

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОРОКИНА Наталия Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
доцент Глиш Марина Моссовна

Краснодар, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные представления о патогенезе локализованной склеродермии.....	12
1.1.1. Микроциркуляторные расстройства при локализованной склеродермии	14
1.1.2. Патогенетическая роль окислительного стресса при локализованной склеродермии	16
1.1.3. Нарушение синтеза коллагена	19
1.1.4. Роль факторов иммунитета в патогенезе локализованной склеродермии	20
1.2. Классификация и клиническая картина локализованной склеродермии.....	26
1.3. Современные подходы к терапии локализованной склеродермии	29
1.3.1. Медикаментозная терапия	29
1.3.2. Немедикаментозная терапия	31
1.3.3. Метаболическое средство и высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы, свойства и механизм действия	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Определение динамики кожного патологического процесса с учетом клинических показателей	38
2.2. Определение уровня цитокинов	41
2.3. Определение общей антиоксидантной активности	41
2.4. Изучение состояния микроциркуляции кожи в очагах поражения методом лазерной доплеровской флоуметрии.....	42

2.5. Гистологическое исследование кожи у больных локализованной склеродермией	43
2.6. Характеристика обследованных групп пациентов	44
2.7. Методы статистической обработки полученных данных	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Клиническая характеристика больных локализованной склеродермией	49
3.1.1. Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией в группе сравнения	52
3.1.2. Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией в I основной группе (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, применение метаболического средства)	55
3.1.3. Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией во II основной группе (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, применение метаболического средства и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы)	58
3.2. Цитокиновый профиль и общая антиоксидантная активность крови больных с локализованной склеродермией.....	66
3.4. Состояние микроциркуляции у больных локализованной склеродермией	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	94
ЛИТЕРАТУРА	96

ВВЕДЕНИЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) представляет собой хронический дерматоз, характеризующийся поражением соединительной ткани, ввиду которого возникают очаги местного воспаления с формирующейся впоследствии в них индурации и/или атрофии кожи и нижележащих тканей [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016].

В последнее время наблюдается увеличение общего количества больных ЛС [Коробейникова Э.А., 2004]. Заболеваемость ЛС составляет 20-27 новых случаев на 1 млн. популяции в год [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016; Peterson L.S., 1997]. В структуре дерматологической патологии данное заболевание составляет от 0,1 до 3,4% всей выявленной патологии [Угнич К.А., 2006]. В 2014 году в Российской Федерации заболеваемость ЛС составила 3,9 случая на 100 000 населения [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., 2015]. Данной патологией страдают чаще женщины, чем мужчины (2,6:1) и представители любой расы [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016].

ЛС остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как поражает лиц трудоспособного возраста, сопровождается косметическими дефектами, что может влиять на психическое состояние и качество жизни пациента.

Согласно современным представлениям о патогенезе ЛС одним из ключевых механизмов развития данного заболевания является сосудистая дисфункция. В ее основе лежит нарушение микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, редупликацией базальных мембран, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия) [Гусева Н.Г., 2002; Гурский Г.Э., 2012].

К настоящему времени вскрыты некоторые аспекты взаимосвязи иммунной системы и процессов коллагенообразования на субклеточном и молекулярном уровнях [Fett N., 2013; Distler O., Cozzio A., 2016]. В развитии ЛС как заболевания, характеризующегося склерозом кожи [Leitenberger J.J., 2009], большое значение имеют цитокины, участвующие в инициации и/или поддержании/усилении регулирования фибробластов [Chizzolini C., 2011], а также в индукции хронического воспалительного заболевания и развитии фиброза [Badea I., 2009]. Изменение структуры фибробластов приводит к росту их синтетической активности, активации лимфоцитов и сужению капилляров. А избыточное содержание коллагена, в свою очередь, стимулирует запуск аутоиммунной реакции [Волнухин В.А., 2009].

Степень разработанности темы

В патогенезе ЛС большое значение также имеет оксидативный стресс, который представляет собой дисбаланс между активными формами кислорода/азота (АФК/АФА) и антиоксидантами, воздействующими на липиды, дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), углеводы и белки.

АФК, источником которых может быть сама иммунная система, являются важными факторами пролиферации фибробластов кожи и образования коллагена при склеродермии [Sambo P., 2001]. При наличии инфекции, хронической травмы или воспаления образование АФК приобретает патологический характер и инициирует фиброз и сосудистые поражения [Mahoney J.A., 2005; Dooley A., 2012; Yamamoto T., 2009; 2011; Aoyama T., 2012; Mavrikakis M.E., 2003; Bohm F., 2001; Rezvani H.R., 2011].

Таким образом, патогенез ЛС, в основном, определяется характерными микроциркуляторными нарушениями, с одной стороны, а аутоиммунными изменениями цитокинового профиля – с другой. При этом иммунная система является источником АФК и вносит свой вклад в развитие окислительного стресса [Yamamoto T., 2011; Aoyama T., Paik Y.H., Watanabe S. et al., 2012; Bohm F., Edge R., Foley S. et al., 2011]. В свою очередь это является обоснованием использования в лечении ЛС антиоксидантной терапии,

приводящей к снижению внутриклеточной продукции АФК [Dooley A., Shiuwen X., Aden N. et al., 2010], и коррекции микроциркуляторных расстройств.

В этой связи представляет интерес метаболическое средство, в состав которого входят инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарная кислота. Данные компоненты препарата, являясь естественными метаболитами цикла Кребса, оказывают положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшают продукцию свободных радикалов и восстанавливают активность ферментов антиоксидантной защиты, что объясняет их антигипоксическое и антиоксидантное действие [Коваленко А.Л., Алексева Л.Е., 2001; Коваленко А.Л., 2005]. А возможным методом коррекции микроциркуляторных нарушений у больных ЛС является физиотерапевтический метод, заключающийся в местном воздействии высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Этот электротерапевтический метод способствует расширению артериол и капилляров, усилению тонуса вен, слабовыраженной локальной гипертермии и улучшению крово- и лимфообращения, за счет возникающей при его применении вегетососудистой реакции [Пономаренко Г.Н., 2009].

Предполагается, что дополнительное сочетанное применение двух вышеупомянутых разноплановых методов обеспечит синергизм в лечении ЛС.

До настоящего времени в современной зарубежной и отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения, рассматривающие роль оксидативного стресса в патогенезе ЛС. Неизученными остаются вопросы гипоксии и нарушений антиоксидантной системы. Не нашли должного патогенетического обоснования вопросы коррекции этих состояний.

Изложенное является обоснованием исследования эффективности антиоксидантной терапии и коррекции микроциркуляторных расстройств в лечении ЛС.

Цель исследования

Коррекция оксидативных и микроциркуляторных нарушений у больных локализованной склеродермией путем медикаментозного воздействия на метаболические процессы, связанные с циклом Кребса, и местного применения на очаги поражения высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

Задачи исследования

1. Определить исходный уровень концентрации общих антиоксидантов и цитокинов (провоспалительных – TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17 и противовоспалительных – IL-4, IL-10) в крови и состояние микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС.

2. Изучить влияние комплексной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы на состояние антиоксидантного и цитокинового статусов крови и микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС.

3. Оценить клиническую эффективность предложенной комплексной терапии больных ЛС с учетом разработанного способа оценки кожного патологического процесса.

4. Разработать способ комплексного лечения ЛС, включающий метаболическое средство и местное применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

1) проведено одновременное исследование цитокинового баланса и уровня концентрации общих антиоксидантов у пациентов с ЛС, в результате чего выявлено характерное для заболевания нарушение соотношения провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сторону

провоспалительного компонента на фоне значительно сниженной общей активности антиоксидантной системы;

2) полученные данные о клинических преимуществах сочетанной терапии ЛС с применением метаболического препарата и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы относительно методов лечения в соответствии с клиническими рекомендациями;

3) установлено позитивное влияние предложенного способа комплексного лечения на антиоксидантный и цитокиновый статусы пациентов с ЛС.

Теоретическая значимость

Полученные результаты доказывают, что при ЛС на фоне значительного сдвига баланса провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сторону провоспалительного компонента, концентрация общих антиоксидантов в плазме крови оказалась значительно сниженной, что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК у обследованных больных.

Практическая значимость

Разработан способ комплексного лечения ЛС, включающий, наряду с терапией в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболический препарат и местное применение на очаги поражения высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы (патент на изобретение РФ «Способ лечения ограниченной склеродермии» № 2573986).

Разработан способ оценки кожного патологического процесса при локализованной склеродермии с учетом клинических показателей (окраска, индукция, изменение размера патологического очага и субъективные ощущения) по 12-бальной системе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метаболический препарат положительно влияет на показатели антиоксидантной системы и цитокинового статуса у больных ЛС.

2. Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы уменьшает спазм сосудов и усиливает микроциркуляцию в очагах поражения у больных ЛС.

3. Комплексное лечение, включающее терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболический препарат и местное применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы является высокоэффективным методом лечения больных ЛС.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ комплексного лечения больных ЛС с дополнительным применением метаболического препарата и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы внедрен в практическую деятельность: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Государственное учреждение здравоохранения «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер».

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены на Конференции дерматовенерологов и косметологов Крымского федерального округа (Ялта, сентябрь, 2015 г.), VI Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (Краснодар, март, 2016 г.).

Апробация диссертации проведена 25 октября 2018 года на совместном заседании кафедры дерматовенерологии, кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения

квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры хирургии педиатрического и стоматологического факультетов федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 из них в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, патент на изобретение «Способ лечения ограниченной склеродермии» № 2573986 (зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 декабря 2015 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автором подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования, проведен набор пациентов с ЛС, их обследование и лечение. Дана оценка эффективности проведенной терапии в зависимости от ее варианта. Проанализированы и обработаны полученные данные. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Сорокиной Н.В. соответствует паспорту специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни. Медицинские науки и области исследования:

п. 1 Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни);

п. 3. Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений

кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем;

п. 4 Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями. Санаторно-курортное лечение. Реабилитационные мероприятия. Разработка новых критериев излеченности.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 140 источников, в том числе 31 отечественных и 109 зарубежных. Текст иллюстрирован 21 рисунками и 8 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе локализованной склеродермии

В последнее время отмечается неуклонный рост интереса к проблемам понимания этиологии и патогенеза фиброзных изменений тканей в целом и склеродермии в частности. Следует отметить прогресс в изучении системной склеродермии (ССД) и близких состояний с выделением различных клинических форм. Появление в современных классификациях новых форм индуцированной склеродермии, таких как иммунологическая по типу реакции трансплантат против хозяина и паранеопластическая, привели к понятию о склеродермической группе заболеваний. Согласно современным представлениям термин «склеродермия» объединяет широкий круг заболеваний от системной и локализованной до индуцированной и псевдосклеродермической форм [Гусева Н.Г., 2011].

К настоящему времени накоплен большой материал по изучению механизмов развития аутоиммунных процессов, генетической предрасположенности и прогнозирования течения данного заболевания. Вскрыты некоторые аспекты взаимосвязи иммунной системы и процессов коллагенообразования на субклеточном и молекулярном уровнях, выяснена роль факторов роста и других профиброзных цитокинов в патогенезе ССД [Sergio A. Jimenez, Chris T. Derk, 2004]. Несмотря на это проблемы понимания триггерного фактора, процесса поддержания неконтролируемого синтеза коллагена, стойкого дисбаланса иммунологического контроля, регуляции синтеза элементов соединительной ткани с одной стороны, и микроциркуляторной дисфункции с другой, далеки от своего завершения. Доступные литературные сведения по исследованию ограниченных форм склеродермии, в свете современных тенденций патогенетических гипотез, единичны и разрозненны. Изучение локализованной склеродермии (ЛС) в различных аспектах является актуальным ввиду большого количества

больных с заболеваниями соединительной ткани, в группе которых значительный удельный вес имеет данная патология. Преимущественное поражение лиц среднего возраста, приводящее к потере трудоспособности, придает этой проблеме социальное значение.

Склеродермия - это сложное заболевание соединительной ткани, характеризующееся чрезмерным отложением матриксных белков в коже и внутренних органах [Borthwick L.A., Wynn T.A., Fisher A.J., 2013]. Патогенез данного расстройства кожи до конца не выяснен, однако известно, что его участниками является воспаление, аутоантитела, и васкулопатии [Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G. et al., 2012; Jinnin M., 2010; Yoshizaki A., Yanaba K., Ogawa A. et al., 2011]. ЛС представляет собой аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежит каскад иммунных реакций, в том числе аутоагрессии, нарушения обменных процессов внеклеточного матрикса, а также повреждение эндотелиальных клеток [Daczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Szramka-Pawlak B. et al., 2012; Kreuter A., Krieg T., Worm M. et al., 2009; Xie Y., Zhang X., Wakasugi S. et al., 2008; Dziaukowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Waszczykowska E., 2011]. ЛС сопровождается склерозом кожи, подкожно-жировой клетчатки, а иногда и подлежащих тканей и отличается от системного склероза отсутствием признаков акросклероза, специфических для системности антител и вовлечением в патологический процесс внутренних органов [Carolyn A. Bangert, Kim A., Jacobe H., 2014].

В последнее время общее количество больных ЛС неуклонно растет [Коробейникова Э.А., 2004]. Заболеваемость ЛС составляет 20-27 новых случаев на 1 млн. популяции в год [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016; Peterson L.S., 1997]. В структуре дерматологической патологии данное заболевание составляет от 0,1 до 3,4% всей выявленной патологии [Угнич К.А., 2006]. В 2014 году в Российской Федерации заболеваемость ЛС составила 3,9 случая на 100 000 населения [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., 2015]. Данной патологией страдают чаще

женщины, чем мужчины (2,6:1) и представители любой расы [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016].

До сих пор есть множество открытых вопросов об этиологии и патогенезе ЛС. Известно, что существует множество факторов как экзо-, так и эндогенных, которые способствуют развитию данного дерматоза, особенно при наличии к нему наследственной предрасположенности. Так, важную роль в развитии данной нозологии отводят функциональным расстройствам щитовидной, паращитовидных, половых желез, гипофизарно-надпочечниковой системы, травмам, переохлаждениям, острым и хроническим инфекциям, стрессу, различным видам излучений, химическим агентам (промышленным, бытовым, алиментарным), лекарственным препаратам и др. [Гусева Н.Г., 1993; Fett N., Werth V.P., 2011; Laetsch B., Hofer T., Lombriser N. et al., 2011]. Также встречались случаи развития ЛС у больных с уже существующей онкопатологией (лейкозы, гепатокарцинома, меланома, базалиома, рак шейки матки, яичников, молочной железы, желудка, почек, предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого) [Wenzel J., 2002; Дворников А.С., 2011]. В настоящее время отмечается тенденция к ассоциации ЛС с боррелиозной инфекцией [Verberkt R.M., Janssen M., Wesseling J., 2014].

В патогенезе ЛС основную роль отводят микроциркуляторным расстройствам, оксидативному стрессу, измененному синтезу коллагена и других компонентов соединительной ткани и отложению их в коже и подкожной клетчатке, а также аутоиммунным нарушениям [Carolyn A. Bangert, Kim A., Jacobe H., 2014].

1.1.1. Микроциркуляторные расстройства при локализованной склеродермии

В настоящее время иницирующим фактором в развитии ЛС считают повреждение эндотелиальных клеток. Последнее приводит к увеличению числа молекул адгезии (циркулирующих молекул межклеточной адгезии –

ICAM (inter-cellular adhesion molecule)-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия – VCAM (vascular cell adhesion molecule), E-селектина) [Yamamoto T., 2011]. На начальных этапах патологического процесса отмечается приток в кожу большого количества мононуклеарных клеток с формированием клеточного инфильтрата. Установлено, что у 84 % пациентов в коже отмечается периваскулярный инфильтрат, на фоне которого в микрососудистой системе происходят функциональные и структурные изменения с наиболее выраженным поражением сосудов, лежащих под эпидермисом [Fleischmajer R., Perlish J.S., Reeves J.R., 1977]. Параллельно с воспалительной фазой в эндотелии в ответ на воздействие таких цитокинов и клеточных медиаторов, как интерферон (IFN - interferon)- γ , фактор некроза опухоли (TNF - tumor necrosis factor)- α и интерлейкин (IL - interleukin) 1-го типа, происходит синтез большого количества разных молекул адгезии, в частности ICAM- 1, VCAM и E-селектина. Эти молекулы очень важны для привлечения моноцитов в очаг воспаления, поскольку они облегчают развитие феномена качания, адгезию и трансмиграцию. В ранних исследованиях было продемонстрировано, что у больных ЛС наряду с увеличением количества очагов поражения возрастал в сыворотке крови и уровень E-селектина [Yamamoto T., 2011]. Что касается ICAM-1, то их определяли как на эндотелиоцитах, так и на фибробластах, в отличие от VCAM, которые обнаружены лишь на эндотелиоцитах. При этом у больных, страдающих ЛС, констатировали увеличение данных молекул на 25% и на 19% соответственно [Ihn H., Fujimoto M., Sato S., 1994; Yamamoto T., 2011].

Учитывая вышесказанное, можно рассматривать сосудистое повреждение с последующей стимуляцией эндотелиоцитов, увеличением числа молекул адгезии, нарушением сосудистой проницаемости, как пусковой фактор развития склероза. Кроме того, объяснением этого сосудистого повреждения может стать обнаружение антител к эндотелию [Kuwana M., Okazaki Y., Yasuoka H., 2004].

1.1.2. Патогенетическая роль окислительного стресса при локализованной склеродермии

Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между оксидантами - активными формами кислорода/азота (АФК/АФА) и антиоксидантами, которые воздействуют на липиды, ДНК, углеводы и белки. К АФК можно отнести перекись водорода, супероксид анион и гидроксильные радикалы, реагирование которых с другими биомолекулами может генерировать вторичные активные частицы [Lambeth J.D., Krause K.H., Clark R.A., 2008]. Свободные кислородные радикалы образуются при помощи нескольких механизмов, таких как система гипоксантин-ксантин-оксидазы и при активации полиморфноядерных лейкоцитов. Продукция АФК фагоцитирующими клетками известна как механизм защиты против патогенов, но в условиях хронической травмы, инфекции или воспаления, производство АФК приобретает патологический характер и может способствовать развитию основных профиброзных процессов и сосудистых поражений. Наблюдается образование профибротических факторов роста: трансформирующего фактора роста β (TGF(transforming growth factor)- β), фактора роста соединительной ткани (CTGF-connective tissue growth factor) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-platelet-derived growth factor), – усиление пролиферации и дифференцировки фибробластов, избыточного синтеза матриксных белков. С другой стороны чрезмерное образование АФК/АФА вызывает гибель клеток путем апоптоза, а аутореактивные клоны сохранившихся при апоптозе клеток могут способствовать повышенной восприимчивости к аутоиммунным расстройствам [Mahoney J.A., Rosen A., 2005]. АФК, образующиеся при различных метаболических и биохимических реакциях могут вызывать ряд нарушений: окислительное повреждение ДНК, повреждение эндотелиальных клеток, повышенную активацию тромбоцитов с усилением экспрессии молекул адгезии и секреции фиброгенных провоспалительных цитокинов. Показано, что АФК являются важными

факторами для пролиферации фибробластов кожи и образования коллагена I типа при склеродермии [Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al., 2001]. В экспериментальных исследованиях установлена их способность усиливать продукцию TGF- β , коллаген и маркер миофибробласта – α -SMA (smooth muscle actin) [Batteux F., Kavian N., Servettaz A., 2011; Jinnin M., Ihn H., Yamane K. et al., 2004; Yamamoto A., Ashihara E., Nakagawa Y., 2011].

Взаимосвязь между окислительным стрессом и иммунной функцией организма хорошо известна: иммунный защитный механизм использует смертоносные АФК в убийстве патогенов посредством профессиональных фагоцитирующих клеток (макрофаги, моноциты, гранулоциты) [Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C., 1998; Babior B.M., 1999]. В самом начале фагоцитарного акта происходит респираторный взрыв, порождающий мощные прооксиданты, такие как перекись водорода (H_2O_2), хлорноватистая кислота ($HOCl$), пероксинитрит ($ONOO^-$) и другие, которые в цитотоксической реакции фагоцитов кроме антигенов также повреждают и собственные ткани [Rice-Evans C.A., Gopinathan V., 1995].

Тканевая ишемия и продукция некоторых провоспалительных цитокинов, в частности, TNF способствуют формированию АФК, быстрому возрастанию их внутриклеточного уровня вследствие нарушения функции митохондриальной цитохром-С-оксидазы. Так, энергетический дисбаланс в митохондриях приводит к снижению синтеза АТФ (аденозинтрифосфат), усилению генерации АКМ (активированные кислородные метаболиты) и развитию оксидативного стресса [Козлов В.А., Сенников С.В., 2004; Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г., 2007]. Известно, что АФК индуцируют повреждение эндотелиальных клеток, что объясняет подъем уровня молекул адгезии. Более того, образование цитокинов, инициирующих пролиферацию фибробластов и, как результат, синтез коллагена, также усиливается на фоне избытка АФК [Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al., 2001]. В сыворотке крови больных ССД обнаружено повышение нескольких маркеров образования свободных радикалов [Ogawa F., Shimizu K., Muroi E.,

et al., 2006; Shimizu K., Ogawa F., Akiyama Y. et al., 2008], а также аутоантител против антиоксидантных ферментов (пероксиредоксин-1, метионин-сульфоксид-редуктаза А) [Iwata Y., Ogawa F., Komura K. et al., 2007; Ogawa F., Shimizu K., Hara T. et al., 2010]. При склеродермии продукция АФК осуществляется преимущественно активированными, пролиферирующими фибробластами [Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al., 2001]. При этом эффекты низких концентраций свободных кислородных радикалов являются фиброгенными и состоят в стимуляции пролиферации фибробластов [Murrell G.A.C., Francis M.J.O., Bromley L., 1990] и в повышении продукции коллагена [Falanga V., Martin T.A., Takagi H. et al., 1993]. Кроме того, предполагается, что АФК могут играть регулируемую роль в воспалении путем модулирования активности хемотаксиса моноцитов путем усиления экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) хемокина CCL2 (C-C motif ligand 2) [Galindo M., Santiago B., Alcami J. et al., 2001; Casciola-Rosen L., Wigley F., Rosen A., 1997].

Многокомпонентные ферментные комплексы никотинамид-адениндинуклеотид фосфат (НАДФН)-оксидазы (NOX - NADPH-oxidase) являются крупнейшими производителями эндогенных АФК, участвующих в различных клеточных процессах (синтезе гормонов щитовидной железы, заживлении ран, высвобождении цитокинов, пролиферации клеток, митозе клеток, миграции клеток и ангиогенезе) [Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G. et al., 2012; Lee I.T., Yang C.M., 2012; Rezvani H.R., Rossignol R., Ali N. et al., 2011; Samarakoon R., Overstreet J.M., Higgins P.J., 2013].

NOX-модуляция является потенциальной мишенью в терапии склеродермии, поскольку они участвуют в привлечении воспалительных клеток при склеродермии через индукцию хемокинов лиганда CCL-2, как хемоаттрактанта для моноцитов и Т-лимфоцитов [Yamamoto T., 2006]. Эти наблюдения подчеркивают важность NOX как в патогенезе склеродермии, так и в мониторинге ее активности при антифиброзной терапии [Hummers L.K., Wigley F.M., 2007].

Наряду с многочисленными повреждающими прооксидантными факторами в организме существует и система контроля продукции АФК посредством ферментных (супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза) и неферментных (аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион и витамин Е) антиоксидантных защитных систем, направленных на поддержание соответствующего клеточного редокс-баланса [Kurien V.T., Scofield R.H., 2003].

1.1.3. Нарушение синтеза коллагена

Центральное место в патогенезе ЛС занимает усиленное коллагенообразование. Данный процесс обусловлен нарушением структуры фибробластов, которые в норме отвечают за регуляцию биосинтеза коллагена [Бутов Ю.С, Тогузов Р.Т., 2002; Гусева Н.Г., 2002]. В результате накопления кальция и снижения магния происходит дефект функций мембран клеток, что ведет к усилению синтетической активности фибробластов, активации лимфоцитов, сужению капилляров. В свою очередь, избыточное содержание коллагена является сильным антигенным стимулятором запуска аутоиммунной реакции [Волнухин В.А., Катунина О.Р., Мурадян Н.Л., 2009]. Появлению фиброгенного фенотипа фибробластов способствуют профиброзные цитокины: TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-6 [Романенко К.В., 2011]. Также в очагах поражения у больных ЛС определяется снижение содержания матриксной металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа), что объясняет измененную деструкцию коллагена [Massague J., 2000]. Нарушения сигнального пути TGF- β принято считать ключевыми молекулярными механизмами развития фиброза при склеродермии [Cotton S.A., Herrick A.L., Jayson M.V. et al., 1998]. Известно, что TGF- β_1 повышает экспрессию генов, отвечающих за синтез коллагена I, III, VI, VII, X типов, фибронектина, протеогликанов и играет ключевую роль в активации фибробластов и повышенном отложении экстрацеллюлярного матрикса [Sano Y., Harada J., Tashiro S. et al., 1999]. В биоптатах кожи пациентов с очаговой склеродермией была выявлена повышенная реактивность TGF- β , а

также отмечен повышенный синтез рецепторов к данному фактору [Kubo M., Ihn H., Yamane K. et al., 2001]. Транскрипционные факторы семейства AP-1 (activating protein 1) являются сигнальными молекулами пути TGF- β и вовлечены в транскрипционную регуляцию большого количества генов клеточной пролиферации и синтеза компонентов внеклеточного матрикса, управляемых данным сигнальным каскадом [Chung K.Y., Agarwal A., Uitto J. et al., 1996]. Транскрипционный фактор (ATF- activating transcription factor) представляет собой один из образующих компонентов транскрипционного комплекса AP-1, который вовлечен в регуляцию ряда важнейших процессов, таких как морфогенетическая клеточная пролиферация, дифференцировка, трансформация, апоптоз в ответ на действие ряда внеклеточных факторов и разных сигнальных молекул (ростовые и паракринные факторы, цитокины, онкогены, опухолевые промоторы, химические канцерогены, пептидные гормоны, нейротрансмиттеры) [Karin M., Liu Z., Zandi E., 1997]. Получены результаты, свидетельствующие об увеличении экспрессии генов ATF-1, ATF-3 и ATF-4 у всех пациентов в пораженной склеродермией коже. Патологическая активация экспрессии данных генов, как компонентов транскрипционного комплекса AP-1, может быть обусловлена их участием в TGF- β опосредованном пути развития фиброза и патологического воспаления [Markovics J.A., Araya J., Cambier S. et al., 2011].

1.1.4. Роль факторов иммунитета в патогенезе локализованной склеродермии

Механизм аутоиммунного разрушения клеток и тканей при ЛС идентичен тому, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете и включает как специфические антитела различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способных реагировать на собственные антигены. Некоторые авторы считают, что повышенный уровень коллагеновых белков, являясь источником активной антигенной стимуляции, создает фон, на котором, при генетической предрасположенности, реализуются аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния

лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса.

Существуют данные о важной роли нарушений клеточного иммунитета в развитии фиброза при ЛС. Так, у больных ЛС при биопсии здоровой на вид кожи вокруг очагов склероза обнаруживают ее периваскулярную и диффузную инфильтрацию преимущественно Т-лимфоцитами и макрофагами [Yagoda A.V., Gladkikh N.N., 2007]. Еще одно подтверждение важной роли клеточного иммунитета в патогенезе данного заболевания – сходство кожных проявлений и хронической реакции «трансплантат против хозяина», которая, как известно, опосредована активированными Т-лимфоцитами. Иммунорегуляторный индекс (соотношение лимфоцитов CD4 и CD8) в крови больных ЛС обычно повышен за счет одновременного снижения числа лимфоцитов CD8 и повышения числа лимфоцитов CD4 [Козлов В.А., Сенников С.В., 2004]. Сложный процесс фиброза предполагает взаимодействие различных типов клеток, факторов роста и цитокинов. Известными триггерами фиброза являются постоянные травмы, инфекции и воспаления [Wynn T.A., Ramalingam T.R., 2012]. Поврежденные эндотелиальные клетки секретируют цитокины, которые активируют такие иммунные клетки, как нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и В-лимфоциты [Wynn T.A., 2010; Wynn T.A., Ramalingam T.R., 2012]. Эти иммунные клетки продуцируют фиброзные ключевые факторы роста, идентифицированные как TGF- β , CTGF и PDGF [Moinzadeh P., Denton C., Krieg T. et al., 2012]. Большое количество активированных Т-клеток, макрофагов и тучных клеток присутствует в кожном очаге склеродермии, играя важную роль в патогенезе заболевания, секретируя ряд медиаторов, цитокинов/хемокинов и факторов роста. Тогда как при ССД в больших количествах в периферической крови обнаруживаются активированные В-лимфоциты, которые способствуют не только выработке антител, но и активации Т-клеток, их дифференцировке и продукции различных цитокинов [Sato S., Fujimoto M., Hasegawa M. et al., 2001]. Так, специфические

циркулирующие антитела присутствуют у большинства больных ССД, хотя их роль в патогенезе склеродермии остается неясной. При этом, если у многих пациентов с ЛС обнаруживаются антитела против центромеров, то у больных с диффузной склеродермией чаще выявляются антитела к топоизомеразе SCL-70. Антитела к РНК-полимеразе III ассоциируют со склеродермией почечной кризиса, а анти Th/To -антитела - с легочным фиброзом [Yamamoto T., 2011].

Также у пациентов с ССД выявлены циркулирующие антитела к рецепторам для PDGF, взаимодействие которых стимулирует продукцию АФК и коллагена [Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F. et al., 2006].

Большое патогенетическое значение в развитии склеродермии имеют цитокины, играющие роль в инициации и/или поддержании/усилении регулирования фибробластов [Chizzolini C., Brembilla N.C., Montanari E. et al., 2011]. TNF – основной, но далеко не единственный медиатор воспалительной реакции, так как по мере ее нарастания в нее включается сходный с TNF по своей биологической активности IL-1, IFN- γ и другие цитокины. Человеческие дермальные фибробласты, стимулированные IL-1 α , способны секретировать IL-6 [Shroder J.M., Sticherling M., Henneicke H.H. et al., 1990], а у пациентов со склеродермией зарегистрированы более высокие, чем у здоровых лиц, концентрации сывороточного IL-6 [Hasegawa M. et al., 1998]. Эти данные позволяют предположить, что IL-6 может играть важную роль в патогенезе фиброза при склеродермии. Так, исследованиями *in vitro* [Kawaguchi Y., Hara M., Wright T. M., 1999] показано, что подавление эндогенного IL-1 α в фибробластах приводит к существенному снижению синтеза в них IL-6 и не влияет на данный показатель в нормальных фибробластах здоровых лиц .

Все они взаимодействуют между собой, усиливая действие друг друга и вызывая синтез и секрецию дополнительных медиаторов воспаления. IL-1 индуцирует синтез Th (T-helper)-клетками IL-2 и IL-4, усиливает экспрессию рецепторов к ним, что создает условия для аутокринной регуляции

пролиферации Т-хелперов. Повышенный уровень IL-2 и свободных рецепторов к данному цитокину на ранних стадиях склеродермии является признаком прогрессирования заболевания. А выработка IL-4 активированными Т-хелперами и тучными клетками стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, адгезию Т-лимфоцитов к эндотелию. Биологические эффекты IL-6 сходны с таковыми IL-1 и TNF α . По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия одним из наиболее активных цитокинов является IL-6, который участвует в реализации воспалительной и иммунной реакций. Выраженным иммуносупрессорным эффектом обладает IL-10, который снижает продукцию провоспалительных цитокинов, усиливает выработку антагониста рецептора IL-1 и уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Широко обсуждается роль IL-17 в развитии аутоиммунных заболеваний, ввиду его способности запускать обширную тканевую реакцию, приводящую к миграции нейтрофилов в зону воспаления [Козлов В.А., Сенников С.В., 2004; Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г., 2007; Abbas A.K., Lichtman A.H., 2004; Иванов А.А., Гладких О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И., 2005].

Обнаруженные повышенные уровни мРНК TGF β в поврежденной коже при ССД [Yamane K., Ihn H., Kubo M. et al., 2002] могут быть обусловлены его усиленным синтезом и секрецией активированными тромбоцитами, макрофагами или лимфоцитами. Наряду с этим, TGF β является сильным хемоаттрактантом для фибробластов, при этом стимулируется продукция коллагеновых волокон, самого фактора роста и, более того, увеличивается чувствительность TGF β -рецепторов на этих клетках [Kawakami T., Ihn H., Xu W. et al., 1998]. В этом отношении представляют интерес данные о том, что эндогенное блокирование TGF β -сигналикации устраняет феномен склеродермии [Ihn H., Yamane K., Kubo M. et al., 2001], что свидетельствует о ключевой роли TGF β в патогенезе склеродермии.

Большую роль в механизме развития склеродермии играет также Th1/Th2-дисбаланс. Так показано, что фиброгенез тесно связан с развитием Т-хелперов 2 порядка (Th2 тип иммунного ответа) с участием IL-4, IL-5 и IL-13 [Wynn T.A., et al., 1995]. При Th1-типе иммунного ответа может также развиваться мощное воспаление, опосредованное преимущественно IFN γ , однако в этих условиях развитие фиброза ткани практически полностью затухает [Hoffmann K.F., Cheever A.W., Wynn T.A., 2000], что подтверждается данными об антифибротической активности IFN γ [Hesse M., Cheever A.W., Jankovic D. et al., 2000]. При этом увеличение содержания IFN γ и/или IL-12 также может быть маркером эффективного лечения, поскольку они могут ингибировать продукцию профиброгенных цитокинов – TGF- β и IL-13 [Marth T., Strober W., Seder R.A. et al., 1997]. Эти исследования показывают, что выраженность фиброза при хроническом воспалении жестко регулируется фенотипом развивающегося Т-клеточного ответа, одним из проявлений которого является усиленная продукция IL-13 Т-хелперами 2 порядка (Th2). Наряду с тем, что IL-13 угнетает продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами, снижая тем самым дифференцировку В-лимфоцитов в антителообразующие клетки, при ССД в исследованиях *in vitro* показана его выраженная фибротическая способность, связанная с усилением пролиферации фибробластов и продукцией коллагена [Jinnin M., Ihn H., Yamane K. et al., 2004; Lee C.G., Homer R.J., Zhu Z. et al., 2001]. В свою очередь, при IL-13-индуцированном фиброзе на фоне склеродермии, некротизированными клетками усиливается высвобождение IL-33, относящегося к семейству IL-1, [Rankin A.L., Mumm J.V., Murphy E. et al., 2010], что позволяет считать повышенные уровни IL-13 и IL-33 диагностически значимыми маркерами кожного фиброза.

Как известно, IL-4, являющийся также продуктом Th2-клеток, инициирует деление фибробластов и продукцию коллагеновых волокон [Ihn H., Yamane K., Asano Y. et al., 2002]. И это вполне коррелирует с клиническими данными о существенном увеличении содержания IL-4 в

сыворотке крови или в активированных мононуклеарных клетках крови у пациентов со склеродермией, способного к тому же усиливать продукцию TGF β [Elovic A.E., Ohyama H., Sauty A. et al., 1998]. Некоторыми исследованиями показано, что IL4 почти в два раза более сильный фиброгенный фактор, чем TGF- β [Fertin C., 1991],

Повышенные уровни еще одного продукта Т-хелперов (Th17) – IL-17 были обнаружены у пациентов как с системной, так и с очаговой склеродермией, особенно на ранних стадиях ее развития [Needlemann B.W., Wigley F.M., Stair R.W., 1985; Serpier H., Gillery P., Salmon-Ehr V. et al., 1997]. При этом показано, что профибротическое значение IL-17 состоит в развитии воспаления и преимущественной индукции пролиферации фибробластов, а не в выработке ими коллагена [Meloni F., Solari N., Cavagna L. et al., 2009].

С активацией и пролиферацией Th17 тесно связан IL-23, повышенные уровни которого также выявлены у пациентов с ССД, зависящие от длительности заболевания и распространенности легочного фиброза [Kurasawa K., Hirose K., Sano H. et al., 2000].

В патогенезе фиброза принимает косвенное участие еще один цитокин – IL-21, который способствует развитию ответа по Th2-пути с повышением продукции IL-4 и IL-13 и активации макрофагов в эпидермисе [Komura K., Fujimoto M., Hasegawa M. et al., 2008; Pesce J., Kaviratne M., Ramalingam T.R. et al., 2006].

IL-10 был изначально известен своей способностью подавлять активацию и функции IFN γ -продуцирующих Th1-клеток – генеральный иммуносупрессивный противовоспалительный цитокин, который подавляет хронические воспалительные реакции через множество механизмов [Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L. et al., 2001]. Благодаря способности подавлять синтез проколлагена-I [Wango A., Laban C., Cook H.T. et al., 1997], IL-10 напрямую ингибирует фиброз [Wang S.C., Ohata M., Schrum L. et al., 1998].

Из данных научной литературы известно, что хемокины и их рецепторы также могут быть важными медиаторами воспаления и фиброза при склеродермии. Хемокины - это мощные лейкоцитарные хемоаттрактанты, которые совместно с профиброзными цитокинами (IL-13, IL-4, TGF- β) активно участвуют в развитии фиброза путем привлечения макрофагов и других эффекторных клеток в участки повреждения тканей. Несмотря на разнообразие хемокинов, участвующих в фиброгенезе, наиболее значимую регуляторную роль играет семейство CC-хемокинов. В частности, CCL3 (макрофагальный воспалительный протеин-1 α , MIP (macrophage inflammatory proteins) 1 α), CCL2 (хемоаттрактант моноцитов - протеин 1, MCP (monocyte chemoattractant protein) 1) - важнейшие профиброзные факторы [Smith R.E., et al., 1994;1995]. Наряду с этим показано, что концентрация в сыворотке крови CCL2 (MCP-1) существенно повышена у пациентов с ССД [Yamamoto T., 2006; Gharaee-Kermani M., Denholm E.M., Phan S.H., 1996; Yamamoto T., Eckes B., Mauch C. et al., 2000], при ЛС [Distler O., Pap T., Kowal-Bielecka O. et al., 2001; Galindo M., Santiago B., Rivero M. et al., 2001; Yamamoto T., Eckes B., Krieg T., 2001] и коррелирует с повышением содержания IL-13 - мощного стимулятора CCL2 [Zhu Z., Ma B., Zheng T. et al., 2002]. В целом результаты, полученные как в системе *in vivo*, так и в системе *in vitro*, свидетельствуют о важном участии CCL2 в патогенезе склеродермии.

1.2. Классификация и клиническая картина локализованной склеродермии

Многообразие клинических проявлений ЛС, а также наличие стертых (абортивных) форм заболевания, разная степень вовлечения в патологический процесс кожи и подлежащих тканей затрудняют ее диагностику [Bolcli J.J. 1993; Araitegui J., Gorordo J.M., Arambuni J.V., 1995; Гребенюк В.Н., 1998].

Общепринятой классификации ЛС не существует [Кубанова А.А., Кубанов А.А, Волнухин В.А., 2016].

В дерматологии широко известна классификация ЛС, основанная на клинической картине, С.И. Довжанского (1979 г.):

1. Бляшечная (дисковая, morphaea Wilson)
 - а) индуративно-атрофическая;
 - б) поверхностная «сиреневая» (Gougerot);
 - в) узловатая, глубокая;
 - г) буллезная;
 - д) генерализованная (morphaea generalisata).
2. Линейная (scleroderma linearis):
 - а) по типу «удара саблей» (scleroderma en coup de sabre);
 - б) лентообразная, полосовидная (scleroderma en bande);
 - в) зостериформная (scleroderma zosteriformis seu zomiformis).
3. Болезнь белых пятен (white spot disease).
4. Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

В настоящее время все больше используют классификацию ЛС, указанную в федеральных клинических рекомендациях (Москва, 2015г.), согласно которой выделяют бляшечную, генерализованную, глубокую, пансклеротическую, линейную, буллезную формы склеродермии, а также идиопатическую атрофодермию Пазини-Пьерини, склероатрофический лишай и прогрессирующую гемиатрофию лица Парри-Ромберга [Кубанова А.А., Кубанов А.А, Волнухин В.А., 2016].

Наиболее частыми субъективными признаками данной нозологии являются периодический зуд различной интенсивности, ощущение стягивания, покалывания или незначительной болезненности в патологических очагах. А иногда пациенты страдают от невозможности совершать движения в полном объеме, ввиду возникающих дефектов. К объективным же признакам чаще всего относят наличие на коже пятен, возможно отечных, цвет которых может варьировать от розового до лилового, а также они могут быть гиперпигментированными или с голубоватым оттенком. Форма таких элементов тоже может различаться и

быть как округлой, так и полосовидной. Со временем, в центре патологических очагов кожа становится гладкой, блестящей, приобретает белесоватый цвет, с трудом собирается в складку, волосяные фолликулы сглаживаются, что свидетельствует о развитии склероза. По периферии же по-прежнему визуализируются признаки воспаления, в виде венчика гиперемии. В итоге на месте очага поражения, после разрешения воспаления, определяется атрофия с гипо- или гиперпигментацией.

Учитывая классификацию ЛС, становится очевидным, что клинические признаки данного заболевания могут значительно отличаться.

Наиболее частой формой является бляшечная ЛС, при которой визуализируются округлые эритематозные очаги розового или лилового цвета, иногда возвышающиеся над уровнем кожи, в которых в последующем формируется склероз с исходом в атрофию.

При генерализованной форме ЛС отличие будет заключаться в расположении большого количества патологических очагов одновременно в разных анатомических областях.

Поражение дермы и гиподермы свидетельствует о возникновении глубокой ЛС. А если вовлекаются еще нижележащие слои (до костной ткани), то приходится говорить о пансклеротической форме, которая сопровождается инвалидизирующими дефектами.

Проявлениями линейной ЛС являются так же эритематозные очаги, как и при бляшечной, отличающиеся только полосовидной формой и своим частым расположением вдоль конечностей или на голове.

Буллёзная форма ЛС получила свое название из-за возникающих при ней в патологических очагах булл.

Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини является поверхностным вариантом ЛС и характеризуется пятнистыми элементами чаще с коричневатым оттенком.

При выявлении на коже блестящих пятен или узелков lividного цвета, которые возможно будут окаймлены ободком гиперемии, стоит заподозрить склероатрофический лишай Цумбуша.

Вовлечение в патологический процесс кожи и всех подлежащих тканей, вплоть до костной, на одной половине лица говорит о тяжелой форме ЛС – прогрессирующей гемиатрофии лица Парри-Ромберга [Кубанова А.А., Кубанов А.А, Волнухин В.А., 2016].

1.3. Современные подходы к терапии локализованной склеродермии

Нарушение микроциркуляции и обменных процессов коллагена при ЛС, ее прогрессирующее течение обуславливают возникающие трудности в лечении данного дерматоза [Гусева Н.Г., 1997; Гусева Н.Г., Старовойтова М.Н., Мач Э.С., 1998]. Терапию ЛС должна быть индивидуальна для каждого больного и зависеть от локализации кожного патологического процесса, а также от формы, стадии и тяжести течения заболевания [Кубанова А.А., Кубанов А.А, Волнухин В.А., 2016]. Больные ЛС нуждаются в длительном лечении, которое может стать многолетним, а иногда и "пожизненным", целью которого является замедление прогрессирования, стабилизация, а затем регресс клинической симптоматики.

1.3.1. Медикаментозная терапия

В случае таких тяжёлых форм ЛС, как линейная, генерализованная, пансклеротическая, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга, применение цитостатических препаратов, считается эффективным методом лечения, особенно в комбинации с системными глюкокортикостероидными препаратами [Zulian F., Martini G., Vallongo C. et al. 2011].

Системные глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, бетаметазон), как правило, оказывают положительный эффект при активном прогрессирующем течении ЛС, но также после отмены данных препаратов необходимо учитывать высокую частоту рецидивов [Joly P., Bamberger N., Crickx B. et all. 1994; Amy de la Bretèque M., Rybojad M., Cordoliani F. et all.

2013]. В некоторых случаях рекомендуется внутриочаговое введение глюкокортикостероидов [Sapadin A.N., Fleischmajer R., 2002].

Согласно литературным источникам, использование гиалуронидазы может уменьшать уплотнение кожи в очагах поражения [Хмельницкий Р.Х., 1958; Рахманов В.А., Хмельницкий Р.Х., 1959; Данильянц Е.И., 1965]. Существуют способы введения гиалуронидазы в очаги склеродермии с помощью физиотерапевтических методов (ультрафонофорез или электрофорез) [Диденко И.Г., 1978; Ананьева К.А., Вербенко Е.В., 1970].

По некоторым данным установлена положительная динамика заболевания при лечении пациентов пеницилламином [Curley R.K., Macfarlane A.W., Evans S. et al., 1987; Falanga V., Medsger T.A.Jr., 1990; van Bergen B.H., van Dooren-Greebe R.J., Fiselier T.J. et al., 1997]. Однако, есть исследования, свидетельствующие об отсутствии какой-либо динамики кожного патологического процесса при применении данного препарата [Kaur S., Dhar S., Kanwar A.J., 1993]. Учитывая наличие выраженного побочного и возможного токсического действия, пеницилламин назначают при отсутствии эффекта от других лечебных мероприятий.

В течение долгого времени в практике врача дерматовенеролога для лечения ЛС используется пенициллин, несмотря на немногочисленные публикации по эффективности его применения [Nagy E., Ladányi E., 1987; Valančienė G., Jasaitienė D., Valiukevičienė S., 2010].

Констатированы случаи эффективного применения вазоактивных препаратов (пентоксифиллин, ксантинола никотинат) в комплексном лечении больных ЛС [Смирнов А.В., Главинская Т.А., 1997; Гребенюк В.Н., 1998].

Положительная динамика в клинической картине дерматоза отмечена и при наружном применении глюкокортикостероидных препаратов [Sapadin A.N., Fleischmajer R., 2002].

Применение топического ингибитора кальциневрина (0,1% мазь такролимуса) показало высокую эффективность при лечении ЛС в

рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [Kroft E.V., Groeneveld T.J., Seyger M.M. et al., 2009].

В ряде случаев местное применение диметилсульфоксида может приводить к уменьшению клинических проявлений (эритемы и индурации) в очагах поражений при ЛС [Сергеев В.П., Закиев Р.З., 1976].

Кроме того, широко применяются стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят) [Хамаганова И.В., Чулкова Е.В., Акулова С.Е., 1995].

Однако, медикаментозная терапия, используемая при лечении ЛС, особенно при ее длительном применении, зачастую имеет побочные эффекты. По этой причине в последнее время отслеживается тенденция к уменьшению объема используемых лекарственных средств и внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих в себе несколько эффектов [Полякова Л.В., Шкробец С.В., Мареева Е.Б., 2002; Салихов И.Г., Бодрова Р.А., Зиганшина Л.Е., 2003; Freimdlich V., 1993; Hunzelmann N., Hager C., Kreig T. et al., 1998; Karrer S., Abels C., Landthaler M. et al., 2000].

1.3.2. Немедикаментозная терапия

Физиотерапевтический метод, основанный на использовании ультрафиолетового света спектра А с длиной волны 340-400 нм (УФА-1), на сегодняшний день считается весьма эффективным методом терапии ЛС. Может применяться при различных формах данного заболевания [Kreuter A., Hyun J., Stücker M. et al., 2006; Kroft E.V., Berkhof N.J., van de Kerkhof P.C. et al., 2008].

Еще одним действенным способом применения УФ-излучения в лечении ЛС является ПУВА-терапия, основанная также на использовании, как местных, так и системных фотосенсибилизаторов. Показан такой физиотерапевтический метод пациентам с бляшечной, линейной и генерализованной формами дерматоза [Breuckmann F., Gambichler T., Altmeyer P. et al., 2004; Brenner M., Herzinger T., Berking C. et al. 2005;

Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В. и соавт., 2008; Zwischenberger В.А., Jacobe Н.Т., 2011].

Применение ультразвуковой терапии при ограниченных формах ЛС уменьшает выраженность клинических проявлений заболевания [Диденко И.Г., 1978].

По некоторым данным низкоинтенсивная лазерная терапия также показала эффективность в комплексном лечении больных с ограниченными формами ЛС, за счет своей способности улучшать микроциркуляцию крови в коже [Волнухин В.А., Харитоновна Н.И., Знаменская Л.Ф., 1997].

Для лечения ЛС применяется также метод интервальной гипоксической терапии. Методика заключается в прерывистом вдыхании гипоксигенированной (10-15%) газовой смеси с парциальным давлением кислорода до 76 мм.рт.ст. Основными факторами действия гипоксии на организм является включение всех транспортных систем организма (увеличение легочной вентиляции, повышение минутного объема кровообращения, усиление регионального кровотока, увеличение капилляризации тканей организма), одновременно происходит усиление активности процессов окислительного фосфолирования [Кулагин В.И., Хамаганова И.В., Шекрота А.Г. и соавт., 1998].

Особое место в лечении ЛС отводится гипербарической оксигенации (ГБО), способствующей интенсификации диффузии кислорода в гипоксические участки тканей [Кряжева С.С., Сапронова Т.И., Булохова Л.М., 1998].

Однако ГБО и другие методы окислительной терапии могут иметь ряд побочных эффектов и противопоказаний или же требовать сложного и дорогостоящего оборудования.

Существует еще один физиотерапевтический метод лечения ЛС – это кислородно-озоновая терапия (КОТ), которая, благодаря наличию химически активного агента - газа озона, активирует кислородзависимые реакции, улучшает снабжение тканей кислородом и выравнивает соотношения между

уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и работой антиоксидантной системы (АОС). Таким образом, системный эффект озонотерапии, реализуемый через воздействие на клеточные мембраны, заключается в нормализации баланса между уровнем ПОЛ и активностью АОС, а также в улучшении микроциркуляции крови [Густов А.В., Котов С.А., Контрощикова К.Н. и соавт., 1999].

При линейной форме склеродермии и возникающих в результате ограничения движений в суставах и контрактурах больным рекомендуют лечебную гимнастику и массаж [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А., 2016].

В случае возникновения грубых деформаций, контрактур, ограничивающих пациентов физически и приносящих им моральные страдания возможно хирургическое лечение, при условии завершения активности заболевания уже на протяжении 3-4 лет [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А., 2016].

1.3.3. Метаболическое средство и высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы, свойства и механизм действия

Таким образом, патогенез ЛС, как заболевания с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся склерозом кожи [Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W. et al., 2009], в основном, определяется характерными микроциркуляторными нарушениями, с одной стороны, а аутоиммунными изменениями цитокинового профиля – с другой. Цитокины при этом являются участниками хронического воспалительного заболевания на ранних стадиях, а также развития фиброза [Badea I., Taylor M., Rosenberg A. et al., 2009]. Однако, защищая организм от внешних патогенов, иммунная система является сама по себе источником АФК и вносит свой вклад в развитие окислительного стресса и в патогенез склеродермии [Dooley A., Bruckdorfer K.R., Abraham D.J., 2012; Yamamoto T., 2011; Aoyama T., Paik Y.H., Watanabe S. et al., 2012; Mavrikakis M.E., Lekakis

J.P., Paramichael C.M. et al., 2003; Bohm F., Edge R., Foley S. et al., 2011]. В свою очередь это является обоснованием использования в лечении ЛС антиоксидантной терапии, приводящей к снижению экспрессии матричных белков и внутриклеточной продукции АФК [Dooley A., Shi-wen X., Aden N. et al., 2010], и коррекции микроциркуляторных расстройств.

В этой связи представляет интерес препарат естественных метаболитов цикла Кребса (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота), который обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу макроэргов [Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., 2001; Коваленко А.Л., 2005].

Фармакологические эффекты данного метаболического средства обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав компонентов.

Инозин инициирует образование флавинадениндинуклеотида (ФАД) и никотинамидадениндинуклеотида (НАД) – главных ферментов клеточного дыхательного цикла, являясь предшественником АТФ.

В результате ряда биохимических реакций никотинамид в клетках переходит в форму НАД и его фосфата (НАДФ), тем самым обеспечивая образование АТФ и процессы дыхания клетки.

Рибофлавин (витамин В2) является флавиновым коферментом (ФАД), активирующим сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса.

Янтарная кислота представляет собой эндогенный внутриклеточный метаболит дыхательного цикла, выполняющий в клетках организма универсальную энергосинтезирующую функцию. При участии кофермента

ФАД янтарная кислота митохондриальным ферментом сукцинатдегидрогеназой быстро трансформируется в fumaric acid и далее в другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот. Стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках.

Конечным продуктом метаболизма янтарной кислоты в цикле Кребса является двуокись углерода и вода. Янтарная кислота улучшает тканевое дыхание за счёт активации транспорта электронов в митохондриях [Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., 2001; Коваленко А.Л., 2005].

Имеются сведения об эффективности применения данного метаболического средства в комплексной терапии ЛС. Положительная динамика биохимических показателей сочеталась с выраженным клиническим эффектом [Гурский Г.Э. и соавт., 2008].

Еще одним возможным методом коррекции микроциркуляторных нарушений у больных ЛС предполагается физиотерапевтический метод, заключающийся в местном воздействии высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Его особенностью является применение непрерывного тока со следующими параметрами: частота – 22 кГц (надтональная), напряжение на выходе – от 3 до 5 кВ. Такие параметры тока обуславливают расширение артериол и капилляров, усиление тонуса вен, образование тепла в тканях при его воздействии, улучшение крово- и лимфообращения [Пономаренко Г.Н., 2009]. Также, говоря об этом варианте физиотерапии, следует понимать, что при таком воздействии локально уменьшается выраженность чувства зуда, болезненности и, кроме того, улучшая трофику в тканях, стимулируются регенеративные процессы [Алымкулов Д.А., Симоненко Т.С., Алымкулов Р.Д., 2005]. Такой электротерапевтический метод, при котором между поверхностью и воздействующим на нее электродом образуется так называемый «тихий» разряд, тепло в тканях и озон, носит название «Ультратонотерапия».

Учитывая все преимущества вышеперечисленных методов лечения, а также возможность их комбинации и дополнительного применения при основном лечении ЛС, можно подразумевать их весьма эффективный синергизм. С одной стороны, мы получаем локальные изменения в виде образования тепла в тканях, нормализации сосудистого тонуса, запуска регенеративных процессов при воздействии низкочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. С другой стороны, системный прием медикаментозного препарата естественных метаболитов цикла Кребса, обладающего антиоксидантным и антигипоксантами действием, оказывающего положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной системы.

Преимущество предлагаемого способа заключается в том, что состав данного метаболического средства представлен следующими компонентами: Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота, представляющие собой естественные продукты обмена дыхательного цикла клеток и нормализующие процессы образования в них энергии. Основным свойством препарата является его способность восстанавливать нормальное состояние АОС, снижать уровень содержания и образования свободных радикалов, что позволяет считать его антиоксидантом и антигипоксантами. Рибофлавин, витамин В2, входит в состав ФАД. Ниацин никотиновая кислота, витамин РР, В3 входит в состав НАД, который является коферментом трех дегидрогеназ цикла Кребса. Тиамин (витамин В1) входит в состав тиаминдифосфата, который является коферментом альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. Пантотеновая кислота витамин В5 (пантотеновая кислота, пантотенат кальция) входит в состав кофермента А, который является кофактором, связывающим «активные» ацильные остатки, в ацетил-коэнзим (ацетил-Со) - А.

При соответствии времени ультратонотерапии периоду пиковой концентрации компонентов вышеупомянутого метаболического препарата в кровяном русле пациента можно тем самым обеспечить максимальную защиту от свободнорадикальных процессов, возникающих при ультратонотерапии.

Поскольку в настоящее время весьма предпочтительны методы лечения ЛС, основанные на патогенезе [Badea I., Taylor M., Rosenberg A. et al., 2009; Rodríguez-Castellanos M., Tlacuilo-Parra A., Sánchez-Enríquez S. et al., 2014], оценка безопасности и эффективности коррекции оксидативных и цитокиновых нарушений у пациентов с ЛС, а также совершенствование методов лечения данной нозологии представляется более чем актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Определение динамики кожного патологического процесса с учетом клинических показателей

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2013 по 2016 годы. Всего под наблюдением находилось 90 больных ЛС, бляшечная форма. Мужчин было 27 (30,0%) человек, женщин — 63 (70,0%), возраст больных составил от 18 до 67 лет (средний возраст – $43,7 \pm 12$ лет). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Была установлена единая схема обследования больных. Сбор анамнеза включал данные о длительности и причине заболевания, наличии сопутствующей патологии, проводимом ранее лечении.

Критерии включения в исследование были следующие:

- больные с подтвержденным диагнозом ЛС, бляшечная форма, с признаками активности патологического процесса – появление в течение месяца двух и более новых очагов поражения на стадии «эритемы» и/или формирование воспалительного венчика вокруг ранее существовавших очагов ЛС;
- неэффективность проводимого ранее лечения без применения глюкокортикостероидных препаратов системного действия;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 67 лет;
- добровольное согласие и возможность соответствовать всем требованиям, предъявляемым в данном исследовании и рекомендациям лечащего врача, а также подписание информированного согласия перед проведением каких либо процедур;

- отсутствие тяжелой соматической патологии, инфекционно-воспалительного процесса, злокачественных новообразований, беременности на момент исследования;
- отсутствие индивидуальной непереносимости используемых препаратов.

Диагноз ЛС, бляшечная форма устанавливался на основании клинической картины больного, которая была представлена округлыми эритематозными очагами розового или лилового цвета, иногда возвышающимися над уровнем кожи, что обуславливал отек, или же очагами, в центре которых визуализировалась гладкая блестящая кожа белесоватого цвета, с трудом собирающаяся в складку, а по периферии – воспалительный ободок. Также клиническую картину определяли субъективные ощущения больных (чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий в очагах поражения).

У каждого пациента проводилось патоморфологическое исследование биоптатов кожи из очагов поражения для подтверждения ЛС.

При установке диагноза использовалась 48 Международная классификация болезней X пересмотра, в которой основные клинические формы ЛС представлены в классе XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки»: шифр L 94.0 – локализованная склеродермия [morphea]. При этом у всех наблюдаемых больных выявлено появление в течение месяца двух и более новых очагов поражения на стадии «эритемы» и/или формирование воспалительного венчика вокруг ранее существовавших очагов ЛС, что свидетельствует об активности патологического процесса.

Все больные ЛС были консультированы терапевтом, женщины — акушером-гинекологом на наличие или отсутствие сопутствующей патологии.

Сопутствующая патология выявлена у 71 (78,9%) пациента. Патология репродуктивной системы констатирована у 23 (32,4%) больных. Различные заболевания сердечно-сосудистой системы определены у 11 (15,5%)

исследуемых, в то время как, болезни желудочно-кишечного тракта обнаружены только у 7 (9,9%) из общего числа больных. Однако у 30 (42,6%) пациентов, вошедших в наше исследование, имела место быть сочетанная патология.

Лабораторные исследования, проводимые исследуемым больным, включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, триглицеридов, билирубина общего, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина. Для обнаружения антител к бледной трепонеме осуществляли реакцию микропреципитации и иммуноферментный анализ. Кроме того, исследовали кровь пациентов на наличие маркеров вирусных гепатитов «В» и «С», а также ВИЧ-инфекцию.

Кожный патологический процесс оценивали до лечения и на 7-е, 14-е, 21-е сутки после лечения по предложенной нами 12-балльной системе с учетом следующих показателей: окраска, индурация, изменение размера патологического очага и субъективные ощущения (парестезии, чувство покалывания, жжения или дискомфорта в очаге) (табл.1).

Таблица 1 - Клинические показатели кожного патологического процесса у больных ЛС

Баллы	Окраска	Индурация	Изменение размера	Субъективные ощущения
0	Лиловая	Сильно выраженная	Увеличение	Появление
1	Розовая	Умеренно выраженная	Без изменений	Сохранение
2	Бледно-розовая	Слабо выраженная	Уменьшение	Уменьшение
3	Нет	Нет	Нет	Нет

Система отображает динамику кожного патологического процесса в ходе лечения и включает:

- качественную оценку выраженности эритемы (0 – лиловая, 1 – розовая, 2 — бледно-розовая, 3 – ощутимой нет;

- степень индукции (0 — сильно выраженная; 1 — умеренно выраженная; 2 — слабо выраженная; 3 — отсутствие индукции);
- изменение размера (0 — увеличение, 1 — без изменений, 2 — уменьшение; 3 — полный регресс высыпаний).

Оценка вторичных признаков проводилась по субъективным ощущениям (0 — появление; 1 — сохранение; 2 — уменьшение; 3 — отсутствие).

Количество баллов от 0 до 3 соответствовало отсутствию или маловыраженной динамике кожного патологического процесса, от 4 до 12 баллов — положительной динамике вплоть до полного регресса дерматоза с исчезновением субъективных ощущений.

2.2. Определение уровня цитокинов

У больных проводилось изучение уровня провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов до и после лечения. Объектом исследования служила сыворотка крови. Забор крови производился в утренние часы, с 8.00 до 10.00, натощак. Кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут. Из эксперимента исключалась гемолизированная и хилезная сыворотка. Уровень цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия). Наборы предназначены для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови в клинических, диагностических и научно-исследовательских лабораториях. Результаты выражали в пикограмм на миллилитр (пкг/мл).

2.3. Определение общей антиоксидантной активности

Уровень антиоксидантной защиты исследовали в динамике, до и после лечения, по количественному определению концентрации общих антиоксидантов в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора «RaytoSuper Z», Rayto, Китай) и набора реактивов NX 2331

(Randox, Великобритания). Показатели измеряли в миллимоль на литр (ммоль/л).

2.4. Изучение состояния микроциркуляции кожи в очагах поражения методом лазерной доплеровской флоуметрии

Микроциркуляцию оценивали у больных в области патологического процесса до и в конце лечения на 21 сутки и у 20 здоровых лиц на основании добровольного согласия однократно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-ОП» (НПП «ЛАЗМА», Россия), прилагаемого стандартного зонда и компьютерного анализа ритмов кровотока (НПП «Лазма», Россия).

Обследование больных проводили в помещении с равномерным, неярким освещением в состоянии полного физического и психического покоя после предварительной адаптации к температуре 22-24°C, в положении лежа, обеспечивая комфортное положение пациенту и легкий доступ к очагу поражения. Датчик прибора устанавливали на поверхности кожи в области обследуемого очага, осуществляя легкий контакт дистальной части зонда с кожей при помощи специального штатива. Запись ЛДФ-граммы проводилась в течение 5 минут. Мониторинг записи и обработка ЛДФ-грамм осуществлялась на компьютере с помощью программы «LDF».

При анализе ЛДФ-граммы оценивали следующие параметры кровотока:

- показатель микроциркуляции (M) характеризует повышение или снижение перфузии (средний поток эритроцитов) единицы объема ткани за единицу времени, тем самым отражает общий микрососудистый кровоток (артериолы, капилляры и вены);
- среднее квадратичное отклонение (δ) представляет собой временную изменчивость перфузии, показывает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах и активацию эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля микроциркуляции в

целом. Другими словами, δ — это количественный показатель, характеризующий флаксы в целом. Флаксами, или флаксмоциями, или осцилляциями называются колебания потока эритроцитов.

- коэффициент вариаций (K_v), представляющий собой соотношение величин M и δ . K_v отражает напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла и является наиболее объективным параметром, позволяющим оценить состояние микроциркуляции в целом.

Показатель микроциркуляции и среднее квадратичное отклонение измеряли в перфузионных единицах (пф.ед.).

2.5. Гистологическое исследование кожи у больных ЛС

Всем пациентам с ЛС проводилась панч-биопсия кожи, взятая из патологических очагов до начала лечения.

Биопсийный материал фиксировали в иммунофиксе с последующей этанолово-изопропаноловой проводкой биопсийного материала с помощью вакуумного процессора Milestone (RHS-1) и заключали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью светового микроскопа Nikon eclipse 80i с последующей микрофотосъемкой цифровой камерой DS-Fi1.

При исследовании биопсийного материала определялись гистологические признаки, характерные для начального периода склеродермии (рис. 1): различной степени атрофия эпидермиса, отечный, базофильный и гомогенизированный коллаген во всех отделах дермы, отек сосудистых стенок с пролиферацией эндотелия, диффузные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, располагающиеся в верхней половине дермы.

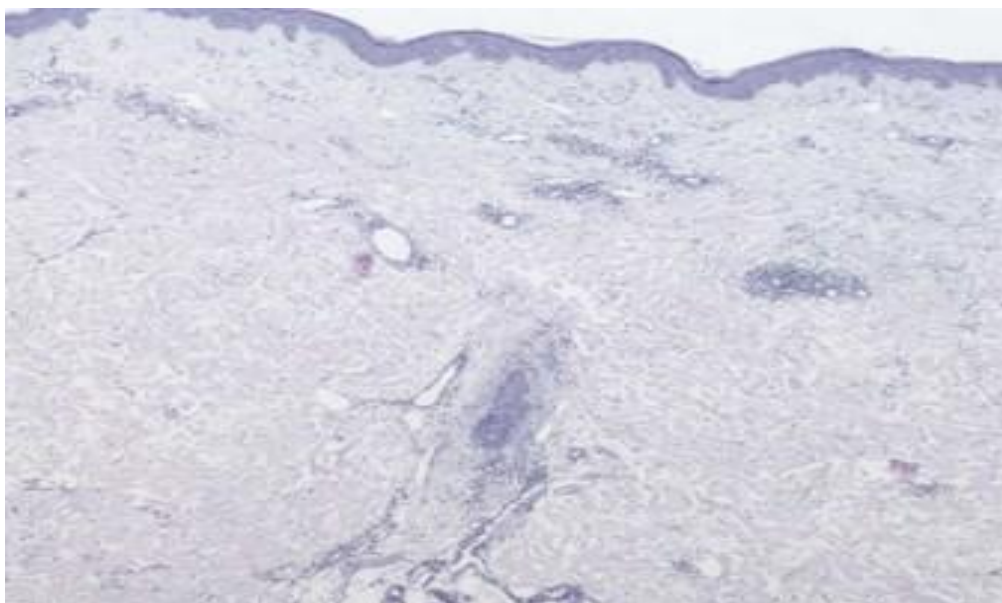


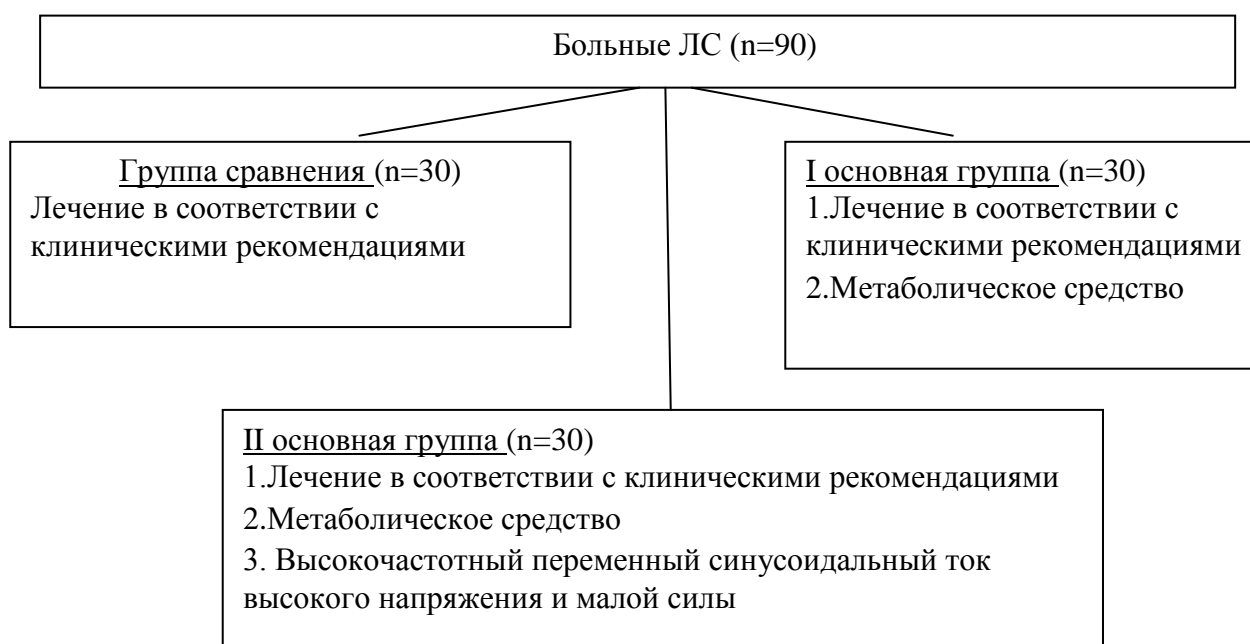
Рисунок 1. Пример гистологической картины больного ЛС.

2.6. Характеристика обследованных групп пациентов

Исходя из используемых методов лечения, все пациенты были разделены на три группы (табл.2):

- группа сравнения (30 больных);
- I основная группа (30 больных);
- II основная группа (30 больных).

Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от метода лечения.



В группе сравнения проводилось лечение согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных ЛС (Москва - 2013 г.):

- глюкокортикостероидные препараты (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки);
- ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно);
- вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки).

В качестве наружной терапии применяли:

- топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций);
- диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут);
- стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки).

В I основной группе назначали лечение:

системно

- глюкокортикостероидные препараты (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки);
- ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно);
- вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки);

наружно

- топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций);
- диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут);

- стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки).

А также, сочетали его с антиоксидантной терапией – метаболическим препаратом (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) в режиме дозирования по 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой. Регистрационный номер лекарственного средства – 001767 от 13.09.11.

Данное исследование было согласовано с этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Во II основной группе пациенты получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями:

системно

- глюкокортикостероидные препараты (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки);
 - ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно);
 - вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки);
- наружно
- топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций);
 - диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут);
 - стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки).

Антиоксидантная терапия аналогично назначалась пациентам II основной группы (метаболическое средство по 760 мг двукратно – утром и

вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой).

Кроме того, к лечению больных данной группы добавили электротерапевтический метод лечения, основанный на применении высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

Метод осуществляли с помощью аппарата «Ультратон – 03 - АМП» в режиме 22 кГц с выходным напряжением 3,0 кВ. Для проведения процедуры больной располагался в удобном положении на кушетке или стуле. Воздействие оказывали на каждый патологический очаг предварительно осушенный, свободный от металлических предметов, через марлевую салфетку с зазором над очагом 1-2 мм, путем плавного перемещения электрода, с экспозицией 10-20 секунд на 1 см² площади очага, однократно и ежедневно. Продолжительность процедуры была пропорциональна площади воздействия и колебалась от 5 до 20 мин (рис.2).



Рисунок 2 – Демонстрация проведения процедуры ультратонотерапии.

Курс лечения во всех группах составил 21 день.

2.7. Методы статистической обработки полученных данных

Методика статистического анализа результатов включала расчет средней величины с вычислением средней арифметической «М», средней ошибки «m» и вероятности различий «р». Сравнение средних двух выборок производилось с помощью критерия Стьюдента.

Для статистического анализа порядковых значений клинического показателя применяли методы непараметрической статистики. При сравнении частоты встречаемости применяли критерий χ^2 , при сравнении показателей в одной группе, но в различные сроки наблюдения (этапы лечения) применяли критерий Вилкоксона. Сравнение трех групп в различные этапы наблюдения применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. В построении линейной модели применялся метод наименьших квадратов.

В расчетах применяли программу Excel (Microsoft Office 2010) и ее надстройку «Пакет анализа», программу Statistica 10.

Уровень достоверности $P \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных ЛС

Всего под наблюдением находилось 90 больных ЛС, из них 27 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст – $43,7 \pm 12$ лет). У всех пациентов была констатирована бляшечная форма ЛС с признаками активности патологического процесса (в стадии эритемы и/или уплотнения с воспалительным венчиком по периферии очага).

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 месяца до 10 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $3,6 \pm 1,2$ года. Давность заболевания до года наблюдалась у 37 больных (41,1%), от 1 до 5 лет – у 32 (35,6%), от 5 до 10 лет – у 21 (23,3%) (рис. 3).

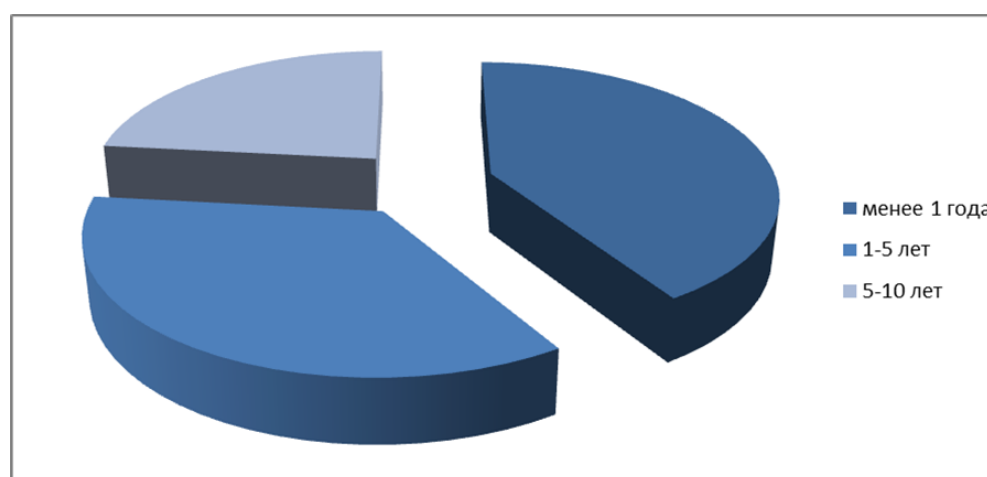


Рисунок 3 — Давность заболевания больных ЛС

Средний возраст дебюта ЛС составил $40,9 \pm 11$ лет. Начало заболевания большая часть больных (57 (63,3%)) ни с чем не связывала, а 24 (26,7%) пациента – с климактерическим периодом, 7 (7,8%) – с беременностью, 2 (2,2%) – с предшествующей травмой на месте очага поражения.

Сопутствующие заболевания репродуктивной системы были выявлены у 23 (32,4%) больных (миома матки – у 9, фиброзно-кистозная мастопатия – у 7, эндометриоз – у 4, сальпингоофорит – у 3); сердечно-сосудистой системы

– у 11 (15,5%) (гипертоническая болезнь – у 8, ишемическая болезнь сердца – у 3); заболевания желудочно-кишечного тракта – у 7 (9,9%) (хронический гастрит — у 5, хронический холецистит — у 2); сочетанная патология – у 30 (42,6%) (сочетание патологии репродуктивной и сердечно-сосудистой систем – у 16, сочетание заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы – у 14) (табл. 3).

Таблица 3 — Сопутствующие заболевания у больных ЛС

Сопутствующие заболевания	Число больных (доля, %)
Заболевания репродуктивной системы	23 (32,4)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11 (15,5)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7 (9,9)
Сочетанная патология	30 (42,6)

У 15 (16,7%) больных было выявлено 2 очага, у 27 (30,0%) – 3, у 24 (26,6%) – 4, у 15 (16,7%) – 5, у 9 (10,0%) – 6. Локализация очагов была различна. У большинства пациентов – 46 (51,1%) отмечалось поражение 2 анатомических областей, у 9 (10,0%) – 3 и у остальных 35 (38,9%) очаги локализовались в пределах одной анатомической области. Чаще расположение очагов определялось на коже живота у 51 (56,7%) пациентов, у 27 (30,0%) – на коже груди, у 21 (23,3%) – на коже спины (с учетом поражения у одного пациента разных анатомических областей). При этом самые крупные очаги размером до 15 см находились на коже туловища. Практически одинаково часто высыпания локализовались на коже плеч и предплечий – 15,6% и 11,1% соответственно. Очаги поражения на нижних конечностях отличались зачастую симметричностью расположения и отмечались на коже бедер в 22,2% случаев, а на коже голени – в 13,3%.

Бляшечная форма ЛС устанавливалась на основании клинической картины больного, которая была представлена округлыми эритематозными очагами розового или лилового цвета, иногда возвышающимися над уровнем кожи, что обуславливал отек, или же очагами, в центре которых

визуализировалась гладкая блестящая кожа белесоватого цвета, с трудом собирающаяся в складку, а по периферии – воспалительный ободок (рис. 4, рис. 5).



Рисунок 4 – Больная С. с бляшечной формой локализованной склеродермии



Рисунок 5 – Больная Ч. с бляшечной формой локализованной склеродермии

Все больные предъявляли жалобы на субъективные ощущения (чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий) в очагах поражения.

По результатам полученных лабораторных исследований, включавших общий анализ крови, биохимический анализ крови (холестерол, АЛТ, АСТ, триглицериды, билирубин общий, глюкоза, щелочная фосфатаза, креатинин) и общий анализ мочи, у 28 (31,1%) пациентов были выявлены незначительные отклонения, обусловленные сопутствующими заболеваниями. У остальных 62 (68,9%) – все показатели находились в пределах нормы. Проведенные исследования крови на антитела к бледной трепонеме методами РМП и ИФА, на маркеры вирусных гепатитов «В» и «С», а также на ВИЧ-инфекцию у всех пациентов были отрицательные.

Была проведена оценка эффективности лечения больных ЛС в группе сравнения, в I и II основных группах. Динамику кожного патологического процесса в ходе лечения оценивали по изменению субъективных ощущений (парестезии, чувство покалывания, жжения или дискомфорта в очаге) и объективных признаков (окраска, индурация, изменение размера патологического очага), используя 12-бальную систему. У всех наблюдаемых нами пациентов клинические результаты лечения отличались на каждом этапе обследования.

3.1.1. Клинические результаты лечения больных ЛС в группе сравнения (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями)

Группу сравнения составили 30 пациентов с бляшечной формой ЛС, получавшие терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

До начала терапии кожный патологический процесс у больных исследуемой группы был представлен от бледно-розового до лилового цвета пятнами округлой формы с явлениями отека или очагами индурации кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском, с воспалительным венчиком по периферии, субъективно вызывающими чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. При оценке кожного патологического процесса по предложенной 12-балльной системе (табл.1) исходное среднее значение суммы баллов

клинических показателей составляло $(1,1 \pm 0,6)$ балла и медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;1) (табл. 4, рис.6). Таким образом, у 4 (13,3%) пациентов выявили 0 баллов, что соответствовало прогрессирующим очагам поражения лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и наличием жалоб больных на беспокоящие субъективные ощущения. У 19 (63,3%) больных определили 1 балл с учетом появления розовых или лиловых элементов с сильно или умеренно выраженным уплотнением соответственно, а также присоединяющегося чувства покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Увеличивающиеся в размерах высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие субъективные ощущения, соответствуют 2 баллам предложенной системы и были констатированы у 7 (23,4%) больных.

Пациенты получали глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки), ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно), вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки). В качестве наружной терапии применяли топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций), диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут), стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки).

На 7-е сутки проводимого лечения выраженной положительной динамики кожного патологического процесса не выявляли. Среднее значение клинических показателей составило $(2,4 \pm 1,1)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 2(2;3) (табл. 4) У 2 (6,7%) пациентов наблюдали прогрессирование заболевания, которое заключалось в увеличении размеров имеющихся очагов и усилении субъективной симптоматики. У 17 (56,7%) больных прогрессирование высыпаний прекращалось, ощущения становились более интенсивными. У 11 (36,6%)

человек определили стабилизацию кожного патологического процесса с сохранением субъективной симптоматики, выявленной на момент поступления больных. Таким образом, у 6 (20,0%) пациентов выявили 1 балл, у 13 (43,3%) – 2, у 4 (13,4%) – 3 и у 7 (23,3%) – 4 балла. По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «до лечения» и в срок наблюдения «7-е сутки» ($p < 0,0001$).

На 14-е сутки повышение среднего значения суммы баллов составило $(4,1 \pm 0,9)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна $4(3,25;5)$ (табл. 4) У 13 (43,3%) пациентов кожный патологический процесс стабилизировался, при этом жалобы оставались прежними, как и на момент поступления. Еще у 13 (43,3%) – наблюдалось побледнение высыпаний на фоне сохраняющихся жалоб. У 4 (13,4%) – было выявлено уменьшение интенсивности окраски высыпаний, степень их уплотнения, а также выраженность субъективных ощущений. Так у 8 (26,7%) пациентов отмечено 3 балла, у 13 (43,3%) – 4, у 7 (23,3%) – 5 и у 2 (6,7%) – 6 баллов. По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «7-е сутки» и в срок наблюдения «14-е сутки» ($p < 0,0001$).

На 21-е сутки прослеживался также незначительный рост среднего значения показателей кожного патологического процесса – $(5,4 \pm 1,4)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна $5(5;6)$ (табл. 4, рис. 7). У 16 (53,3%) пациентов наступило побледнение высыпаний и уменьшилась субъективная симптоматика. У 9 (30,0%) больных, помимо вышеперечисленных признаков, было констатировано уменьшение степени индурации в очагах поражений. У 5 (16,7%) констатировано, что снижение интенсивности окраски и степени уплотнения высыпаний, выраженности субъективных ощущений сопровождалось уменьшением размеров патологических очагов. У 2 (6,7%) пациентов выявлено 3 балла, у 5 (16,7%) – 4 балла, у 11 (36,6%) – 5, у 7 (23,3%) – 6 и у 5 (16,7%) – 8 баллов. Доля

пациентов (26,7%) с высокими баллами (8 баллов) статистически значимо по критерию χ^2 была больше на 21-е сутки по сравнению с долей (0%) аналогичных пациентов на 14-е сутки, а также по сравнению с показаниями до лечения ($p=0,0195$).

По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «14-е сутки» и в срок наблюдения «21-е сутки» ($p<0,0001$). К концу лечения по сравнению с этапом до лечения также выявлено статистически значимое различие ($p<0,0001$).



Рисунок 6 – Больная ЛС из группы сравнения до лечения

Рисунок 7 – Больная ЛС из группы сравнения после лечения

3.1.2. Клинические результаты лечения больных ЛС в I основной группе (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и применение метаболического средства)

В I основную группу вошли 30 пациентов с бляшечной формой ЛС, получавшие лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и антиоксидантную терапию метаболическим средством.

На момент первичного осмотра кожный патологический процесс у больных данной группы был представлен пятнами от бледно-розового до

лилового цвета округлой формы с явлениями отека или очагами индурации кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском, с воспалительным венчиком по периферии, субъективно вызывающими чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Среднее значение суммы баллов клинических показателей у пациентов этой группы составляло $(1,1 \pm 0,7)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;2) (табл. 4, рис. 8). Увеличивающиеся в размерах патологические очаги лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и жалобы на чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий (0 баллов) – определялись у 5 (16,7%) пациентов. У 16 (53,3%) выявили появления розовых или лиловых элементов с сильно или умеренно выраженным уплотнением соответственно на фоне субъективных ощущений (1 балл). У 9 (30,0%) больных были констатированы прогрессирующие высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие ранее упомянутые жалобы (2 балла).

Пациенты получали глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки, ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно), вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки), а также антиоксидантную терапию (метаболический препарат 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой). В качестве наружной терапии применяли топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций), диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут), стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки).

На 7-е сутки выявлены статистически значимые ($p < 0,0001$) по критерию Вилкоксона изменения показателей кожного патологического процесса, среднее значение которых составило $(3,8 \pm 1,6)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 4(3;5) (табл. 4). Отмечалась общая тенденция положительной динамики. У 2 (6,7%) пациентов прекращалось прогрессирование высыпаний, но усиливалась субъективная симптоматика, у 26 (86,6%) – кожный патологический процесс стабилизировался, у 11 (36,6%) – жалобы сохранялись, а у 15 (50,0%) – стали менее выражены. Еще у 2 (6,7%) наблюдали уменьшение размеров очагов и степени их окраски, уплотнения и субъективных ощущений. У 2 (6,7%) пациентов при оценке кожного патологического процесса определяли 1 балл, у 3 (10,0%) – 2 балла, у 8 (26,7%) – 3, у 8 (26,7%) – 4, у 7 (23,3%) – 5 и у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 14-е сутки констатировано повышение среднего значения суммы баллов до $(5,1 \pm 1,6)$ баллов и до медианы с 25% и 75% распределения баллов равной 5(4;7). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,0001$) (табл. 4). У 13 (43,3%) пациентов наблюдали стабилизацию кожного патологического процесса, при этом у 4 (13,3%) из них жалобы сохранялись, а у 9 (30,0%) – уменьшались. У 8 (26,7%) пациентов было определено побледнение высыпаний помимо уменьшения субъективной симптоматики. Еще у 7 (23,3%) наблюдаемых, кроме вышеперечисленных признаков, было констатировано снижение степени индурации в очагах поражений. И по-прежнему только у 2 (6,7%) пациентов отслеживали положительную динамику относительно интенсивности окраски, степени уплотнения, размеров высыпаний, а также выраженности субъективных ощущений. Таким образом, у 4 (13,3%) пациентов отмечено 3 балла, у 9 (30,0%) – 4, у 8 (26,7%) – 5, у 7 (23,3%) – 7, у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 21-е сутки также прослеживалась положительная динамика по сравнению с предыдущим этапом лечения по критерию Вилкоксона ($p < 0,0001$). Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(5,8 \pm 1,2)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов

была равна 6(5;7) (табл. 4, рис. 9). У 4 (13,3%) больных жалобы стали менее выражены, на фоне чего у 9 (30,0%) – патологические очаги побледнели, а еще у 14 (46,7%) – сопровождалось размягчением. У 3 (10,0%) пациентов отслеживали положительную динамику относительно всех объективных и субъективных признаков. Так, у 2 (6,7%) пациентов констатировано 3 балла, у 5 (16,7%) – 4, у 11 (36,6%) – 5, у 7 (23,3%) – 6 и у 5 (16,7%) – 8 баллов.

К концу лечения в I основной группе по сравнению с этапом «до лечения» также выявлено статистически значимое различие ($p < 0,0001$).



Рисунок 8 – Больная ЛС из I основной группы до лечения



Рисунок 9 – Больная ЛС из I основной группы после лечения

3.1.3. Клинические результаты лечения больных ЛС во II основной группе (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, применение метаболического средства и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы)

В II основную группу вошли 30 пациентов с бляшечной формой ЛС, получавшие лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболическое средство и высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы.

До начала лечения кожный патологический процесс у больных данной группы был представлен пятнами от бледно-розового до лилового цвета округлой формы с явлениями отека или очагами индурации кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском, с воспалительным венчиком по периферии, субъективно вызывающими чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Среднее значение суммы баллов клинических показателей (табл. 1) у пациентов группы составляло $(1,2 \pm 0,6)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;2) (табл. 4, рис. 10).

У 4 (13,3%) пациентов констатировали 0 баллов, что соответствовало появлению патологических очагов лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и предъявляемых жалоб. У 17 (56,7%) выявили 1 балл с учетом наличия розовых или лиловых элементов с сильно или умеренно выраженным уплотнением соответственно, а также возникающего чувства покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Прогрессирующие высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие субъективные ощущения, соответствуют 2 баллам предложенной системы и были определены у 9 (30,0%) больных.

Пациенты получали глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки), ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно), вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки), а также антиоксидантную терапию (метаболическое средство 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой). В качестве наружной терапии применяли топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций), диметилсульфоксид (в виде аппликаций 30% водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 минут),

стимуляторы регенерации тканей (депротеинизированный гемодериват из крови телят, 5% мазь наружно 2 раза в сутки). Кроме того, к лечению больных данной группы добавили ультратонотерапию с помощью аппарата «Ультратон – 03 - АМП» (в режиме 22 кГц с выходным напряжением 3,0 кВ, с экспозицией электрода 10-20 секунд на 1 см² площади очага, однократно и ежедневно).

На 7-е сутки прослеживалось улучшение кожного патологического процесса, среднее значение суммы баллов составило $(4,1 \pm 1,7)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 4(3;5) (табл. 4). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,0001$). У 1 (3,3%) пациента прекратилось прогрессирование патологического очага, но усилилась субъективная симптоматика. У 22 (73,4%) – отметили стабилизацию кожного патологического процесса, у половины из них – 11 (36,7%) жалобы сохранялись, а у остальных 11 (36,7%) – снизили свою интенсивность. Еще у 4 (13,3%) определили побледнение высыпаний и снижение субъективной симптоматики. У 1 (3,3%) наблюдали снижение степени окраски очагов, уплотнения и субъективных ощущений без изменения размеров. У 2 (6,7%) высыпания уменьшали свои размеры, интенсивность цвета и индурации, а также вызываемые ими ощущения. У 1 (3,3%) пациента при оценке кожного патологического процесса определяли 1 балл, у 3 (10,0%) – 2, у 9 (30,0%) – 3, у 8 (26,7%) – 4, у 2 (6,7%) – 5, у 5 (16,7%) – 6 и у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 14-е сутки установлено статистически значимое повышение среднего значения суммы баллов до $(6,9 \pm 2,0)$ баллов и до медианы с 25% и 75% распределения баллов равной 6(5;8). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,0001$) (табл. 4).

У 15 (50,0%) на фоне сохраняющихся высыпаний наблюдалось их побледнение и уменьшение жалоб. Кроме вышеперечисленных изменений у 6 (20,0%) констатировали снижение плотности очагов поражения. Еще у 4 (13,3%) человек данная симптоматика сопровождалась уменьшением

размеров элементов. Полное отсутствие субъективной симптоматики отмечено у 3 (10,0%) пациентов, причем у 2 (6,7%) из них определяли разрешение индурации. А еще у 2 (6,7%) патологические очаги полностью регрессировали. Так, у 9 (30,0%) пациентов отмечено 5 баллов, у 8 (26,7%) – 6, у 4 (13,3%) – 7, у 4 (13,3%) – 8, у 1 (3,3%) – 9, у 2 (6,7%) – 10 и у 2 (6,7%) – 12 баллов.

На 21-е сутки прослеживалась еще более выраженная положительная динамика. Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(9,8 \pm 1,5)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 9(9;11,5). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,0001$) (табл. 4, рис. 11).

У 7 (23,3%) установили 8 баллов, что свидетельствовало о разрешении всех объективных и субъективных признаков заболевания. Отсутствие жалоб отмечено у 15 (50,0%) больных, а у 4 (13,3%) из них – отсутствие уплотнения в очагах, что объясняло у 7 (23,3%) пациентов 8 баллов, а у 9 (30,0%) пациентов 9 баллов, у 6 (20,0%) – 10. У оставшихся 8 (26,7%) выявили полный регресс дерматоза – 12 баллов.



Рисунок 10 – Больная ЛС из II основной группы до лечения



Рисунок 11 – Больная ЛС из II основной группы после лечения

Таблица 4 – Медианное и среднее значения суммы баллов клинических показателей кожного патологического процесса больных ЛС в различных группах на каждом этапе лечения (срок наблюдения)

Этап лечения	Медиана (25%;75%) и среднее значение $M \pm SD$ суммы баллов в сравниваемых группах		
	Группа сравнения (n=30)	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=30)
До лечения	1(1;1) 1,1±0,6	1(1;2) 1,1±0,7	1(1;2) 1,2±0,6
7-е сутки	2(2;3)# 2,4±1,1	4(3;5)# 3,8±1,6	4(3;5)# 4,1±1,7
14-е сутки	4(3,25;5)# 4,1±0,9	5(4;7)# 5,1±1,6	6(5;8)# 6,9±2,0
21-е сутки	5(5;6)#* 5,4±1,4	6(5;7)#* 5,8±1,2	9(9;11,5)#* 9,8±1,5

Примечание: * - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения);# - статистически значимое различие от предыдущего этапа лечения

Сравнение клинических показателей в группах пациентов проводили с помощью графиков диаграмм размаха значений показателей в группах до лечения и на разных этапах лечения (рис. 12, 13, 14, 15). А также проводили дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (табл. 5).

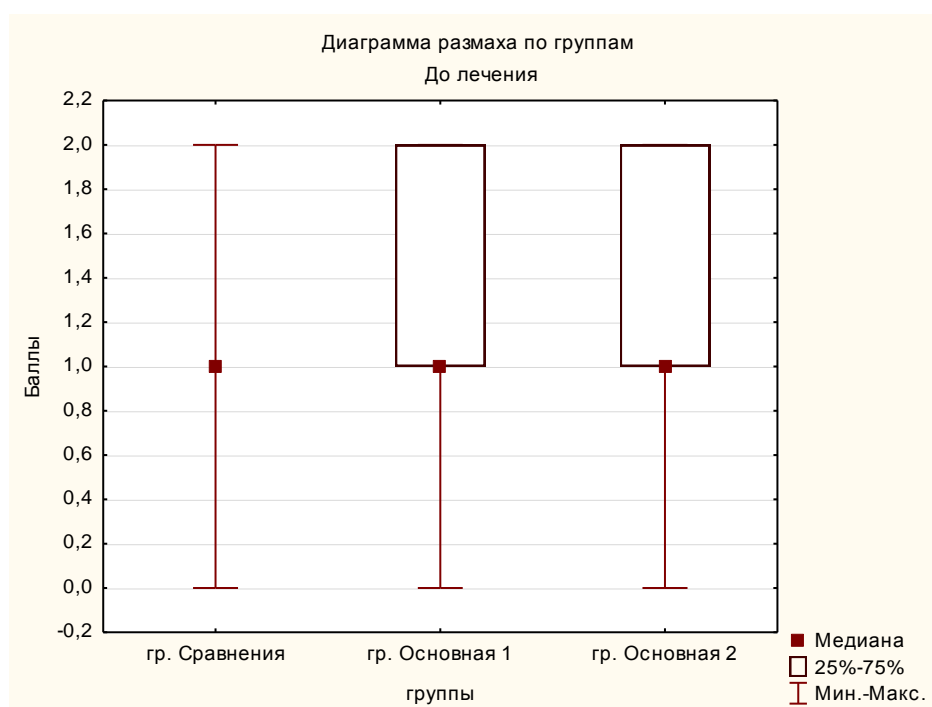


Рисунок 12. Диаграмма размаха значений показателя (баллы) в исследуемых группах до лечения



Рисунок 13. Диаграмма размаха значений показателя (баллы) в исследуемых группах на 7-е сутки

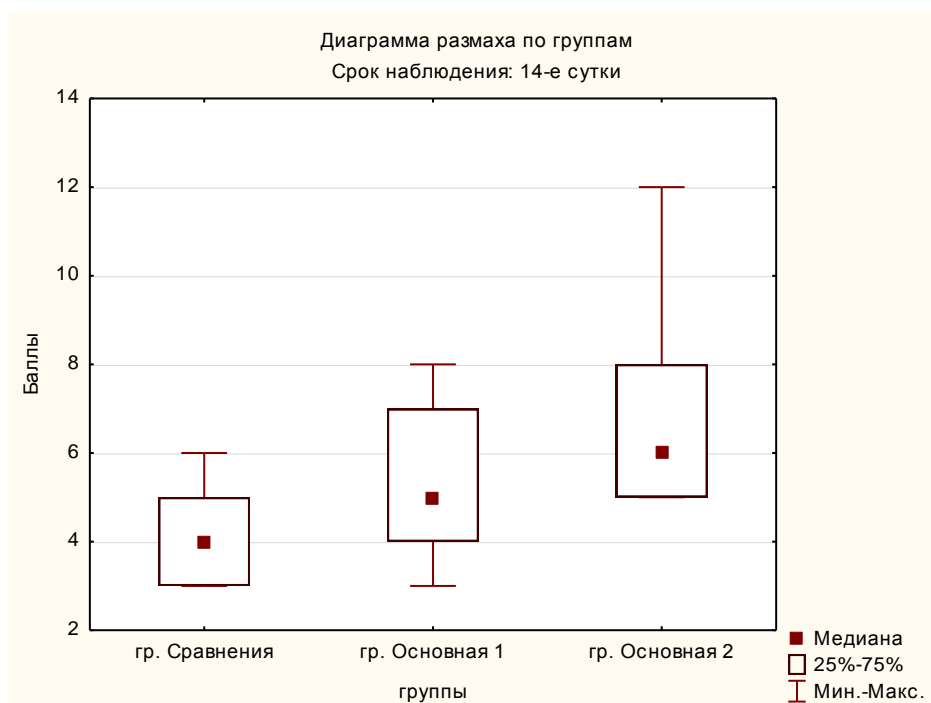


Рисунок 14. Диаграмма размаха значений показателя (баллы) в исследуемых группах на 14-е сутки

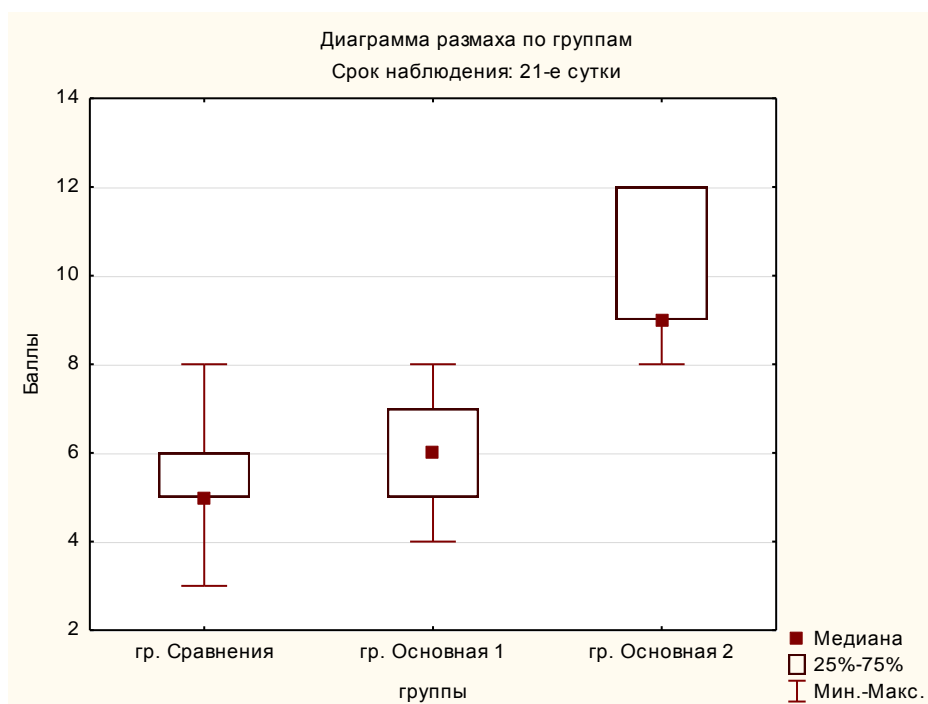


Рисунок 15. Диаграмма размаха значений показателя (баллы) в исследуемых группах на 21-е сутки

Таблица 5 – Уровень достоверности различий значений показателя среди сравниваемых групп на различных этапах лечения

Этап лечения	Уровень достоверности по критерию Краскела-Уоллиса		
	Группа сравнения и I основная группа	Группа сравнения и II основная группа	I основная группа и II основная группа
До лечения	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
7-е сутки	$P = 0,001$	$P = 0,0003$	$P > 0,05$
14-е сутки	$P = 0,05$	$P < 0,0001$	$P = 0,0016$
21-е сутки	$P > 0,05$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$

Согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (табл. 5) на этапе «до лечения» значения клинического показателя во всех трех группах пациентов не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

На этапе лечения «7-е сутки» в I и II основных группах различия показателей от показателя группы сравнения статистически значимо больше

($P_{01}=0,0001$ и $P_{02}=0,0003$). Однако между основными группами на этом этапе различие показателей не достоверно.

К сроку наблюдения «14-е сутки» статистически значимо наименьшее значение показателя в группе сравнения, затем в I основной группе и наибольшее значение наблюдается во II основной группе.

На этапе лечения «21-е сутки» во II основной группе наибольшее значение показателя статистически значимо отличное от группы сравнения и I основной группы ($P<0,0001$). Но между группой сравнения и I основной группой выявлено сближение показателей и статистически значимого различия не выявлено ($P>0,05$).

Значения медиан в исследуемых группах применили для построения прогностической статической линейной модели. Так как максимальное значение медианы равно 12 соответствует группе здоровых людей, то выразили медианы различных групп на наблюдаемых сроках лечения через долю от максимально возможного значения. Построенный динамический ряд относительных значений стремился к единице (показатель здоровых людей) и позволил выразить линейный тренд и прогнозировать сроки полного выздоровления (рис. 16).

Пересечение линии тренда с единичной прямой (здоровые пациенты) указывает на сроки, при которых все пациенты в группе выздоравливают. Для II основной группы полное выздоровление прогнозируется в срок 28-е сутки. В I основной группе прогноз полного выздоровления соответствует промежутку 42-49 суток. Для группы сравнения момент полного выздоровления равен 56 суткам.

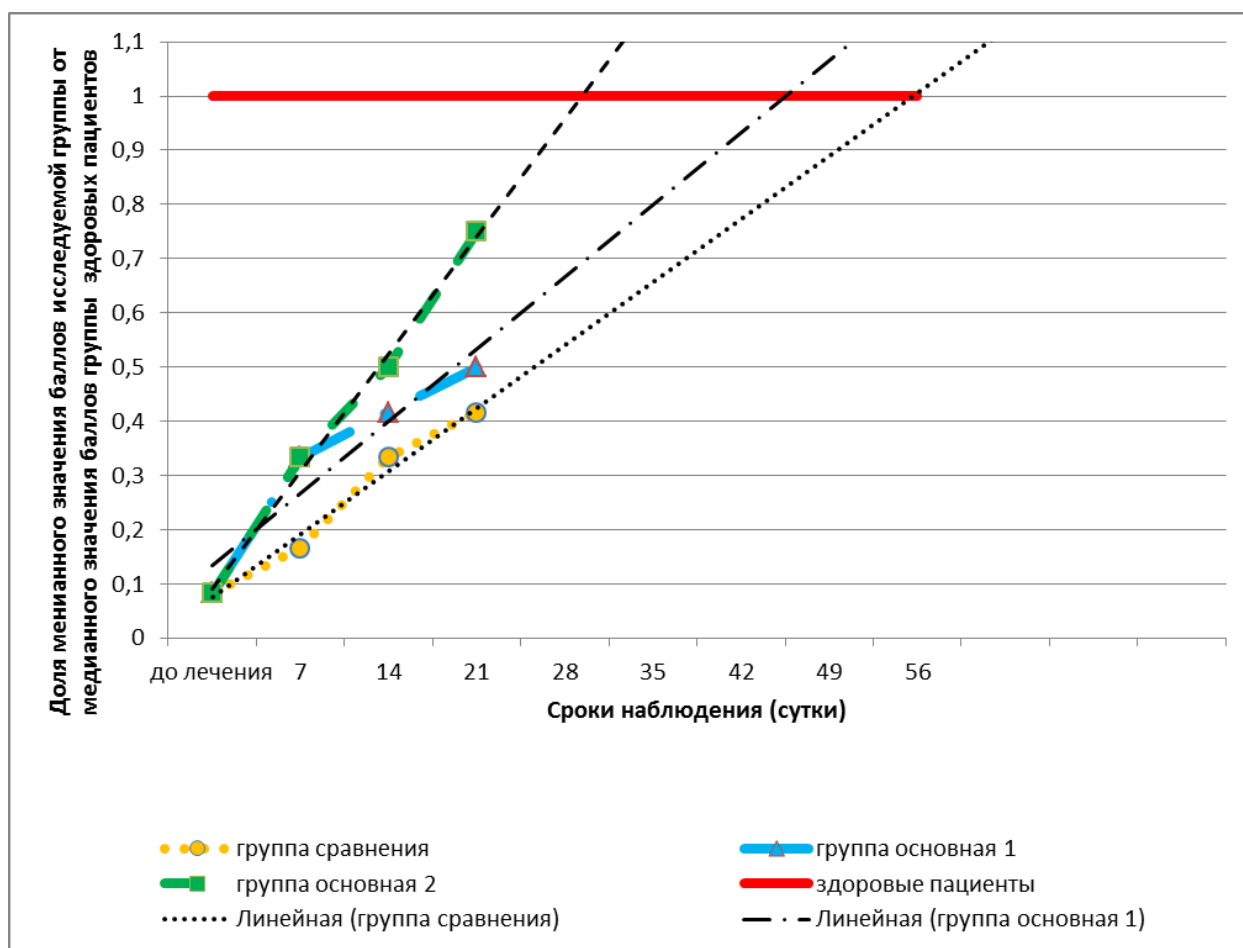


Рисунок 16. Линейная модель клинического показателя в сравниваемых группах пациентов

Исходя из полученных результатов оценки динамики кожного патологического процесса на разных этапах терапии у больных в исследуемых группах, очевидно, что разработанный способ лечения обладает высокой клинической эффективностью, заключающейся в сокращении сроков лечения больных и, как следствие, курса системной и местной кортикостероидной терапии в 1,5-2 раза.

3.2. Цитокиновый профиль и общая антиоксидантная активность крови больных с ЛС

У 90 больных ЛС, а также у практически здоровых лиц (контрольная группа, n=20) проводилось изучение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) до проведения соответствующей терапии. Исследованиями

показано, что для ЛС характерным является достоверное увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-2, IL-17, TNF- α , IFN- γ) и снижение – противовоспалительных (IL-4, IL-10) (табл. 6, рис. 17). При этом обращает на себя внимание тот факт, что в наибольшей степени при ЛС усилена продукция IL-6 и IL-17 (в среднем, в 6 раз) относительно здоровых лиц. Следует отметить, что повышенный уровень IL-17, как продукта Th17, свидетельствует о ранних стадиях развития ЛС [Needleman V.W., 1985; Serpier H., 1997], и отражает процесс усиления воспаления и пролиферации фибробластов [Meloni F., 2009]. Между тем, из литературы известно, что дермальные фибробласты человека, стимулированные IL-1, способны усиленно секретировать IL-6 [Shroder J.M., Sticherling M., Henneicke H.H., et al., 1990], что в целом соответствует результатам проведенных исследований данного провоспалительного цитокина у больных с прогрессирующим течением ЛС (табл. 6, рис. 17).

Выявленное почти 3-х кратное повышение уровня содержания IL-2 – продукта Th1, также диагностически значимо, поскольку усиление продукции данного цитокина на ранних стадиях склеродермии ассоциируется с прогрессированием заболевания [Kawaguchi Y., Nara M., Wright T.M., 1999]. Следует также признать прогностически неблагоприятным при ЛС достоверное снижение уровня содержания противовоспалительного цитокина IL-10, который составил $1,30 \pm 0,40$ пкг/мл относительно $2,70 \pm 0,44$ пкг/мл в периферической крови здоровых лиц того же возраста (табл. 6, рис. 17). Неблагоприятный прогноз может быть обусловлен тем, что выявленная недостаточная продукция данного иммуносупрессивного противовоспалительного цитокина способствует поддержанию и прогрессии хронического воспаления при ЛС [Moore K.W., 2001], а также является свидетельством нарушения прямой ингибиции фиброза при склеродермии [Wang S.C., 1998].

Но поскольку фиброгенез тесно связан с развитием Th2 с участием IL-4, IL-5 и IL-13 [Wynn T.A., 1995], можно предположить, что наблюдаемое при

ЛС достоверное снижение данного цитокина характеризует отсутствие выраженного фиброза. Еще одним свидетельством последнего можно считать наблюдаемое при ЛС двукратное увеличение сывороточной концентрации IFN- γ , так как в таких условиях развитие фиброза ткани практически полностью затухает [Hoffmann K.F., 2000], что подтверждается данными об антифибротической активности IFN- γ [Hesse M., Cheever A.W., Jankovic D. et al., 2000].

Таблица 6 – Цитокиново-антиоксидантный баланс периферической крови у пациентов с ЛС

Показатель	Больные ЛС, n=90	Здоровые лица, n=20
IL-1, пкг\мл	9,13 \pm 1,30*5	1,80 \pm 0,55
IL-6, пкг\мл	8,30 \pm 1,50*7	1,20 \pm 0,34
IL-17, пкг\мл	6,74 \pm 1,31* 6	1,20 \pm 0,27
IL-2, пкг\мл	9,80 \pm 2,30*	3,30 \pm 0,58
TNF-a, пкг\мл	13,16 \pm 1,40*	3,50 \pm 0,71
IFN- γ , пкг\мл	16,31 \pm 2,30*	9,10 \pm 1,08
IL-4, пкг\мл	4,45 \pm 0,60*	14,20 \pm 1,45
IL-10, пкг\мл	1,11 \pm 0,40*	2,70 \pm 0,44
АОС, ммоль\л	0,89 \pm 0,03*	1,56 \pm 0,18

*Примечание: *- достоверность отличий от контроля, $p \leq 0,01$*

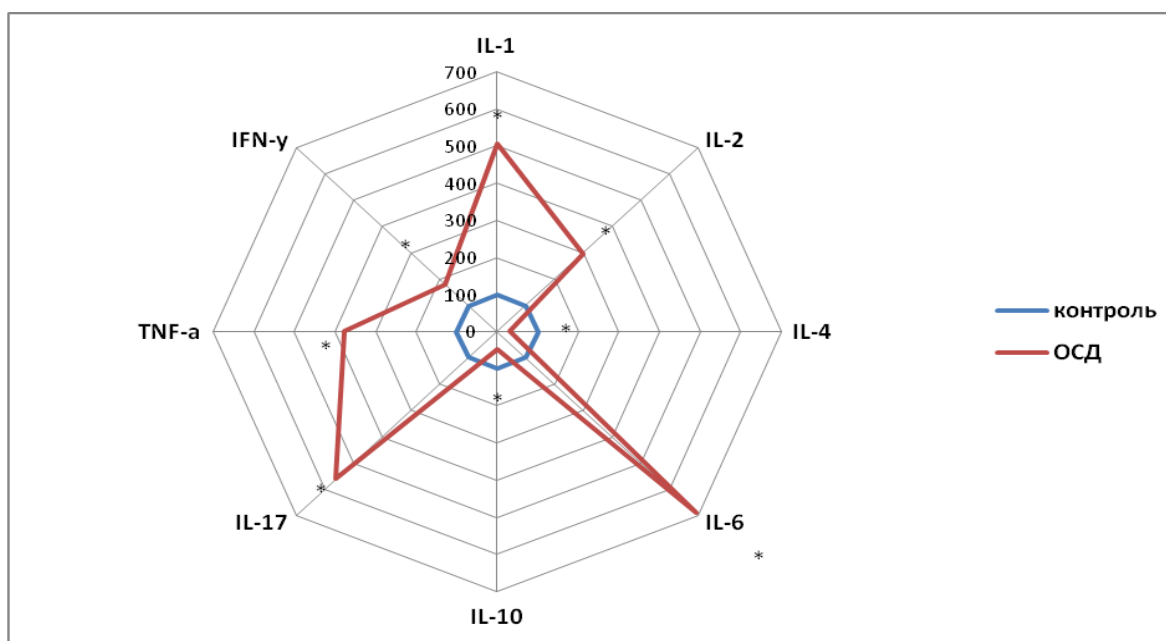


Рисунок 17 – Цитокиновый профиль периферической крови пациентов с ЛС (в процентах от контроля) ($p \leq 0,05$)

Поскольку соединительная ткань находится в тесном контакте с циркулирующими продуктами свободно радикальных реакций, она представляется своего рода мишенью, поражение которой может приводить к дезорганизации метаболизма, функции и морфогенеза, наблюдаемым, например, при склеродермии в виде дисбаланса между про- и антиоксидантной системой [Дворников А.С., 2013]. Показано, что АФК при склеродермии являются важными факторами для пролиферации фибробластов кожи и образования коллагена I типа [Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al., 2001], а в экспериментальных исследованиях установлена их способность усиливать продукцию ряда патогенетически значимых провоспалительных фиброгенных цитокинов и белков [Batteux F., Kaviani N., Servettaz A., 2011; Jinnin M., Ihn H., Yamane K. et al., 2004; Yamamoto A., Ashihara E., Nakagawa Y., 2011].

Изучение общей антиоксидантной активности показало, что АОС при ЛС снижено на 43% (рис. 18), что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК, уровень которых при

склеродермии существенно повышен и напрямую связан с активированными, пролиферирующими фибробластами [Sambo P., 2001].

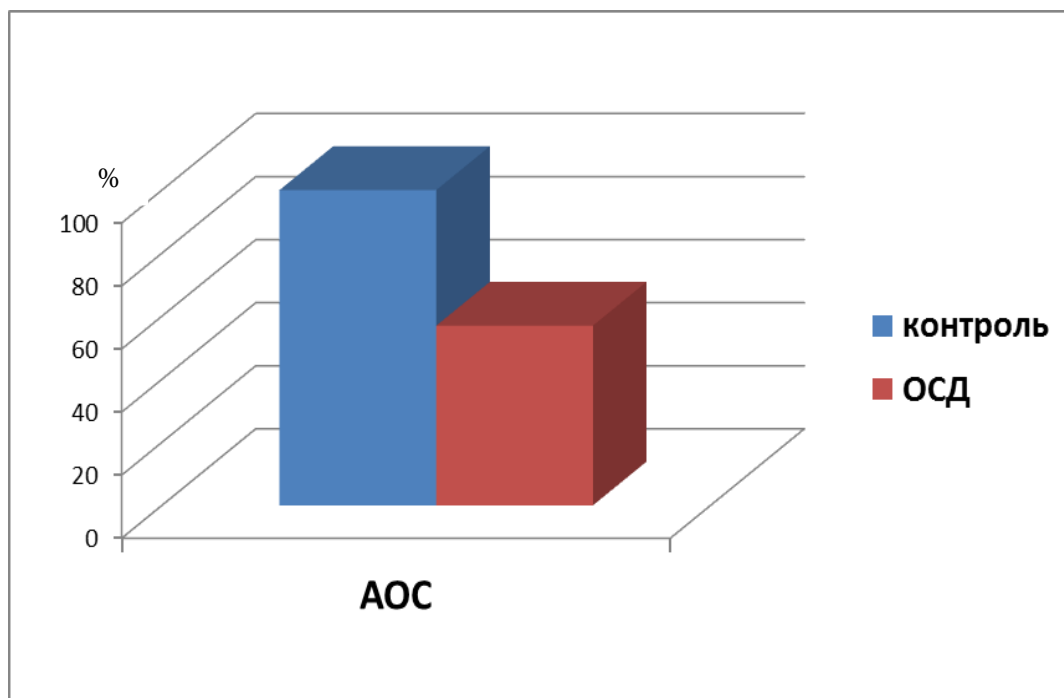


Рисунок 18 – Уровень общей антиоксидантной защиты периферической крови у больных ЛС (в процентах от контроля) ($p \leq 0,05$)

Важно отметить также, что снижение АОС при ЛС происходит на фоне значительного сдвига провоспалительного цитокинового компонента в балансе про- и противовоспалительных цитокинов. В этой связи определение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также оценка степени антиоксидантной защиты раскрывают новые возможности для понимания патогенеза ЛС и могут служить основанием для выбора вида терапии, имеющей своей целью снижение экспрессии матриксных белков и внутриклеточной продукции АФК [Dooley A., 2010].

3.3. Иммунологические и антиоксидантные эффекты сочетанной антиоксидантной терапии при ЛС

Во всем мире признано, что в терапии ЛС более предпочтительны процедуры, основанные на патогенезе данного заболевания [Badea I., 2009;

Rodríguez-Castellanos M., 2014]. Нашей целью было оценить безопасность и эффективность коррекции выявленных антиоксидативных и цитокиновых нарушений у пациентов с ЛС, что позволит более точно оценить эффективность проводимого лечения. В этой связи представляет интерес метаболический средство, включающее в свой состав естественные метаболиты цикла Кребса: инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту. Данный препарат обуславливает метаболическую энергокоррекцию, антигипоксическую и антиоксидантную активность, оказывающую положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшающую продукцию свободных радикалов и восстанавливающую активность ферментов антиоксидантной системы. Наряду с этим, оптимизацию лекарственной терапии ЛС осуществляли и с помощью электротерапевтического метода, основанного на применении высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы с параметрами: выходное напряжение 3,0 кВ, частота синусоидального выходного напряжения 22 кГц, курсом 20-25 дней.

Для реализации намеченной цели проводили исследование в трех группах пациентов с ЛС, бляшечная форма. В группе сравнения (n=30) назначалось лечение согласно клиническим рекомендациям при данной нозологии (Москва, 2013 г.), в I основной группе (n=30) терапию сочетали с антиоксидантной – метаболическим средством, во II основной группе (n=30) к лечению в соответствии с клиническими рекомендациями и антиоксидантной терапии добавляли высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы.

Исследование влияния лечения в соответствии с клиническими рекомендациями на цитокиновый профиль периферической крови показало достоверное снижение исходно высокого уровня ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- α), а также возрастание значения противовоспалительного IL-4. Наряду с этим была выявлена лишь отчетливая тенденция к снижению исходно высокого уровня

провоспалительных IFN- γ и IL-17 и к повышению содержания исходно сниженного уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Наблюдаемый характер изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов у больных группы сравнения позволил определить достоверное двукратное уменьшение величины провоспалительного индекса (табл. 7, рис. 19, рис. 20).

Сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями с метаболическим средством позволило у пациентов I основной группы выявить не только дальнейшие позитивные изменения показателей, но и добиться эффекта достоверных отличий некоторых из них от таковых в группе сравнения. В частности, обнаружено достоверно более выраженное, чем при терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, увеличение содержания противовоспалительного IL-4 (в 1,6 раза), а также снижение провоспалительного TNF- α (в 1,5 раза), значения которого даже вошли в полуторасигмальную зону контроля (табл. 7, рис. 19, рис. 20).

Таблица 7 – Иммунологическая эффективность коррекции оксидативных и цитокиновых нарушений у пациентов с ЛС

Показатель (пг/мл)	До лечения	После лечения			Контрольная группа (n=20)
		Группа сравнения (n=30)	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=30)	
IL-1	9,13±1,30*	6,07±0,90*^	4,50±1,10*^	2,86±0,80^#	1,80±0,70
IL-2	9,80±2,30*	6,22±1,30*^	7,16±1,80*	5,73±1,60^	3,30±1,30
IL-4	4,45±0,60*	6,00±1,10*^	9,73±1,20*^#	10,48±1,90^#	14,20±4,80
IL-6	8,30±1,50*	5,90±1,70*	4,34±1,00*^	3,01±0,80^#	1,20±0,30
IL-10	1,11±0,40*	1,80±0,40	1,93±0,60	1,98±0,90	2,30±0,30
IL-17	6,74±1,31*	5,20±1,50*	4,70±1,20*	3,46±0,70*^	1,20±0,20
TNF-α	13,16±1,40*	8,50±1,20*^	5,50±1,10^#	3,94±0,90^#	3,50±0,30
IFN-γ	16,31±2,30*	11,30±1,90	10,81±1,30^	8,71±1,30^	9,10±1,20
АОС, ммоль\л	0,89±0,07*	0,97±0,17*	1,27±0,25	1,65±0,13^#	1,56±0,18

Примечание: * - достоверность отличий от контроля; ^ - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения); # - достоверность отличий от группы сравнения ($p \leq 0,01-0,05$).

При анализе полученных данных во II основной группе было выявлено, что при использовании комплексной терапии, включающей антиоксидантную и высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы, у больных ЛС отмечено снижение в периферической крови таких мощных провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, TNF- α (в среднем на 50%) и увеличение противовоспалительного IL-4 (на 75%) по отношению к группе сравнения. Между тем, сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями только с терапией метаболитическим средством приводило к снижению указанных провоспалительных цитокинов лишь на 30% и к повышению содержания IL-4 – на 60%. Примечательно, что нормализация уровня содержания противовоспалительного IL-10 в целом не зависела от вида терапии ЛС, однако более выраженный прирост сывороточной концентрации данного цитокина имел место в основных клинических группах (табл.7, рис.19, рис.20).

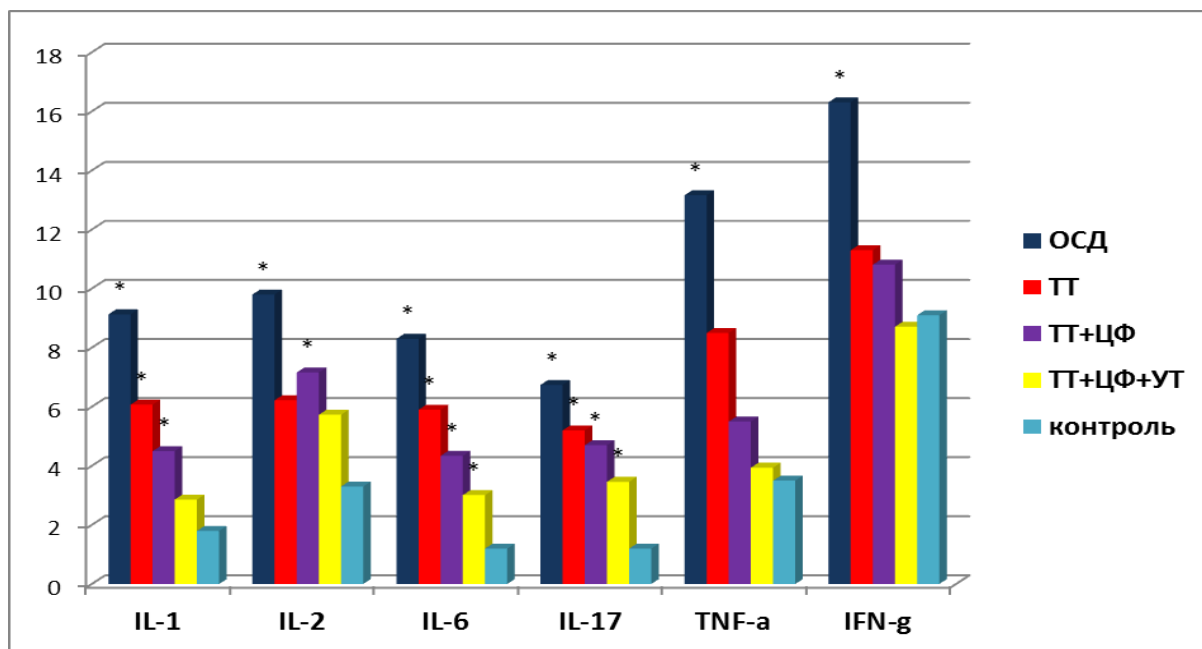


Рисунок 19 – Сравнительная оценка влияния различных видов терапии пациентов с ЛС на уровень содержания провоспалительных цитокинов периферической крови (ТТ – лечение в соответствии с клиническими рекомендациями; ТТ+ЦФ – сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и метаболитическим средством; ТТ+ЦФ+УТ –

*сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы; * - достоверность отличий от исходного уровня, ($p \leq 0,01-0,05$)*

Таким образом, практически все исследуемые про- и противовоспалительные цитокины вошли в зону контрольных значений, и только IL-17, несмотря на его более низкий уровень, чем в группе сравнения и I основной группе (в 2 раза относительно исходного уровня), все еще не достигал диапазона нормы. Однако, это не умаляет диагностическую значимость IL-17 при ЛС, поскольку известно, что он способен увеличивать секрецию провоспалительных и профиброзных цитокинов (IL-1, IL-6), хемокина CXCL12 и его рецептора (CCL20) фибробластами и эндотелиальными клетками [Onishi RM, Gaffen SL., 2010; Daczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Szramka-Pawlak B. et al., 2012]. Следовательно, даже отсутствие данных о полной нормализации сывороточной концентрации IL-17 при достоверном его снижении, а также вхождение в диапазон контрольных значений провоспалительных IL-1, IL-6, и других цитокинов позволяет считать, что лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, сочетанное с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, обладает выраженной иммунологической эффективностью.

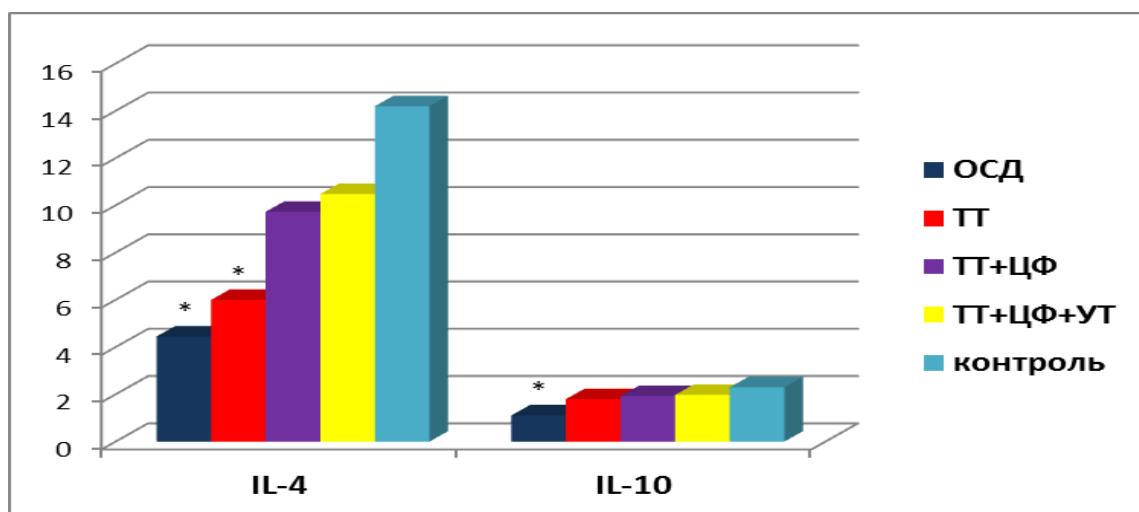


Рисунок 20 – Сравнительная оценка влияния различных видов терапии пациентов с ЛС на уровень содержания провоспалительных цитокинов периферической крови (ТТ – лечение в соответствии с клиническими рекомендациями; ТТ+ЦФ – сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и метаболическим средством; ТТ+ЦФ+УТ – сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы; * - достоверность отличий от исходного уровня, ($p \leq 0,01-0,05$))

Оценка общей антиоксидантной активности периферической крови пациентов с ЛС, получавших различные виды терапии также свидетельствует о позитивных эффектах сочетанной антиоксидантной терапии, при которой активность АОС достоверно возрастает до $1,27 \pm 0,25$ ммоль\л против $0,89 \pm 0,07$ ммоль\л до лечения, и против $0,97 \pm 0,17$ ммоль\л после терапии в соответствии с клиническими рекомендациями (табл. 7, рис. 21). Однако антиоксидантное и антигипоксантное действие метаболического средства в сочетании с множественными эффектами высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы на фоне лечения в соответствии с клиническими рекомендациями продемонстрировало их преимущество. В частности, по сравнению с группой сравнения, во II основной группе отмечено увеличение общей антиоксидантной активности на 70%, а в I основной группе наблюдалось ее увеличение лишь на 30% (табл.7, рис.21).

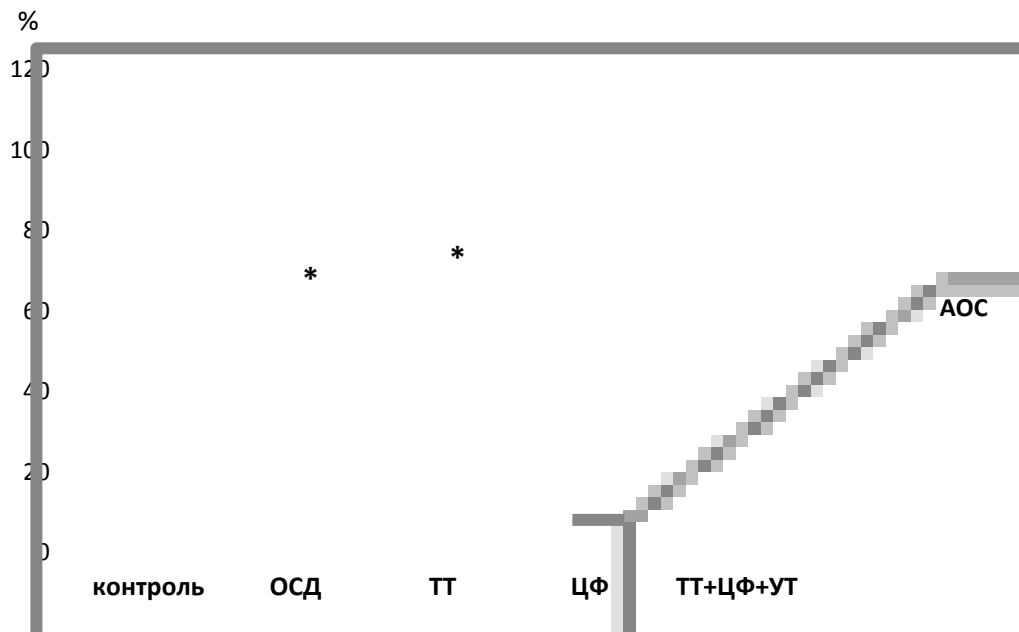


Рисунок 21 – Сравнительная оценка влияния различных видов терапии пациентов с ЛС на уровень общей антиоксидантной активности крови (АОС) (в % от контроля) (ТТ – лечение в соответствии с клиническими рекомендациями; ЦФ – сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и метаболическим средством; ТТ+ЦФ+УТ – сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы; * - достоверность отличий от исходного уровня, ($p \leq 0,01-0,05$))

3.4. Состояние микроциркуляции у больных ЛС

Методом ЛДФ оценивали микроциркуляцию у больных ЛС в области патологического процесса до и в конце лечения на 21 сутки и у 20 здоровых лиц на основании добровольного согласия однократно. У пациентов был выявлен спазм артериол и венул в очагах поражения до начала лечения. Показатель микроциркуляции, отражающий уровень перфузии единицы объема ткани за единицу времени, у пациентов группы сравнения, I и II основной групп был снижен и составил $16,69 \pm 1,1$ п.е., $16,75 \pm 1,3$ п.е., $16,67 \pm 1,1$ п.е. соответственно. В то же время, напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла,

отражающая влияние различных регуляторных факторов (K_v), и показатель колебания потока эритроцитов (δ) в вышеперечисленных группах больных были повышены и составляли в среднем $10,24 \pm 1,1$ п.е., $14,74 \pm 2,8$ п.е., $14,79 \pm 2,7$ п.е. и $2,21 \pm 0,2$, $2,47 \pm 0,6$, $2,39 \pm 0,5$ соответственно (табл. 8).

Во всех группах больных отмечался рост показателя микроциркуляции после проведенной терапии в 1,1 раз в группе сравнения, в 1,2 раза в I основной группе и в 1,4 раза – во II основной группе. Более значительное увеличение данного параметра во II основной группе можно расценивать как результат более выраженной перфузии кожи после воздействия высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Наблюдалось также снижение напряженности функционирования регуляторных систем микрососудистого русла и показателя колебания потока эритроцитов δ и K_v во всех группах, что свидетельствует о подавлении эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля микроциркуляции, то есть о снижении тонуса сосудов. Однако после проведенного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями в группе сравнения достоверных изменений данных параметров нами выявлено не было. Тогда как, в I и II основной группах δ и K_v статистически значимо снижались в среднем до $0,75 \pm 0,2$ пф.ед и $3,34 \pm 0,9\%$ соответственно в I основной группе и $0,72 \pm 0,2$ пф.ед и $3,29 \pm 0,7\%$ соответственно во II основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, в I и II основной группах положительная динамика параметров микроциркуляции проходила более активно.

Таблица 8 – Показатели микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС

Параметры микроциркуляции	До лечения			После лечения			Контрольная группа (n=20)
	Группа сравнения (n=30)	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=30)	
M, пф.ед.	$16,69 \pm 1,1$	$16,75 \pm 1,3$	$16,67 \pm 1,1$	$19,14 \pm 1,2$	$20,45 \pm 1,2^*$	$22,46 \pm 1,3^*$	$21,45 \pm 1,4$
δ , пф.ед	$2,21 \pm 0,2$	$2,47 \pm 0,6$	$2,39 \pm 0,5$	$1,56 \pm 0,3$	$0,75 \pm 0,2^*$	$0,72 \pm 0,2^*$	$0,87 \pm 0,3$
K_v , %	$10,24 \pm 1,1$	$14,74 \pm 2,8$	$14,79 \pm 2,7$	$7,24 \pm 1,1$	$3,34 \pm 0,9^*$	$3,29 \pm 0,7^*$	$4,37 \pm 0,8$

*Примечание: * - достоверность отличий от исходного уровня*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛС представляет собой хроническое заболевание соединительной ткани, проявляющееся очагами локального воспаления (эритемы, отека) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016].

В последнее десятилетие отмечается тенденция к возрастанию числа больных ЛС и более агрессивному течению болезни [Коробейникова Э.А., 2004; Кубанова А.А., Тихонова Л.И., 2004]. Заболеваемость ЛС составляет 20-27 новых случаев на 1 млн. популяции в год [Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А., 2016; Peterson L.S., 1997].

К основным патогенетическим звеньям ЛС относят расстройство микроциркуляции, нарушение обмена коллагена и иммунитета [Гусева Н.Г., 2002; Гурский Г.Э., 2012; Баткаев Э.А., Галямова Ю.А., 2002; Бутов Ю.С., Тогузов Р.Т., 2002; Yagoda A.V., Gladkikh N.N., 2007].

В развитии ЛС, как заболевания, характеризующееся склерозом кожи [Leitenberger J.J., 2009], большое значение имеют цитокины, участвующие в инициации и/или поддержании/усилении регулирования фибробластов [Chizzolini S., 2011], а также в индукции хронического воспалительного заболевания и в развитии фиброза [Badea I., 2009]. Наряду с этим, важными факторами пролиферации фибробластов кожи и образования коллагена I типа при склеродермии являются АФК [Sambo P., 2001], источником которых может быть сама иммунная система, тем самым вносящая свой вклад в развитие окислительного стресса и в патогенез склеродермии [Dooley A., 2012; Yamamoto T., 2009; 2011; Aoyama T., 2012; Mavrikakis M.E., 2003; Bohm F., 2001; Rezvani H.R., 2011]. Это в свою очередь обуславливает интерес к системе контроля продукции АФК посредством ферментных антиоксидантных защитных систем, направленных на поддержание соответствующего клеточного редокс-баланса [Kurien V.T., Scofield R.H., 2003].

Известно, что патогенез ЛС имеет аутоиммунный характер с определенными особенностями цитокинового профиля: уже на ранних стадиях этого хронического воспалительного заболевания развивается фиброзный процесс в основном опосредованный TNF- α , TGF- β , CTGF и PDGF. Это обосновало целесообразность изучения профиля наиболее значимых про- и противовоспалительных цитокинов, а также общей антиоксидантной активности у больных ЛС для уточнения их иммунопатогенетической роли, как основы для оптимизации существующих методов традиционной терапии.

При лечении ЛС применяют системную терапию, включающую в основном глюкокортикостероидные, противовоспалительные, ферментные препараты, вазодилататоры и наружную терапию – топические глюкокортикостероидные препараты, диметилсульфоксид, стимуляторы регенерации тканей.

Однако на фоне проводимой терапии отслеживаются клинические случаи минимальной динамики кожного патологического процесса, а при ее длительном применении зачастую возникают нежелательные побочные эффекты [Kaur S., Dhar S., Kanwar A.J., 1993]. По этой причине в последнее время наблюдается тенденция к уменьшению объема используемых лекарственных средств и внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих в себе несколько эффектов [Полякова Л.В., Шкребец С.В., Мареева Е.Б., 2002; Салихов И.Г., Бодрова Р.А., 2003; Freimdlisch V., 1993; Hunzelmann N., Hager C., Kreig T. et al., 1998; Karrer S., Abels C., Landthaler M. et al., 2000].

Учитывая вышеизложенное, актуальным представился поиск метода лечения ЛС, влияющего на основные звенья патогенеза дерматоза и позволяющего повысить эффективность лечения больных ЛС.

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2013 по 2016 годы.

Всего под наблюдением находилось 90 больных ЛС, из них 27 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст – $43,7 \pm 12$ лет). У всех пациентов была констатирована бляшечная форма ЛС с признаками активности патологического процесса. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 месяца до 10 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $3,6 \pm 1,2$ года. Давность заболевания до года наблюдалась у 37 больных (41,1%), от 1 до 5 лет – у 32 (35,6%), от 5 до 10 лет – у 21 (23,3%).

Начало заболевания большая часть больных, 57 (63,3%) человек, ни с чем не связывала, 24 (26,7%) пациента отмечали дебют заболевания в климактерический период, 7 (7,8%) – после беременности, 2 (2,2%) больных замечали появление высыпаний на месте травмы.

Диагноз ЛС, бляшечная форма устанавливался на основании клинической картины больного, характеризующейся наличием на коже розовых, розовато-сиреневых пятен округлой формы с явлениями отека или очагов уплотнения кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском, с воспалительным венчиком лилового или розовато-сиреневого цвета по периферии и наличия субъективных ощущений у больных (чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий в очагах поражения).

Изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у больных ЛС до лечения показало, что для ЛС характерным является достоверное увеличение содержания провоспалительных цитокинов и снижение –

противовоспалительных. При этом в наибольшей степени усилена продукция IL-6 и IL-17 (в среднем, в 6 раз) относительно здоровых лиц. Выявленное 3-х кратное повышение уровня содержания IL-2 также диагностически значимо, поскольку усиление продукции данного цитокина на ранних стадиях склеродермии ассоциируется с прогрессированием заболевания [Kawaguchi Y., Hara M., Wright T. M., 1999]. Следует также признать прогностически неблагоприятным при ЛС достоверное снижение уровня содержания противовоспалительного цитокина IL-10, что способствует поддержанию и прогрессии хронического воспаления при ЛС [Moore K.W., 2001], а также является свидетельством нарушения ингибиции фиброза при склеродермии [Wang S.C., 1998].

Но поскольку фиброгенез тесно связан с развитием Т-хелперов 2 порядка с участием IL-4, IL-5 и IL-13 [Wynn T.A., 1995], можно предположить, что наблюдаемое при ЛС достоверное снижение данного цитокина характеризует отсутствие выраженного фиброза. Еще одним свидетельством последнего можно считать наблюдаемое при ЛС двукратное увеличение сывороточной концентрации IFN- γ , так как в таких условиях развитие фиброза ткани практически полностью затухает [Hoffmann K.F., 2000], что подтверждается данными об антифибротической активности IFN- γ [Hesse M., Cheever A.W., Jankovic D. et al., 2000].

Установлено, что при ЛС на фоне значительного сдвига баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительного компонента, общая активность АОС оказалась достоверно сниженной на 43%, что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК.

Определение показателей баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также оценка степени антиоксидантной защиты раскрывает

новые возможности для понимания патогенеза ЛС и могут служить основанием для выбора вида терапии, имеющей своей целью коррекцию хронического воспалительного процесса, снижение внутриклеточной продукции АФК.

Изучение микрогемодинамики в патологических очагах методом лазерной доплеровской флоуметрии позволило выявить спазм артериол и венул у больных с ЛС. Показатель микроциркуляции, отражающий уровень перфузии единицы объема ткани за единицу времени, был снижен, что свидетельствовало о застойных явлениях в очагах поражения у больных с бляшечной формой ЛС. В то время как, напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, отражающая влияние различных регуляторных факторов (K_v), и показатель колебания потока эритроцитов (δ) были повышены.

Во всем мире признано, что в терапии ЛС более предпочтительны процедуры, основанные на патогенезе данного заболевания [Badea I., 2009; Rodríguez-Castellanos M., 2014]. Нашей целью было оценить безопасность и эффективность коррекции выявленных антиоксидативных и цитокиновых нарушений у пациентов с ЛС, что позволит более точно оценить эффективность проводимого лечения. В этой связи представляет интерес препарат естественных метаболитов цикла Кребса (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота), который обуславливает метаболическую энергокоррекцию, антигипоксическую и антиоксидантную активность, оказывающую положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшающую продукцию свободных радикалов и восстанавливающую активность ферментов АОС. Наряду с этим оптимизацию лечения ЛС в соответствии с клиническими рекомендациями осуществляли и с помощью высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы с параметрами: выходное

напряжение 3,0 кВ, частота синусоидального выходного напряжения 22 кГц, курсом 20-25 дней.

Была проведена оценка эффективности лечения больных ЛС в группе сравнения, в I и II основных группах по 12-бальной системе, с учетом изменения субъективных ощущений и объективных признаков. При анализе динамики кожного патологического процесса всех наблюдаемых пациентов в ходе лечения было выявлено, что во II основной группе регресс дерматоза начинался в более ранние сроки, чем в группе сравнения и в I основной группе. Так, на 21-е сутки в группе сравнения прослеживался рост среднего значения показателей кожного патологического процесса – $(5,4 \pm 1,4)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 5(5;6). По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «14-е сутки» и в срок наблюдения «21-е сутки» ($p < 0,0001$). К концу лечения по сравнению с этапом до лечения также выявлено статистически значимое различие ($p < 0,0001$). В I основной группе на 21-е сутки среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(5,8 \pm 1,2)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 6(5;7). По критерию Вилкоксона также прослеживалась положительная динамика по сравнению с предыдущим этапом лечения ($p < 0,0001$). И к концу лечения в данной группе по сравнению с этапом «до лечения» также выявлено статистически значимое различие ($p < 0,0001$). Во II основной группе на 21-е сутки прослеживалась еще более выраженная положительная динамика, чем в сравниваемых группах. Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(9,8 \pm 1,5)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 9(9;11,5). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,0001$).

Согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса на этапе «до лечения» значения клинического показателя во всех трех группах пациентов

не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). На этапе лечения «7-е сутки» в I и II основных группах различия показателей от показателя группы сравнения статистически значимо больше ($P_{01} = 0,0001$ и $P_{02} = 0,0003$). Однако между основными группами на этом этапе различие показателей не достоверно. К сроку наблюдения «14-е сутки» статистически значимо наименьшее значение показателя в группе сравнения, затем в I основной группе и наибольшее значение наблюдается во II основной группе. На этапе лечения «21-е сутки» во II основной группе наибольшее значение показателя статистически значимо отличное от группы сравнения и I основной группы ($P < 0,0001$). Но между группой сравнения и I основной группой выявлено сближение показателей и статистически значимого различия не выявлено ($P > 0,05$).

При построении прогностической статической линейной модели, используя значения медиан в исследуемых группах, было выявлено, что для II основной группы полное выздоровление прогнозируется в срок 28-е сутки. В I основной группе прогноз полного выздоровления соответствует промежутку 42-49 суток. Для группы сравнения момент полного выздоровления равен 56 суткам.

Исходя из полученных результатов оценки динамики кожного патологического процесса на разных этапах терапии у больных в исследуемых группах, очевидно, что разработанный способ лечения обладает высокой клинической эффективностью, заключающейся в сокращении сроков лечения больных и, как следствие, курса системной и местной кортикостероидной терапии в 1,5-2 раза.

Исследование влияния лечения больных ЛС в соответствии с клиническими рекомендациями на цитокиновый профиль периферической крови показало достоверное снижение исходно высокого уровня ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- α), а также возрастание противовоспалительного IL-4. Наряду с этим была выявлена лишь

отчетливая тенденция к снижению исходно высокого уровня провоспалительных IFN- γ и IL-17 и к повышению содержания исходно сниженного уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Между тем сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями с метаболическим средством позволило у пациентов I основной группы выявить не только дальнейшие позитивные изменения показателей, но и добиться эффекта достоверных отличий некоторых из них от таковых в группе сравнения. В частности, обнаружено достоверно более выраженное, чем при терапии в соответствии с клиническими рекомендациями увеличение содержания противовоспалительного IL-4 (в 1,6 раза), а также снижение провоспалительного TNF- α (в 1,5 раза), значения которого даже вошли в полуторасигмальную зону контроля.

Известно, что высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы вызывает вегетососудистую реакцию, проявляющуюся расширением капилляров и артериол, повышением тонуса вен, незначительным увеличением местной температуры, улучшением кровотока и лимфообращения. Данный электротерапевтический метод обеспечивает антиспастическое действие в отношении спазмированных сосудов, вместе с улучшением микроциркуляции применяемые токи способствуют устранению застойных и воспалительных явлений в тканях и уменьшают их отечность, ускоряют рассасывание инфильтратов. Интерес представляют полученные данные о том, что наряду с терапией в соответствии с клиническими рекомендациями дополнительное сочетанное применение двух разноплановых приемов (антиоксидантной терапии и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы) обеспечивает нормализацию подавляющего большинства про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что при использовании комплексной терапии, включающей метаболическое средство и высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и

малой силы, у больных ЛС отмечено снижение в периферической крови таких мощных провоспалительных цитокинов как IL-1, IL-6, TNF- α (в среднем на 50%) и увеличение противовоспалительного IL-4 (на 75%) по отношению к группе сравнения. Между тем, сочетание лечения в соответствии с клиническими рекомендациями только с метаболическим средством приводило к снижению указанных провоспалительных цитокинов лишь на 30% и к повышению содержания IL-4 – на 60%. Примечательно, что нормализация уровня содержания противовоспалительного IL-10 в целом не зависела от вида терапии ЛС, однако более выраженный прирост сывороточной концентрации данного цитокина имел место в основных клинических группах.

Таким образом, практически все исследуемые про- и противовоспалительные цитокины вошли в зону контрольных значений, и только IL-17, несмотря на его более низкий уровень, чем в группе сравнения и I основной группе (в 2 раза относительно исходного уровня), все еще не достигал диапазона нормы. Однако это не умаляет диагностическую значимость IL-17 при ЛС, поскольку известно, что он способен увеличивать секрецию провоспалительных и профиброзных цитокинов (IL-1, IL-6), хемокина CXCL12 и его рецептора (CCL20) фибробластами и эндотелиальными клетками [Onishi R.M., Gaffen S.L., 2010; Daczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Szramka-Pawlak B. et al., 2012]. Следовательно, даже отсутствие данных о полной нормализации сывороточной концентрации IL-17 при достоверном его снижении, а также вхождение в диапазон контрольных значений провоспалительных IL-1, IL-6, и других цитокинов позволяет считать, что терапия в соответствии с клиническими рекомендациями, сочетанная с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, обладает выраженной иммунологической эффективностью. Оценка общей антиоксидантной активности

периферической крови пациентов с ЛС, получавших различные виды терапии также свидетельствует о позитивных эффектах сочетанной антиоксидантной терапии, при которой активность АОС достоверно возрастает до $1,27 \pm 0,25$ ммоль\л против $0,89 \pm 0,07$ ммоль\л до лечения, и против $0,97 \pm 0,17$ ммоль\л после терапии согласно клиническим рекомендациям. Однако антиоксидантное и антигипоксантное действие метаболического средства в сочетании с множественными эффектами высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы на фоне лечения в соответствии с клиническими рекомендациями продемонстрировало их преимущество. В частности, по сравнению с группой сравнения, во II основной группе отмечено увеличение общей антиоксидантной активности на 70% , а в I основной группе наблюдалось ее увеличение лишь на 30%.

Таким образом, позитивные эффекты антиоксидантной терапии и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы обусловлены их способностью ингибировать уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-17), усиливать продукцию противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6) и оказывать нормализующее влияние на свободно-радикальное окисление, выражающееся в статистически значимой стимуляции АОС. В свою очередь это обосновывает целесообразность использования данных показателей для своевременного и правильного назначения предлагаемого вида терапии, а также для оценки ее эффективности.

Во всех группах больных отмечался рост показателя микроциркуляции (М) после проведенной терапии в 1,1 раз в группе сравнения, в 1,2 раза в I основной группе и в 1,4 раза – во II основной группе. Более значительное увеличение данного параметра во II основной группе можно расценивать как результат более выраженной перфузии кожи после воздействия высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения

и малой силы. Наблюдалось также снижение напряженности функционирования регуляторных систем микрососудистого русла (Kv) и показателя колебания потока эритроцитов (δ) во всех группах, что свидетельствует о подавлении эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля микроциркуляции, то есть о снижении тонуса сосудов. Однако после проведенного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями в группе сравнения достоверных изменений данных параметров нами выявлено не было. Тогда как, в I и II основной группах δ и Kv статистически значимо снижались в среднем до $0,75 \pm 0,2$ пф.ед и $3,34 \pm 0,9\%$ соответственно в I основной группе и $0,72 \pm 0,2$ пф.ед и $3,29 \pm 0,7\%$ соответственно во II основной группе ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало о более активной положительной динамике параметров микроциркуляции в основных группах.

Таким образом, применение препарата естественных метаболитов цикла Кребса и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы показало высокую клиническую эффективность при ведении больных ЛС.

Разработанный метод лечения больных ЛС может быть рекомендован для использования врачами - дерматологами в клинической практике. Получен патент на изобретение «Способ лечения ограниченной склеродермии» № 2573986. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 декабря 2015 г. [<http://www.findpatent.ru/patent/257/2573986.html> © FindPatent.ru - патентный поиск, 2012-2016].

ВЫВОДЫ

1. При ЛС уровень концентрации общих антиоксидантов достоверно снижен на 43%, что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК, а также имеет место достоверное увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-17) и уменьшение – противовоспалительных (IL-4, IL-10), что отражает процесс усиления воспаления. Низкий показатель микроциркуляции и повышенные среднее квадратичное отклонение и коэффициент вариаций у пациентов исследуемых групп говорят о снижении уровня кровотока в очагах поражения у больных ЛС.

2. В результате комплексной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы в периферической крови больных ЛС выявлено статистически значимое увеличение общей антиоксидантной активности и тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-17) и усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6). Показатель микроциркуляции после проведенной комплексной терапии достоверно увеличился (в 1,4 раза), тогда как среднее квадратичное отклонение и коэффициент вариаций статистически значимо снизились в среднем до $0,72 \pm 0,2$ пф.ед и $3,29 \pm 0,7\%$ соответственно.

3. При оценке клинической эффективности предложенной комплексной терапии больных ЛС (II основная группа) с учетом разработанного способа оценки кожного патологического процесса выявлено, что регресс дерматоза начинался в более ранние сроки, чем у пациентов других исследуемых групп. Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(9,8 \pm 1,5)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 9(9;11,5).

4. Разработан способ комплексного лечения ЛС, включающий метаболическое средство и местное применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы (патент на изобретение «Способ лечения ограниченной склеродермии» №2573986, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 декабря 2015 г.).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным ЛС, бляшечная форма, показано применение:

- метаболического средства в стандартной дозировке – по 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой;

- высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы с параметрами: выходное напряжение 3,0 кВ, частота синусоидального выходного напряжения 22 кГц.

Первый прием препарата назначают за 3-4 часа до однократного ежедневного сеанса высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы в режиме 22 кГц с зазором над очагом поражения 1-2 мм через марлевую салфетку с экспозицией 10-20 секунд на единицу площади очага, курсом 20-25 дней.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тлиш М.М. Заболеваемость ограниченной склеродермией в Краснодарском крае// Тлиш М.М., Сорокина Н.В.// Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С.31 – 35.
2. Тлиш М.М. Цитокиновые маркеры эффективности коррекции оксидативного стресса у больных ограниченной склеродермией / Тлиш М.М., Сорокина Н.В. //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11(№3). – С. 410 – 414.
3. Сорокина Н.В. Ультратонотерапия в комплексном лечении ограниченной склеродермии / Сорокина Н.В., Тлиш М.М. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №2. – С.55 – 58.
4. Пат. 2573986 Российская Федерация, МПК А61К 31/194. Способ лечения ограниченной склеродермии / Тлиш М.М., Гуменюк С.Е., Сорокина Н.В.; заявитель и патентообладатель КубГМУ, Тлиш М.М., Гуменюк С.Е., Сорокина Н.В.; заявл. 03.12.2014, опубл. 27.01.2016. Бюл. 3.
5. Тлиш М.М. Общая антиоксидантная активность крови больных ограниченной склеродермией и ее коррекция / Тлиш М.М., Сорокина Н.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13(№3). – С. 640 – 643.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- CTGF – фактор роста соединительной ткани
- ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии
- IFN- γ – интерферон гамма
- IL – интерлейкин
- NOX - NADPH-oxidase (НАДФН-оксидазы)
- PDGF – тромбоцитарный фактор роста
- TGF- β – трансформирующий фактор роста β
- Th1 – Т-лимфоцит-хелперпервого типа
- Th17 – Т-лимфоцит-хелпер 17 типа
- TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
- VCAM-1 – молекул адгезии сосудистого эндотелия
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
- АКМ – активированные кислородные метаболиты
- АОС – антиоксидантная система
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФА – активные формы азота
- АФК – активные формы кислорода
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛС – локализованная склеродермия
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- ммоль/л – миллимоль на литр
- об/мин – оборотов в минуту
- НАД – никотинамидадениндинуклеотида
- НАДФ – никотинамид-аденин- динуклеотид фосфат
- ПВИ - провоспалительного индекса
- пкг/мл – пикограмм на миллилитр
- ПОЛ – перекисное окисление липидов

пф.ед – перфузионные единицы

ССД – системная склеродермия

ФАД – флавинадениндинуклеотида

ЛИТЕРАТУРА

1. Алымкулов, Д.А. Физиотерапия и курортология. Учебник. / Д.А. Алымкулов, Т.С.Симоненко, Р.Д. Алымкулов // Бишкек: Изд-во КРСУ, 2005. – С. 251.
2. Басинская, Н.М. Эффективность этапного лечения больных с заболеваниями соединительной ткани / Н.М. Басинская // Первый Росс. Конгр. дерматовенерологов. – Том 1. – С. 13–14.
3. Бутов, Ю.С. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии / Ю.С. Бутов, Р.Т. Тогузов // Рос. журн. кожных и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 15-19.
4. Волнухин, В.А. Особенности нарушений т-клеточных иммунных процессов в коже больных локализованной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии / В.А. Волнухин, О.Р. Катунина, Н.Л. Мурадян // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 74 – 80.
5. Гурский, Г.Э. Антиоксиданты и антигипоксанты в терапии очаговой склеродермии / Г.Э. Гурский, В.А. Гребенников, З.А. Кузина, Р.Н. Волошин // X Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ. – М., 2008. – 84 с.
6. Гурский, Г.Э. Современные представления о склеродермии / Г.Э. Гурский, В.А. Гребенников, В.В. Хоронько // Клин. дерм. и вен. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 4–10.
7. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема / Н.Г. Гусева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 10–14.
8. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н.Г. Гусева // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 5–15.
9. Густов, А.В. Озонотерапия в неврологии / А.В. Густов, С.А. Котов, К.Н. Конторикина, Ю.П. Потехина – Н.Новгород: изд-во «Литера». – 1999. – С.180.

10. Дворников, А.С. Результаты исследования состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов со склеродермией опухоль-ассоциированной формы [Электронный ресурс] / А.С. Дворников // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2013-1/4629.pdf>.
11. Дворников, А.С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями / А.С. Дворников // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Том 18, № 2. – С. 419–420.
12. Иванов, А.А. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии [Текст] / А.А. Иванов, О.П. Гладких, А.В. Кузнецова, Т.И. Данилова // Молекулярная медицина. – 2005. – № 2. – С. 16–21.
13. Калинина, Е.П. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе [Текст] / Е.П. Калинина, Е.М. Иванов, Е.Г. Исаченко // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 581–588.
14. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-диокси-1-(М-метиламино)-О-глюцитола : дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 45 с.
15. Коваленко, А.Л. Оригинальные лекарственные препараты производства НТТФ «Полисан» – цитофлавин / А.Л. Коваленко, Л.Е. Алексеева // Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцев М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей, издание третье, дополненное. – СПб., 2001. – С. 6–7.
16. Коробейникова, Э.А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии / Э.А. Коробейникова, Л.М. Мартынова, А.В. Анисимова // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 2004. – № 3. – С. 27–29.
17. Короткий, А.Н. Патогенетическое обоснование применения метода локального отрицательного давления при лечении угревой сыпи и ограниченной склеродермии / А.Н. Короткий // М. – 1993. – С. 17.

- 18.Кряжева, С.С. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии бляшечной склеродермии / С.С. Кряжева, Т.И. Сапронова, Л.М. Булохова // Рос. журн. кож. вен. бол. – 1998. – №4. – С. 39–41.
- 19.Кубанова, А.А. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестн. дерматол. венерол. – 2015. – № 4. – С. 13 – 26.
- 20.Кубанова А.А., Кубанов А.А. Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5 изд. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.
- 21.Кулагин, В.И. и др. Опыт применения интервальной гипоксической терапии в дерматологической практике / В.И. Кулагин и соавт. // Рос. журнал кож. вен. бол. – 1998. – № 3. – С. 29–31.
- 22.Кулагин, В.И. Влияние интервальной гипоксической терапии на состояние перекисного окисления липидов у больных очаговой склеродермии / В.И. Кулагин, И.В. Хамаганова, Е.Н. Ткачук, С.Е. Рабаева // Вестн. последипл. мед. образ. – 2001. – №3. – С. 18–19.
- 23.Кулагин, В.И. Интервальная гипоксическая терапия у боьльных с очаговой склеродермией / В.И. Кулагин, И.В. Хамаганова, Е.Н. Ткачук, С.Е. Рабаева // Вестн. последипл. мед. образ. – 2001. – №3. – С. 20–21.
- 24.Полякова, Л.В. Гипербарическая оксигенация в лечении больных склеродермии / Л.В. Полякова, С.В. Шкребец, Е.Б. Мареева // РЖКВБ. – 2002. – № 4. – С. 63–64.
- 25.Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия: – национальное руководство / Г.Н. Пономаренко // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 864.
26. Романенко, К.В. Ограниченная склеродермия: роль иммунных механизмов и профиброзных цитокинов в патогенезе / К.В. Романенко // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О.Торсуева. – 2011. – Т. 24, № 1-2. – С. 48–53.

27. Салихов, И.Г. Патогенетическая терапия склеродермии / И.Г. Салихов, Р.А. Бодрова, Л.Е. Зиганшина // Казанский медицинский журнал. – 2003. Том 82, № 5. – С. 406–409.
28. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты [Текст] / ред. В.А. Козлов, С.В. Сенников. – Новосибирск: Наука, 2004. – 324 с.
29. Угнич, К.А. Эпидемиологические особенности ювенильной склеродермии на современном этапе / К.А. Угнич // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №2. – С. 116.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией, М. – 2013. – Режим доступа: <http://mosderm.ru/uploads/Normativnie%20doki/2pdf/Склеродермия.pdf>
31. Ягода, А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 61–68.
32. Abbas, A.K. Basic Immunology / A.K. Abbas, A.H. Lichtman – 2-ed. – Elsevier, 2004. – P.1415 – 322.
33. Aoyama, T. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent / T. Aoyama, Y.H. Paik, S. Watanabe, B. Laleu, F. Gaggini, L. Fioraso-Cartier, S. Molango, F. Heitz, C. Merlot, C. Szyndralewicz, P. Page, D.A. Brenner // Hepatology. – 2012. – Vol.56, №6. – P. 2316–2327.
34. Babior B.M. NADPH oxidase: an update / B.M. Babior // Blood. – 1999. – Vol.93, №5. – P. 1464–1476.
35. Badea, I. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis / I. Badea, M. Taylor, A. Rosenberg, M. Foldvari // Rheumatology. – 2009. – Vol.48. – P. 213–221.

36. Baroni, S.S. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis / S.S. Baroni, M. Santillo, F. Bevilacqua, M. Luchetti, T. Spadoni, M. Mancini // *N Engl J Med.* – 2006. – № 354. – P. 2667–2676.
37. Batteux, F. New insights on chemically induced animal models of systemic sclerosis / F. Batteux, N. Kavian, A. Servettaz // *Current opinion in rheumatology.* – 2011. – Vol.23, №6. – P. 511–518.
38. Block, K. Aiding and abetting roles of NOX oxidases in cellular transformation / K. Block, Y. Gorin // *Nature reviews Cancer.* – 2012. – Vol.12, №9. – P. 627–637.
39. Bohm, F. Antioxidant inhibition of porphyrin- induced cellular phototoxicity / F.Bohm, R. Edge, S. Foley, L. Lange, T.G. Truscott // *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology.* – 2001. – Vol.65, №2 – 3. – P. 177–183.
40. Borthwick, L.A. Cytokine mediated tissue fibrosis / L.A. Borthwick, T.A.Wynn, A.J. Fisher // *Biochimica et biophysica acta.* – 2013. – Vol. 1832, №7. – P. 1049–1060.
41. Carolyn, A. Localized Scleroderma / Carolyn A. Bangert, A. Kim, H. Jacobe // *A visual guide to scleroderma and approach to treatment.* – 2014. – P. 5–21.
42. Casciola-Rosen, L. Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: Implications for pathogenesis / L. Casciola-Rosen, F. Wigley, A. Rosen // *Journal of Experimental Medicine.* – 1997. –№185. – P. 71–79.
43. Chizzolini, C. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. C. Chizzolini, N.C. Brembilla, E. Montanari, M.E. Truchetet // *Autoimmunity Reviews.* – 2011. – Vol. 10, №5. – P. 276–281.
44. Chung, K.Y. An AP-1 binding sequence is essential for regulation of the human $\alpha 2$ (I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor- β / K.Y. Chung, A. Agarwal, J. Uitto, A. Mauviel // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 3272–3278.

45. Cotton, S.A. TGF β – a role in systemic sclerosis? / S.A. Cotton, A.L. Herrick, M.V. Jayson [et al] // *J. Pathol.* – 1998. – Vol. 184. – P. 4–6.
46. Daczak-Pazdrowska, A. Clinical research Interleukin-17A and interleukin-23 in morphea / A. Daczak-Pazdrowska [et al] // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 8, №6. – P. 1089–1095.
47. Distler, O. Systemic sclerosis and localized scleroderma—current concepts and novel targets for therapy / O. Distler, A. Cozzio // *Sem. in Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, Iss. 1. – P. 87–95
48. Distler, O. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: Role of platelet-derived growth factor and effects of monocyte chemotaxis and collagen synthesis / O. Distler [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2665–2678.
49. Dooley, A. Modulation of fibrosis in systemic sclerosis by nitric oxide and antioxidants / A. Dooley, K.R. Bruckdorfer, D.J. Abraham // *Cardiology research and practice.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 521958. – P. 9.
50. Dooley, A. Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin-3-gallate / A. Dooley [et al] // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49. – P. 2024–2036.
51. Dzikowska-Bartkowiak, B. Angiogenin and SDF-1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis In relation to clinical status / B. Dzikowska-Bartkowiak, Z. Gerlicz-Kowalczyk, E. Waszczykowska // *Arch. Med. Sci.* – 2011. – №7. – P. 92–96.
52. El-Mofty, M. Low dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation / M. El-Mofty, H. Zaher, M. Basseila // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomedic.* – 2000. – Vol.16. – P. 43–49.
53. Elovic, A.E. IL-4-dependent regulation of TGF α and TGF β 1 expression in human eosinophils / A.E. Elovic [et al] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol.160. – P. 6121–6127.

54. Falanga, V. Low oxygen tension increases mRNA levels of alpha1(I) procollagen in human dermal fibroblasts / V. Falanga [et al] // *J. cell. physiol.* – 1993. – Vol.157. – P. 408–412.
55. Fertin, C. Interleukin-4 stimulates collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents / C. Fertin [et al] // *Cell. Mol. Biol.* – 1991. – Vol.37. – P. 823–829.
56. Fett, N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies / N. Fett // *Clinics in Dermatology*. – 2013. – Vol. 31, Iss. 4. – P. 432–437.
57. Fleischmajer, R. Cellular infiltrates in scleroderma skin / R. Fleischmajer, J.S. Perlish, J.R. Reeves // *Arthritis Rheum.* – 1977. – Vol.20. – P. 975–984.
58. Freimdlich, B. Toward rational treatment of scleroderma / B. Freimdlich // *Hosp. Pract. Off. Ed.* – 1993. – Vol.28, Iss. 5. – P. 8–13.
59. Gabrielli, A. New insights into the role of oxidative stress in scleroderma fibrosis / A. Gabrielli, S. Svegliati, G. Moroncini, D. Amico // *The open rheumatology journal*. – 2012. – №6. – P. 87–95.
60. Galindo, M. Chemokine expression by systemic sclerosis fibroblasts: Abnormal regulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression / M. Galindo [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol.44. – P. 1382–1386.
61. Galindo, M. Hypoxia induces expression of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and IL-8 in human dermal fibroblasts / M. Galindo [et al] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – Vol.123. – P. 36–41.
62. Gharaee-Kermani, M. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor β 1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors / M. Gharaee-Kermani, E.M. Denholm, S.H. Phan // *J. Bio. Chem.* – 1996. – Vol.271. – P. 17779–17784.
63. Gupta, R.A. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection / R.A. Gupta // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol.21. – P. 1025 – 1036.

64. Hampton, M.B. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing / M.B. Hampton, A.J. Kettle, C.C. Winterbourn // *Blood*. – 1998. – Vol.92, № 9. – P. 3007–3017.
65. Hasegawa, M. Serum levels of IL-6, oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis / M. Hasegawa [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol.25. – P. 308–313.
66. Hatomochi, A. Analysis of collagen gene expression by cultured fibroblasts in morphea / A. Hatomochi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1992. – Vol.126. – P. 216–221.
67. Hesse, M. NOS-2 mediates the protective anti-inflammatory and antifibrotic effects of the TH1-inducing adjuvant, IL-12, in a TH2 model of granulomatous disease / M. Hesse, A.W. Cheever, D. Jankovic, T.A. // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P. 945–955.
68. Hoffmann, K.F. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis / K.F. Hoffmann, A.W. Cheever, T.A. Wynn // *J. Immunol.* – 2000. – Vol.164. – P. 6406–6416.
69. Hummers, L.K. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment* / L.K. Hummers, F.M. Wigley. – 2 e. – McGraw-Hill. – New York, 2007. – Scleroderma.
70. Hunzelmann, N. Management of localized scleroderma / N. Hunzelmann [et al.] // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1998. – Vol.17, № 1. – P. 34–40.
71. Ihn, H. Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents upregulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: Association with increased expression of transforming growth factor β receptors // H. Ihn, K. Yamane, M. Kubo, K. Tamaki // *Arthritis. Rheum.* – 2001. – Vol.44. – P. 474–480.
72. Ihn, H. IL-4 upregulates the expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in dermal fibroblasts via the p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway / H. Ihn [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol.168. – P. 1895–1902.

73. Iwata, Y. Autoantibody against peroxiredoxin I, an antioxidant enzyme, in patients with systemic sclerosis: possible association with oxidative stress / Y. Iwata [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – Vol.46. – P. 790–795.
74. Jinnin, M. Interleukin-13 stimulates the transcription of the human alpha 2(I) collagen gene in human dermal fibroblasts / M. Jinnin, H. Ihn, K. Yamane, K. Tamaki // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol.279. – P. 41783–41791.
75. Jinnin, M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis / M. Jinnin // *The Journal of dermatology*. – 2010. – Vol.37, №1. – P. 11–25.
76. Karin, M. AP-1 function and regulation / M. Karin, Z. Liu, E. Zandi // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 1997. – №9. – P. 240–246.
77. Karrer S. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma / S. Karrer [et al.] // *Acta Derm-Venerol.* – 2000. – Vol. 80, № 1. – P. 26–27.
78. Kawaguchi, Y. Endogenous IL-1 α from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A / Y. Kawaguchi, M. Hara, T.M. Wright // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol.103, №9. – P. 1253–1260.
79. Kawakami, T. Increased expression of TGF β receptors by scleroderma fibroblasts: Evidence for contribution of autocrine TGF β signaling to scleroderma phenotype / T. Kawakami [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol.110. – P. 47–51.
80. Komura, K. Increased serum interleukin23 in patients with systemic sclerosis / K. Komura [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol.35. – P. 120–125.
81. Kreuter, A. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma [Электронный ресурс] / A. Kreuter [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.11.1063>
82. Kreuter, A. Diagnosis and therapy of localized scleroderma / A. Kreuter [et al.] // *J. Deutsch. Dermatol. Ges* 2009. – Vol.7, suppl. 6. – P. 1–14.
83. Kubo, M. Up-regulated expression of transforming growth factor β receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized scleroderma / M.

- Kubo, H. Ihn, K. Yamane, K. Tamaki // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol.44. – P. 731–734.
- 84.Kurasawa, K. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis / K. Kurasawa [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2000. – Vol.43. – P. 2455–2463.
- 85.Kurien, B.T. Free radical mediated peroxidative damage in systemic lupus erythematosus / B.T. Kurien, R.H. Scofield // *Life Sci.* – 2003. – Vol.73. – P. 1655–1666.
86. Kuwana, M. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis / M. Kuwana [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol.364. – P. 603–610.
- 87.Laetsch, B. Irradiation-induced morphea: x-rays as triggers of autoimmunity / B. Laetsch, T. Hofer, N. Lombriser [et al.] // *Dermatology.* – 2011. – Vol.223, №1. – P. 9–12.
- 88.Lambeth, J.D. NOX enzymes as novel targets for drug development / J.D. Lambeth, K.H. Krause, R.A. Clark // *Seminars in immunopathology.* – 2008. – Vol.30, №3. – P. 339–363.
- 89.Lee, C.G. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor β 1 / C.G. Lee [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol.194. – P. 809–821.
- 90.Lee, I.T. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases / I.T. Lee, C.M. Yang // *Biochemical pharmacology.* – 2012. – Vol.84, №5. – P. 581–590.
- 91.Leitenberger, J.J. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases / J.J. Leitenberger [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2009. – Vol.145. – P. 545–550.
- 92.Lonati, P.A. High IL-17E and Low IL-17C Dermal Expression Identifies a Fibrosis-Specific Motif Common to Morphea and Systemic Sclerosis [Электронный ресурс] / P.A. Lonati [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, Iss.8, e105008. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105008>

93. Mahoney, J.A. Apoptosis and autoimmunity // J.A. Mahoney, A. Rosen // *Curr. Opin. Immunol.* – 2005. – Vol.17. – P. 583–588.
94. Markovics, J. A. Interleukin-1 β induces increased transcriptional activation of the transforming growth factor- β -activating integrin subunit β 8 through altering chromatin architecture / J. A. Markovics, J. Araya, S. Cambier [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol.286. – P. 36864–36874.
95. Marth, T. Regulation of transforming growth factor- β production by interleukin-12 / T. Marth, W. Strober, R.A. Seder, B.L. Kelsall // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol.27. – P. 1213–1220.
96. Massagué, J. How cells read TGF- β signals / J. Massagué // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2000. – №1. – P. 169–178
97. Mavrikakis, M.E. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis / M.E. Mavrikakis [et al.] // *International journal for vitamin and nutrition research.* – 2003. – Vol.73, №1. – P. 3–7.
98. Mayes, M.D. A Visual Guide to scleroderma and approach to Treatment Springer / M.D. Mayes, New York: Science+Business Media, 2014. – P. 5 – 21. – DOI 10.1007/978-1-4939-0980-3.
99. Mayes, M.D. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population / M.D. Mayes, [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2003. – Vol.48. – P. 2246 – 2255.
100. Meloni, F. Frequency of Th1, Th2 and Th17 producing T lymphocytes in bronchoalveolar lavage of patients with systemic sclerosis / F. Meloni [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol.27. – P. 765–772.
101. Moinzadeh, P. Scleroderma / P. Moinzadeh, C. Denton, T. Krieg, C. Black // *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* – 8th ed. – New York: McGraw-Hill, 2012.

102. Moore, K.W. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K.W. Moore, R. de Waal Malefyt, R.L. Coffman, A. O'Garra // *Annu. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol.19. – P. 683–765.
103. Murrel, G.A.C. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals / G.A.C. Murrel, M.J.O. Francis, L. Bromley // *Biochem. J.* 1990. – Vol.265. – P. 659–665.
104. Needleman, B.W. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor α and interferon levels in sera from patients with scleroderma / B.W. Needleman, F.M. Wigley, R.W. Stair // *Arthritis. Rheum.* – 1985. – Vol.28. – P. 775–780.
105. Ogawa, F. [et al.] Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis / F. Ogawa [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol.45. – P. 815–818.
106. Ogawa, F. Autoantibody against one of the antioxidant repair enzymes, methionine sulfoxidoreductase A, in systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis and vascular damage / F. Ogawa [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2010. – Vol.302. – P. 27–35.
107. Onishi, R.M. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease / R.M. Onishi, S.L. Gaffen *Immunology.* – 2010. – Vol.129. – P. 311–21.
108. Pesce, J. The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation / J. Pesce [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol.116. – P. 2044–2055.
109. Rezvani, H.R. XPC silencing in normal human keratinocytes triggers metabolic alterations through NOX-1 activation-mediated reactive oxygen species / H.R. Rezvani [et al.] // *Biochimica. et biophysica. acta.* – 2011. – Vol.1807, №6. – P. 609–619.
110. Rice-Evans, C.A. Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature

- neonates / C.A. Rice-Evans, V. Gopinathan // *Essays in Biochemistry*. – 1995. – Vol.29. – P. 39–63.
111. Rodríguez-Castellanos, M. Pirfenidone gel in patients with localized scleroderma: a phase II study / M. Rodríguez-Castellanos [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol.16, №6. – P. 510.
112. Samarakoon, R. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities / R. Samarakoon, J.M. Overstreet, P.J. Higgins // *Cellular signalling*. – 2013. – Vol.25, №1. – P. 264–268.
113. Sambo, P. Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive upregulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway / P. Sambo [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol.44. – P. 2653 – 2664.
114. Sano, Y. ATF-2 is a common nuclear target of Smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling / Y. Sano, J. Harada, S. Tashiro [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol.274. – P. 8949 – 8957.
115. Sato, S. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naïve B cells and diminished but activated memory B cells/ S. Sato, M. Fujimoto, M. Hasegawa, K. Takehara // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol.50. – P. 1918–1927.
116. Scharffetter Kochanek K. PUVA therapy in disabling pansclerotic morphea of children / K. Scharffetter Kochanek [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – Vol.132. – P. 830–831.
117. Sergio A. Jimenez Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis / Sergio A. Jimenez, Chris T. Derk // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140, №1. – P. 37–50.
118. Serpier, H. Antagonistic effect of interferon-gamma and interleukin-4 on fibroblast cultures / H. Serpier [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – Vol.109. – P. 158–162.

119. Shimuzu, K. Increased serum levels of N(epsilon)-(hexanoyl)lysine, a new marker of oxidative stress, in systemic sclerosis / K. Shimuzu [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol.35. – P. 2214–2219.
120. Shroder, J.M. IL-1a or tumor necrosis factor-a stimulate release of three NAP/IL-8-related neutrophil chemotactic proteins in human dermal fibroblasts / J.M. Shroder [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – Vol.144. – P. 2223–2232.
121. Smith, R.E. A role for CC chemokines in fibrotic lung disease / R.E. Smith [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1995. – Vol.57. – P. 782–787.
122. Smith, R.E. Production and function of murine macrophage inflammatory protein-1 α in bleomycin-induced lung injury / R.E. Smith [et al.] // *J. Immunol.* 1994. – Vol.153. – P. 4704–4712.
123. Verberkt, R.M. A boy with tight skin: borrelia-associated early-onset morphea / R.M. Verberkt, M. Janssen, J. Wesseling // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014. – Vol.32, №1. – P. 121–122.
124. Wang, S.C. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells / S.C. Wang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol.273. – P. 302–308.
125. Wangoo, A. Interleukin-10- and corticosteroid-induced reduction in type I procollagen in a human ex vivo scar culture / A. Wangoo [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1997. – Vol.78. – P. 33–41.
126. Wenzel, J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship / J. Wenzel // *Eur. J. Dermatol.* – 2002. – Vol.12, №3. – P. 296–300.
127. Wynn, T.A. An IL-12-based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection / T.A. Wynn [et al.] // *Nature.* – 1995. – Vol.376. – P. 594–596.
128. Wynn, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A. Wynn // *The Journal of pathology.* – 2008. – Vol.214, №2. – P. 199–210.

129. Wynn, T.A. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease / T.A. Wynn, T.R. Ramalingam // *Nature medicine*. – 2012. – Vol.18, №7. – P. 1028–1040.
130. Xie, Y. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma / Y. Xie [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47. – P. 438–442.
131. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self/nonself*. 2011; Vol.2(№1):4–10.
132. Yamamoto, A. Allograft inflammatory factor-1 is overexpressed and induces fibroblast chemotaxis in the skin of sclerodermatous GVHD in a murine model / A. Yamamoto [et al.] // *Immunology letters*. – 2011. – Vol.135, №1– 2. – P. 144–150.
133. Yamamoto, T. Chemokines and chemokine receptor in scleroderma / T. Yamamoto // *Int. Arch. All. Immunol.* – 2006. – Vol. 140. – P. 345–356.
134. Yamamoto, T. High expression and autoinduction of monocyte chemoattractant protein-1 in scleroderma fibroblasts / T. Yamamoto, B. Eckes, T. Krieg // *Eur. J. Immunol.* 2001. – Vol. 31. – P. 2936–2941.
135. Yamamoto, T. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances gene expression and synthesis of matrix metalloproteinase-1 in human fibroblasts by an autocrine IL-1 α loop / T. Yamamoto [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 6174–6179.
136. Yamamoto, T. Scleroderma—pathophysiology / T. Yamamoto // *European journal of dermatology*. – 2009. – Vol. 19, №1. – P. 14–24.
137. Yamamoto, T. The bleomycin-induced scleroderma model: what have we learned for scleroderma pathogenesis? / T. Yamamoto // *Archives of dermatological research*. – 2006. – Vol.297, №8. – P. 333–344.
138. Yamane, K. Increased transcriptional activities of transforming growth factor β receptors in scleroderma fibroblasts / K. Yamane, H. Ihn, M. Kubo, K. Tamaki // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2421–2428.

139. Yoshizaki, A. The specific free radical scavenger edaravone suppresses fibrosis in the bleomycin-induced and tight skin mouse models of systemic sclerosis / A. Yoshizaki // *Arthritis and rheumatism*. – 2011. – Vol. 63, №10. – P. 3086–3097.
140. Zhu, Z. IL-13-induced chemokine responses in the lung: Role of CCR2 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling / Z. Zhu [et al.] // *J. Immunol.* 2002. – Vol. 168. – P. 2953–2962.

