

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

И.Г. Салихов, Р.А. Бодрова, Л.Е. Зиганишина

*Кафедра внутренних болезней № 1 (зав. — чл.- корр. АН РТ, проф. И.Г. Салихов)
Казанского государственного медицинского университета*

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и распространенными васопастическими нарушениями, в основе которых лежат поражения соединительной ткани с преобладанием фиброза сосудов по типу облитерирующего эндартериолита [3].

Современная патогенетическая терапия ССД включает новые лекарственные средства в зависимости от клинических форм, течения и стадий заболевания [20]. Подтверждены своевременность, патогенетическая обоснованность, комплексность, дифференцированность, длительность и этапность лечения, позволяющие получить эффект у большинства больных ССД, сохранить частичную трудоспособность.

С учетом патогенеза заболевания основными лекарственными средствами и методами лечения являются следующие [3, 6]:

1. Препараты, обладающие преимущественно антифибротическим действием, — D-пеницилламин (купренил, бианодин, артамин), мадекассол, колхицин, лидаза, диуцифон.

2. Препараты, воздействующие на микроциркуляцию, — вазодилаторы, дезагреганты, ангиопротекторы и др. (нифедипин и другие блокаторы кальциевых каналов, вазпростан, пентоксифиллин, дипиридамол, реополиглюкин и др.).

3. Противовоспалительные и иммунодепрессивные средства (глюкокортикостероиды, цитостатики и др.), аминоксидиновые препараты.

4. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемосорбция и др.)

5. Локальная терапия (аппликации димексид — ДМСО, мазь мадекассол).

6. Бальнео- и физиотерапия, ЛФК, массаж и др.

Рекомендуемое комплексное лечение должно проводиться в соответствии с основными принципами адекватной терапии и этапами медицинской реабилитации.

1. Препараты, обладающие преимущественно антифибротическим действием. Среди антифибротических средств препаратом выбора при ССД является D-пеницилламин (П), обладающий иммунодепрессивным, противовоспалительным действием, хелатирующими свойствами, тормозящим синтез макроглобулинов, препятствующий поперечному связыванию и созреванию коллагена, фиброобразованию [5]. П — базисная терапия больных ССД, способная приостановить прогрессирование болезни и улучшить прогноз [17]. В ретроспективном исследовании ряда авторов [33] доказано значительное уменьшение утолщения кожи после применения препарата (в дозе 250—500 мг/сут) в течение 2 лет, замедление усугубления легочной и другой висцеральной па-

тологии, увеличение выживаемости больных. Так, 5-летняя выживаемость больных ССД, получавших этот препарат, составила 85%, а без лечения — 55%. Проспективное исследование некоторых авторов [25] иллюстрирует также эффективность длительного лечения П с использованием высоких доз (до 1500 мг/сут) при наиболее тяжелом быстро прогрессирующем течении ССД. При длительном применении (от 2 до 6 лет) он вызывает отчетливое уменьшение индурации, контрактур и висцеральной патологии [6].

Как показал опыт применения П у 105 больных ССД [4], положительное действие препарата проявляется в уменьшении плотного отека, пигментации кожи, уменьшении или исчезновении артралгий и миалгий, увеличении объема движений в суставах, уменьшении проявлений синдрома Рейно и улучшении трофики. Положительная динамика отмечена со стороны сердца и пищеварительного тракта (уменьшение или исчезновение сердечбиений, кардиалгий, одышки, улучшение аппетита, глотания). У больных субъективное улучшение сопровождалось исчезновением тахикардий, положительными изменениями на ЭКГ, увеличением жизненной емкости легких. У отдельных лиц имела место прибавка массы тела. П назначали в дозах 450—900 мг/сут (иногда более 1 г/сут) в течение нескольких месяцев (до появления клинического эффекта) с последующим переводом на поддерживающую дозу в 300 мг (реже 450 мг/сут), которую больные принимали годами.

Применение П в дозе 500 мг/сут способствует снижению количества CD4+, селективному влиянию на Т-хелперную функцию лимфоцитов у больных ССД [29]. Однако имеются работы [27], показывающие взаимосвязь применения препарата в течение 5 лет с развитием хронической мембранозной нефропатии и гломерулонефритом. Клинические испытания новых форм П-бианодина и артамина выявили положительный эффект у 51% и 60% больных соответственно в аналогичных дозах [6, 8].

Мадекассол ("Syntex") — экстракт растения *Centella asiatica*, содержит азиатиковую и мадекасоновую кислоты, ингибирует биосинтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны, улучшает сосудисто-трофические процессы. Применение мадекассала в течение 6 месяцев внутрь и в виде мази (3 мес) продемонстрировало удовлетворительный антифибротический эффект в комплексной терапии больных ССД [6—8]. После 6-месячного лечения мадекассолом (в дозе 30 мг в день) при повторной биопсии прослежена тенденция к нормализации коллагеновых структур, уменьшились отек и фибриноидные изменения,

исчезли периваскулярные инфильтраты, в сосудах микроциркуляторного русла выявлена умеренная пролиферация эндотелиоцитов. С учетом хорошей переносимости препарата возможно увеличение доз, длительности лечения, применение комбинированной терапии, что составляет основу дальнейших контролируемых исследований эффективности и переносимости мадекассола [9].

Согласно экспериментальным и клиническим данным, отечественный препарат пиримидинового ряда, синтезированный в Казанском институте органической и физической химии имени академика А.Е.Арбузова КНЦ РАН, диуцифон оказывает иммунокорригирующее, противовоспалительное, антипролиферативное, анаболическое действия, стимулирует функцию коры надпочечников (главным образом, синтез 11-кортикостероидов), повышает функцию Т-лимфоцитов, антителообразующих клеток, улучшает микроциркуляцию, показатели гемодинамики, функцию внешнего дыхания, позволяет уменьшить дозу или в отдельных случаях отменить стероидные препараты у больных ССД [1, 12]. Диуцифон назначали по 200 мг 3 раза в день после приема пищи 5-дневными курсами с однодневным перерывом между циклами. При I и II степенях активности ССД рекомендовано назначение диуцифона до 6 циклов с повторным приемом через 2—3 месяца, при III степени — не менее 3—4 месяцев непрерывного приема. Хорошая переносимость, отсутствие побочных реакций дают основание рекомендовать диуцифон в условиях диспансерного наблюдения [12]. Клинические наблюдения в течение ряда лет за больными ССД позволяют заключить, что включение ксимедона — нового отечественного препарата пиримидинового ряда — в комплексную терапию повышает эффективность лечения за счет восстановления физиологических взаимоотношений между иммунной, соединительнотканной и микроциркуляторной системами [14].

В последнее время в работах ряда авторов [21] доказана двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием целесообразность включения в комплексную терапию больных ССД 1,25-дигидроксид- D_3 .

2. Препараты преимущественно сосудистого действия (воздействующие на микроциркуляцию). Принципиально важно уже с начала заболевания воздействовать на систему микроциркуляции и синдром Рейно, которым нередко дебютирует ССД. У больных приступы периферического ангиоспазма сопровождаются побелением и/или посинением дистальных фаланг пальцев, отеком. При прогрессировании заболевания появляются трофические язвы на кончиках пальцев. Из сосудистых препаратов следует выделить блокаторы кальциевых каналов. Наряду с сосудорасширяющим антиангинальным эффектом, они улучшают легочную вентиляцию и гемодинамику, увеличивают толерантность к физической нагрузке. Эти препараты обладают широкими, еще не полностью изученными возможностями изменять на уровне блокады входа Ca метаболизм и функцию клетки, снижать сократительную способность

гладкомышечных клеток, играющих важную роль в генезе синдрома Рейно при ССД. При проведении в Институте ревматологии АМН РФ двухнедельного сравнительного испытания трех препаратов этой группы — нифедипина, фендилина и верапамила — наибольший эффект был получен при использовании нифедипина (коринфара). Последний в дозе 30—80 мг/сут отчетливо снизил частоту, продолжительность и выраженность приступов синдрома Рейно у 2/3 больных, вызывая улучшение кожного и мышечного кровотока. При систематическом использовании нифедипина положительный клинический эффект наряду с улучшением показателей микроциркуляции, заживлением трофических язв и регрессией начального некроза у отдельных больных сохранялся длительное время. Эти данные позволяют оптимистически оценивать использование блокаторов кальциевых каналов в комплексном лечении больных ССД [15].

Каптоприл — специфический ингибитор ангиотензин II конвертирующего фермента (АПФ) применяется у больных ССД с синдромом злокачественной гипертензии при поражении почек [17]. Каптоприл эффективен преимущественно при ренинзависимой гипертензии и не устраняет почечную недостаточность, но возможна комбинация и с другими гипотензивными средствами [4, 6]. Вместе с тем не показана эффективность эналаприла в дозе 10 мг/сут в течение 3 месяцев [19]. В комплексную терапию данных больных включают также дилпиридамола, тиклопидин, α -адреноблокаторы — сермион, празозин, пентоксифиллин, реополиглюкин и другие дезагреганты. Однако аспирин и дилпиридамола оказались неэффективными.

Имеются данные о применении кетансерина ("Janssen") — селективного блокатора 5-НТ₂ рецепторов серотонина, обладающего антиспастическим, дезагрегационным действиями, увеличивающего деформируемость эритроцитов, улучшающего кровоток. Исследования, проведенные двойным слепым методом, показали более высокую эффективность препарата в группе больных со вторичным синдромом Рейно, что позволяет его рекомендовать в комплексной терапии больных ССД [8]. Однако препарат не оказывает влияния на утолщение кожи или поражение внутренних органов [35]. Имеются данные [18] о приеме простациклина при первичной легочной гипертензии у больных ССД.

Аналог простациклина — илопрост — является перспективным новым препаратом для лечения феномена Рейно и заживления периферических язв. Эффективность илопроста в дозе 50 мг/сутки была показана в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [26, 35]. Эффективность применения аналога простациклина — берапроста — в течение 12 месяцев у больных ССД доказана исследованиями ряда авторов [34]. Перспективным следует признать эффективное введение в клиническую практику вазопростана (простагландин E_1 , альпростадил) для лечения больных ССД с генерализованным синдромом Рейно и тяжелыми

язвенно-некротическими поражениями конечностей. Вазапостан в дозе 20—40 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида вводят внутривенно капельно в течение 3—4 часов, ежедневно или через день, в количестве 5—20 инъекций. После 2-3 инъекций уменьшается выраженность ангиоспазмов, болей, в последующем отмечается заживление язв. Фармакологический эффект вазапостана имеет системный характер — это вазодилатация, уменьшение пролиферации гладких мышечных клеток, цитопротективное действие на эндотелиальные клетки, подавление адгезии Т-клеток и нейтрофилов к сосудистому эндотелию, подавление активации и агрегации тромбоцитов, антирадикальное действие, улучшение деформируемости эритроцитов и др. [6, 8].

3. Противовоспалительные и иммунодепрессивные (иммунокорректирующие) средства. Глюкокортикостероиды (ГКС) применяют при ССД давно, однако и в настоящее время целесообразность их использования при ССД вызывает у ряда авторов некоторые сомнения, в частности возможна роль ГКС в развитии склеродермического почечного криза [24]. По данным некоторых авторов [6], больным ССД при поражении опорно-двигательного аппарата назначают от 10 до 50 мг в день преднизолона, при поражении легких — от 30 до 60 мг в сутки, сердца — от 30 до 40 мг в день [6, 24]. ГКС преимущественно преднизолон) применяют длительно (месяцами, годами) при остром и подостром течении и короткими курсами (1—2 мес) при обострении хронической ССД. Начальная доза составляет в среднем 30 мг в течение 1—2 месяцев (до достижения клинического эффекта) с последующим медленным снижением до поддерживающих доз (20—15—10 мг) и дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от активности процесса [4]. При дифференцированном применении ГКС с учетом показаний и в адекватной дозе был отмечен положительный эффект преимущественно при подостром течении ССД, стойкость которого в значительной степени определялась продолжительностью лечения [4]. В то же время анализ исследований ряда авторов [32] показал, что у пациентов с ранней ССД применение более 15 мг преднизолона в сутки является фактором риска развития почечной недостаточности.

ГКС, как известно, составляют одну из основных групп иммуносупрессоров клеточного и гуморального иммунитета. В целом на уровне лимфоидной ткани их действие проявляется общей депрессией функциональной активности лимфоцитов, ингибированием в них продукции АТФ. Назначение тактивами больным ССД на фоне базисной терапии преднизолоном способствует положительной динамике со стороны Т_γ- и В_γ-клеток (супрессоров), нивелированию иммуносупрессивных свойств преднизолона [10]. Целевая направленная коррекция иммунодефицита у больных ССД ведет к раннему снижению дозы гормонов, сокращению частоты рецидивов и увеличению сроков ремиссии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, диклофенак, пироксикам и др.) могут применяться для лечения больных

ССД в начале заболевания, при снижении дозы глюкокортикостероидов, при поражении опорно-двигательного аппарата [4, 6].

Иммунодепрессанты назначают при прогрессировании болезни, отчетливых иммунных сдвигах, отсутствии эффекта или плохой переносимости общепринятой терапии. Применение циклоспорина А и илопроста рандомизированным методом у больных ССД показало их клиническую эффективность [23]. Включение метотрексата в дозе 15 мг в неделю в течение 24 недель оказалось эффективным [30]. Было установлено, что циклофосфамид приостанавливает прогрессирование поражения легких у больных ССД [31]. Некоторые авторы [4] рекомендуют применять иммунодепрессанты в следующих дозах: азатиоприн (имуран) или циклофосфамид по 100—200 мг/сут, хлорбутин (хлорамбуцил) по 8—15 мг/сут, метотрексат по 7,5—10 мг в неделю.

Аминохинолиновые препараты (делагил — 0,25 г/сут, плаквенил — 0,2—0,4 г/сут) включают в комплексную терапию ССД при поражении опорно-двигательного аппарата [4, 6]. Результаты исследований ряда авторов [2] указывают на тормозящий эффект β-агониста изопротеренола на продукцию коллагена и целесообразность использования препаратов, способствующих повышению внутриклеточной концентрации цАМФ в фибробластах.

4. Экстракорпоральные методы лечения. Такие методы, как гипербарическая оксигенация (ГБО), карбогемоперфузия и плазмаферез, также используют в комплексном лечении больных ССД [4]. Применение ГБО приводило к улучшению микроциркуляции [11]. Некоторые авторы отметили положительный эффект от использования плазмафереза в сочетании с преднизолоном и циклофосфамидом [16]. Эффективность лечения больных ССД фотоферезом показана в работах ряда авторов [22, 36].

5. Локальная терапия. Методы данного вида терапии хорошо сочетаются с другими способами локальной терапии, в том числе с трансдермальным введением и абсорбцией лекарств, широко используемых в последнее время [6]. В Институте ревматологии РАМН используют аппликации 50—70 % раствором ДМСО на участки пораженной кожи в течение года. При проведении двойного слепого метода у больных ССД было отмечено уменьшение отека, индукции кожи, трофических язв, улучшение сжатия кисти [6].

Новым методом локальной терапии ССД является применение сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ), полученных из роговицы крупного рогатого скота, содержащих суммарную фракцию ГАГ или кератансульфат в дозе 100 и 200 мкг/мл, наносимых в виде мази на кисти и нижнюю треть предплечья. При двойном слепом рандомизированном методе исследования выявлен отчетливый клинический эффект [8]. Аппликации нитроглицериновой мази на кончики пальцев способствуют заживлению язв у больных ССД [17].

6. Бальнео- и физиотерапия. Рекомендованное лечение должно проводиться в сочетании с ос-

новыми принципами медикаментозной терапии и этапами медицинской реабилитации.

Применение электрофореза унитиола и ДМСО дает локальный и системный положительные эффекты у больных ССД. Использование электрофореза диуцифона (препарата пиримидинового ряда), гелий-неонового лазерного излучения, низкочастотной магнитотерапии на пораженные очаги улучшает микроциркуляцию, повышает эффективность комплексной терапии больных ССД [13]. Биомеханическая стимуляционная терапия пораженных суставов и кожи рекомендована в некоторых исследованиях [28].

Таким образом, в лечении больных ССД прослеживается определенный прогресс, достигнутый благодаря внедрению в клиническую практику новых средств патогенетического действия, проведению ранней диагностики, соблюдению основных принципов адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Р. Ш., Билич И. Л., Мангушева М. М. и соавт. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 2. — С.
2. Гроздова М. Д., Панасюк А. Ф. // Тер. арх. — 1983. — № 7. — С. 10—13.
3. Гусева Н. Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. — М., 1993.
4. Гусева Н. Г. // Клин. ревматол. — 1994. — № 1. — С. 48—54.
5. Гусева Н. Г. // Тер. арх. — 1995. — № 5. — С. 50—53.
6. Гусева Н. Г. // Тер. арх. — 1997. — № 5.
7. Гусева Н. Г., Аникина Н. В. и др. // Клин. фармакол. и тер. — 1995. — № 4.
8. Гусева Н. Г., Аникина Н. В., Щербаков А. Б. // Клин. фармакол. и тер. — 1995. — № 4(2).
9. Гусева Н. Г., Старовойтова М. Н., Мач Э. С. // Тер. арх. — 1998. — № 5.
10. Елисеева М. Р., Карабаева Р. А. // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 45—49.
11. Макеева Н. П., Балахонова Н. П. и др. // Клин. мед. — 1989. — № 6. — С. 107—109.
12. Мангушева М. М. Применение диуцифона в лечении больных системной склеродермией и ревматоидным артритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1987.
13. Никонова Л. В. // Казанский мед. ж. — 1996. — № 4. — С.
14. Салихов И. Г., Бодрова Р. А., Зиганишина Л. Е. Международный конгресс "Человек и лекарство". — М., 1998.
15. Салихов И. Г., Зиганишина Л. Е., Бодрова Р. А. Научно-практич. ревматология. — 2000. — № 4. — С. 88.
16. Akesson A. et al. // Scand. J. Rheumatol. — 1988. — Vol. 17. — P. 313—324.
17. Allen R. Myers. // Терапия. — М., 1996.
18. Barst R. J., Rubin L. J. et al. // Ann Intern Med. — 1994. — Vol. 12. — P. 463—464.
19. Bilan A., Chibowska M., Makaruk B. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 455. — P. 279—283.
20. Black C. M. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 455. — P. 271—277.
21. Caca-Biljanovska N. G., Vickova-Laskoska M. T. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 455. — P. 299—304.
22. Enomoto D. N., Mekkes J. R. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 41(6). — P. 915—922.
23. Filaci G., Cutolo M., Scudeletti M. // Rheumatology. — 1999. — Vol. 38. — P. 992—996.
24. Helfrich D. J. // Arthr. Rheum. — 1989. — Vol. 32. — P. 1128—1134.
25. Jimenez S. et al. // Arthr. And Rheum. — 1984, Vol. 27. — P. 180—186.
26. Junger M.; Schlez A. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 455. — P. 305—307.
27. Karpinski J., Jothy S. et al. // Am. J. Nephrol. — 1997. — Vol. 17(6). — P. 528—532.
28. Klyszcz T.; Rassner G. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 455. — P. 309—316.
29. Rosada M., Fiocco U. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. — 1993. — Vol. 11 (2). — P. 143—148.
30. Seyger M. M. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 39(2 Pt 1). — P. 220—225.
31. Silver R. M., Warrick J. H. et al. // Rheumatol. — 1993. — Vol. 28. — P. 838—844.
32. Steen V. D., Medsger T. A. Jr. // Arthritis-Rheum. — 1998. — Vol. 41(9). — P. 1613—1619.
33. Steen V. D., Medsger T. A. Jr., Rodan G. R. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 97. — P. 652—659.
34. Vayssairat M. // Rheumatol. — 1999. Vol. 26(10). — P. 2173—2178.
35. Wigley F. M., Seibold J. R. et al. // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1407—1414.
36. Wollina U.; Oelzner S.; Looks A. // Hautarzt. — 1999. — Vol. 50(9). — P. 637—642.

Поступила 17.11.00.