с онкологическими заболеваниями (опухоль-ассоциированная форма). Эту клиническую разновидность характеризует комплекс различных иммунологических, эндокринных и генетических нарушений [10].

Пациенты с ЛС должны получать комплексное, патогенетически обоснованное лечение с учетом клинической формы, стадии, лабораторных показателей, индивидуальных особенностей больного [11]. Основные цели лечения — замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем и регресса клинической картины.

Большое количество подходов и методов лечения больных ЛС, существующих в настоящее время, недостаточно эффективны, часто сопровождаются нежелательными побочными явлениями [12], что требует совершенствования терапии больных ЛС.

Материал и методы

Проведено лечение 300 пациентов с ЛС. Были диагностированы следующие формы: бляшечная склеродермия у 158 (52,7%) больных, экстрагенитальный склероатрофический лишай (САЛ) у 76 (25,3%), ано-

генитальная форма САЛ у 66 (22,0%) пациентов. Прогрессирующая стадия констатирована у 200 (66,7%) обследованных, стадия стабилизации — у 100 (33,3%) больных. Клиническими признаками прогрессирования заболевания считали наличие венчика роста по периферии очагов, отек, индурацию разной степени выраженности, увеличение размеров и количества участков поражения.

Лечение всем пациентам назначалось на фоне базисной терапии (ксантинола никотинат внутрь по 0,15 г 3 раза в день 1 мес., аевит по 1 капс. во время еды 2 раза в день 1 мес.). В прогрессирующую стадию заболевания Лонгидазу вводили внутримышечно по следующей схеме: 3000 МЕ 1 раз в 3 дня, курсом до 20 инъекций. В стадию стабилизации при бляшечной склеродермии и при экстрагенитальной форме САЛ препарат вводили по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 1 раз в 3 дня, курсом до 15 инъекций. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций растворяли в 1,0—2,0 мл раствора прокаина (0,25 или 0,5%). В случае непереносимости прокаина препарат растворяли в том же объеме раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций или воды для инъекций. Повторные курсы внутримышечных инъекций могут проводиться через 4—6 мес.

В комплексной терапии больных САЛ наружных половых органов применяли суппозитории Лонгидазы 3000 МЕ интравагинально один раз в сутки на ночь каждый день, курсом до 20 введений.

Пациенты после проведенного лечения находились под наблюдением в течение 8—10 нед.

Оценка результатов лечения проводилась по следующим клиническим критериям: значительное улучшение — полное исчезновение венчика периферического роста, уменьшение размеров очагов, восстановление эластичности кожи, уменьшение плотности, отсутствие субъективных ощущений; улучшение — неполное исчезновение венчика периферического роста, частичное восстановление эластичности кожи, некоторое уменьшение плотности, отсутствие субъективных ощущений; стабилизация процесса — побледнение венчика периферического роста, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений; ухудшение — сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

Анализ безопасности применения препарата проводился на основании оценки побочных реакций.

Результаты

При осмотре в зоне поражения у больных бляшечной формой ЛС в зависимости от стадии патологического процесса были выражены явления отека, индурации или атрофии. Клинически поражение кожи у исследуемых больных бляшечной ЛС были представлены очагами в виде отечных пятен розоватого цвета с сиреневым оттенком или в виде бляшек,

центральная часть которых была плотной, имела цвет в зависимости от стадии заболевания от ярко-розового до белого с желтоватым оттенком или цвет слоновой кости с восковидным оттенком и сглаженным кожным рисунком. По периферии очагов часто наблюдался воспалительный венчик роста лилового (сиреневого) или розовато-фиолетового цвета — показатель активности процесса. Уплотнение в очагах имело характер мягкоэластической, плотной или плотноэластической консистенции. В местах поражения кожа плохо собиралась в складку, потоотделение было уменьшено или отсутствовало, нарушалась функция сальных желез и рост волос. В стадии атрофии в очагах склеродермии наблюдались атрофия кожи и/или подлежащих тканей, телеангиэктазии, стойкая гипо- или гиперпигментация. Очаги были овальной или округлой формы, имели разную величину от 50-копеечной монеты до ладони взрослого человека и более.

У 66 наблюдаемых женщин при САЛ отмечалось поражение гениталий. Пациенты со склероатрофическим лихеном предъявляли жалобы на зуд, болезненность, чувство стянутости в области наружных половых органов, трещины и сухость кожно-слизистых покровов. Процесс характеризовался наличием ограниченных гипопигментированных или, наоборот, гиперпигментированных пятнистых очагов, атрофии кожи.

