

# Ефективність лікування шкірного синдрому у хворих на системну склеродермію і фактори, що її визначають

Романенко К. В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Добрі загальні результати лікування хворих на системну склеродермію досягнуто у 60 %, а шкірного синдрому – у 62 % взаємопов'язаних спостережень. Наявність і тяжкість дерматозу значно погіршують ефективність терапії. Ефективність лікування шкірного синдрому, у першу чергу, пов'язана з використанням метотрексату і донатора NO аргініну, достовірно впливаючих на інтегральний стан ендотеліальної функції судин.

**Ключові слова:** системна склеродермія, ураження шкіри, лікування.

**Вступ.** Лікування хворих на системну склеродермію (СС) викликає значні труднощі, і ефективність лікування часто залишається незадовільною [3]. Існують публікації про ефективність лікування шкірного синдрому при СС із застосуванням [2]:

- Унітіолу;
- Піаскледину;
- Мадекасолу;
- поліферментних сумішей – Вобензиму (або Флогензиму);
- статинів.

Периферичні вазодилататори, які почасти відновлюють ендотеліальну функцію судин (ЕФС), виявляються препаратами вибору при лікуванні хворих зі склеродермічним синдромом Рейно [14], а використовувані для лікування хворих на СС антагоністи кальцію поліпшують ЕФС і плазмову ланку реологічних властивостей крові (РВК) [16]. Для відновлення РВК і боротьби з ангіопатіями при СС блокатори кальцієвих каналів виявляються препаратами вибору [16].

У рамках лікування ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС) при СС застосовують:

- статини [11];
- антиоксидант *N*-ацетилцистеїн [18];
- стимулятори синтезу NO Силденафіл і Тадалафіл [17];
- антагоніст ендотеліну (ЕТ1) Бозентан [19];
- препарати *PgI2* (простациклін) і *PgE1* [12].

Доказано, що раніше оптимістичні передумови до призначення хворим на СС *D*-пеніциламіну все ж таки не виправдали сподівання і дане

комлексоутворююче з'єднання проявляє, на жаль, слабкий клінічний ефект [15].

Задля стабілізації перебігу захворювання і зменшення активності запального процесу, особливо на ранніх стадіях СС, використовують глюкокортикоїдні гормони (ГКГ), хоча міркування про доцільність їх застосування суперечливі [3]. Метотрексат (аметоптерин) рекомендують використовувати в лікуванні поширених та тяжких форм СС, частіше – у комбінації з ГКГ [20]; *E. Pope et al* [7] у хворих на СС ефективність ізольованого метотрексату вважають дуже незначною. Принципово новою виявляється антицитокінова терапія (зокрема, блокаторами *TNFα*) хворих [21]. Результати контрольованих рандомізованих (у тому числі мультицентрових) досліджень потенційних терапевтичних засобів показали слабку ефективність або відсутність ефекту  $\alpha$ -інтерферону [13].

Пропонуються перші кроки лікування СС антагоністами рецепторів до ангіотензину-II [8]. ЕТ1 контролює промоторну здатність *TGFβ*, що використовується в терапії СС антагоністами рецепторів ендотеліну [10]. Спостерігається зріст чисельності досліджень щодо вивчення антифібротичних лікарських засобів при СС, хоча чітко оцінювати результати таких розробок ще передчасно [9].

Відносно ефективного введення в осередки ураження гіалуронової кислоти (як інгібітора фіброгенезу), а також використання мазей, які містять одночасно ГКГ та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), судинні, регенераторні і

пом'якшувальні препарати:

- гепаринова мазь;
- Солкосерил;
- Актовегін.

Добре зарекомендував себе диметилсульфоксид у вигляді аплікацій 50-75-відсоткового водного розчину [5].

**Матеріал та методи дослідження.** Досліджено 62 хворих на СС, серед яких 6 (9,7 %) чоловіків та 56 (90,3 %) жінок; середній вік чоловіків ( $35,8 \pm 6,03$  року) та жінок ( $41,2 \pm 1,64$  року) мало відрізнявся між собою ( $t = 0,99$ ;  $p = 0,323$ ). Тривалість захворювання була від двох до 36 років (у середньому  $10,9 \pm 0,89$  року).

За ступенем активності патологічного процесу досліджені хворі розподілились таким чином:

- I ступінь активності констатовано у 25 (40,3 %) спостереженнях;
  - II ступінь – у 23 (37,1 %);
  - III ступінь – у 14 (22,5%), –
- причому середні показники склали ( $t = 0,51$ ;  $p = 0,610$ ):
- у чоловіків –  $1,67 \pm 0,33$  балу;
  - у жінок –  $1,84 \pm 0,10$  балу.

Під час опитування хворих на СС приділяли увагу:

- первинному розташуванню ураження шкіри;
- характеру подальшого перебігу шкірного патологічного процесу;
- розповсюдженості уражень;
- особливостям застосування терапевтичних засобів та їх ефективності.

Описували початкові прояви в дебюті захворювання, морфологічні елементи у вогнищах, їхнє розташування, схильність до злиття та їх динаміку.

Загальну ефективність терапевтичних заходів і результати лікування шкірного синдрому оцінювали через 3-14 тижнів (у середньому – через  $2,4 \pm 0,11$  місяця) таким чином:

- під «значним поліпшенням» розуміли:
  - 1) зменшення активності захворювання на 2 ступеня;
  - 2) зникнення кардіореспіраторної патології, уражень центральної (ЦНС) і периферійної (ПНС) нервової системи;
- для «поліпшення» обов'язковою умовою було зменшення активності патологічного процесу.

Комплекс обстеження був побудований на клінічному, рентгенологічному, лабораторному, електрофізіологічному, ультразвуковому дослідженнях:

- об'ємну в'язкість (ОВ) плазми досліджу-

вали за допомогою ротаційного віскозиметру “Low-Shear-30” (Швейцарія);

- міжфазну тензіореометрію сироватки крові проводили з використанням комп'ютерних апаратів:

1) “ADSA-Toronto” (Італія–ФРН–Канада), заснованого на методі аналізу форми осесиметричних крапель;

2) “PAT2-Sinterface” (ФРН), заснованого на методі осцилюючої краплі;

- такі показники, як:

1) рівноважний (статичний) поверхневий натяг (ПН) при  $t \rightarrow \infty$ ;

2) модуль в'язкоеластичності (ВЕ);

3) час релаксації (ЧР);

4) поверхневу пружність (ПП);

5) поверхневу в'язкість (ПВ), –

вивчали із застосуванням швидкої стресової деформації розширення поверхні (при часі існування поверхні, рівному 1200 с); після розширення краплі ПН повільно релаксував, тобто повертався до свого первісного значення; релаксаційні властивості сироватки характеризували здатність моношару відновляти вихідний стан [6].

В якості контролю, біохімічні, імунологічні, імуноферментні і фізико-хімічні дослідження були виконані у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, регресивного, одно- і багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійні програми “Microsoft Excel”, США; “MedStat”, Україна; “Біостат-4.03”, Україна; “Statistica-StatSoft”, США); оцінювали [4]:

- середні значення ( $M$ ) та їх похибки ( $m$ );

- стандартні відхилення ( $SD$ );

- коефіцієнти кореляції ( $r$ ) – як коефіцієнт парної кореляції Пірсона або рангової кореляції Спірмена;

- критерії:

1) регресії ( $R$ );

2) дисперсії ( $D$ );

3) Стьюдента ( $t$ );

4) Уїлкоксона–Рао ( $WR$ );

5) Макнемара–Фішера ( $\chi^2$ );

- вірогідність статистичних показників ( $p$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Ураження шкіри встановлено у 45 (72,6 %) із 62 обстежених хворих на СС. Співвідношення лімітованої до дифузної форми склало 1,7:1, а саме:

- лімітований варіант шкірних уражень мав

місце у 45,2 % хворих загальної групи та у 62,2 % хворих з дерматозом;

- дифузний – відповідно у 27,4 % та 37,8 %.

У всіх хворих на СС з ураженням шкіри виявились ANA в помірному титрі:

- при лімітованій формі – до центромери;

- при дифузній – до топоізомерази 1 (антигену SCL-70).

У табл. 1 наведено частоту окремих клінічних ознак СС та їх інформативність у хворих з ураженням шкіри та без такого. Як видно з та-

блиці, діагностовано:

- синдром Рейно – у 56 (90,3 %) обстежених;

- ураження:

1) суглобів і серця – у 52 (83,9 %);

2) м'язів – у 26 (41,9 %);

3) легенів і стравоходу – відповідно у 38 (61,3 %);

4) печінки – у 19 (30,7 %);

5) нирок – у 20 (32,3 %);

6) ЦНС – у 16 (25,8 %);

7) ПНС – у 22 (35,5 %).

Таблиця 1 - Інформативність окремих ознак СС у хворих з ураженням шкіри та без такого

Ознаки	Групи хворих						Відмінності	
	I – без ураження шкіри (n=17)			II – з ураженням шкіри (n=45)			c <sup>2</sup>	P
	X, %	Y, %	Z, %	X, %	Y, %	Z, %		
Синдром Рейно	82,4	46,9	18,1	93,3	53,1	26,3	1,70	0,192
Ураження								
Суглобів	94,1	54,1	27,5	80,0	45,9	16,9	1,82	0,178
М'язів	29,4	38,6	4,4	46,7	61,4	17,6	1,51	0,219
Серця	100,0	56,2	31,6	77,8	43,8	14,9	4,50	0,034
Легенів	64,7	51,9	17,4	60,0	48,1	13,9	0,12	0,734
Стравоходу	58,8	48,6	13,9	62,2	51,4	16,4	0,06	0,806
Печінки	35,3	55,0	10,7	28,9	45,0	5,9	0,24	0,626
Нирок	11,8	22,8	0,6	40,0	77,2	23,8	4,52	0,039
ЦНС	5,9	15,1	0,1	33,3	84,9	24,0	4,86	0,028
ПНС	47,1	60,2	17,1	31,1	39,8	4,9	1,37	0,242

Хворі на СС без дерматозу (I – контрольна група) і з ураженням шкіри (II – основна група) відрізняються між собою (див. табл. 1):

- більш частим втягненням нирок – на 28,2 % ( $\chi^2 = 4,52$ ;  $p = 0,039$ ) та ураженням ЦНС – на 27,4 % ( $\chi^2 = 4,86$ ;  $p = 0,028$ ) на тлі шкірного синдрому;

- більш рідким ураженням серця – на 22,2 % ( $c^2 = 4,50$ ;  $p = 0,034$ ).

Сума усіх ознак (Z) захворювання складала:

- у першій групі – 141,4 %;

- у другій (основній) – 165,5 %.

Згідно даних ANOVA/MANOVA Уїлкоксона–Рао, шкірний синдром чинить слабкий вплив на інші інтегральні ознаки СС ( $WR = 1,41$ ;  $p = 0,134$ ), хоча, як свідчить ANOVA, від наявності дерматозу залежить тяжкість ураження:

- скелетних м'язів ( $D = 3,43$ ;  $p = 0,023$ );

- міокарду ( $D = 5,92$ ;  $p = 0,001$ ).

Останній фактор достовірно впливає на вираженість шкірного синдрому ( $D = 5,63$ ;  $p = 0,006$ ), на що вказують результати однофакторного дисперсійного аналізу (табл. 2).

Тяжкість ураження шкіри обернено корелює

Таблиця 2 - Ступінь взаємовпливу тяжкості уражень шкіри та інших ознак СС у обстежених хворих

Ознаки	Характер впливу			
	Шкіра на інші ознаки		Інші ознаки на шкірі	
	D	p	D	p
Синдром Рейно	0,68	0,566	0,27	0,765
Ураження				
Суглобів	0,63	0,601	0,68	0,510
М'язів	3,43	0,023	2,31	0,108
Серця	5,92	0,001	5,63	0,006
Легенів	1,00	0,401	0,63	0,536
Стравоходу	0,78	0,509	0,05	0,950
Печінки	1,46	0,235	0,79	0,457
Нирок	2,64	0,058	0,32	0,728
ЦНС	0,23	0,878	1,19	0,312
ПНС	1,55	0,212	0,89	0,415

з вираженістю кардіопатії ( $r = -0,389$ ;  $p = 0,002$ ), у зв'язку з чим можна зробити такий висновок, що має практичну значущість: наявність шкірного синдрому у хворих на СС є прогностичним фактором відносно розвитку і тяжкості перебігу склеродермічної кардіопатії.

Із загального числа 62 хворих, у комплексно-му лікуванні отримували:

- НПЗП – 83,9 % хворих;
- ГКГ у вигляді системної терапії – 79,0 %;
- ГКГ локально (нашкірно) – 12,9 %;
- антиагрегант пентоксифілін – 71,0 %;
- стимулятор синтезу *NO* тівортін (здатний відновлювати ЕФС) – 40,3 %;
- поліферментну суміш (ПФС) системної ензимотерапії (що позитивно впливає на РВК) – 35,5 %;
- імунодепресант метотрексат – 29,0 %;
- гіпербаричну оксигенацію крові (ГБО) – 22,6 %;
- *D*-пеніциламін – 16,1 % хворих.

У комплексному лікуванні застосовували:

- із НПЗП:

1) препарати арилоцетової кислоти (диклофенак натрію – по 75-150 мг/доб. або адекватну кількість його аналогів);

2) похідні пропіонової кислоти (ібупрофен – по 1200-1800 мг/доб.);

3) селективні інгібітори циклооксигенази-2: целебрекс (Целекоксиб) – по 200 мг/доб., мелоксикам (Моваліс) – по 15 мг/доб., німесулід (Німесил) – по 100-200 мг/доб.;

- із ГКГ – преднізолон по 10-40 мг/доб або адекватну кількість його аналогів (частіше – Медрол);

- Метотрексат (Аметоптерин) – по 7,5-20 мг/тиж.;

- *D*-пеніциламін (Купреніл) – по 125-250 мг/доб.;

- пентоксифілін (Трентал, Агапурин) – по

600 мг/доб.;

- із ПФС системної ензимотерапії:

1) Вобензим – по 12-15 др./доб.;

2) Флогензим – по 9 др./доб.;

3) препарат аргініну Тівортін – по 5 мл 5 разів на добу;

- із місцевих ГКГ – мазі:

1) бетаметазон;

2) Кутивейт;

3) Латикорт;

4) Локоїд.

У хворих з артеріальною гіпертензією використовували:

- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту:

1) периндоприл – по 5-10 мг/доб.;

2) лізиноприл – по 10-20 мг/доб.;

- блокатори рецепторів ангіотензину-2:

1) Лозартан – по 10-20 мг/доб.;

2) Козаар – по 10-20 мг/доб.;

- блокатори кальцієвих каналів:

1) амлодипін;

2) дилтіазем;

3) ніфедипін.

До кінця спостереження констатовано (табл. 3):

- відсутність загального ефекту від проведеного лікування – у 4 (6,5 %) хворих;

- незначне поліпшення – у 21 (33,9 %);

- поліпшення – у 30 (48,4 %);

- значне поліпшення – у 7 (11,3 %) хворих.

Таблиця 3 - Розподіл хворих на СС за загальною ефективністю лікування

Групи хворих	Усього	Ефективність лікування							
		Відсутність ефекту		Незначне поліпшення		Поліпшення		Значне поліпшення	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі без клінічно маніфестного ураження шкіри	17	–	–	3	17,7	9	52,9	5	29,4
Хворі із клінічно маніфестним ураженням шкіри	45	4	8,9	18	40,0	21	46,7	2	4,4
<b>РАЗОМ</b>	62	4	6,5	21	33,9	30	48,4	7	11,3
$\chi^2 = 164,20; p < 0,001$									

Необхідно підкреслити, що у пацієнтів без шкірного синдрому відсутності загального ефекту лікування СС не спостерігалось, а «значне поліпшення» констатовано в 6,7 разів частіше ( $\chi^2 = 164,20; p < 0,001$ ). Безумовно, можна вважати, що ураження шкіри є прогноз-негативним фактором відносно ефективності подальшої патогенетичної терапії СС.

Ефективність лікування шкірного синдрому виявилась такою:

- відсутність ефекту – у двох (4,4 %) хворих;

- незначне поліпшення – у 15 (33,3 %);

- поліпшення – у 17 (37,8 %);

- значне поліпшення – у 11 (24,4 %) хворих.

Встановлено високостовірний ( $p < 0,001$ ) прямий кореляційний зв'язок між загальною ефективністю лікування і ефективністю лікування шкірного синдрому ( $r = 0,681$ ), а згідно даних *ANOVA* відмічено взаємовплив ( $p < 0,001$ ) один на одного цих факторів ( $D = 15,59$  та  $D = 13,69$ ).

Згідно даних однофакторного дисперсійного аналізу, на загальну ефективність лікування

хворих на СС достовірно впливають:

- тяжкість шкірного синдрому ( $D = 4,64$ ;  $p = 0,006$ );
- параметри ПП сироватки крові ( $D = 3,10$ ;  $p = 0,034$ );
- параметри ендотеліну сироватки крові ( $D = 3,03$ ;  $p = 0,036$ ).

Що стосується шкірного синдрому, то ефективність його лікування визначають:

- параметри ендотелінемії ( $D = 4,89$ ;  $p = 0,005$ );
- рівень імуніцитів з рецепцією CD16 ( $D = 3,66$ ;  $p = 0,020$ ).

Встановлено зворотні кореляційні зв'язки:

- загальної ефективності терапії хворих на СС з вираженістю:

- 1) уражень шкіри ( $r = -0,428$ ;  $p = 0,001$ );
- 2) показника ОВ ( $r = -0,286$ ;  $p = 0,024$ );
- 3) показника ET1 ( $r = -0,330$ ;  $p = 0,009$ );

- ефективності лікування шкірних проявів із:

- 1) ступенем активності патологічного процесу ( $r = -0,356$ ;  $p = 0,016$ );
- 2) тяжкістю перебігу дерматозу ( $r = -0,322$ ;  $p = 0,031$ );
- 3) параметрами в крові ET1 ( $r = -0,511$ ;  $p < 0,001$ ) та IgM ( $r = -0,305$ ;  $p = 0,042$ ).

Враховуючи результати виконаного дисперсійного і кореляційного аналізу, зроблено висновки, який має велику практичну значущість: прогноз-позитивними відносно ефективності подальших лікувальних заходів при СС, включно і шкірного синдрому, є показники в крові ET1 менше 4 пг/мл (тобто менше  $M-SD$  хворих).

На результати загальної ефективності лікування хворих на СС чинять вплив ПФС системної ензимотерапії ( $D = 2,78$ ;  $p = 0,046$ ), а на шкірні прояви – пентоксифілін ( $D = 3,74$ ;  $p = 0,018$ ) (табл. 4).

Таблиця 4 - Вплив окремих методів лікування на ефективність терапевтичних заходів у хворих на СС

Методи лікування	Характер ефективності лікування			
	Загальна ефективність лікування		Ефективність лікування шкірного синдрому	
	D	p	D	p
НПЗП	1,79	0,159	1,59	0,206
ГКГ загальні	2,68	0,055	1,62	0,199
ГКГ локальні	0,61	0,614	0,15	0,930
Метотрексат	1,33	0,274	0,20	0,895
D-пеніциламін	0,85	0,472	0,89	0,453
Пентоксифілін	2,12	0,107	3,74	0,018
ПФС	2,78	0,046	0,34	0,795
Тівортін	1,24	0,305	2,17	0,107
ГБО	1,31	0,281	2,07	0,119

Вобензим і Флогензим, як препарати системної ензимотерапії, дають протизапальний, антиоксидантний і імуномодулюючий ефекти. Під впливом ПФС і антиагреганта пентоксифіліну [1]:

- знижуються:

- 1) адгезивна здібність тромбоцитів;
- 2) активність тромбоцитарного фактору;
- 3) максимальна згортаюча активність;
- 4) фактор Віллібрандта;

- підвищуються:

- 1) фібринолітична активність;
- 2) рівень антитромбіну III.

За результатами непараметричної статистики виявилось, що системна ензимотерапія у 2,4 разу підвищує частоту «значного поліпшення» і на 39 % зменшує число випадків з відсутністю ефекту ( $\chi^2 = 12,06$ ;  $p = 0,007$ ). Якщо у пацієнтів, які не отримували пентоксифілін, «значне поліпшення» з боку шкіри не реєструвалось, то на тлі такої антиагрегантної терапії відмінний ефект був досягнутий у 36,7 % хворих з склеродермічним ураженням шкіри ( $\chi^2 = 87,42$ ;  $p < 0,001$ ). На наш погляд, усім хворим на СС показано призначення ПФС (вобензиму, флогензиму), а у випадках наявності шкірного синдрому доцільно додаткове використання пентоксифіліну. На відміну від дифузного варіанту шкірного синдрому при СС, у хворих з лімітованою формою дерматозу позитивні результати лікування досягнуто в усіх випадках, а «поліпшення» та «значне поліпшення» досягнуто на 82 % частіше (відмінності високодостовірні,  $\chi^2 = 51,19$ ;  $p < 0,001$ ).

Як видно з табл. 5, 6, результати лікування патології шкіри у хворих на СС чинять значний вплив на стан ЕФС, про що свідчать результати виконаного багатофакторного дисперсійного аналізу за Уїллкоксоном-Рао ( $WR = 1,88$ ;  $p = 0,034$ ). Таблиця 5 - Вплив на інтегральну динаміку показників перебігу СС загальної ефективності лікування захворювання і ефективності лікування шкірного синдрому

Показники	Характер ефективності лікування			
	Загальна ефективність лікування		Ефективність лікування шкірного синдрому	
	WR	p	WR	p
Адсорбційно-реологічні властивості крові (АРВК)	1,15	0,309	0,89	0,585
Ендотеліальна функція судин (ЕФС)	0,85	0,624	1,88	0,034
Імунологічний статус	0,59	0,966	1,19	0,254

Таблиця 6 - Вплив на інтегральну динаміку показників перебігу СС окремих методів лікування захворювання

Методи лікування	Показники					
	АРВК		ЕФС		Система імунітету	
	WR	p	WR	p	WR	p
НПЗП	1,03	0,414	1,84	0,120	0,80	0,653
ГКГ загальні	2,28	0,049	1,99	0,094	1,48	0,164
ГКГ локальні	2,03	0,078	0,28	0,922	1,08	0,399
Метотрексат	0,86	0,531	2,52	0,040	1,07	0,397
D-пеніциламін	0,70	0,649	0,86	0,516	0,96	0,495
Пентоксифілін	1,30	0,271	0,93	0,471	0,52	0,893
ПФС	1,12	0,361	0,65	0,667	0,85	0,602
Тівортін	0,33	0,917	3,02	0,018	0,87	0,586
ГБО	0,86	0,533	1,78	0,133	1,13	0,361

Подібних достовірних інтегральних змін показників АРВК і параметрів системи імунітету не виявлено.

Загальна ефективність терапії СС виявилась тісно пов'язаною із змінами рівня в крові *IgA* ( $D = 2,85$ ;  $p = 0,044$ ), показники якого склали ( $t = 3,27$ ;  $p = 0,002$ ):

- до лікування –  $2,4 \pm 0,09$  ммоль/л;
- після наданих терапевтичних заходів –  $2,2 \pm 0,07$  ммоль/л, тобто зменшилися на 8 %.

Згідно даних *ANOVA*, динаміка параметрів ендотелінемії виявилась залежною від ефективності лікування шкірного синдрому ( $D = 3,50$ ;  $p = 0,001$ ); вміст ЕТ1 був ( $t = 3,50$ ,  $p = 0,001$ ):

- до лікування –  $6,0 \pm 0,25$  пг/мл;
- після лікування –  $5,3 \pm 0,26$  пг/мл.

Згідно результатів *ANOVA/MANOVA* (табл. 5, 6), при СС динаміка інтегрального стану:

- АРВК залежить від призначення хворим ГКГ ( $WR = 2,28$ ;  $p = 0,049$ );
- ЕФС – від використання метотрексату ( $WR = 2,52$ ;  $p = 0,040$ ) і тівортину ( $WR = 3,02$ ;  $p = 0,018$ ).

Згідно даних однофакторного дисперсійного аналізу, достовірно впливають:

- на результати динаміки показників ПВ сироватки крові:
  - 1) ГКГ ( $D = 2,24$ ;  $p = 0,039$ );
  - 2) ПФС системної ензимотерапії ( $D = 2,43$ ;  $p = 0,025$ );

- на тромбоксан (ТхА2) – ГКГ без ПФС ( $D = 2,38$ ;  $p = 0,009$ );

- на нітриту ( $NO_2$ ) – також ГКГ без ПФС ( $D = 4,63$ ;  $p = 0,006$ );

- на *IgM* – ГКГ без ПФС ( $D = 3,41$ ;  $p = 0,023$ );

- на в'язкоеластичність – ГБО ( $D = 1,96$ ;  $p = 0,041$ );

- на поверхневий натяг – також ГБО ( $D = 1,98$ ;  $p = 0,036$ );

- на ПП – D-пеніциламін ( $D = 2,20$ ;  $p = 0,016$ );

- на ЕТ1 – тівортин ( $D = 2,33$ ;  $p = 0,037$ );

- на *IgG* – пентоксифілін ( $D = 2,00$ ;  $p = 0,035$ ).

Нами зроблено такі висновки, які мають практичну направленість:

- показаннями до призначення ГКГ при СС можуть бути вихідні значення:

- 1) ТхА2 більше 30 нг/мл;

- 2)  $NO_2$  більше 7 мкмоль/л

(тобто перевищують  $M+SD$  хворих);

- показаннями до спільного використання ГКГ і ПФС при СС можуть бути параметри ПВ більше 18 мН/м;

- сироваточний рівень *IgG* більше 20 ммоль/л диктує необхідність для застосування пентоксифіліну,

- сироваточний рівень ЕТ1 більше 8 пг/мл диктує необхідність для застосування тівортину,

- сироваточний рівень ВЕ більше 30 мН/м диктує необхідність для застосування ГБО.

## Висновки

1. Добрі і відмінні загальні результати лікування хворих на СС досягаються у 60 % спостережень, а шкірного синдрому – у 62 %, котрі між собою взаємопов'язані, причому наявність і тяжкість дерматозу значно погіршують ефективність застосованих терапевтичних заходів, які залежать від використання ПФС системної ензимотерапії та антиагреганту пентоксифіліну, вихідних рівнів ПП і ОВ сироватки крові, вмісту клітин з рецепцією CD16+, концентрації *IgM*, а також параметрів ендотелінемії, котрі мають прогностичну значимість.

2. Ефективність лікування впливає на інтегральний стан ЕФС, що, у першу чергу, пов'язано із застосуванням імунодепресанта метотрексату і донатора *NO*, препарату аргініну тівортину, достовірно змінює концентрації в крові *IgA* і *ET1*, а орієнтиром для використання ГКГ можуть бути показники ПВ, *TxA2* і *NO<sub>2</sub>*; для призначення пентоксифіліну – параметри *IgG*, тівортину – *ET1*, ГБО – *BE*.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев Д. Л. Ювенильная склеродермия: клинические проявления, новые подходы к локальной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.39 «Ревматология» / Д. Л. Алексеев. – М., 2002. – 16 с.
2. Болотная Л. А. Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Н. Н. Хаустова // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 79-82.
3. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н. Г. Гусева // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 5-15.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
6. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей: Вопросы теории, методы и перспективы использования в медицине / В. Н. Казаков, О. В. Синяченко, М. В. Постовая, В. Б. Файнерман // Арх. клин. экспер. мед. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 5-12.
7. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma / J. E. Pope, N. Bellamy, J. R. Seibold [et al] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, No 6. – P. 1351-1358.
8. Angiotensin II in the lesional skin of systemic sclerosis patients contributes to tissue fibrosis via angiotensin II type 1 receptors / Y. Kawaguchi, K. Takagi, M. Hara [et al] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, No 1. – P. 216-226.
9. Beyer C. Innovative antifibrotic therapies in systemic sclerosis / C. Beyer, O. Distler, J. H. Distler // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 24, No 3. – P. 274-280.
10. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor  $\beta$  in human lung fibroblasts / X. Shi-wen, L. Kennedy, E. A. Renzoni [et al] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, No 12. – P. 4189-4194.
11. Furukawa S. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study / S. Furukawa, S. Yasuda, O. Amengual // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, No 8. – P. 1118-1120.
12. Giannattasio C. Effects of prostaglandin E1 alpha cyclodextrin (corrected) treatment on endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis / C. Giannattasio, M. Pozzi, M. Gardinali // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, No 4. – P. 793-797.
13. Interferon- $\alpha$  does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. M. Black, A. J. Silman, A. I. Herrick [et al] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, No 2. – P. 299-305.
14. Kleinert S. Systemic sclerosis / S. Kleinert, H. P. Tony, C. Kneitz // Internist. – 2006. – Vol. 47, No 10. – P. 1051-1061.
15. Mouthon L. Therapeutic management of systemic sclerosis / L. Mouthon, S. Poiraudau, L. Guillemin // Presse Med. – 2006. – Vol. 35, No 12, Pt. 2. – P. 1975-1982.
16. Nifedipine effect on red cell rheological properties in patients with systemic scleroderma / M. I. Spengler, M. B. Leroux, M. J. Svetaz [et al] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2007. – Vol. 36, No 2. – P. 105-110.

17. *Rosenkranz S.* Long-term effects of sildenafil in a patient with scleroderma-associated pulmonary hypertension and Raynaud's syndrome / S. Rosenkranz, E. Caglayan, F. Diet // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2006. – Bd. 129, H. 33. – S. 1736-1740.
18. *Salsano F.* Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynauds phenomenon / F. Salsano, C. Letizia, M. Proietti // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, No 4. – P. 761-770.
19. *Sfikakis P. P.* Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis / P. P. Sfikakis, C. Papamichael, K.S. Stamatelopoulos // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 56, No 6. – P. 1985-1993.
20. *Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment opinions* / M. E. Rosenkranz, L. M. Angle, P. Efthimiou, T. J. Lehman // *Paediatr. Drugs.* – 2006. – Vol. 8. – P. 85-97.
21. *Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis* / S. Bosello, M. D. Santis, B. Tulusso [et al] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143, No 12. – P. 918-920.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЁ ФАКТОРЫ

**Романенко К. В.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Хорошие общие результаты лечения больных системной склеродермией достигнуты в 60 %, а кожного синдрома – в 62 % взаимосвязанных наблюдений. Наличие и тяжесть дерматоза значительно ухудшают эффективность терапии. Эффективность лечения кожного синдрома, в первую очередь, связана с использованием метотрексата и донатора NO аргинина, достоверно влияя на интегральное состояние эндотелиальной функции сосудов.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, поражение кожи, лечение.

## THE EFFECTIVENESS OF TREATING THE SKIN SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AND THE FACTORS UNDERLYING IT

**Romanenko K. V.**

*Donetsk National Medical University of Maxim Gorky*

Good overall results of treatment of patients with systemic scleroderma have been achieved in 60 % and with the skin syndrome – in 62 % interconnected observations. The existence and severity of the dermatosis make worse considerably the effectiveness of the therapy. The effectiveness of the therapy of the skin syndrome is connected primarily with the use of methotrexate and the donator of NO arginine, affecting the integral state of the endothelial function of blood vessels, for certain.

**Keywords:** systemic scleroderma, skin-lesion, treatment.

**Романенко Кирилл Всеволодович** – доцент кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, канд. мед. наук.  
[doctorkvr@mail.ru](mailto:doctorkvr@mail.ru)