Современные представления о склеродермии

Г.Э. ГУРСКИЙ[1], В.А. ГРЕБЕННИКОВ, В.В. ХОРОНЬКО

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

Current concepts of scleroderma

G.E. GURSKY, V.A. GREBENNIKOV, V.V. KHORON'KO

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Обсуждаются научные сведения, полученные из разных источников литературы, об особенностях течения ограниченной склеродермии. Рассмотрена гипотеза, согласно которой ограниченная и системная склеродермии представляют собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах заболевания, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз. Представлены данные о частоте встречаемости, преобладании тех или иных форм ограниченной склеродермии, клинических проявлениях и продолжительности течения данного заболевания и его связи с другими патологическими процессами. Проанализированы разные схемы лечения ограниченной склеродермии, которые носят многокурсовой и многокомпонентный характер.

Ключевые слова: склеродермия очаговая, антибиотики и химиотерапевтические средства, метотрексат, кортикостероиды, фотохимиотерапия.

The present review considers the data extracted from various literature sources concerning peculiarities of the clinical picture of circumscribed scleroderma. The authors discuss the hypothesis that regards circumscribed and systemic scleroderma as manifestations of one and the same pathological process. This view is based on the reports of unidirectional metabolic disturbances, common mechanisms underlying the development of pathohistological changes of the skin in both forms of the disease, and transformation of the localized process into progressive systemic sclerosis. The data on the incidence and predominance of different forms of circumscribed scleroderma are presented in conjunction with the information about their clinical symptoms, duration of the disease and its relation to other pathological conditions. Different therapeutic modalities (both multi-course and combined) for the treatment of circumscribed scleroderma are analysed.

Key words: circumscribed scleroderma, antibiotics, chemotherapy, methotrexate, corticosteroids, photochemotherapy.

Течение ограниченной склеродермии (ОС) сопряжено с поражением соединительной ткани. Преобладают фиброзно-склеротические и сосудистые нарушения по типу облитерирующего эндартериита, вазоспастические изменения с преимущественной локализацией в коже и подкожной основе [1]. В патологический процесс вовлекаются внутренние органы — сердце, легкие [2], пищевод, желудок, кишечник [3], нервная система [4]. Встречаемость ОС составляет 32—45 случаев на 100 тыс. населения, а за последние десятилетия отмечено увеличение числа заболевших, по данным разных авторов, от 2 до 12 случаев на 1 млрд жителей в год [5].

В специальной литературе [6] обсуждается взаимосвязь системной склеродермии (СС) и ОС. Одни авторы считают, что ОС и СС представляют собой разновидности единого патологического процесса. Это подтверждается висцеропатиями при ОС, однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах заболевания, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз [7]. Лиц с таким заболеванием, как ОС, становится больше [8].

ОС чаще болеют женщины. Так, например, девочки болеют ОС более чем в 3 раза чаще мальчиков, а женщины 40—55 лет составляют 75% пациентов этой возрастной группы [9]. Начало болезни происходит в любом возрасте (даже у новорожденных), обычно без каких-либо субъективных ощущений и нарушения общего состояния.

Патогенез

В этиологии и патогенезе ОС остается много сложных и нерешенных аспектов [10]. Патогенез ОС связывают преимущественно с обменными, со-

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;2:4

[1]e-mail: gurskiy-derm@mail.ru

судистыми и иммунными нарушениями. На развитие ОС влияют нарушения функций вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства, токсические воздействия [11].

ОС рассматривают как своеобразное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные и воспалительные реакции [12]. Противоречия, встречающиеся в научной литературе, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических, эндокринных и обменных сдвигов в значительной степени зависят от течения заболевания в целом и от степени индивидуального поражения [13].

Коллагеновые белки, являясь источником активной антигенной стимуляции, создают фон, на котором при генетической предрасположенности реализуются аутоиммунные реакции. Порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток, нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена фибробластами [14].

Патогенетическое значение при склеродермии придают изменениям микроциркуляции [15]. Поражаются преимущественно стенки мелких артерий, артериол и капилляров, отмечены пролиферация и деструкция эндотелия, гиперплазия интимы [16].

Некоторые авторы [17] предполагают близость ОС с болезнью Лайма, также как и с атрофодермией Пазини—Пьерини, синдромом Перри—Ромберга. Так, у мужчины 21 года одновременно были обнаружены линейная склеродермия на левой верхней конечности и одностороннее сегментарное витилиго на торсе. Оба эти заболевания появились в один и тот же период и располагались на одной и той же стороне тела, а также прогрессировали параллельно. Авторы исследования сделали вывод о неслучайной связи между ними [18].

ОС преобладает у девушек индоевропейской расы, а для ее лечения S. Christen-Zaech и соавт. [19] предлагают использовать метотрексат.

Среди 76 больных ОС (с наличием или отсутствием линейной склеродермии) проанализированы частота, прогноз и предикторы внутренней патологии. В подгруппе из 53 пациентов были обнаружены умеренные нарушения функций пищевода и легких, которые обычно нередки при ОС, но протекают в стертой форме [20].

Представлены доказательства того, что генерализованная склеродермия (ГС) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) могут быть взаимосвязаны [21]. До настоящего времени сообщалось только о шести таких случаях (только у женщин). Описаны результаты клинического наблюдения за 62-летним мужчиной с диагностированным М2-антителопозитивным ПБЦ, у которого развились множественные генерализованные уплотненные бляшки на торсе и конечностях через 3 года после начала ПБЦ.

Оценивалась также связь между склеродермией, аутомитохондриальными антителами (АМА) и ПБЦ у 40 больных с разными клиническими проявлениями СС и ОС [22]. С помощью непрямой флюоресценции АМА обнаружены в сыворотке крови 5 (12,5%) пациентов. Аутоантигенами к АМА являлись пируват дегидрогеназа, дегидрогеназа α-кетокислот с боковой цепью, α-кетоглутарат дегидрогеназа и пируват дегидрогеназа Е-1α у всех 5 больных. ПБЦ был подтвержден результатами биопсии печени и эндоскопической ретроградной холангиоскопии.

Частота выявления ПБЦ в группе больных с ОС преобладала (в $8{,}3\times102$—$2{,}5\times10^3$ раз). М2-антителопозитивный ПБЦ у 2 женщин сочетался с CREST-синдромом и у 1 — с сакральным типом прогрессирующей СС. CREST-синдром и сопутствующие М2-антитела в сыворотке явились фактором риска при развитии ПБЦ. У 2 женщин старше 50 лет наблюдали сочетание диссеминированной бляшечной ОС и М2-антителопозитивного ПБЦ. У 2 пациенток отмечено совпадение диссеминированной склеродермии бляшечного типа с М2-позитивным ПБЦ. Введение урсодезоксихолевой кислоты (по 15 мг/кг массы тела) в 3 случаях привело к значительному улучшению клинических проявлений ПБЦ и к уменьшению выраженности кожных поражений. Именно поэтому важно учитывать возможность ПБЦ у больных с ОС, особенно с CREST-синдромом или распространенной ОС, что может иметь практическую терапевтическую ценность [22].

Ряд авторов [23] при ОС наблюдали антитела к анти-ДНК-топоизомеразе IIα. IgG или IgM анти-топо-IIα-антитела выявлены у 76% больных с ОС (из 46 человек) и у 85% (из 13) с ГС, наиболее тяжелой формой ОС. Присутствие анти-топо-IIα-антител было связано с большим общим числом склеротических и бляшечных поражений. Кроме того, анти-топо-IIα-антитела способны ингибировать топо-IIα ферментативную активность. На основе этих данных авторы сделали вывод о том, что анти-топо-IIα являются основными аутоантителами при ОС и отличаются от анти-топо-I-антител при системном процессе.

Ювенильная ОС рассматривается преимущественно как заболевание кожи. Внекожные проявления имели 22,4% пациентов, и суставы поражались у таких больных довольно часто. Авторы [24] проанализировали данные 750 лиц с ювенильной ОС и выявили подгруппу пациентов с высокой частотой внекожных проявлений.

Согласно данным R. Laxer и соавт. [25], склеродермия у детей почти всегда проявлялась ограниченной формой, в то время как у взрослых значительно чаще наблюдалось системное заболевание [25]. Проблемным остается лечение ОС, в том числе вопрос об оценке его результатов.

ОС, также известная как *morphoea*, имеет ряд проявлений, которые могут включать в себя и системные нарушения. Широкомасштабное мультицентровое исследование было проведено Педиатрическим ревматологическим европейским сообществом [26].

Выделяют несколько подтипов ОС, но такая классификация не является совершенной (форм заболевания больше). Предложено выделить пять клинических форм ОС — бляшечную, генерализованную, буллезную, линейную и глубокую. Классификация основывается на клинических и морфологических особенностях, упрощает диагностику и терапевтические подходы. ОС представляет широкое разнообразие клинических проявлений, которые лежат на противоположной стороне спектра склеродермии при системном склерозе. Кожные изменения фактически включают патологические изменения от склеротической до неиндурированной стадии, за которыми следует остаточная гипопигментация или гиперпигментация. Гистологические нарушения у больных с ОС сходны с теми, которые наблюдаются у больных с прогрессирующим системным склерозом [27].

L. Peterson и соавт. [28] в рамках Рочестерского эпидемиологического проекта на протяжении 33 лет (с 1960 по 1993 г.) оценивали в графстве Олмстед (Миннесота) частоту встречаемости, преобладание тех или иных форм, длительность жизни, клинические проявления и длительность течения ОС. Проанализировано 1030 историй болезней и идентифицировано 82 случая ОС (59 женщин, 23 мужчины). Пациенты прослеживались до наступления смерти или переезда из графства Олмстед. В среднем наблюдали за 754 пациентами в год. Частота заболевания составила 2,7 на 100 тыс. населения. За 33-летний период она значительно возросла (p=0,0037; в среднем на 3,6% в год). Среди 80-летнего населения заболеваемость составила 2,0 на 1000 человек. Продолжительность кожного размягчения (*a cutaneous softening*) или проявлений улучшения течения болезни у 50% пациентов составила 3,8 года. Самая короткая активная фаза заболевания обнаружена у больных с бляшечной формой ОС — 50% кожного размягчения развились за 2,7 года (у пациентов с глубокой ОС данный показатель был равен 5,5 года). Артралгии, синовиты, увеиты и контрактуры суставов чаще выявлялись при линейной и глубокой ОС.

Лечение ОС

Лечение ОС является многокурсовым и многокомпонентным. Оно включает использование антибиотиков и химиотерапевтических средств (в частности, метотрексат) разными способами — местно, внутриочагово, а также системно кортикостероидов, колхицина, аналогов витамина D (кальцитриол, кальципотриол), фотохимиотерапии, лазерной терапии, противомалярийных средств, дифенина (фенитоин), D-пеницилламина с разной степенью успеха.

При активном процессе должно быть проведено не менее 6 курсов с интервалом 1—2 мес. Если процесс стабилизировался, интервалы между курсами лечения увеличивают до 4 мес. При остаточных клинических проявлениях и в целях профилактики терапия проводится 2—3 раза в год препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Антибиотики больным ОС назначают при прогрессировании заболевания в сочетании с другими препаратами.

Целесообразный курс лечения — антибиотики пенициллинового ряда 15—20 млн ЕД внутримышечно, суточная доза — 1,5—2,0 млн ЕД. Препараты пенициллинового ряда при непереносимости пенициллина необходимо назначать под прикрытием антигистаминных средств. Первые 3 курса лечения обязательно включают антибиотики.

При лечении пациентов с данным заболеванием важным средством является лидаза, которая содержит гиалуронидазу, расщепляющую гиалуроновую кислоту. Лидазу можно заменить алоэ или экстрактом плаценты, коллализином, актиногиалом, лонгидазой. Вводят лидазу внутримышечно по 64 ЕД на 2,0 мл новокаина ежедневно в течение 10 сут. Лонгидазу вводят внутримышечно 1 раз в 2—5 дней. Кратность введения зависит от тяжести процесса, распространенности клинических проявлений.

Обязательно при лечении ОС следует использовать сосудистые препараты. Никотиновая кислота обладает сосудорасширяющим действием, улучшает углеводный обмен, обладает гипохолестеринемической активностью (снижает уровень триглицеридов и липопротеинов). Эффективно сочетание теофиллина и никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, теоникол, компламин), что приводит к расширению периферических сосудов, улучшению мозгового кровообращения, уменьшению агрегации тромбоцитов. Не рекомендуется назначать ксантинола никотинат в I триместре беременности, при язве желудка, также его нельзя сочетать с гипотензивными средствами. Альтернативой являются трентал, милдронат.

Быстро прогрессирующая индурация — показание к назначению антифиброзных средств (D-пеницилламин в дозе 600—1000 мг/сут). Препарат растительного происхождения мадекассол применяют внутрь в форме таблеток (по 30 мг/сут) и наружно в виде мази и пудры. Преднизолон назначают по 10—20 мг/сут до достижения положительной клинической динамики. Применение вазоактивных препаратов (вазодилататоры, антагонисты кальция, дезагреганты, ангиопротекторы) целесообразно на всех стадиях заболевания [29].

Оправданные тенденции к уменьшению объема лекарственной терапии способствуют внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих несколько терапевтических эффектов. Новейшим немедикаментозным способом лечения ОС является контактное воздействие на кожу высокочастотного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия) по 10 мин ежедневно (общая экспозиция за сеанс — 40 мин) в течение 15—20 дней [30].

Низкоинтенсивное лазерное облучение очагов ОС проводят в щадящем режиме — местно, расфокусированным лучом гелий-неонового лазера (красный свет длиной волны 0,63 мкм) при выходной мощности на конце световода 3—5 мВт, диаметре пятна 4 мм (плотность мощности 0,4—0,6 мВт/см^2) и экспозиции на каждый пораженный участок 3 мин. Применяется метод «поле за полем» (за один сеанс не более 3 полей кожи ежедневно), 8—10 процедур на курс на фоне традиционного наружного лечения, включающего димексид и крем Унны [31].

При ОС применяют низкие дозы ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра. При разных стадиях кожного процесса (раннее воспаление, более поздние — склерозирование и атрофия) назначают низкие дозы ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра (разовая доза 20 Дж/см^2 2—4 раза в неделю в течение 6 нед, затем 1 раз в неделю еще 6 нед) [32].

Комбинированное лечение с применением мази, содержащей кальципотриол, и низких доз ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра назначают детям при ОС. Комбинируют ультрафиолетовое облучение А-спектра (340—400 нм) с нанесением на очаги поражения 2 раза в день мази, содержащей кальципотриол (0,005%). Облучение в дозе 20 Дж/см^2 проводится 4 раза в неделю в течение 10 нед до достижения кумулятивной дозы 800 Дж/см^2 [33].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла изучали возможность предотвращать сосудистые нарушения при склеродермии и аутоиммунном феномене Рейно [34].

Как и при лечении СС, при ОС и линейной склеродермии не существует какой-либо однозначно эффективной фармакотерапии. Исследования, посвященные этой проблеме, немногочисленны и не носят контролируемого характера.

Кортикостероиды оправданы внутрь или внутривенно (пульс-терапия), когда ОС протекает в прогрессирующей форме с относительно быстрым развитием повреждений кожи, активной атрофией тканей, уменьшением массы мышц и контрактурами, а также с задержкой роста пораженной конечности [35]. Глюкокортикостероиды предпочтительно назначать внутрь. Доза приема варьирует от 20 до 40 мг/сут и зависит (как и длительность приема) от клинических проявлений ОС. Снижение дозы осуществляется постепенно по 5 мг в неделю до достижения поддерживающей дозы. Возможна также полная отмена кортикостероидов.

У 24-летней женщины наблюдались ОС в форме «удар сабли» («en coup de sabre») на 33-й неделе беременности и неврологические осложнения [36]. Прогрессирование неврологических клинических проявлений обусловило необходимость кесарева сечения (рожден здоровый ребенок). Результаты оценки цереброспинальной жидкости указывали на внутричерепной воспалительный процесс, а последовавшая кортикостероидная пульс-терапия привела к ремиссии неврологических проявлений и значительному уменьшению поражений мозга, выявленных при магнитно-резонансной томографии.

В проспективном нерандомизированном открытом пилотном исследовании участвовали 15 больных с гистологически подтвержденной ОС. Все пациенты принимали внутрь метотрексат (15 мг 1 раз в неделю) в комбинации с пульс-терапией (преднизолон внутривенно, 1000 мг в течение 3 сут ежемесячно) не менее 6 мес. Результаты были благоприятными [37].

D-пеницилламин применяют при лечении больных ОС и СС с 1980 г. В контролируемом двойном слепом исследовании отмечено уменьшение выраженности повреждений кожи у пациентов в течение 3–6 мес применения D-пеницилламина в дозе 5 мг/кг в сутки. Эту дозу можно постепенно наращивать в зависимости от толерантности и клинической реакции больных, не превышая 10 мг/кг в сутки [38, 39].

При лечении 10 пациентов с ОС (до начала лечения болели более 4 лет, в среднем 6,8 года) использовали метотрексат в дозах 0,3–0,6 мг/кг в неделю. Из этих 10 больных 9, помимо еженедельного приема метотрексата, дополнительно внутривенно получали преднизолоновую пульс-терапию. Лечение проводилось по следующей схеме: 3 сут, затем по одному 3-дневному курсу пульс-терапии 1 раз в месяц в течение 3 мес. Сделан вывод о том, что комбинация метотрексата и пульс-терапии метилпреднизолоном хорошо переносится и эффективна при лечении ОС [40].

Витамин D и его аналоги эффективны при лечении ОС. В открытом исследовании пациентам с системным склерозом и больным ОС в течение 3 мес назначали мазь с кальципотриолом 0,005% (синтетический аналог витамина D). При позитивной клинической динамике мазь наносили на пораженные ОС участки 2 раза в сутки [41].

При ОС витамин Е используют по 400 мг/сут. Длительность курса составляет 20—30 дней. Меха-

низм действия — стабилизация мембран липосом, предотвращающих высвобождение гидролитических ферментов. Витамин Е действует так же, как антиоксидант, внося вклад в инактивацию свободных радикалов. Сообщено о двух случаях ОС у детей, когда улучшение состояния наблюдалось после применения витамина Е [42].

Фототерапия, или облучение кожи ультрафиолетовыми лучами в диапазоне А1 от 340 до 400 нм (UVA1), может снижать коллагеновую активность человеческих фибробластов в области склеродермических поражений. Благоприятное влияние фототерапии при ОС наблюдали M. Kerscher и соавт. [42].

Пансклеротический вариант развития склеродермии описан в работе K. Kochanek и соавт. [43]. Такая разновидность дерматоза характеризуется быстрым развитием кожного фиброза с поражением суставов и связок. Наблюдаются обычно выраженные контрактуры суставов и кожные изъязвления. В течение 2—6 мес больные получали UVA1-терапию, в результате которой происходило заживление язвенных поражений и улучшалась подвижность суставов, а также уменьшалась выраженность проявлений кожного склероза [45].

Проведено лечение 19 детей с ОС низкими дозами UVA1 (мощность облучения — 20 Дж/см^2, 4 раза в неделю в течение 10 нед) в комбинации с местным применением кальципотриола (0,005%), который назначали 2 раза в сутки. К концу такого курса наблюдали значительное улучшение, что свидетельствует об эффективности комбинированной терапии [46, 47].

Плазмаферез в сочетании с преднизолоном использовали при лечении 3 больных ОС в течение 5 мес [48]. У одного ребенка (5-летней девочки) с ГС наблюдали высокий титр ANA (antinuclear antibody). Оценивали эффективность лечения в соответствии с уменьшением выраженности кожных поражений и суставов. Через 2 мес наблюдали значительное улучшение. При тяжелых вариантах ОС, сопряженных с высоким титром ANA, F. Wach и соавт. [47] рекомендуют плазмаферез.

Имеются и другие подходы к лечению ОС, которые вселяют надежды на улучшение результатов терапии. Привлекли внимание препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Существует три основных блокатора ФНО-α — инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб (АДА). Из них первым был широко применен инфликсимаб — химерное (75% человеческого белка, 25% мышиного) моноклональное антитело к ФНО-α. Позже, чем два других препарата этого класса, начали активно назначать адалимумаб. Установлено, что нейтрализация ФНО-α способна приводить к значительному подавлению воспалительного процесса и развитию ряда серьезных побочных эффектов. При лечении ОС у взрослых успешно использовали этанерцепт [49].

Сведения о сложных внутриклеточных процессах, лежащих в генезе ОС, подтверждены в работах по использованию талидомида (анализ его влияния на иммунную систему). Намечены перспективы в лечении данной патологии [50].

Проведено мультицентровое рандомизированное клиническое исследование по эпидемиологии и клиническим проявлениям ювенильной ОС, особенно при выявлявшихся системных проявлениях. Подтверждена обоснованность назначения при ОС метотрексата и кортикостероидов. Отмечена также эффективность фототерапии. Иммуномодулятор имиквимод (5% крем) оказался эффективным при лечении этого дерматоза. Развитие фиброза при ОС связано с увеличением продукции коллагена и других компонентов матрикса фибробластами. Это реакция на воспаление; опосредуется рядом цитокинов, включая трансформирующий фактор роста β.

Таким образом, представленные в нашей статье сведения о частоте встречаемости, преобладании тех или иных форм ОС, клинических проявлениях, длительности течения ОС и ее связи с другими патологическими процессами, а также способы лечения — позволяют сделать вывод об актуальности этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гусева Н.Г.* Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Рос журн кож и вен бол 2002; 4: 5—15.
2. *Connolly M.K.* Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma: A New Treatment. Scleroderma Voice 2002; 2. www.scleroderma.org/medical/pulmonary_articles/ Connolly 2002. shtm: 32k.
3. *Sjogren R.W.* Gastrointestinal features of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 1996; 8: 6: 569—575.
4. *Pathak R., Gabor A.J.* Scleroderma and central nervous system vasculitis. Stroke 1991; 22: 3: 410—413.
5. *Галлямова Ю.А.* Очаговая склеродермия. Леч врач 2008; 5.
6. *Zulian F.* Systemic manifestations in localized scleroderma. Curr Rheumatol Rep 2004; 6: 6: 417—424.
7. *Болотная Л.А., Сербина И.М.* Современная патогенетическая терапия склеродермии. Международный мед журн 1999; 3: 56—58.
8. *Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В.* Клинические аспекты ограниченной склеродермии. Рос журн кожн и вен бол 2004; 3: 27—29.
9. *Furst A.* Scleroderma: a fascinating, troubling disease. Adv Practice Nursing J 2004; 4: 2.
10. *Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М.* Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии. Вестн дерматол и венерол 2004; 2: 31—34.
11. *Alexandrescu D.T., Bhagwati N.S., Wiernik P.H.* Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 2: 141—145.
12. *Gliddon A.E., Doré C.J., Black C.M. et al.* Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-con-

verting enzyme inhibitor quinapril. Arthritis Rheum 2007; 56: 11: 3837—3846.

13. *Довжанский С.И.* Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос журн кожн и вен бол 2002; 4: 26—29.
14. *Asano Y., Ihn H., Jinnin M. et al.* Involvement of alphavbeta5 integrin in the establishment of autocrine TGF-beta signaling in dermal fibroblasts derived from localized scleroderma. J Invest Dermatol 2006; 126: 8: 1761—1769.
15. *Milenkovic S., Petrovic L., Risimic D. et al.* Choroidal sclerosis in localized Scleroderma (morphea en plaque). Ophth Res 2008; 40: 2: 101—104.
16. *Carlson J.A., Chen K.R.* Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessel and eosinophilic, granulomatous and lymphocytic vasculitis syndromes. Am J Dermatopathol 2007; 29: 1: 32—43.
17. *Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н.* Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи. Вестн дерматол и венерол 2006; 6: 3—9.
18. *Bonifati C., Impara G., Morrone A. et al.* Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 1: 63—65.
19. *Christen-Zaech S., Hakim M.D., Afsar F.S., Paller A.S.* Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 3: 385—396.
20. *Dehen L., Roujeau J.C., Cosnes A., Revuz J.* Internal involvement in localized scleroderma. Medicine (Baltimore) 1994; 73: 5: 241—245.
21. *González-López M.A., Drake M., González-Vela M.C. et al.* Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient. J Dermatol 2006; 33: 10: 709—713.
22. *Göring H.D., Panzner M., Lakotta W., Ziemer A.* Coincidence of scleroderma and primary biliary cirrhosis. Results of a systematic study of a dermatologic patient sample. Hautarzt 1998; 49: 5: 361—366.
23. *Hayakawa I., Hasegawa M., Takehara K., Sato S.* Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma. Arthr Rheum 2004; 50: 1: 227—232.
24. *Zulian F., Vallongo C., Woo P. et al.* Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthrs Rheum 2005; 52: 9: 2872—2881.
25. *Laxer R.M., Feldman B.M.* General and local scleroderma in children and dermatomyositis and associated syndromes. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 5: 458—464.
26. *Laxer R.M., Zulian F.* Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 6: 606—613.
27. *Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P.* Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995; 70: 11: 1068—1076.
28. *Болотная Л.А., Сербина И.М.* Современная патогенетическая терапия склеродермии. Международный мед журн 1999; 3: 56—58.
29. *Смирнов А.В., Курников Г.Ю., Пересторонина В.С.* КВЧ-терапия в лечении ограниченной склеродермии. Миллиметровые волны в биологии и медицине 2000; 2: 18: 34—35.
30. *Коколина В.Ф., Харыбина Е.И., Уколова И.Л., Киреева Е.С.* Клинико-иммунологические особенности и модификация комплексного лечения при очаговой склеродермии наружных гениталий у девочек с помощью курсовой низкоинтенсивной лазерной терапии. Педиатрия 2001; 3: 106—108.
31. *Gruss C.J., Von Kobyletzki G., Behrens-Williams S.C. et al.* Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001; 17: 4: 149—155.
32. *Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A. et al.* Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. Pediatr Dermatol 2001; 18: 3: 241—245.
33. *Gliddon A.E., Doré C.J., Black C.M. et al.* Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Arthr Rheum 2007; 56: 11: 3837—3846.
34. *Cassidy J.T., Petty R.E.* The sclerodermas and related disease. Textbook of Pediatrics Rheumatology. 4th ed. Pheladelphia 2001; 505—541.
35. *Unterberger I., Trinka E., Engelhardt K. et al.* Linear scleroderma "en coup de sabre" coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. J Neurol Neurosurg Psychiat 2003; 74: 5: 661—664.
36. *Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al.* Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. Arch Dermatol 2005; 141: 7: 847—852.
37. *Falanga V., Medsger T.A. Jr.* D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. Arch Dermatol 1990; 126: 5: 609—612.
38. *Hilário M.O.* Esclerodermia. Oliveira SK, Azevedo EC. Reumatologia Pediátrica. Rio de Janeiro: Revinter 2000; 295: 476—480.
39. *Uziel Y., Feldman B.M., Krafchik B.R. et al.* Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. J Pediatr 2000; 136: 1: 91—95.
40. *Cunningham B.B., Landells I.D., Langman C. et al.* Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 2: Pt 1: 211—215.
41. *Eubanks L.E., McBurney E.I., Galen W., Reed R.* Linear scleroderma in children. Int J Dermatol 1996; 35: 5: 330—336.
42. *Kerscher M., Volkenandt M., Gruss C. et al.* Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 1: 21—26.
43. *Scharffetter-Kochanek K., Goldermann R., Lehmann P. et al.* PUVA therapy in disabling pansclerotic morphea of children. Br J Dermatol 1995; 132: 5: 830—831.
44. *Gruss C., Stucker M., Kobyletzki G. et al.* Low dose UVA1 phototherapy in disabling pansclerotic morphoea of childhood. Br J Dermatol 1997; 136: 2: 293—294.
45. *Gambichler T., Kreuter A., Rotterdam S. et al.* Linear scleroderma "en coup de sabre" treated with topical calcipotriol and psoralen plus ultraviolet A. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 5: 601—602.
46. *Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A. et al.* Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. Pediat Dermatol 2001; 18: 3: 241—245.
47. *Wach F., Ullrich H., Schmitz G. et al.* Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis — report of three cases. Br J Dermatol 1995; 133: 4: 605—609.
48. *Lam G.K., Hummers L.K., Woods A., Wigley F.M.* Efficacy and Safety of Etanercept in the Treatment of Scleroderma-Associated Joint Disease. J. Reumatol 2007; 34: 7: 1636—1637.
49. *Oliver S.J., Moreira A., Kaplan G.* Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. Clin Immunol 2000; 97: 2: 109—120.
50. *Man J., Dytoc M.T.* Use of Imiquimod cream 5% in the treatment of localized morphea. J Cutan Med Surg 2004; 8: 3: 166—169.