Атрофическая форма генитального САЛ [13] чаще наблюдалась у женщин, находящихся в климактерическом и постклимактерическом периодах, и характеризовалась четко отграниченной атрофией по типу папиросной бумаги с радиальной складчатостью тканей, вовлечением вульвы и перианальной области. Патологические изменения окружали преддверие влагалища, малые половые губы, внутреннюю поверхность больших половых губ и кожу вокруг ануса по типу: «восьмерки», «замочной скважины», «часового стекла», «бабочки» или «цветка лотоса». Визуально отмечалась локальная бледность кожного покрова, наличие тонких, белесоватых, морщинистых бляшек, отек вульвы и сморщивание вульвы. Кожа утрачивала пигментацию, имела мраморно-белую окраску, была истончена и атрофирована.

У ряда больных отмечалась эритематозно-отечная форма генитального САЛ [13] в виде участков атрофии белесоватого цвета на фоне выраженной гиперемии и отека клитора, больших половых губ, телеангиэктазий и пурпуры половых губ с появлением трещин в перинеуме и интертригинозных областях. Склерозированные ткани были ригидными. В результате атрофии малых половых губ, образования рубцов в области передней и задней спаек больших половых губ резко суживался вход во влагалище, наблюдалось сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Комплексное лечение 300 пациентов с типичными формами ЛС оказалось эффективно в 71,3% случаев. При этом значительное улучшение отмечалось у 54 (18%) больных, улучшение — у 100 (33,3%) пациентов, стабилизация кожного процесса — у 60 (20,0%). Ухудшение состояния (сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса) произошло у 86 (28,7%) больных, что может быть связано с индивидуальными особенностями течения заболевания.

Во всех группах не было отмечено существенных изменений ряда биохимических показателей как до лечения, так и после него, что говорит о безопасности препарата. Анализ данных иммунологического обследования не выявил возникновения после проведенного лечения аутоантител к ДНК и ревматоидному фактору, что говорит об отсутствии усиления аутоиммунного процесса под влиянием проводимой терапии.

Обсуждение

Впервые о применении препаратов гиалуронидазы и ее производных при системной склеродермии сообщил R.J. Porkin в 1951 г. [14]. Большой вклад в изучение действия препаратов этой группы при лечении локализованной и системной склеродермии привнесли Р.Х. Хмельницкий [15] и В.А. Рахманов [16].

Известные лекарственные средства на основе гиалуронидазы (Лидаса, Alidasa, Hyalasa, Hyalidasa, Hyasa, Hyason, Widasa и др.) применяются в медицинской практике более 50 лет. Несмотря на ряд недостатков (аллергизирующие свойства, наличие балластных примесей, потеря ферментативной активности под действием температуры и ингибиторов сыворотки крови), ограничивающих их применение, гиалуронидаза остается востребованным лекарственным средством во многих областях медицины.

Одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса в соединительной ткани является стимуляция функции фибробластов монокинами макрофагов, основных клеток — участников реакции воспаления. В связи с вовлечением в эти процессы соединительной ткани наиболее универсальным средством воздействия на нее является фермент гиалуронидаза.

Специфическим субстратом, на который воздействует гиалуронидаза (гидролитический фермент), являются гликозаминогликаны: гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, которые являются цементирующим веществом соединительной ткани. Под влиянием гиалуронидазы в результате деполимеризации гликозаминогликаны теряют свои основные свойства:

- вязкость, и как следствие — увеличение проницаемости тканевых барьеров, повышение эластичности патологической ткани;

- гиалуроновая кислота теряет способность связывать воду, и это приводит к облегчению движения жидкости в межклеточном пространстве, уменьшению отека ткани;
- хондроитин-сульфаты при деполимеризации теряют способность связывать ионы металлов;
- деполимеризация гликозаминогликанов — основного вещества соединительной ткани — препятствует образованию коллагеновых волокон.

Эффективное воздействие на фиброзные процессы зависит от стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами фибробласт-стимулирующих факторов (монокинов) при высоком уровне их содержания в организме. Решение этой проблемы было найдено путем создания Лонгидазы — ферментного препарата, представляющего собой конъюгат гиалуронидазы 3000 МЕ с N-оксид 1,4-этиленпиперазином (сополимер азоксимер бромида). Его терапевтическое действие обусловлено прежде всего выраженной противомембранной активностью, поскольку деполимеризация гликозаминогликанов и протеогликанов — основного вещества соединительной ткани — способствует деструкции избыточной фиброзной ткани и препятствует образованию коллагеновых волокон. Это достигается благодаря ковалентному связыванию гиалуронидазы с полимерным носителем, который, являясь хелатирующим агентом, защищает молекулу гиалуронидазы от воздействия ингибиторов в организме, повышает устойчивость к денатурации и термостабильность фермента.

Существенная стабилизация фермента гиалуронидазы повышает время циркуляции единого макромолекулярного комплекса с сохранением фармакологической активности препарата в организме: период полувыведения составляет 36—45 ч., что проявляется в пролонгированном действии Лонгидазы до 3—5 суток [17]. Сравнительное изучение в эксперименте ста-

бильности исходной гиалуронидазы (Лидазы) и Лонгидазы показало, что ферментативная активность изучаемого препарата сохраняется при 37 °С в течение 20 суток, в то время как полная денатурация Лидазы в этих же условиях происходит в течение 24 часов [18]. Надо отметить, что 1 условная единица (УЕ) соответствует 70 международным единицам (МЕ), то есть 64 УЕ соответствуют 4480 МЕ, а 3000 МЕ Лонгидазы соответствуют 43 УЕ Лидазы.

В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что препарат Лонгидаза:

- подавляет развитие продуктивной фазы воспаления;
- улучшает микроциркуляцию и препятствует развитию фиброзирующих процессов;
- восстанавливает нормальный метаболизм соединительной ткани;
- обладает пролонгированным действием, повышенной термостабильностью и устойчивостью к воздействию ингибиторов;
- позволяет проводить лечение в меньшей курсовой дозе, чем лидаза [19].

Препарат оказался эффективен при использовании в форме внутримышечных инъекций [20] и суппозиторий [13]. Физико-химические и клинические исследования показали, что препарат Лонгидаза является устойчивым при воздействии ультразвука и лазерного излучения, в связи с чем его можно рекомендовать для одновременного применения с вышеуказанными физическими факторами [21—23].

Заключение

Перечисленные свойства Лонгидазы свидетельствуют о целесообразности включения этого препарата в лечение пациентов с локализованной склеродермией. Перспективным направлением дальнейших исследований является разработка наружных лекарственных форм Лонгидазы. ■

Литература

1. Okorokov A.N. Diagnostika vnutrennikh organov: T. 2. Diagnostika revmaticheskikh i sistemnykh zabolevaniy soedinitel'noy tkani. A.N. Okorokov. Diagnostika endokrinnnykh zabolevaniy. M: Med lit 2010; 51—101. [Окорокров А.Н. Диагностика внутренних органов: Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. А.Н. Окорокров. Диагностика эндокринных заболеваний. М: Мед лит 2010; 51—101.]
2. Diffuznye bolezni soedinitel'noy tkani: rukovodstvo dlya vrachey. I.B. Belyaeva [i dr.]. Pod red. V.I. Mazurova. M: Meditsinskaya kniga 2011; 248. [Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. И.Б. Беляева [и др.]. Под ред. В.И. Мазурова. М: Медицинская книга 2011; 248.]
3. A.B. Malakhov. Sistemnaya sklerodermiya: sovremennye aspekty problemy. Consilium medicum 2006; 2: 62—68. [А.Б. Малахов. Системная склеродермия: современные аспекты проблемы. Consilium medicum 2006; 2: 62—68.]
4. Werth V.P. Cutaneous Lupus: insights into pathogenesis and disease classification. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007; 65: 3: 200—204.
5. Cheah N.L., Wong D.W., Chetiyawardana A.D. Radiation-induced morphea of the breast: a case report. J Med Case Rep 2008 2: 136.
6. Granel B. Genetic susceptibility to systemic sclerosis from clinical aspect to genetic factor analyses. Eur J Intern Med 2009; 20: 242—252.
7. Coyle W. A brief history of scleroderma. Scleroderma News 1988; 8: 2.
8. Guseva N.G. Sistemnaya sklerodermiya: klinika, diagnostika, lechenie. Ross zhurn kozh i ven bol 2002; 4: 5—15. [Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Росс журн кож и вен бол 2002; 4: 5—15.]
9. Gupta R.A. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2007; 21: 1025—1036.
10. Fomina L.L. Paraneoplasticheskie sindromy v revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2002; 2: 17—21. [Фомина Л.Л. Паранеопластические синдромы в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2002; 2: 17—21.]

11. Volnukhin V.A. K voprosu o lekarstvennoy terapii ogranichennoy sklerodermii. Sbornik trudov yubiley-noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 10-letiyu kafedry kozhnykh i venericheskikh bolezney pediatricheskogo fakul'teta RGMU i otdeleniya dermatoallergologii RDКB. M.: 2002; 24—26. [Волнухин В.А. К вопросу о лекарственной терапии ограниченной склеродермии. Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. М.: 2002; 24—26.]
12. Dubenskiy V.V., Red'ko R.V. Sovremennye tekhnologii v lechenii sklerodermii. Tezisy nauchnykh rabot «Per-vogo Rossiyskogo kongressa dermatovenerologov». Sankt-Peterburg: 2003; 1: 226. [Дубенский В.В., Редько Р.В. Современные технологии в лечении склеродермии. Тезисы научных работ «Первого Российского конгресса дерматовенерологов». СПб. 2003; 1: 226.]
13. Dvornikov A.S., Kruglova L.S. Modern approaches to a complex treatment of patients with lesions of external genitalia with atrophy. *Clinical Dermatology and Venerology* 2008; 2: 58—62. [Дворников А.С., Круглова Л.С. Современные подходы к лечению пациентов с поражениями наружных половых органов, сопровождающимися атрофией. *Клин дерматол и венерол* 2008; 2: 58—62.]
14. Popkin R.J. Use of hyaluronidase by iontophoresis in treatment of generalised scleroderma. *J Invest Dermatol* 1951; 16: 8.
15. Khmel'nitskiy R.Kh. Opyt lecheniya sklerodermii lidazy. *Vestn dermatol venerol* 1958; 4: 66—69. [Хмельницкий Р.Х. Опыт лечения склеродермии лидазой. *Вестн дерматол венерол* 1958; 4: 66—69.]
16. Rakhmanov V.A., Khmel'nitskiy R.Kh. K mekhanizmu deystviya lidazy pri lechenii bol'nykh sklerodermiey. *Vestn dermatol venerol* 1959; 6: 3—7. [Рахманов В.А., Хмельницкий Р.Х. К механизму действия лидазы при лечении больных склеродермией. *Вестн дерматол венерол* 1959; 6: 3—7.]
17. Ivanova A.S., Yur'eva E.A., Dlin V.V. Fibroziruyushchie protsessy. *Diagnostichekiiy spravochnik*. M.: 2008; 166—178. [Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. *Диагностический справочник*. М.: 2008; 166—178.]
18. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. i soavt. Proizvodnoe poli-1,4-etilenpiperazina, obladayushchee immunomoduliruyushchey, protivovospalitel'noy i antibakterial'noy aktivnost'yu. Pat. RF № 2073031, 1997. [Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовоспалительной и антибактериальной активностью. Пат. РФ № 2073031, 1997.]
19. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Karapatadze N.T. The physical-chemical principles of Longidaza creation. *Immunology* 2006; 2: 114—108. [Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карапутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания лонгидазы. *Иммунология* 2006; 2: 114—108.]
20. Dvornikov A.S., Kruglova L.S. Etiology and treatment of circumscribed scleroderma revisited. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2010; 6: 101—105. [Дворников А.С., Круглова Л.С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии. *Вестн дерматол и венерол* 2010; 6: 101—105.]
21. Orekhova E.M., Konchugova T.V., Luk'yanova T.V. i dr. Primenenie preparata «Longidaza 3000 ME» pri zabolevaniyakh, soprovozhdayushchikhsya patologiey soedinitel'noy tkani: posobie dlya vrachey. 2008; Moskva: FGU RNTsVM i K, FGUP IPKh i K, GOU VPO RGMU, KVКD № 1 DZM. 26s. [Орехова Э.М., Кончугова Т.В., Лукьянова Т.В. и др. Применение препарата «Лонгидаза 3000 МЕ» при заболеваниях, сопровождающихся патологией соединительной ткани: пособие для врачей. 2008; Москва: ФГУ РНЦВМ и К, ФГУП ИПХ и К, ГОУ ВПО РГМУ, КВКД № 1 ДЗМ. 26с.]
22. Dvornikov A.S., Kruglova L.S., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Opyt primeneniya longidazy metodom fotoforeza u patsientov s ogranichennoy sklerodermiey. *Vestn dermatol i venerol* 2007; 5: 57—59. [Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. *Вестн дерматол и венерол* 2007; 5: 57—59.]
23. Kruglova L.S., Dvornikov A.S. Opyt primeneniya fotoforeza i fonoforeza s Longidazoy u patsientov s ogranichennoy sklerodermiey i vul'garnymi ugryami. *Ross zhurn kozh i ven bol* 2010; 6: 8—10. [Круглова Л.С., Дворников А.С. Опыт применения фотофореза и фонофореза с Лонгидазой у пациентов с ограниченной склеродермией и вульгарными угрями. *Росс журн кож и вен бол* 2010; 6: 8—10.]

об авторе:

А.С. Дворников — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва