Патогенетические аспекты терапии ограниченной склеродермии

Л.С. КРУГЛОВА[1]

Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения, Москва

The pathogenetic aspects of the treatment of confined scleroderma

L.S. KRUGLOVA

Miscow Scientific and Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow Health Department

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, патогенез, аутоиммунные нарушения, сосудистые изменения, Лонгидаза 3000 МЕ.

Key words: confined scleroderma, pathogenesis, autoimmune disorders, vascular disturbances, Longidaza 3000 IU.

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

В патогенезе ОС основная роль принадлежит разной степени выраженности иммунологическим, сосудистым и обменным нарушениям, результатом которых является нарушение метаболизма в соединительной ткани. Клинические исследования последних лет позволили с достаточной степенью достоверности установить аутоиммунный механизм развития патологического процесса при склеродермии, в основе которого лежат иммуноопосредованные воспалительные реакции на разные антигены, при этом активированные Т-лимфоциты вырабатывают лимфокины, стимулирующие фибробласты. Хотя провоцирующие антигены доподлинно неизвестны, по мнению ряда авторов именно повышенный уровень коллагеновых белков является источником антигенной стимуляции, которая при генетической предрасположенности вызывает аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса [8, 9]. Для ОС характерны нарушения иммунологической реактивности как в клеточном звене иммунитета, так и в гуморальном. Важное значение в патогенезе ОС отводится дисбалансу в Т-клеточном звене иммунитета с преимущественной активацией хелперной субпопуляции, угнетением супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности естественных киллерных клеток [9—11]. В отношении гумо-

© Л.С. Круглова, 2011

[1]e-mail: kruglovals@mail.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;6:72

рального иммунитета в ряде случаев наблюдается повышение уровня сывороточных глобулинов класса IgG, IgM, IgA на фоне нормального или повышенного содержания В-лимфоцитов. При этом наиболее часто обнаруживаются антинуклеарные и антигистоновые антитела, антитела к циркулирующему рецептору Fcγ, митохондриальной оксиациддегидрогеназе [12, 13, 16].

Особое патогенетическое значение при склеродермии отводится сосудистым нарушениям с преимущественным поражением стенок мелких артерий, артериол, капилляров и характерным воспалением сосудистой стенки, обусловленным пролиферацией и деструкцией эндотелия, гиперплазией интимы, склерозом [3, 4]. Все эти изменения провоцируются вырабатываемыми перицитами и гладкомышечными клетками, васкулярными медиаторами (эндотелины, NO, цитокины, хемокины и факторы роста) на фоне специфического эндоваскулярного фенотипа сосудов и реализуются в сложном взаимодействии эндотелиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов [14, 15]. Характерное для ОС повреждение сосудов обусловлено увеличением накопления экстрацеллюлярных белков матрикса с избыточным отложением коллагена, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов в стенках сосудов и формированием периваскулярной инфильтрации.

Нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена (I, III, IV, и VII типов) и других составляющих экстрацеллюлярного матрикса фибробластами, которые откладываются в коже и подлежащих тканях [2—4]. На активацию фибробластов влияют цитокины и различные факторы роста (трансформирующий фактор роста-β, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы, факторы роста соединительной ткани), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-4, ИЛ-6. Действие этих медиаторов приводит к формированию специфического фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена [4]. Вместе с этим при склеродермии отмечается и нарушение процессов деградации коллагена за счет недостаточного синтеза и сниженной активности интерстициальной коллагеназы — фермента деструкции коллагена [4, 5].

Единой общепринятой классификации ОС не существует. Наиболее приемлемой в клинической практике остается классификация, предложенная С.И. Довжанским (1979), в которой представлены все клинические формы ОС: бляшечная, линейная, склероатрофический лихен и идиопатическая атрофодермия Пазини—Пьерини. Наиболее часто встречается бляшечная склеродермия, характеризующаяся появлением одного или нескольких сиреневорозовых округлых пятен разных размеров, которые в своем развитии проходят три стадии: пятно—бляшка—атрофия. Более редкой разновидностью ОС является полосовидная (линейная), при которой очаги имеют вид полос и располагаются обычно на конечностях или по сагиттальной линии лба («удар саблей»). Линейная ОС встречается преимущественно у детей. Еще одна клиническая форма ОС — склероатрофический лихен (склеродермия каплевидная, болезнь белых пятен, лишай белый Цумбуша). Высыпания при склероатрофическом лихене представлены мелкими рассеянными или сгруппированными белесоватыми пятнами, иногда с ливидным оттенком. Нередко заболевание развивается у девочек и молодых женщин в области половых органов. Встречаются распространенные формы склероатрофического лихена и атипичные варианты; буллезная и телеангиоэктатическая [17, 18]. Часто наблюдается сочетание бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена, что свидетельствует о патогенетическом единстве этих форм. Атрофодермия Пазини—Пьерини характеризуется немногочисленными пятнами, которые располагаются преимущественно на спине, и обычно имеют большие размеры (более 10 см) и неправильные очертания. Как правило, наблюдается у молодых женщин. Процесс представлен коричневато-фиолетовыми пятнами. Характерным признаком этой формы ОС является длительное отсутствие уплотнения в очагах. Атрофодермия Пазини—Пьерини может протекать одновременно с бляшечной склеродермией [18, 19].

Основная цель терапии склеродермии — замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем регресса клинической картины, поэтому лечение должно быть своевременным, многокомпонентным и патогенетически обоснованным. При этом важен этапно-курсовой принцип ведения данной категории пациентов. Так, при активном процессе терапевтические мероприятия включают противовоспалительные, антифиброзные, вазоактивные, иммуномодулирующие препараты [20]. При стабилизации процесса и в целях активной профилактики в основном назначаются препараты, улучшающие микроциркуляцию (МЦ) и трофические процессы в коже, показаны курсы ферментативных средств. Достаточно эффективным является применение физиотерапевтических методик: ПУВА-терапии и других методов фототерапии, ультразвука, магнитотерапии, лекарственного фореза [21, 22]. Закрепляет и усиливает лечебный эффект, а также оказывает реабилитационное воздействие санаторно-курортное лечение с использованием естественных и преформированных физических факторов.

В острую стадию рекомендуется назначать антибиотики пенициллинового ряда (рекомендуемая суммарная доза пенициллина 15—20 млн ЕД), всего проводят 3—5 повторных курсов с интервалом 1,5—4 мес. При непереносимости применяют фузидовую

кислоту, оксациллин, ампициллин, амоксициллин. Эффективным является длительное в течение 6—12 мес назначение пеницилламина в дозе 125—500 мг ежедневно или через 1 сут [11]. При быстро прогрессирующем процессе возможно назначение кортикостероидных препаратов на протяжении до 10—12 нед в дозе, эквивалентной 20—40 мг/сут преднизолона, или обкалывание очагов, в том числе дюрантными кортикостероидами [6].

Учитывая несомненную роль в развитии патологического процесса при ОС микроциркуляторных нарушений, в стандарты терапии склеродермии входят сосудистые препараты (вазодилататоры, ангиопротекторы) [23]. Ангиопротекторы, улучшая периферическое кровообращение и трофические процессы в очагах поражения, способствуют разрешению склеротических изменений кожи. Вазодилататоры, обладающие сосудорасширяющим действием, помимо этого снижают агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови. Из сосудистых препаратов используют пентоксифиллин, ксантинола никотинат, никошпан, милдронат, нифедипин. Обычно курс составляет 1 мес.

Имеются данные об эффективности антагонистов кальция, в частности нифедипина (коринфар, стугерон, фенигидин, кальцигард ретард), которые обладают специфической способностью тормозить проникновение ионов кальция в миофибриллы и понижать этим активность миофибриллярной АТФазы. Таким образом, они вызывают расслабление мышечных волокон и уменьшают сопротивление в коронарных и периферических сосудах. К «естественным физиологическим блокаторам кальция» также относятся средства, содержащие магний (магне B_6) [6]. Показаны курсы препаратов, улучшающих метаболизм в тканях (актовегин, мадекассол, витамины и др.) [11, 24]. Благоприятное действие оказывают биостимуляторы (алоэ, стекловидное тело, экстракт плаценты, спленин), также улучшающие трофические процессы. С целью иммунокоррекции возможно назначение иммуномодуляторов (тактивин, тимоптин) и пирогенных препаратов (пирогенал) [4].

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

Один из важных моментов терапии ОС — воздействие на фиброзный процесс в соединительной ткани. Наиболее универсальным и мощным средством является оригинальный ферментный препарат *Лонгидаза* (гиалуронидаза 3000 МЕ + азоксимер бромид), которая представляет собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером бромида (активированным производным N — оксида полиэтиленпиперазина).

Терапевтическое действие *Лонгидазы* обусловлено прежде всего выраженной противофиброзной активностью, поскольку деполимеризация гликозаминогликанов и протеогликанов — основного вещества соединительной ткани, способствует деструкции избыточной фиброзной ткани и препятствует образованию коллагеновых волокон. Это достигается благодаря конъюгации (ковалентному связыванию) гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером бромида, который являясь хелатирующим агентом, защищает молекулу гиалуронидазы от воздействия ингибиторов в организме, повышает устойчивость к денатурации и термостабильность фермента.

Важной особенностью механизма действия *Лонгидазы* при склеродермии является нормализация синтеза и катаболической активности — металлопротеиназы 1 (фермент разрушающий коллаген), за счет нейтрализации протеогликанов.

Стабилизация гиалуронидазы повышает время циркуляции единого макромолекулярного комплекса с сохранением фармакологической активности препарата в организме: период полувыведения составляет 36—45 ч, что проявляется в пролонгированном действии *Лонгидазы* (до 5 сут).

Помимо этого *Лонгидаза* обладает доказанными в клинических и экспериментальных исследованиях [25] противовоспалительными, антиоксидантными, детоксицирующими свойствами. В развитии воспаления и фиброза при склеродермии основную роль отводят повышенной стимуляции фибробластов и клеток эндотелия — макрофагальными цитокинами, продуктами деструкции соединительной ткани, свободными радикалами и активными формами кислорода, каталитически активными ионами железа. Активация эндотелиальных клеток в свою очередь вызывает микроциркуляторные нарушения в сосудах и выделение медиаторов фиброгенеза (цитокины и факторы роста), которые стимулируют фибробласты и вызывают дисрегуляцию коллагена 3-го типа (сосудистый тип).

Благодаря указанным свойствам *Лонгидазы* уменьшается стимуляция фибробластов и эндотелиальных клеток за счет: подавления синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, фактора некроза опухоли-α), прямой инактивации активных форм кислорода и свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани, связывания и удаления из очага воспаления катионов железа — наиболее активного ингибитора гиалуронидазы и стимулятора одной из ключевых стадий синтеза коллагена — гидроксилирования пролина и лизина.

Таким образом, *Лонгидаза* обладает универсальным механизмом действия, реализуемым именно в патологических очагах — противофиброзным, противовоспалительным, антиоксидантным, детоксицирующим:

— подавляет развитие продуктивной фазы воспаления и вызывает обратное развитие сформировавшейся патологической соединительной ткани;

— улучшает нарушенную МЦ и препятствует развитию фиброзирующих процессов по сосудистому типу;

— восстанавливает нормальный метаболизм соединительной ткани: баланс синтеза и деструкции коллагена;

— обладает пролонгированным действием, повышенной термостабильностью и устойчивостью к воздействию ингибиторов;

— обеспечивает снижение эффективной курсовой дозы, сокращение количества инъекций на курс.

Перечисленные свойства *Лонгидазы* позволяют считать ее препаратом выбора при лечении ОС различной локализации.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 18 больных в возрасте 18—56 лет (средний возраст 42,6±3,1 года) с разными клиническими формами ОС: 12 (66,7%) — с бляшечной склеродермией, 4 (22,2%) — со склероатрофическим лихеном, 2 (11,1%) — с атрофодермией Пазини—Пьерини. Прогрессирование процесса отмечалось у 13 (72,2%) больных. Все пациенты получали медикаментозное лечение, соответствующее стандартам при данной патологии, а также препарат *Лонгидаза 3000 МЕ*: при прогрессировании процесса 1 инъекция в 3 сут, общий курс — 15 инъекций. При стабилизации процесса *Лонгидаза* назначалась 2 раза в неделю (10 внутримышечных инъекций на курс).

Всем больным проводили клинические методы обследования: осмотр с оценкой дерматологического статуса с учетом индекса активности и распространенности кожного процесса (ИАР ОС — индекс активности и распространенности ОС). Качество жизни больных изучали с использованием опросника дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

В соответствии с динамикой индекса тяжести кожного процесса при ОС эффективность лечения оценивали следующим образом:

— значительное улучшение — снижение индекса более чем на 75%: полное исчезновение венчика периферического роста, уменьшение размеров очагов, восстановление эластичности кожи, уменьшение плотности, отсутствие субъективных ощущений;

— улучшение — снижение индекса на 50—75%: исчезновение венчика периферического роста, частичное восстановление эластичности кожи, некоторое уменьшение плотности, отсутствие субъективных ощущений;

— стабилизация процесса — снижение индекса менее чем на 50%: побледнение венчика периферического роста, отсутствие новых очагов поражения, уменьшение субъективных ощущений;

— без эффекта — отсутствие положительной или отрицательной динамики;

— ухудшение — сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

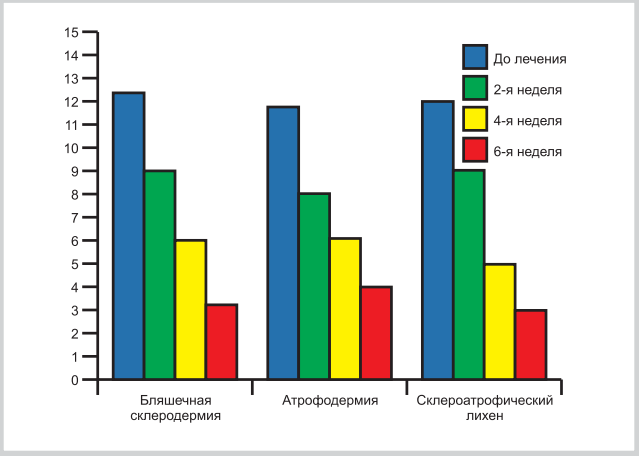
Исследование МЦ проводилось с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) с изучением показателей пассивных и активных механизмов кровотока.

Результаты

В исходном состоянии в целом по группе ИАР ОС варьировал от 11,09 до 12,33 балла, что соответствовало средней тяжести патологического процесса. После лечения индекс ИАР ОС улучшился в среднем на 77% (см. рисунок).

После лечения, включавшего применение *Лонгидазы 3000 МЕ*, улучшение констатировано у 50,0% больных, улучшение — у 22,2%, стабилизация процесса — у 16,7%, эффекта не получено — у 11,1%. Таким образом, общая терапевтическая эффективность комплексного лечения составила 88,9%.

Учитывая, что одним из признанных факторов в развитии ОС является нарушение МЦ, нами была использована лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) для оценки кровотока в области патологических очагов. До лечения были выявлены нарушения по спастически-застойному типу: показатель амплитуды ALF волн/СКО·100% составил 162,8±3,16% против 136,2±3,68% при $p<0,01$, что подтверждает наличие гипертонуса в артериолярном отделе МЦ. Показатель амплитуды AHF волн/СКО·100%, характеризующий высокочастотные ко-



Динамика ИАР ОС у больных ОС под влиянием комплексного лечения, включающего *Лонгидазу 3000 МЕ*.

Оценка состояния МЦ у пациентов с ОС, получавших комплексное лечение с *Лонгидазой 3000 МЕ*

Параметры ЛДФ	ALF/ СКО·100%	ALF/М·100%	AHF/ СКО·100%	AHF/ М·100%	ACF/ СКО·100%	ACF/ М·100%
Контроль (n=15)	136,2±3,68	55,3±2,77	61,4±3,2%	31,4±2,7	28,85±1,9	14,4±1,5
До лечения (n=18)	162,8±3,16**	17,4±3,18**	104,2±3,5***	11,9±1,66***	49,24±2,44***	2,9±0,22%***
После лечения (n=18)	$133,12±3,23^{*++}$	$39,5±3,23^{++}$	$62,3±2,28^{++}$	$25,3±2,04^{*++}$	$31,24±4,15^{+}$	$9,7±0,31^{*++}$

Примечание. В таблице представлены данные ЛДФ. *— p<0,05, **— p<0,01, ***— p<0,001 по сравнению с нормой; $^{+}$ — p<0,05, $^{++}$— p<0,01 по сравнению со значением показателя до лечения.

лебания, обусловленные изменением давления в венозном отделе МЦ, вызываемого дыхательными экскурсиями, составил 104,2±3,5% (p<0,001) против 61,4±3,2%, что свидетельствует об увеличении давления и выраженных застойных явлениях в венулярном отделе микроциркуляторного русла. Показатель амплитуды ACF волн/СКО·100% составил 49,24±2,44% при норме 28,85±1,9% (p<0,001), что указывает на снижение базального кровотока и застойных явлениях на уровне капилляров. При этом достоверно значимых различий показателей МЦ в зависимости от клинической формы ОС выявлено не было.

После комплексного лечения отмечалось достоверное улучшение всех параметров пассивного кровотока в области патологических очагов. Так, основной показатель артериолярного кровотока ALF/СКО снизился на 20,1%. Общий показатель, отражающий венулярный кровоток AHF/СКО, снизился на 40,4%. Отношение ACF/СКО, отражающее состояние микроциркуляторного русла на уровне капилляров, уменьшилось на 36,5% (см. таблицу).

Кроме того, отмечалось улучшение показателей, отражающих базальный кровоток. Так, ALF/М·100% увеличился в 2,3 раза, AHF/М·100% — в 2,1 раза, ACF/М·100% — в 3,2 раза по сравнению с показателями до лечения.

Таким образом, комплексное лечение, включающее *Лонгидазу 3000 МЕ*, способствует улучшению МЦ в области патологического очага, тем самым воздействуя на одно из основных звеньев развития патологического процесса при ОС.

Учитывая данные литературы о том, что ОС, особенно при длительном прогредиентном и рецидивирующем течении, существенно ухудшает качество жизни больных, для оценки физического, психоэмоционального состояния, а также комфортности проводимого лечения, использовали индекс качества жизни. До лечения ДИКЖ у всех находившихся под наблюдением больных был значительно повышен и составил в среднем 14,2±1,6 балла, что свидетельствует о значительном снижении качества жизни. При этом у пациентов с ограниченным процессом ДИКЖ был в среднем на 20% ниже (11,9±0,2 балла), чем у больных с распространенной формой заболевания (15,2±1,3 балла; p<0,01). Наиболее высокие показатели ДИКЖ наблюдались у больных с зудом и при локализации патологического процесса на открытых участках тела — лице, шее, кистях рук. После комплексного лечения с применением *Лонгидазы 3000 МЕ* отмечалось улучшение ДИКЖ в среднем на 84%, что свидетельствует о высокой эффективности и комфортности комплексного лечения, включающего *Лонгидазу 3000 МЕ*.

Выводы

1. Высокая терапевтическая эффективность оригинального ферментного препарата *Лонгидаза 3000 МЕ* основывается на положительном влиянии на ведущие патогенетические механизмы развития ОС, что подтверждается данными ЛДФ.

2. *Лонгидаза 3000 МЕ* является высокобезопасным препаратом: нежелательных реакций или побочных явлений, как местно-раздражающего, так и общетоксического действия, не отмечено.

3. Рекомендуемая схема назначения препарата *Лонгидаза 3000 МЕ* больным ОС: при прогрессировании процесса в составе комплексной терапии 15 инъекций (режим введения — 1 раз в 3 дня), при стабилизации процесса — 2 раза в неделю (курс — до 10 внутримышечных инъекций). Повторные курсы проводятся через 4—6 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М 2009; 2: 234—277.
2. *Гусева Н.Г.* Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Рос журн кожн и вен бол 2002; 4: 5—15.
3. *Баткаев Э.А., Галямова Ю.А.* Склеродермия. Учебное пособие. М 2002; 24.
4. *Бутов Ю.С, Тогузов Р.Т.* Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии. Рос журн кожн и вен бол 2002; 4: 15—19.
5. *Furst A.* Scleroderma: a fascinating, troubling disease. Adv Pract Nurs J 2004; 4: 2.

6. *Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М.* Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии. Вестн дерматол и венерол 2004; 2: 31—34.
7. *Weibel L., Laguda B., Atherton D., Harper J.I.* Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. Arch Dermatol 2011; 147: 9: 1115—1116.
8. *Владимирцев В.А., Авдеева Ж.И., Гусева Н.Г. и др.* Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген 1-го типа у больных системной склеродермией. Вопр ревматол 1982; 1: 33—38.
9. *Сучкова Т.Н.* Нарушение Т-клеточного иммунитета у больных очаговой склеродермией. Вестн дерматол 1986; 2: 12—16.
10. *Korn J.H.* Immunologic aspects of scleroderma. Curr Opur Rheumatol 1991; 3: 947—952.
11. *Хамаганова И.В.* Клинико-диагностическое значение показателей обмена соединительной ткани, липидов и иммунного дисбаланса у больных склеродермией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
12. *Юцковский А.Д., Дубняк Н.С., Федорова Е.Б.* Дифференциально-диагностические и иммунологические аспекты бляшечной склеродермии. Рос журн кожн и вен бол 2002; 4: 49—51.
13. *Довжанский С.И.* Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос журн кожн и вен бол 2002; 4: 26—29.
14. *Fleming J.N., Nash R.A., Mahoney W.M.Jr. et al.* Is scleroderma a vasculopathy? Curr Rheumatol Rep 2009; 11: 2: 103—110.
15. *Yamamoto T.* Scleroderma – pathophysiology. Eur J Dermatol 2009; 19: 1: 14—24.
16. *Fleming K.F., Wu J.J., Dyson S.W. et al.* Unilateral multisegmental morphea. Br J Dermatol 2011; 6: 1365—2133.
17. *Беренбейн Б.А., Студницин А.А.* Дифференциальная диагностика кожных болезней. М: Медицина 1989; 672.
18. *Иванов О.Л.* Кожные и венерические болезни. Справочник. М: Медицина 1997; 352.
19. *Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.И. и др.* Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи. М 2005; 427.
20. *Charles C., Clements P., Furst D.* Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. Lancet 2006; 367: 9523: 1683—1691.
21. *Волнухин В.А.* К вопросу о лекарственной терапии ограниченной склеродермии. Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. М 2002; 24—26.
22. *Дворников А.С, Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К.* Опыт применения Лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. Вестн дерматол и венерол 2007; 5: 57—59.
23. *Oh C.K., Lee J., Jang B.S. et al.* Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection. Dermatol Surg 2003; 29: 10: 1073—1075.
24. *Obermoser G., Pfausler B.E., Bbinder D.M., Sepp N.T.* Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 3: 543—546.
25. *Мастернак Т.Б., Шарова О.В., Иванова А.С. и др.* Отчет доклинических исследований ООО «НПО Петровакс Фарм». М 2005.