

## К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

А.С. ДВОРНИКОВ, Л.С. КРУГЛОВА

### Etiology and treatment of circumscribed scleroderma revisited

A.S. DVORNIKOV, L.S. KRUGLOVA

Об авторах:

А.С. Дворников — зам. главного врача по медицинской части КВКД №1 ДЗМ, к.м.н.

Л.С. Круглова — зав. физиотерапевтическим отделением КВКД №1 ДЗМ, д.м.н.

У 30 больных ограниченной склеродермией проведено клинико-лабораторное исследование эффективности применения в комплексной терапии отечественного ферментного препарата лонгидаза. Установлена высокая эффективность лечения данным методом различных клинических форм ограниченной склеродермии. Отмечено положительное влияние комплексной терапии на результаты ультразвукового исследования кожи в очагах поражения и отдельные иммунологические показатели крови.

*Ключевые слова:* ограниченная склеродермия, лонгидаза.

There was a clinical and laboratory study of the efficacy of complex treatment with Longidaza, a Russian enzyme drug, in 30 patients suffering from circumscribed scleroderma. High efficacy of treatment for different clinical forms of circumscribed scleroderma using this method was proved. A positive effect of the complex therapy on the results of ultrasonic skin examination in the affection foci and individual blood immunology indices was revealed.

*Key words:* circumscribed scleroderma, Longidaza.

Ограниченная склеродермия (ОС) — серьезная современная медицинская и социальная проблема. Несмотря на отсутствие официальных статистических данных, можно утверждать, что больных ОС становится больше; отмечается также более агрессивное течение болезни [1]. В определенной степени это связано с влиянием таких провоцирующих факторов, как неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональная вакцинация, воздействие различных аллергенов, а также несоблюдение норм диспансеризации [2, 3].

Развитие склеродермии сопровождается изменениями в соединительной ткани, сосудистыми повреждениями и иммунными нарушениями [4]. ОС относится к числу дерматозов, в этиологии и патогенезе которых до настоящего времени остается много сложных и нерешенных вопросов. В ряде случаев склеродермия рассматривается как паранеопластический процесс, развивающийся при таких опухолевых заболеваниях, как немелкоклеточный рак легкого, меланома, базально-клеточный рак кожи, различные формы лейкозов, рак молочной железы, рак шейки матки, гепатокарциномы, рак желудка, яичников, почек и предстательной железы [5]. В последние годы интенсивно исследовались взаимосвязи склеродермии с опухолевыми процессами. На се-

годняшний день такая ассоциация подтверждена в многочисленных исследованиях [5—8]. Провоцирующими факторами развития склеродермии могут являться нарушения, не связанные со злокачественными новообразованиями. Однако возможно, что один патологический процесс может возникать на фоне другого [5, 9].

Развитие ОС на фоне онкологической патологии чаще наблюдается у пациентов старшего возраста, что, по-видимому, связано с истощением иммунной системы, изменениями в биологических структурах и возрастающим риском развития как аутоиммунных, так и онкологических заболеваний [10]. Описанные многочисленные наблюдения развития склеродермии у пациенток с раком молочной железы также подтверждают ассоциацию дерматоза с неоплазией [5]. Одним из этиологических факторов развития ОС у больных с опухолевыми новообразованиями может быть противораковая терапия, приводящая к синтезу антител, которые реагируют с компонентами соединительной ткани, вызывая характерные для склеродермии нарушения [5]. Доказано, что некоторые неоплазии, стимулирующие выработку серотонина, также вызывают развитие склеродермических изменений в коже [5]. В последнее время обсуждается вопрос о возможной роли вирусов в возникновении различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и склеродермии. По данным зарубежных исследователей, наблюдавших ассоциацию склероатрофического лишена или бул-

лезной формы ОС как у женщин, так и у мужчин с плоскоклеточными карциномами, развившимися на фоне инфицирования ВПЧ (вирус папилломы человека), в некоторых случаях буллезные проявления ОС могут быть одним из системных паранеопластических синдромов [5, 11, 12].

Ионизирующая радиация, используемая для терапии опухолей, также может стимулировать развитие ОС, что подтверждается появлением очагов склеродермии в пределах полей облучения и преимущественной локализацией их в областях, получивших более высокие дозы облучения [13, 14].

Таким образом, изучение механизмов ассоциации склеродермии и неопластических процессов может иметь особое значение в понимании патогенеза этого заболевания. Поскольку факторы, predisposing к развитию данного дерматоза, достаточно гетерогенны, их необходимо изучать и учитывать при выборе рациональной тактики лечения.

Известно, что одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса в соединительной ткани при ОС является стимуляция функции фибробластов монокинами макрофагов, основных клеток-участников реакции воспаления. По нашим данным, наиболее универсальным средством воздействия на процессы, развивающиеся в соединительной ткани, при ОС является фермент гиалуронидаза.

Специфическим субстратом для воздействия тестикулярной гиалуронидазы является основное вещество соединительной ткани — 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.

Для эффективного воздействия на фиброзную ткань необходима стабилизация фермента гиалуронидазы. Попытки стабилизации (иммобилизации) гиалуронидазы предпринимались различными исследователями, в основном с использованием декстрана, но ни одна из них не привела к созданию лекарственного средства. Эта проблема была решена при создании отечественного комплексного фармакологического препарата лонгидазы, представляющей собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем Поли-н-оксидом (активированным производным N-окиси полиэтиленпиперазина). Носитель Поли-н-оксид обладает собственной фармакологической активностью и оказывает иммуномодулирующее, детоксикационное, антиоксидантное и умеренно выраженное противовоспалительное действие. Конъюгация гиалуронидазы с полимерным носителем препятствует разворачиванию глобулы фермента и его денатурации, что значительно увеличивает устойчивость

к действию ингибиторов, способствует сохранению нативной структуры и активности фермента и тем самым приводит к пролонгированному действию препарата. В то же время за счет стабилизации молекулы гиалуронидазы значительно снижаются аллергенные свойства препарата. Немаловажным преимуществом лонгидазы перед аналогами является ее способность увеличивать биодоступность других фармакологических средств.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных ОС различной локализации. Возраст больных варьировал от 16 до 60 лет (средний возраст  $36,7 \pm 8,4$  года), длительность заболевания — от 2 мес. до 12 лет (в среднем  $2,1 \pm 0,6$  года). У наблюдавшихся пациентов были диагностированы следующие клинические формы: ограниченная склеродермия — у 16 (53,3%) больных, атрофодермия Пазини—Пьерини — у 6 (20%), склероатрофический лишай — у 6 (20%), буллезная форма — у 2 (6,7%) (рис. 1—3).

Прогрессирующая стадия констатирована у 18 (60%) пациентов, стадия стабилизации — у 12 (40%). Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались эндокринные заболевания: заболевания щитовидной железы — в 20% случаев, сахарный диабет — в 13,3%.

В прогрессирующую стадию заболевания лонгидазу назначали по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 2 раза в неделю, на курс — 15 инъекций. В стадию стабилизации препарат назначали по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 1 раз в 3 дня, на курс — 10 инъекций. Терапия лонгидазой проводилась в комплексе с приемом внутрь ксантинола никотината по 0,15 г 3 раза в день в течение 1 мес., авита по 1 капсуле во время еды 2 раза в день на протяжении 1 мес. и наружным использованием 5% крема актовегин.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям:

- значительное улучшение — исчезновение венчика периферического роста, уменьшение раз-



Рис. 1. Буллезная форма ограниченной склеродермии



Рис. 2. Крауроз вульвы



Рис. 3. Ассоциация ограниченной склеродермии и витилиго

меров очагов, уменьшение плотности и восстановление эластичности кожи, отсутствие субъективных ощущений;

- улучшение — исчезновение венчика периферического роста, некоторое уменьшение плотности кожи, частичное восстановление ее эластичности, отсутствие субъективных ощущений;
- стабилизация процесса — побледнение венчика периферического роста, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений;

- ухудшение — сохранение отрицательной динамики (дальнейшее прогрессирующее) патологического процесса.

Из лабораторных методов для оценки эффективности лечения использовали высокочастотное цифровое ультразвуковое сканирование с частотой 22 МГц и глубиной проникновения до 10 мм (DUB «TRM» GmbH, Германия), а также исследование уровня ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) и относительной аффинности антител. Сканирование проводили до лечения и через 1—1,5 мес. после окончания лечения.

Уровень ЦИК определяем методом Digeon, основанным на способности иммунных комплексов осажаться в присутствии различных концентраций полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000: чем выше молекулярная масса комплекса, тем меньшая концентрация ПЭГ требуется. Нами были использованы 3 и 4% концентрации ПЭГ (Serva), позволяющие осадить крупные (малопатогенные), а также средние и мелкие (патогенные) ЦИК. При проведении опыта к исследуемой сыворотке, разведенной в 25 раз 0,15М фосфатно-солевым буфером, добавляли равный объем соответствующих концентраций ПЭГ, выдерживали 24 ч. при 4°C, центрифугировали, к осадку добавляли исходный объем той же концентрации ПЭГ и определяли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 280 нм. Концентрацию ЦИК выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Определение относительной аффинности антител проводили по методике R. Luxton и E. Tompson, основанной на использовании для разобщения комплекса антиген — антитело различных концентраций тиоционата натрия.

Обработку и анализ статистических данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 и применением методов математической статистики. Для установления достоверности различий использовали критерий Стьюдента. При небольшом числе наблюдений показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ , что соответствует 95% достоверности (доверительной вероятности) воспроизведения оцениваемого явления, обычно принятой в практике медицинского анализа.

### Результаты и обсуждение

В результате комплексного лечения значительное улучшение и улучшение достигнуто у 73,4% пациентов: значительное улучшение — у 17 (56,7%) больных, улучшение — у 5 (16,7%). Стабилизация кожного процесса наблюдалась у 8 (26,6%) больных. Отсутствия эффекта или ухудшения заболевания не было отмечено ни в одном случае (рис. 4).

До лечения у пациентов с ОС уровень ЦИК, ПЭГ 3% и ЦИК, ПЭГ 4% варьировал в значительной сте-

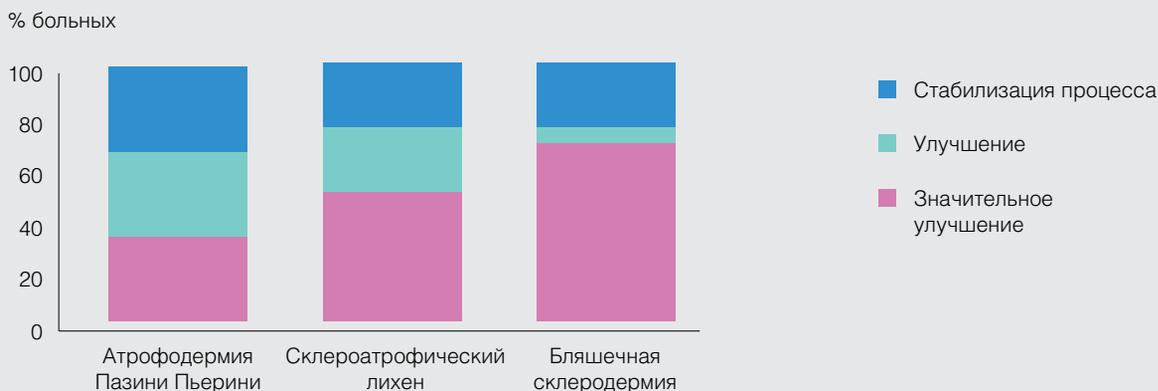


Рис. 4. Эффективность комплексного лечения пациентов с различными клиническими формами ограниченной склеродермии

пени. При статистической обработке данных выявлено, что уровень ЦИК, ПЭГ 3% был выше нормальных величин и в среднем составил  $41,9 \pm 2,5$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Содержание ЦИК, ПЭГ 4% в крови больных ( $112,3 \pm 3,1$  усл. ед.;  $p < 0,05$ ) также значительно превышало верхнюю границу нормы. Пониженное содержание ЦИК, ПЭГ 3% и ЦИК, ПЭГ 4% не обнаружено ни у одного обследованного. Основным показателем специфичности антител (аффинность), характеризующий прочность связывания активных центров молекулы антитела с детерминантными (реакционноспособными) группами антигена, до лечения был снижен у больных более чем в 2 раза и составил  $805,0 \pm 51,3$  ( $p < 0,05$ ).

После комплексного лечения у всех пациентов отмечалось повышение аффинности антител ( $1278,0 \pm 65,0$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о ее нормализующем действии на показатели гуморального звена иммунитета. Выяснение механизма этого феномена является важной теоретической и практической задачей клинической иммунологии. Положительный клинический эффект, наблюдавшийся нами при лечении склеродермии, сопровождался положительной динамикой уровня ЦИК. Так, пока-

затель ЦИК, ПЭГ 3% снизился после лечения в среднем в 1,3 раза и составил  $33,6 \pm 2,6$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Показатель ЦИК, ПЭГ 4% снижался в меньшей степени (до  $100,5 \pm 2,1$  усл. ед.;  $p < 0,05$ ), но также достоверно значимо (см. табл.).

По данным ультразвукового сканирования, у больных ОС с длительностью заболевания до 1 года до лечения в проекции склеродермической бляшки в сравнении с неизменной кожей отмечалось:

- увеличение толщины дермы: незначительное в центре бляшек и выраженное по их периферии;
- повышение эхогенности дермы: достаточно равномерное в центре бляшек и более резко выраженное по их периферии;
- некоторое обеднение количества сосудистых элементов с увеличением их диаметра.

После лечения при ультразвуковом сканировании кожи больных с длительностью заболевания до 1 года отмечалось достаточно равномерное уменьшение толщины дермы в центральной и периферической части бляшек, увеличение ее эхогенности в большей степени по периферии очагов поражения.

Таблица

Изменение иммунологических показателей у пациентов с ОС после комплексного лечения

Показатель	Норма (n = 20)	Больные (n = 30)	
		до лечения	после лечения
ЦИК, ПЭГ 3%, усл. ед.	$21,0 \pm 1,6$	$41,9 \pm 2,5^*$	$33,6 \pm 2,6^{**}$
ЦИК, ПЭГ 4%, усл. ед.	$73,0 \pm 5,3$	$112,3 \pm 3,1^*$	$100,5 \pm 2,1^{**}$
Относительная аффинность антител	$1786 \pm 142,8$	$805,0 \pm 51,3^*$	$1278,0 \pm 65,0^{**}$

Примечание. \*  $p < 0,05$  при сравнении с нормой, \*\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей в группе больных до и после лечения.

При ультразвуковой сонографии склеродермических бляшек в сравнении с неизменной кожей у пациентов с длительностью заболевания более 1 года до лечения отмечались следующие изменения:

- выраженное увеличение толщины дермы в большей степени в центре бляшек, увеличение толщины эпидермиса по всей проекции бляшек;
- достаточно равномерное снижение эхогенности дермы в центре и по периферии бляшек, менее выраженное снижение эхогенности в эпидермисе;
- некоторое обеднение количества сосудистых элементов с увеличением их диаметра.

В результате комплексного лечения отмечалось уменьшение толщины дермы в большей степени в периферической части бляшек, а также достаточно равномерное увеличение эхогенности как в центре, так и по периферии очагов.

У всех пациентов нами отмечена высокая комплаентность при лечении препаратом лонгидаза. При использовании для приготовления раствора для инъекций дистиллированной воды внутримышечное введение препарата вызывало незначительную болезненность, проходящую в течение 20—30 мин. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо побочных явлений или аллергических реакций, что говорит о высокой безопасности препарата.

