

ствуется о высокой активности эффекторных клеток крови: макрофагов и моноцитов (согласно высокому уровню IL-1Ra) и Th2-лимфоцитов (судя по высокой концентрации IL-4 и IL-10). Еще большее повышение концентрации IL-4 к периоду реконвалесценции, по-видимому, обусловлено прогредившим усилением активности Th2-лимфоцитов в связи с их возрастающим участием в процессах синтеза антител против антигена вируса парагриппа, прежде всего Ig G. Однако отсутствие нормализации уровня IL-1Ra, участвующего преимущественно в ранней фазе иммунного ответа и вырабатываемого преимущественно моноцитами/макрофагами, может свидетельствовать о сохранении высокой активности и этих клеток крови. Таким образом, у больных парагриппом выявлено неполное совпадение клинического и лабораторного выздоровления, что следует учитывать при выписке больного из стационара.

Практическая значимость. Определено прогностическое значение высокого уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови с их динамикой в течение заболевания у больных среднетяжелой формой парагриппа. Полученные данные о состоянии основных противовоспалительных факторов цитокиновой сети в норме и у больных парагриппом легли в основу разработанной нами экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" [9].

Литература

1. Иванов А.А. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии / А.А. Иванов, О.П. Гладких, А.В. Кузнецова, Т.И. Данилова // Молекулярная медицина. – 2005. – №2. – С. 16-21.
2. Климова Ю.А. Клиническое течение и цитокиновый статус при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях у взрослых: автореф. дис... канд. мед. наук. / Ю.А. Климова. – М., 2011. – 24 с.
3. Klimova Y.A. The clinical course and cytokine status with adenovirus and respiratory syncytial virus infections in adults: Author. dis... cand. med. science. / Y.A. Klimova. – Moscow, 2011. – 24 p.
4. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит, 2006.
5. Kobzar A.I. Applied Mathematical Statistics. For engineers and scientists / A.I. Kobzar. – Moscow, Fizmatlit, 2006.
6. Нагоев Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года) // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9. – Прил. №1. – С. 260.
7. Nagoev B.S. The role of cytokines in the regulation of the immune system in infectious diseases / B.S. Nagoev, M.H. Nagoeva, E.A. Kambachokova // Proceedings of the III Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases (Moscow, March 28-30, 2011). – Infectious diseases. – 2011. – Vol. 9. – Appendix №1. – P. 260.
8. Новицкий В.В. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №4. – 36-48.
9. Novitsky V.V. Molecular mechanisms of disorders of the effector interactions of blood cells in the pathology of infectious and noninfectious nature / V.V. Novitsky, N.V. Ryazantseva, L.S. Litvinova // Bulletin of Siberian Branch of RAMS. – 2008. – № 4. – P. 36-48.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002.
11. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA / O.Y. Rebrova. – Moscow: MediaSphere, 2002.
12. Рябичева Т.Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Руквишников // Информационный бюллетень "Новости "Вектор-Бест". – 2004. – № 4, т. 34. – С.4.
13. Ryabicheva T.G. Determination of cytokines by enzyme immunoassay / T.G. Ryabicheva, N.A. Varaksin, N.V. Timofeeva, M.Y. Rukavishnikov // Newsletter "News" Vector-Best". – 2004. – № 4. – Vol. 34. – P. 4.
14. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.
15. Simbirtsev A.S. Cytokines – a new system of regulation of defense reactions / A. S. Simbirtsev // Cytokines and inflammation. – 2002. – № 1. – P. 9-17.
16. Усков А.А. Экспертная система "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" / А.А. Усков, М.В. Шипилов // Информатика, математическое моделирование, экономика: сб. науч. статей по итогам Международной научно-практической конф. (Смоленск, 22 апреля 2011 г.) – Смоленск, 2011. – Т.1. – С. 185-188.
17. Uskov A.A. Expert system "Express-diagnosis and prognosis of ARVI" / A.A. Uskov, M.V. Shipilov // Computer science, mathematical modeling, economics: a collection of scientific papers to the International Scientific Conference (Smolensk, april 22, 2011). – Smolensk, 2011. – Vol.1. – P. 185-188.
18. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? / G.T. Belz // Immunology and Cell Biology. – 2009. – № 87. – P. 364-365.
19. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejarazu [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2007. – Vol. 18, №3. – P. 162-167.
20. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J. F. Bermejo-Martin, R.O. de Lejarazu, T. Pumarola [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, №6. – P. 201.

Е.П. Аммосова, Е.Н. Сивцева

РОЛЬ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ

УДК 616-002.77

Проанализирована эффективность четырех схем базисной терапии у 97 детей с ограниченной склеродермией. В результате разработан дифференцированный подход к назначению той или иной базисной терапии с учетом клинического течения заболевания.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, лечение, Д-пеницилламин, метотрексат.

The authors analyzed the effectiveness of therapy four schemes of basic therapy in 97 children with localized scleroderma. As a result, developed a different approach to the appointment of the basic therapy, taking into account the clinical current of disease.

Keywords: localized scleroderma, treatment, D-penicillamine, methotrexate.

АММОСОВА Елена Петровна – к.м.н., научн. руковод. группы исследований болезней детского возраста НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, ammosovael@mail.ru;
СИВЦЕВА Елена Николаевна – к.м.н., н.с. НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, sivelya@mail.ru.

Введение. Ограниченная склеродермия (ОС) характеризуется вовлечением в склеродермический процесс кожи, подкожной клетчатки, мышц и

нередко костной ткани [1,3]. Распространенность ограниченной склеродермии у взрослых составляет 2,7 случаев на 100000 популяции, из них

на детский возраст приходится 34-40% [1,9]. В детском возрасте чаще встречаются линейные формы склеродермии, для которых характерно агрессивное течение с вовлечением мягких тканей, вплоть до развития деструкции и деформации костей [1,3,9]. К таким тяжелым формам относятся: склеродермия лица по типу «удар саблей»; склеродермия, протекающая по гемитипу с преимущественной локализацией очагов на конечностях. До сих пор практикующие врачи рассматривают ОС как кожное заболевание и акцентируют внимание на местной терапии, что обычно не препятствует прогрессированию заболевания [1,3]. В последние годы появилось много исследований по изучению патогенеза ОС и выявлено много схожих патогенетических звеньев с системной склеродермией [2]. Таким образом, и взгляды на терапию заболевания изменились в пользу необходимости применения «болезнь-модифицирующих» средств, для лечения ОС.

До настоящего времени не существует общепринятой схемы терапии склеродермии. В отечественной медицине на сегодняшний день одним из широко применяемых препаратов является Д-пеницилламин. Предпосылкой для использования Д-пеницилламина является его многостороннее воздействие на метаболизм коллагена, прежде всего его антифиброзное действие [5,7,10]. В последнее время все большее значение в лечении системной склеродермии приобретают цитостатические иммунодепрессанты, в частности метотрексат. Несмотря на широкое использование метотрексата при лечении ОС зарубежными ревматологами, существует лишь пять исследований, посвященных оценке эффективности метотрексата в терапии ОС [4,6,8,9,11]. Следует отметить, что оценка эффективности терапии проводилась на малом количестве пациентов – от 9 до 34, с максимальным сроком наблюдения до 2 лет.

Цель исследования - разработать дифференцированный подход к назначению базисной терапии при ограниченной склеродермии у детей.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ эффективности четырех схем лечения у 97 детей с ОС: Д-пеницилламин в дозах от 7 до 10 мг/кг/сутки, метотрексат в дозе 10 мг на м² в неделю, метотрексат и Д-пеницилламин в сочетании с глюкокортикоидами в лечебной дозе 0,5 мг/кг/сутки в течение 3 мес. с постепенным снижением до поддерживающей дозы

0,1 мг/кг/сутки. Анализ эффективности терапии оценивали клинически с помощью специально разработанной методики, для объективизации патологического процесса выделили четыре параметра кожного процесса: местная активность, индекс фиброза, кожный счет и глубина склеродермического процесса. Местную активность определили путем оценки яркости и распространенности периферического венчика по 4-балльной шкале. Фиброзный процесс характеризовали визуально и пальпаторно, для этого выделили такой параметр, как индекс фиброза, который оценивался по 4-балльной шкале. Учитывая, что индекс фиброза не полностью отражает глубину поражения мягких тканей и деформацию костей к моменту наблюдения, что является важным моментом для характеристики степени тяжести и агрессивности течения, нами разработан дополнительный параметр, характеризующий глубину распространения патологического процесса. Следует отметить, что данный параметр является динамически стабильным, так как показывает уже сформировавшийся процесс. Глубину склеродермического процесса оценивали визуально и пальпаторно по 3-балльной шкале.

Для совокупного анализа выбранных 4 признаков болезни и выделения групп эффективности лечения применили математический метод «распознавания образов» (Неймарк Ю.И., Баталова З.С., Васин Ю.Г., Брейдо М.Д. «Распознавание образов и медицинская диагностика». М.: Наука, 1972). По эффективности лечения пациентов делили на три группы: «хороший», «удовлетворительный» эффект и «нет эффекта» и оценивали через каждые 3, 6, 12, 24 мес. Статистическая значимость различий и корреляции рассматриваемых признаков определялась по непараметрическим статистическим критериям Вилкоксона, методом Краскела-Уоллиса (достоверным уровнем значимости $p < 0,05$).

Клиническая характеристика больных: к на-

чалу базисной терапии общий срок заболевания в среднем составил $21,68 \pm 2,6$ мес. В числе пациентов 22 (22,7%) мальчика и 75 (77,3%) девочек, соотношение 1:3,5, что соответствует литературным данным. Возраст пациентов к началу наблюдения варьировал в пределах 4-16 лет ($M \pm m - 10,0 \pm 3,37$). У большинства пациентов была линейная форма склеродермии 50 (51,54%). Гемисклеродермия лица по типу «удар саблей» была у 15 (30%) пациентов, причем у 6 (40%) к началу терапии имелся косметический дефект лица с разной степенью выраженности деформации костей черепа. Бляшечная форма склеродермии была у 23 (23,7%) пациентов. Распространенную форму имели 24 (24,7%) пациента.

Следует отметить, что к началу назначения базисной терапии у 32 (32,9%) из 97 уже сформировался грубый косметический дефект или функциональная недостаточность, связанная с поражением опорно-двигательного аппарата с развитием истончения, укорочения и формированием периартикулярных контрактур.

Результаты и их обсуждение.

Срок наблюдения за пациентами варьировал от 6 до 24 мес. и в среднем составил $15,8 \pm 2,2$ мес.

Динамика местной активности: во всех группах достоверное снижение средних значений местной активности наблюдалось уже к 3-му мес. терапии, кроме группы больных, получавших Д-пеницилламин в виде монотерапии, достоверное снижение средних значений местной активности наблюдалось только к 6 мес. терапии (рис.1). Таким образом, метотрексат обладает более выраженным противовоспалительным эффектом по сравнению

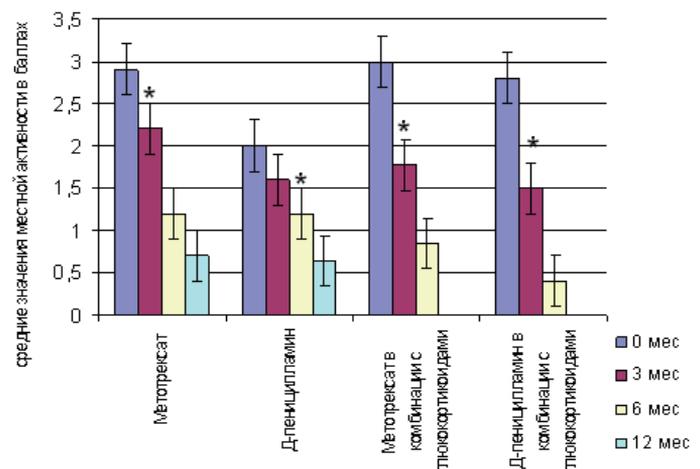


Рис.1. Темпы снижения местной активности при различных схемах базисной терапии при ограниченной склеродермии у детей.

* $p < 0,05$ достоверное снижение средних значений местной активности

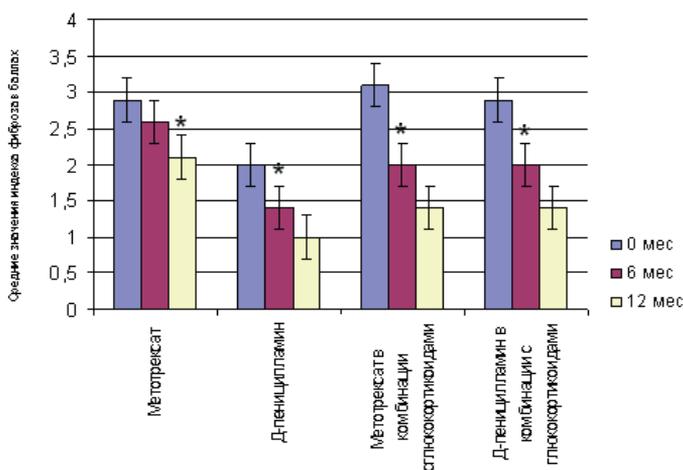


Рис.2. Темпы снижения индекса фиброза при различных схемах базисной терапии ограниченной склеродермии.

* $p < 0,05$ достоверное снижение средних значений индекса фиброза

с Д-пеницилламином. При применении сочетанной терапии метотрексата и Д-пеницилламина с глюкокортикоидами у большинства пациентов к 3-му мес. терапии исчезли и уменьшились проявления местной активности, несмотря на выраженные признаки местной активности к началу терапии, что отражает мощное противовоспалительное действие комбинации базисных препаратов с глюкокортикоидами.

Динамика фиброзно-склеротического процесса: средние значения индекса фиброза статистически достоверно снизились к 6 мес. лечения во всех группах, кроме пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, у которых снижение средних значений индекса фиброза наблюдалось только к 12 мес. терапии (рис.2). Таким образом, Д-пеницилламин в виде монотерапии обладает более выраженным антифиброзным эффектом по сравнению с метотрексатом. Также следует отметить, что при использовании базисных препаратов с глюкокортикоидами антифиброзный эффект усиливается, что отражает достоверное снижение средних значений индекса фиброза к 6 мес. терапии, несмотря на исходно высокие средние значения индекса фиброза к началу терапии.

Эффективность различных схем

Эффективность различных схем базисной терапии при линейной форме ограниченной склеродермии

Эффект терапии	МТ (n-21)		ДП (n-8)		МТГК (n-9)		ДПГК (n-12)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
«Хороший»	7	33,3	4	50	9	100*	10	83,3
«Удовлетворительный»	11	52,4	1	12,5	-	-	2	16,7
«Нет эффекта»	3	14,3	3	37,5	-	-	-	-

*- $p < 0,05$ статистически значимая высокая частота по сравнению с другими группами по критерию Фишера.

базисной терапии при линейной форме склеродермии: доля пациентов с хорошим эффектом преобладает у больных, получавших комбинированную терапию с глюкокортикоидами по сравнению с пациентами, получавшими один базисный препарат (таблица). При сравнении эффективности метотрексата с метотрексатом

в комбинации с глюкокортикоидами, также Д-пеницилламина с Д-пеницилламином в сочетании с глюкокортикоидами получено, что комбинированная терапия эффективнее монотерапии, что статистически подтверждается методом Краскела – Уоллеса. Таким образом, при лечении линейной формы ОС более эффективна комбинация базисного препарата с глюкокортикоидами.

Заключение

1. Монотерапия метотрексатом обладает терапевтическим эффектом у пациентов с ограниченной склеродермией, что подтверждается прекращением прогрессирования патологического процесса, статистически значимым снижением местной активности к 3-му и индекса фиброза к 12-му мес. терапии. По сравнению с Д-пеницилламином обладает более мощным противовоспалительным эффектом.

2. Монотерапия Д-пеницилламином обладает терапевтическим эффектом у пациентов с ограниченной склеродермией, что подтверждается прекращением прогрессирования склеродермического процесса, статистически значимым снижением местной активности, индекса фиброза к 6-му мес. терапии. По сравнению с метотрексатом обладает большим антифиброзным эффектом.

3. Сочетание метотрексата с глюкокортикоидами эффективнее при лечении линейной формы ограниченной склеродермии с вовлечением глубоких мягких тканей (подкожной клетчатки, мышц, фасций, сухожилий) по сравнению с монотерапией метотрексатом.

4. Сочетание Д-пеницилламина с глюкокортикоидами эффективнее у пациентов с линейной формой склеродермии с вовлечением глубоких мягких тканей (подкожной клетчатки, мышц, фасций, сухожилий) по сравнению с монотерапией Д-пеницилламином.

Литература

- Гребенюк В.Н. Ограниченная склеродермия у детей / В.Н. Гребенюк // Русский медицинский журнал.-1998.-№6.
- Grebenyuk VN Localized scleroderma in children / VN Grebenyuk // Russian Medicine Journal.-1998. - № 6.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н.Г. Гусева. // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2002.-№4.-С.5-15.
- Guseva N.G. Systemic sclerosis: clinical, diagnostic, treatment / NG Guseva // Russian Journal of Skin and Venereal disease.- 2002. - № 4.-С.5-15.
- Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии / С.И. Довжанский // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2002.-№4.-С.26-29.
- Dovzhansky S. Clinical and immunological parallels with localized systemic sclerosis and / S. Dovzhansky // Russian Journal of Skin and Venereal disease.- 2002. - № 4.-P.26-29.
- Pulsed High-Dose Corticosteroids Combined With Low-Dose Methotrexate in Severe Localized Scleroderma / A. Kreuter [et al.] // Arch Dermatol.- 2005 -№7 - С.847- 852.
- Caur S., Dhar S., Kanwar A.J. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine / Pediatr Dermatol. – 1993. - Jun;10(2). 201-2.
- Cronstein BN The mechanism of action of methotrexate // Rheum Dis Clin North Am - 1997- №7- 739-755.
- Curley RK, Macfarlane AW, Evans S, Woodrow JC The treatment of linear morphea with D-penicillamine // Clin Exp Dermatol.- 1987- №112(1):56-7.
- Das S.N., Alam M.R., Islam N., Ramhan M.H. Placebo controlled trial of methotrexate in systemic sclerosis // Mymensingh Med J.- 2005 - №1 - С.71-4.
- Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children / F. Zulian [et al.] // Rheumatology- 2006- №5 (45)- С.614–620.
- Falanga V., Medsger T.A. D- penicillamine the treatment of localized scleroderma // Arch Dermatol.-1990.- №5.-С. 609-612.
- Treatment of Pediatric Localized Scleroderma with Methotrexate / Pamela G. Fitch [et al.] //The Journal of Rheumatology.- 2006- №3 - 609-14.