

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Фомина О.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Склеродермия – аутоиммунное заболевание с прогрессирующим поражением соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений. До сих пор отсутствует единая концепция патогенеза заболевания, что существенно затрудняет разработку патогенетических методов лечения. Традиционные методы лечения ограниченной склеродермии приводят к недостаточной клинической эффективности, непродолжительной ремиссии, вызывают ряд побочных эффектов и осложнений.

Цель – повышение эффективности лечения ограниченной склеродермии путем введения в комплексную терапию метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ).

Материал и методы. 19 пациентам с бляшечной и линейной формами ограниченной склеродермии проводили комплексное лечение с применением ЭФХТ. У всех заболевание характеризовалось неуклонно прогрессирующим течением и генерализованным поражением, у трех пациентов выявлены признаки ранней системной склеродермии. Метод ЭФХТ основан на фотосенсибилизирующем действии 8-метоксипсоралена и ультрафиолетового облучения А на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитафереза и в дальнейшем реинфузируют. Каждый курс состоял из четырех сеансов, проводимых через день. Повторный курс терапии назначали через три месяца. Всего было проведено три курса лечения.

Основные результаты. Процедуру ЭФХТ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов отмечено не было. После трех курсов лечения у всех констатировано отсутствие прогрессирования процесса, снижение плотности очагов приблизительно на 50% по сравнению с исходным уровнем, полное исчезновение венчика периферического роста, уменьшение размеров очагов. Наиболее выраженный клинический эффект был достигнут у пациентов, длительность заболевания которых составляла не более трех лет.

Заключение. Метод ЭФХТ в составе комплексного лечения является эффективным при лечении ограниченной склеродермии в качестве адъювантной терапии.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF LOCALIZED SCLERODERMA

Fomina O.A., Molochkov A.V., Kil'dyushevsky A.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

Background: Scleroderma is an autoimmune disease with progressing lesions of connective tissue where fibrosclerotic and vascular disturbances prevail. Lacking of the united concept of its pathogenesis significantly hampers elaboration of pathogenetic methods of treatment. Conventional methods of treatment of localized scleroderma have insufficient clinical effectiveness, lead to remission of short duration, have a series of side effects and complications.

Aim: To raise the efficiency of the focal scleroderma treatment with a complex therapy including a method of extracorporeal photochemotherapy (EPCT).

Materials and methods: A total of 19 patients with plaque or linear types of localized scleroderma underwent complex treatment including EPCT. All patients had a steadfast progressing course of the disease with generalized lesions, the signs of early systemic scleroderma being revealed in 3 of them. EPCT-method is based on the photo-sensitizing effect of 8-methoxypsoralene and ultraviolet A radiation of mononuclear cells which were separated using cytopheresis further followed with reinfusion. Every course included 4 exposures implemented every other day. Repeated therapeutic course was set in 3 months.

Results: All patients satisfactorily tolerated EPCT procedure without side effects and complications. After 3 therapeutic courses, the disease progression was arrested in all patients, the density of scleroderma foci was diminished, approximately, by 50% as compared to the initial level. The crown of the peripheral growth completely disappeared, and the sizes of the disease foci decreased. The more pronounced clinical effect was achieved in patients with disease duration not exceeding 3 years.

Conclusion: The proposed method was efficient in treatment of localized scleroderma and might be applied as an adjuvant therapy.

Key words: localized scleroderma, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis.

Склеродермия – мультифакториальное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующее поражение соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующей микроангиопатии [1, 2]. Согласно МКБ-10 (ВОЗ), различают две основные формы склеродермии: ограниченную и системную (с вовлечением внутренних органов). При ограниченной склеродермии наблюдается очаговое и диссеминированное поражение кожи и подкожной клетчатки различной степени выраженности [3]. Заболевание характеризуется длительным, хроническим, прогрессирующим течением с последовательным чередованием стадий воспаления, фиброза и атрофии. Ограниченную и системную склеродермию рассматривают с точки зрения единого аутоиммунного патологического процесса. Это подтверждается однонаправленностью метаболических, патогистологических и иммуногистохимических изменений кожи, а также известными случаями трансформации локализованного процесса в системный [1, 4].

Основу патогенеза заболевания составляют три тесно взаимосвязанных процесса: поражение мелких артериол и капилляров, нарушения иммунитета, избыточная продукция коллагена фибробластами [5, 6, 7]. Клеточный инфильтрат на ранних стадиях заболевания состоит главным образом из Т- и В-клеток, макрофагов. Т-клетки представлены преимущественно лимфоцитами CD4+ 2-го типа (Th2), что подтверждается повышенным уровнем соответствующих цитокинов, играющих важную роль в развитии склеродермии [8, 9, 10, 11].

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы при изучении иммунобиологических основ развития заболевания, до сих пор отсутствует единая концепция патогенеза склеродермии, что существенно затрудняет разработку патогенетических методов лечения. В связи с этим традиционные методы лечения ограниченной склеродермии приводят к недостаточной клинической эффективности, непродолжительной ремиссии, вызывают ряд побочных эффектов и осложнений, что предо-

пределяет необходимость поиска новых методов лечения этого заболевания [12].

В настоящее время наиболее перспективным методом лечения аутоиммунных заболеваний является метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) [13]. Этот метод основан на фотосенсибилизующем действии 8-метоксипсоралена и ультрафиолетового облучения спектра А на мононуклеарные клетки, которые выделяют с помощью цитафереза и в дальнейшем реинфузируют [14].

На настоящий момент ЭФХТ является методом выбора для лечения пациентов с эритродермической формой грибвидного микоза и синдромом Сезари [15]. Появилось множество данных об успешном применении фотофереза в лечении атопического дерматита [16], вульгарной пузырчатки [17], саркомы Капоши [18], псориаза и псориатического артрита [19]. О применении данной методики в лечении склеродермии имеются лишь единичные публикации [20]. Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения ограниченной склеродермии путем введения в комплексную терапию метода ЭФХТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов (2 мужчин и 17 женщин) с различными формами ограниченной склеродермии, которым проводили ЭФХТ. Возраст больных варьировал от 18 до 68 лет (средний возраст – $42,3 \pm 16,7$ года). Продолжительность заболевания от двух до шести лет (в среднем – $3,5 \pm 1,75$ года). У всех больных диагноз был верифицирован гистологическим исследованием.

Все пациенты прошли комплексное обследование в соответствии с Международными критериями выявления признаков ранней системной склеродермии VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis). Согласно VEDOSS, ранняя системная склеродермия – это состояние, которое проявляется развитием в дебюте феномена Рейно и/или отечности кистей с элементами склеродактилии, характерных микроваскулярных и аутоиммунных нарушений. В соответствии с критериями данной

Фомина Ольга Александровна – аспирант МОНКИ. **Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, зам. директора МОНКИ по науке, учебной работе и международным связям. **Кильдюшевский Александр Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации МОНКИ.

Для корреспонденции: Фомина Ольга Александровна – 140100, Московская обл., г. Раменское, ул. Гурьева, 24-52, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 120 57 93. E-mail: dr.fominaoa@gmail.com

Fomina O'l'ga Aleksandrovna – postgraduate student, MONIKI. **Molochkov Anton Vladimirovich** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on science, educational work and international communications, MONIKI. **Kil'dyushevskiy Aleksandr Vadimovich** – MD, PhD, Professor, leading scientific worker, Department of Surgical Hemocorrection and Detoxification, MONIKI.

Correspondence to: Fomina O'l'ga Aleksandrovna – 52/24 Gur'eva ul., 140100 Ramenskoe, Moscow Region, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 120 57 93. E-mail: dr.fominaoa@gmail.com

программы проводились широкопольная капилляроскопия и исследования на выявление положительных антител: к Scl-70, антинуклеарного фактора (АНФ), антицентромерных [21].

При обследовании у двух пациентов были выявлены положительные антитела к Scl-70 и АНФ, у одной больной определялся феномен Рейно. У 17 пациентов диагностирована бляшечная форма склеродермии, у двух – линейная. У трех выявлены признаки системности заболевания, девять жаловались на зуд и чувство стягивания кожи. У всех заболевание характеризовалось неуклонно прогрессирующим течением с частыми обострениями. Наиболее выраженное уплотнение очагов с большей площадью поражения кожных покровов наблюдалось у пациентов с признаками ранней системной склеродермии.

Ранее 13 пациентов неоднократно получали курс лечения (с повтором 2-4 раза в год): Бензилпенициллина натриевую соль 500 000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно (10 дней), Лидазу 64 ЕД ежедневно внутримышечно (10 дней) или Лонгидазу 3000 ЕД 1 раз в три дня, Натрия аденозинтрифосфат 2,0 мл внутримышечно, Ксантинола никотинат внутрь по 0,15 г 3 раза в сутки, Аевит внутрь по 0,2 г 3 раза в сутки, наружное лечение гелем Троксевазин, 20% раствором Димексида. Два пациента получали Деллагил, Преднизолон.

На фоне проведенной терапии у пациентов выявлялось незначительное размягчение очагов, максимальная продолжительность ремиссии составляла не более трех месяцев, появлялись новые высыпания. У двух пациенток отмечалась аллергическая реакция на препараты пенициллинового ряда. У четырех больных ограниченная склеродермия была диагностирована впервые.

В связи с недостаточной клинической эффективностью предшествующего лечения, непродолжительностью ремиссии, тяжестью течения заболевания (пациенты с генерализованной формой ограниченной склеродермии, с признаками ранней системной склеродермии) было проведено комплексное лечение с применением ЭФХТ.

Методика экстракорпоральной фотохимиотерапии

Выделение мононуклеарных клеток проводили с помощью клеточного сепаратора Naemonetics MCS+ по протоколу RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали ультрафиолетовому воздействию на аппарате ультрафиолетового облучения «Юлия» при длине волны 320-380 нм. Общая доза экспози-

ции составляла 0,8-1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин в дозе 0,6 мг/кг, который пациент принимал за два часа до процедуры. После облучения клетки реинфузировали в течение 30 минут.

Каждый курс состоял из четырех сеансов, проводимых через день. Повторный курс терапии назначали через три месяца. Всего было выполнено три курса лечения, после чего проводили окончательную оценку клинической эффективности. При достижении эффекта оценивали его продолжительность.

Статистические методы обработки результатов исследований

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета анализа MS Excel 2013 и программы Statistica v.6.0. Достоверность различий средних значений по группам и в динамике определяли при помощи дисперсионного анализа критерия Стьюдента.

Клиническая оценка эффективности лечения

При оценке клинической эффективности ЭФХТ учитывали динамику объективных клинических проявлений (выраженность отека и венчика гиперемии, плотность очагов, площадь поражения), изменения субъективных ощущений (зуд, чувство стягивания кожи), изменения титров АНФ и антител к Scl-70 у пациентов с признаками ранней системной склеродермии.

Для оценки динамики клинических проявлений была использована модифицированная методика балльной оценки mRODAN Skin Score. В соответствии с ней поверхность кожи была разделена на 20 областей. Количество баллов (как отражение степени склероза и фиброза, оцениваемое путем захвата очага поражения в складку большим и указательным пальцами) в каждой из них устанавливалось следующим образом: «0 баллов» – отсутствие уплотнения, «1 балл» – легкое, «2 балла» – умеренное, «3 балла» – выраженное уплотнение. Балльная оценка поражения кожи больного склеродермией складывалась из суммы баллов по каждой из областей [22].

Для контроля эффективности лечения также оценивали динамику интенсивности отека и гиперемии по периферии очага поражения в баллах от 0 до 3, при этом «0 баллов» означало отсутствие признака, «1 балл» – легкая, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – значительная выраженность. Наличие отека и венчика гиперемии свидетельствовало об активности воспалительного процесса и прогрессировании заболевания.

При оценке эффективности лечения у каждого больного рассчитывали индексы относительного уменьшения клинических признаков в процентах: выраженности венчика гиперемии и отека, снижения плотности и площади поражения (индекс mRODNAN Skin Score). Далее по разработанной нами формуле выводили суммарный индекс уменьшения поражения кожи:

$$Ик=(Ив+Иг)/2,$$

где Ик – индекс относительного уменьшения поражения кожи;

Ив – индекс интенсивности венчика гиперемии;

Иг – индекс mRODNAN Skin Score.

При снижении Ик более чем на 70% констатировали значительное улучшение, от 50 до 70% – улучшение, менее 50% – отсутствие улучшения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процедуру ЭФХТ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов отмечено не было. Положительный терапевтический эффект различной степени выраженности был отмечен у всех больных уже после первого курса лечения. Так, если до лечения индекс mRODNAN Skin Score составлял $15,89 \pm 4,18$ балла, то после лечения плотность очагов снизилась до $11,63 \pm 3,2$ ($p < 0,05$) (рис. 1). У 36,85% пациентов отмечалось полное исчезновение отека и венчика периферического роста, значительное уменьшение плотности очагов, у 63,15% – побледнение венчика периферического роста и уменьшение отека, снижение плотности очагов. У одного больного с признаками системности заболевания сохранялась плотность в очагах, однако прекратилось прогрессирование кожного процесса. Все пациенты отметили исчезновение зуда и чувства стягивания кожи.

После трех курсов лечения у всех больных констатировано отсутствие прогрессирования процесса, снижение индекса mRODNAN Skin Score с $15,89 \pm 4,18$ до $8,32 \pm 3,18$ балла ($p < 0,05$) (см. рис. 1), что составляет приблизительно 50% по сравнению с исходным уровнем, полное исчезновение венчика периферического роста, уменьшение размеров очагов. У пациентов с признаками ранней системной склеродермии отмечалась тенденция к снижению титров АНФ и антител к Scl-70.

У 13 пациентов после трех курсов комплексного лечения с применением ЭФХТ наблюдали значительное улучшение, выражавшееся в уменьшении Ик более чем на 70%, у пяти – улучшение (снижение Ик от 50 до 70%), и у одного больного не удалось добиться достаточно значимого клинического улучшения (снижение Ик было менее 50%).

Наиболее выраженный клинический эффект был достигнут у пациентов с длительностью заболевания не более трех лет. У пациентов с длительным течением склеродермии (от четырех до шести лет) эффект был выражен в несколько меньшей степени. При этом нами было отмечено, что у больных с заболеванием до трех лет эффективность лечения не зависела от степени тяжести и распространенности патологического процесса, а при заболевании более трех лет даже с минимальными клиническими проявлениями эффективность терапии снижалась.

При оценке отдаленных результатов после применения ЭФХТ продолжительность ремиссии у больных с длительностью течения заболевания менее трех лет составила $12,08 \pm 0,9$ месяца, более трех лет – $9 \pm 0,82$.

Клинический пример

Больной Б., 35 лет, поступил с жалобами на множественные очаги на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Считает себя больным с марта 2009 г., когда впервые заметил появление розового пятна с уплотнением до 8 см в диаметре на коже живота. Обратился к дерматологу по месту жительства, был поставлен диагноз: бляшечная склеродермия. Пациент был направлен в Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер и затем госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ. Пациент неоднократно получал лечение стандартной терапией (Пенициллин, Лонгидаза, Аденозинтрифосфат, Трентал,

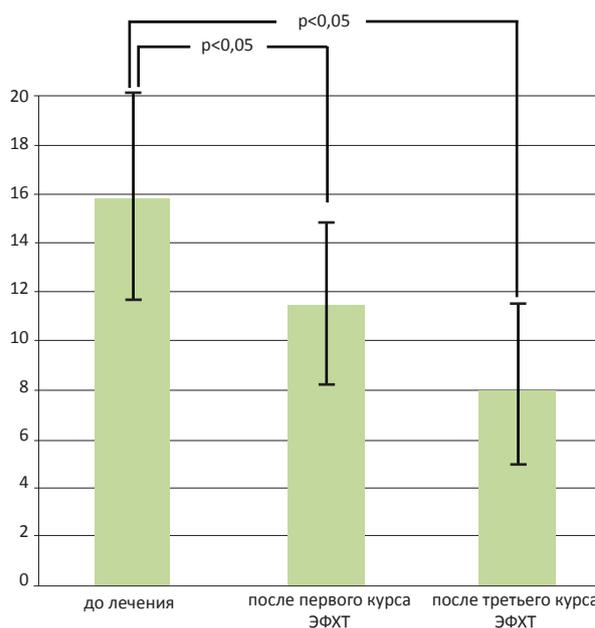


Рис. 1. Клиническая оценка эффективности ЭФХТ на основании балльной оценки mRODNAN Skin Score, $M \pm m$

Ксантинола никотинат, наружное лечение гелем Троксевазин, 20% раствором Димексида) в отделении МОНИКИ и по месту жительства. На фоне лечения отмечалось улучшение в виде разрешения венчиков гиперемии, однако максимальная длительность ремиссии составляла не более одного месяца. В декабре 2009 г. отметил появление новых очагов на коже нижних конечностей и венчиков гиперемии вокруг старых очагов.



а



б

Рис. 2. Больной Б.: а – до лечения: бляшка цвета слоновой кости с гладкой блестящей поверхностью плотной консистенции с участками атрофии и выраженным венчиком гиперемии; б – после лечения: венчик гиперемии разрешился, плотность в очаге значительно уменьшилась

При обследовании на системность заболевания по программе VEDOSS при проведении широкопольной капилляроскопии был выявлен феномен Рейно. Гистологическая картина соответствует диагнозу склеродермии (рис. 3, 4). Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, вегетососудистая дистония.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии (непродолжительные ремиссии, частые обострения заболевания) больному была назначена ЭФХТ. В процессе лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После одного курса венчики гиперемии разрешились, высыпания побледнели, плотность очагов несколько уменьшилась, зуд и чувство стянутости кожи не беспокоили, индекс mRODNAN был равен 16 баллам. После трех курсов лечения ремиссия составила 12 месяцев, индекс mRODNAN – 10 баллов (см. рис. 2). Побочных реакций и осложнений в процессе лечения не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности ЭФХТ у больных ограниченной склеродермией, резистентных к ранее проводимой лекарственной терапии. Наибольший клинический эффект был достигнут у больных на ранних стадиях заболевания независимо от тяжести патологического процесса. Полученные нами результаты согласуются с данными, представленными К. Krasagakis и соавт., соглас-

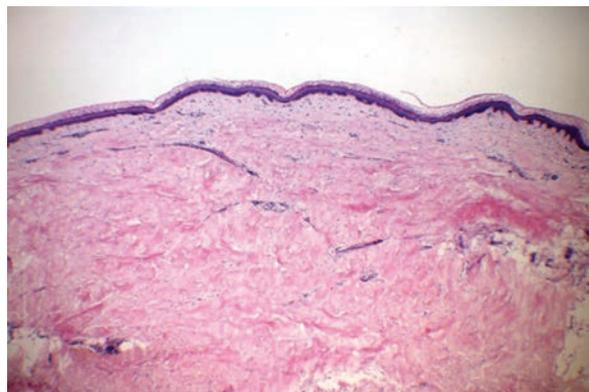


Рис. 3. Склероз ретикулярной дермы. Окраска коллагеновых волокон гематоксилином и эозином, $\times 40$

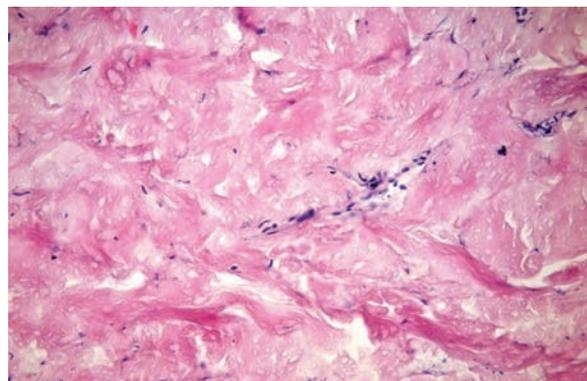


Рис. 4. Утолщение и гомогенизация волокон. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

но которым, улучшение кожного процесса после лечения наблюдалось у 8 из 16 больных системной склеродермией, отсутствие изменений – у трех, у пяти пациентов заболевание продолжало прогрессировать, его продолжительность у этих больных составляла более двух лет. У пяти пациентов на фоне ЭФХТ удалось отменить иммуносупрессивные препараты. В результате анализа авторы пришли к заключению, что ЭФХТ является эффективным методом лечения, если она применяется на начальных этапах заболевания. По мнению исследователей, данный вид лечения может способствовать стабилизации течения заболевания, частичной ремиссии кожных проявлений, однако в случаях вовлечения в патологический процесс внутренних органов он недостаточно эффективен [23].

Высокая эффективность ЭФХТ была продемонстрирована в многоцентровом исследовании при ее сравнительном изучении с D-пеницилламином при системной склеродермии. Обнаружено достоверное уменьшение площади поражения кожи через шесть месяцев лечения у 68% больных, получавших ЭФХТ, и только у 32%, лечившихся D-пеницилламином [24]. R.M. Knobler и соавт. также отметили значительное улучшение кожного и суставного процесса у пациентов с системной склеродермией с течением заболевания менее двух лет, получавших ЭФХТ, в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 64 больных [25]. H. Zachariae и соавт. применили данный метод в лечении пациента с ограниченной склеродермией и добились стойкой ремиссии [26]. L. Pérez-Carmona и соавт. исследовали применение ЭФХТ у восьми больных с системной и ограниченной склеродермией. В результате лечения наблюдалось улучшение течения кожного процесса, более выраженный клинический эффект получен у пациентов с продолжительностью заболевания не более двух лет, что также согласуется с результатами нашего исследования [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы и наши собственные результаты свидетельствуют о необходимости включения ЭФХТ в качестве адъювантной терапии в стандартный протокол лечения больных ограниченной склеродермией уже на ранних стадиях заболевания, не дожидаясь его прогрессирования. Это должно позволить в кратчайшие сроки добиться выраженной и стойкой клинической ремиссии. ЭФХТ следует проводить курсом, включающим четыре сеанса через день, не менее трех курсов один раз в три месяца. Оценку клинической эффективности лечения рекомендуется выполнять через год после начала терапии. При рецидиве за-

болевания курс лечения следует повторить. ЭФХТ эффективна и на более поздних этапах заболевания. Для достижения стойкой клинической ремиссии курсы лечения могут быть пролонгированы, а при необходимости и сочетаться с иммуносупрессивной терапией.

Литература

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Российский журнал кожных и венерических болезней 2002;(4):5-15. [Guseva N.G. Systemic scleroderma: clinic, diagnostics, therapy. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2002;(4):5-15 (in Russian)].
2. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии пациентов с ограниченной склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии 2006;(5):17-8. [Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Contemporary approaches to treatment of localized scleroderma patients. Vestnik dermatologii i venerologii 2006; (5):17-8 (in Russian)].
3. Бутов Ю.С., Тогузов Р.Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней 2002;(4):15-9. [Butov Yu.S., Toguzov R.T. Some features of scleroderma pathogenesis, its clinic and therapy. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2002;(4):15-9 (in Russian)].
4. Chung L., Lin J., Furst D.E., Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006;24(5):374-92.
5. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В., Боровая О.В. Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи. Вестник дерматологии и венерологии 2008;(4):39-48. [Volnukhin V.A., Muradyan N.L., Vybornova O.V., Borovaya O.V. Photochemotherapy of scleroderma and scleroderma-like cutaneous diseases. Vestnik dermatologii i venerologii 2008;(4):39-48 (in Russian)].
6. Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W., Adams-Huet B., Bergstresser P.R., Jacobe H.T. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol 2009;145(5):545-50.
7. Zulian F. Systemic manifestations in localized scleroderma. Curr Rheumatol Rep 2004;6(6):417-24.
8. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med 2009;360(19):1989-2003.
9. Kråling B.M., Maul G.G., Jimenez S.A. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. Pathobiology 1995;63(1):48-56.
10. Mavalia C., Scaletti C., Romagnani P., Carosino A.M., Pignone A., Emmi L., Pupilli C., Pizzolo G., Maggi E., Romagnani S. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. Am J Pathol 1997;151(6):1751-8.
11. Whitfield M.L., Finlay D.R., Murray J.I., Troyanskaya O.G., Chi J.T., Pergamenschikov A., McCalmont T.H., Brown P.O., Botstein D., Connolly M.K. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(21):12319-24.
12. Корсун В.Ф., Суворов А.П., Морозова И.С. Фитотерапия больных очаговой склеродермией. Вестник последипломного медицинского образования 2006;(2):37-40. [Korsun V.F., Suvorov A.P., Morozova I.S. Phytotherapy of the localized scleroderma patients. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya 2006;(2):37-40 (in Russian)].
13. Rook A.H., Suchin K.R., Kao D.M., Yoo E.K., Macey W.H., DeNardo B.J., Bromely P.G., Geng Y., Junkins-Hopkins J.M., Leskin S.R. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. J Invest Dermatol Symp Proc 1999;4(1):85-90.
14. Song P.S., Tapley K.J. Jr. Photochemistry and photobiology of psoralens. Photochem Photobiol 1979;29(6):1177-97.
15. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Ольшанский А.Я., Молочков А.В., Фомин А.М., Гордиевская М.С., Карзанов О.В.,

Петренко Е.В. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней 2010;(1):4-10. [Kil'dyushevskiy A.V., Molochkov V.A., Ol'shanskiy A.Ya., Molochkov A.V., Fomin A.M., Gordievskaya M.S., Karzanov O.V., Petrenko E.V. Adaptive immunotherapy of T-cell skin lymphomas based on extracorporeal photopheresis. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2010;(1):4-10 (in Russian)].

16. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Аль-бау З. Динамика межклеточных взаимодействий у больных атопическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. Российский журнал кожных и венерических болезней 2007;(6):20-2. [Molochkov V.A., Kil'dyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Al'-bau Z. Dynamics of cellular interactions in atopic dermatitis patients during extracorporeal photochemotherapy. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2007;(6):20-2 (in Russian)].
17. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. Российский журнал кожных и венерических болезней 2008;(4):71-6. [Molochkov V.A., Kil'dyushevskiy A.V., Karzanov O.V. Dynamics of cellular immunity during extracorporeal photochemotherapy in true pemphigus patients. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2008;(4):71-6 (in Russian)].
18. Малиновская В.В., Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В., Карташова М.Г. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоферезом и интерфероном. Российский журнал кожных и венерических болезней 2008;(1):6-11. [Malinovskaya V.V., Molochkov V.A., Molochkov A.V., Kil'dyushevskiy A.V., Kartashova M.G. Complex treatment of idiopathic type of Kaposi's sarcoma using photopheresis and interferon. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2008;(1):6-11 (in Russian)].
19. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Якубовская Е.С. Эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2013;(4):57-64. [Molochkov V.A., Kil'dyushevskiy A.V., Karzanov O.V., Yakubovskaya E.S. Efficiency of extracorporeal photopheresis for psoriasis and psoriatic arthritis. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya 2013;(4):57-64 (in Russian)].
20. Pérez-Carmona L., Harto-Castaño A., Díez-Recio E., Jaén-Olasolo P. Extracorporeal photopheresis in dermatology. Actas Dermosifiliogr 2009;100(6):459-71.
21. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28(7):1573-6.
22. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P. Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995;70(11):1068-76.
23. Krasagakis K., Dippel E., Ramaker J., Owsianowski M., Orfanos C.E. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. Dermatology 1998;196(3):309-15.
24. Rook A.H., Freundlich B., Jegasothy B.V., Perez M.I., Barr W.G., Jimenez S.A., Rietschel R.L., Wintroub B., Kahaleh M.B., Varga J. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photopheresis. Results of a multicenter trial. Arch Dermatol 1992;128(3):337-46.
25. Knobler R.M., French L.E., Kim Y., Bisaccia E., Graninger W., Nahavandi H., Strobl F.J., Keystone E., Mehlmauer M., Rook A.H., Braverman I.; Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 2006;54(5):793-9.
26. Zachariae H., Bjerring P., Heickendorff L., Møller B., Wallevik K. Photopheresis and systemic sclerosis. Arch Dermatol 1992; 128(12):1651-3.