### Выводы

1. Больным различными клиническими формами ОС при прогрессировании заболевания обосновано назначение на фоне традиционной терапии отечественного ферментного препарата лонгидаза в виде внутримышечных инъекций по 1 мл (3000 МЕ) 2 раза в неделю, на курс — 15 инъекций. В стадии стабилизации кожного процесса рекомендуется назначать лонгидазу по 1 мл (3000 МЕ) внутримышечно 1 раз в 3 дня, на курс — 10 инъекций. При комплексном лечении с применением лонгидазы значительное улучшение и улучшение наблюда-

ется у 73,4% пациентов. При необходимости курсы терапии можно повторять.

2. Высокая терапевтическая эффективность лонгидазы основывается на патогенетическом действии препарата, что подтверждается данными иммунологического исследования и ультразвукового сканирования.

3. При лечении указанным препаратом отмечается высокая комплаентность больных. Эффективность и безопасность препаратом позволяют рекомендовать его к широкому применению у данной категории пациентов.

### Литература

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы. Вестн. дерматол. и венерол. 2004; 2: 4—11.
2. Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2004; 3: 27—29.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 2002; 238—269.
4. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2002; 4: 26—29.
5. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. Eur J Dermatol 2002; 12 (3): 296—300.
6. Sellheyer K., Krahl D. Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. J Cutan Pathol 2008; 35(4): 366—372.
7. Kaji K., Fujimoto M., Hasegawa M. et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology (Oxford), 2007; 46 (1): 25—28.
8. Billet S.E., Grando S.A., Pittelkow M.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. Autoimmunity 2006; 39 (7): 617—630.
9. Gunawardena H., Wedderburn L.R., North J. et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47 (3): 324—328.
10. Heymann W.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. J Am Acad Dermatol 2004; 51 (4): 631—632.
11. Moore R.L., Devere T.S. Epidermal manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin 2008; 26 (1): 17—29.
12. Garcia-Rio I., Delgado-Jimenez Y., Alonso-Perez A. et al. Radiation-induced morphea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17 (3): 6—24.
13. Tournillac I., Dandurand M., Guillot B. Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. Ann Dermatol Venereol 1998; 125 (2): 121—123.

# Лонгидаза®

В ДЕРМАТОЛОГИИ /  
КОСМЕТОЛОГИИ

## РЕАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ



КОНЬЮГАТ ВЫСОКООЧИЩЕННОГО ФЕРМЕНТА ГИАЛУРОНИДАЗА С ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ НОСИТЕЛЕМ АЗОКСИМЕРА БРОМИДОМ

**Лонгидаза® - инновационный препарат с доказанной эффективностью для профилактики и комплексного лечения гиперплазии соединительной ткани (спаечные, фиброзно-гранулематозные, рубцовые, фиброзирующие, склеротические процессы)**

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Выраженные противомембранозные свойства
- Протеолитическая (гиалуронидазная) активность пролонгированного действия
- Увеличивает биодоступность лекарственных и диагностических препаратов
- Противовоспалительное и антиоксидантное действие
- Хелатирующие и иммуномодулирующие свойства
- Высокий уровень безопасности

### В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

- - келоидные, гипертрофические, атрофические рубцы после травм, ожогов, операций
- - рубцовые изменения кожи при угревой болезни
- - ограниченная склеродермия различной этиологии

### В ПРОФИЛАКТИКЕ

- - развития спаечных процессов при заболеваниях, передающихся половым путем (ЗППП)
- - развития фиброзных осложнений в острой фазе воспаления и формирования рубца

## Лонгидаза®

- Подавляет воспалительные реакции стимулирующие развитие фиброзного процесса
- Останавливает реактивный рост соединительной ткани
- Вызывает обратное развитие фиброза
- Корректирует сложнейшие ауторегуляторные реакции соединительной ткани

Группа Компаний  
**ПЕТРОВАКС**

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2  
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54  
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru