

Таблица 4

Клиническая эффективность применения препаратов Скин-Кап в терапии детей с вульгарным П различной степени тяжести

Результат лечения	Степень тяжести		Всего детей
	легкая (n=16)	среднетяжелая – тяжелая (n=14)	
Клиническая ремиссия	16	5	21
Значительное улучшение	–	5	5
Улучшение	–	4	4
Без изменений	–	–	–
Ухудшение	–	–	–
Всего детей	16	14	30

ции. Обладая хорошей переносимостью, Скин-Кап прост и удобен в применении, может использоваться в качестве средства для монотерапии, а

также в составе поликомпонентной терапии для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД и П у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Тверь: «Губернская медицина», 2001.
2. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-Кап) в лечении atopического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования). Вест. пед. фармакологии и нутрициологии. 2006; 3 (6): 28–31.
3. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток мигрантов кожи у детей с atopическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-Кап». Аллергология. 2006; 3: 7–11.
4. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. Вест. дерматологии и венерологии. 2005; 5: 45–47.
5. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батура А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение atopического дерматита. Рос. аллергол. журнал. 2004; 1: 58–61.
6. Самсонов В.А., Димант Л.Е., Иванова Н.К. и др. Скин-Кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом. Вест. дерматологии и венерологии. 2000; 5: 37–39.
7. Rowlands CG, Danby FW. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. Am. J. Dermatopathol. 2000; 22 (3): 272–276.

© Коллектив авторов, 2007

М.К. Осминина, Г.А. Лыскина, Е.П. Аммосова, Г.В. Тугаринова, Г.М. Рабиева

Д-ПЕНИЦИЛЛАМИН В ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Склеродермия (С) – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с развитием характерного локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов. Различают системную С (СС), при которой наряду с поражением кожи в процесс вовлекаются внутренние органы (желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце, почки), и ограниченную С (ОС). При ОС фиброзные изменения развиваются в коже, а также подкожной клетчатке, мышцах, сухожилиях с развитием периартикулярных контрактур. Клинические варианты С, при которых имеет место распространенное поражение кожи и всей толщи подлежащих тканей, включающей мышцы, с развитием периартику-

лярных контрактур, ряд авторов [1] относят к системным формам С даже при отсутствии висцеритов. В детском возрасте преобладают ограниченные формы С с поражением опорно-двигательного аппарата по гемитипу [2].

Согласно современным представлениям в основе патогенеза С лежит активация эндотелиальных клеток, фибробластов и иммунной системы у генетически детерминированных лиц. Одним из ведущих звеньев в патогенезе является избыточное образование коллагена аномальными фибробластами [3]. Предпосылкой для использования Д-пеницилламина (ДП) является его многостороннее воздействие на метаболизм коллагена, прежде всего его антифиброзное воздействие.

ДП является комплексообразующим соединением с химическим названием 3-меркапто-Д-валин (Д-3,3-диметилцистеин). Эмпирическая формула: $C_5H_{11}NO_2S$. Молекулярная масса – 149,21 кД. Механизм действия ДП в лечении ревматических заболеваний не до конца ясен. Известно, что ДП вмешивается в синтез коллагена на стадии формирования внутримолекулярных связей между молекулами тропоколлагена, поддерживая коллаген в растворимой форме. Находясь в растворимой форме, коллаген может быть разрушен и выведен с мочой. Использование ДП в течение 6 мес приводит к разбуханию плотных коллагеновых фибрилл, размягчению эластических волокон в дерме, препятствует формированию плотных структур коллагеновых нитей [4]. Эти механизмы лежат в основе антифиброзного действия препарата.

ДП обладает способностью образовывать растворимые в воде хелатные комплексы с двухвалентными металлами, большей частью с медью и цинком, также ионами железа, ртути, кобальта, серебра, мышьяка, кадмия. Существует мнение, что, связывая и удаляя из организма ионы меди, ДП оказывает ингибирующее воздействие на фибробласты и гладкомышечные клетки на внутриклеточном уровне, в результате чего значительно уменьшается продукция кислых мукополисахаридов фибробластами [4]. Помимо этого, в литературе обсуждается иммуномодулирующее и цитостатическое действие препарата. Иммуносупрессивное действие ДП, показанное в опыте на животных, осуществляется с помощью блокирования медиаторов воспаления, таких как лизосомальные энзимы и простагландины комплексами медь–ДП. *In vitro* ДП деполимеризует некоторые макроглобулины (ревматоидный фактор) и угнетает активность Т-клеток. Считают, что препарат подавляет активацию Т-клеток и продукцию ИЛ2 [5].

Известно, что в стадии индурации и отека при С идет инфильтрация активными Т-лимфоцитами [2, 6]. С целью исследования иммуномодулирующих свойств Rosada et al. исследовали фенотип циркулирующих Т-лимфоцитов периферической крови до и после 6–24 мес лечения ДП в суточной дозе 500 мг. После лечения наблюдалось снижение CD26+, CD24+ и общего числа Т-лимфоцитов. Эти результаты подтверждают гипотезу, что ДП селективно подавляет популяцию Т-хелперов [6].

ДП используется в лечении С на протяжении многих лет, вместе с тем до настоящего времени нет единого мнения о его эффективности, что в определенной степени может быть связано с высокой гетерогенностью популяции пациентов со С, отсутствием единой классификации болезни.

Большинством авторов [7, 8] признается низкая эффективность ДП при СС с диффузным поражением кожи, однако отмечается, что препарат способен уменьшить фиброз кожи на ранних стадиях поражения даже в случае системного харак-

тера болезни [9, 10]. Некоторые исследователи утверждают, что ДП влияет на фиброзные изменения не только в коже, но и уменьшает частоту поражения почек, легочного фиброза, приводит к увеличению 5-летней выживаемости больных [10, 11].

Результаты применения ДП при локализованных формах С также противоречивы, что обусловлено разнородностью групп больных. Вместе с тем многие авторы указывают на эффективность ДП по сравнению с плацебо или нелечеными больными, в том числе при акросклеротическом варианте болезни и гемисклеродермии лица [12].

В литературе обсуждается эффективность ДП в зависимости от дозы использованного препарата. Однако сообщения по этому вопросу также противоречивы. Так, по данным контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования показано отсутствие разницы в клинической эффективности лечения С дозами в 120 мг/сут и 822 мг/сут, при этом отмечено, что токсические эффекты ДП возрастают по мере увеличения его суточной дозы [13]. Вместе с тем по результатам проспективного рандомизированного исследования, проведенного Mouthon L. et al. [14] высокие дозы ДП (750–1000 мг/сут) оказались эффективнее дозы 125 мг/сут.

Приведенные нами исследования по эффективности ДП проведены на взрослом контингенте больных, аналогичные исследования в педиатрии носят характер единичных публикаций, содержащих противоречивую информацию об эффективности препарата [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка сравнительной эффективности терапии ДП в комбинации с преднизолоном и монотерапии ДП ОС у детей. Исследование было проведено на базе специализированного ревматологического отделения клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

В исследование был включен 41 пациент с достоверным диагнозом ОС в возрасте от 3 до 14 лет.

В 1-ю группу вошли 20 пациентов, получавших ДП в дозе 8 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном в лечебной дозе 0,5 мг/кг в течение 6 нед, далее с переходом на поддерживающую дозу в среднем в дозе 0,1 мг/кг/сут на протяжении 12–24 мес. 2-ю группу составил 21 пациент, получавших только ДП в дозе 8 мг/кг/сут. Лечение ДП начинали с дозы 65,5–125 мг/сут, постепенно повышая ее до терапевтической в течение 4 нед. Для предотвращения развития побочного действия прием ДП сочетали с пиридоксином гидрохлоридом в возрастной дозировке. Пациенты обеих групп получали курсами (осень–весна) вазоактивные препараты, местное лечение с использованием мазей с глюкокортикоидами, вазотропными препаратами.

Оценку эффективности терапии проводили на основании специально разработанных нами показателей, характеризующих склеродермическое поражение кожи:

кожный счет, определение индекса активности (ИА) и индекса склероза (ИС) очагов, измерение плотности пораженной кожи прибором для измерения плотности – Durometr (Rex Gauge, США). Методика определения плотности кожи прибором Durometr хорошо зарекомендовала себя в дерматологической практике, как надежный способ оценки индуративных изменений тканей [16].

Определение кожного счета проводили по следующей методике, представляющей собой оригинальную модификацию методики определения кожного счета по Rodnan. Плотность кожи определяли в баллах (от 1 до 3) путем пальпации пораженных склеродемическим процессом участков тела, условно разделенного на 36 анатомических областей. Итоговую величину кожного счета определяли путем суммирования баллов. Таким образом, максимальный кожный счет может составить 108 баллов, что соответствует индуративному поражению (максимальная плотность 3 балла) всей поверхности тела.

ИА был разработан для объективизации островоспалительных кожных изменений. ИА, равный 3 баллам, устанавливали при наличии в очаге индукции с лиловым венчиком по периферии, ростом площади очага, либо при появлении новых очагов в течение последних 4 нед. ИА в 2 балла присваивали в случае только индуративного поражения кожи, ИА в 1 балл – при поражении кожи в стадии эритемы и отека.

ИС использовали для объективизации фиброзно-склеротических изменений кожи и подлежащих тканей. ИС, равный 3 баллам, считали при наличии фиброзно-склеротических изменений кожи, подлежащей подкожной клетчатки, мышц, сухожилий, с развитием периартикулярных контрактур или деформации костной ткани. ИС в 2 балла устанавливали при фиброзно-атрофических процессах в коже, подкожной клетчатке, ИС в 1 балл – при наличии фиброзно-склеротических изменений кожи.

Вышеперечисленные показатели оценивали через 3, 6, 12, 24 мес от начала терапии. Через 12 и 24 мес от начала лечения проводили общую оценку эффективности терапии, которую трактовали как «хороший эф-

фект» в случае снижения ИА и ИС на 2 балла как «удовлетворительный» – при снижении ИА и ИС на 1 балл как «неудовлетворительный» – при отсутствии динамики кожного процесса.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Как видно из табл. в обеих группах преобладали дети с очаговой и распространенной формой С. Средняя длительность болезни к началу терапии была в 2 раза больше во 2-й группе, что нашло свое отражение в преобладании фиброзно-склеротических изменений над островоспалительными в очагах, оцененными по ИА и ИС. Кожный счет был выше в 1-й группе, что свидетельствует об остроте склеродермического процесса в данной группе и подтверждается более высоким показателем плотности кожи, как отражение индуративных процессов.

Результаты исследования обработаны методом математической статистики при помощи программы Biostatistica 4.03 (S.A. Clants, Mc Craw Hill, перевод на русский язык «Практика», 1998). Достоверность различий средних по группам и в динамике определяли при помощи дисперсионного анализа критерия Стьюдента, также использовали критерий Вилкоксона для сравнения независимых выборок. Сравнимые группы были достаточно невелики (20 и 21), но так как во всех случаях распределение баллов было компактным (с небольшим коэффициентом эксцентриситета), а результаты непараметрической статистики (сравнение средних баллов по группам) дали такие же достоверности, то полученные величины доверительных вероятностей рассчитаны достаточно точно.

Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса представлена в табл. 2. Ближайший эффект терапии оценивали спустя 6 мес от начала терапии, однако уже через 3 мес лечения в 1-й группе отмечена динамика кожного процесса в виде прекращения роста очагов и исчезновения лилового венчика у

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=21)
Девочки (число больных, абс. и %)	17 (85%)	16 (76,2 %)
Мальчики (число больных, абс. и %)	3 (15%)	5 (23,8 %)
Клиническая форма склеродермии (число больных, абс. и %): очаговая распространенная линейная	3 (15%) 12 (60 %) 5 (25 %)*	9 (42,85 %) 7 (33,33 %) 5 (23,8 %)
Количество больных с длительностью заболевания менее 1-го года (число больных, абс. и %)	11 (52,3%)	15 (75%)
Длительность заболевания до базовой терапии, мес	13±2,65	27±6,9
Индекс активности исходно, баллы	2,8±0,08	2,3±0,6
Индекс склероза исходно, баллы	0,9±0,17	1,1±0,2
Кожный счет исходно, баллы	9,3 ±1,5	4,7±0,62
Плотность контрольного очага (единицы плотности) исходно, ед. плотн.	5,5±0,47	5,9±0,55

* Больные с периартикулярным контрактурами.

Таблица 2

Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса на фоне терапии

Сроки исследования	1-я группа (n=20)				2-я группа (n=21)			
	ИА	ИС	Плотность на очаге, ед.	Кожный счет	ИА	ИС	Плотность на очаге, ед.	Кожный счет
Исходные	2,8±0,08 ¹⁾	0,9±0,17 ¹⁾	5,5±0,47 ¹⁾	9,3±1,5 ¹⁾	2,3±0,6	1,1±0,2	5,9±0,55	4,7±0,62
Через 6 мес	0,3±0,12 ^{1), 2)}	0,5±0,17 ²⁾	1,2±0,42 ^{1), 2)}	2,1±0,47 ^{1), 2)}	1±0,16 ^{1), 2)}	0,9±0,1 ²⁾	2,5±0,5 ²⁾	2,0±0,53 ²⁾
Через 12 мес	0,2±0,15 ²⁾	0,2±0,14 ²⁾	0,4±0,23 ²⁾	0,05±0,05 ²⁾	0,4±0,21 ²⁾	0,5±0,1 ²⁾	0,76±0,3 ²⁾	0,9±0,3 ²⁾
Через 24 мес	0,05±0,05 ²⁾	0,15±0,10 ²⁾	0,3±0,21 ²⁾	0 ^{1), 2)}	0,3±0,19 ²⁾	0,5±0,17 ²⁾	0,47±0,19 ²⁾	0,5±0,31 ¹⁾

* p<0,05: ¹⁾ при сравнении показателей между группами по критерию Стьюдента; ²⁾ при сравнении показателей с исходными данными внутри групп по критерию Вилкоксона.

12 больных (60%). Во 2-й группе местная активность процесса в этот период сохранялась у всех больных.

Через 6 мес лечения в группе детей, получавших сочетанную терапию, у 19 из 20 (95%) детей исчез периферический венчик и прекратился рост очагов. В группе пациентов, получавших только ДП, периферический венчик исчез у 12 из 21 ребенка (57%). Уменьшение местной активности процесса подтверждалось достоверным снижением ИА и ИС в очагах (p<0,05), снижением величины кожного счета и плотности кожи в 1-й группе больных. У больных 2-й группы также отмечена положительная динамика кожного процесса, однако статистически достоверным оказалось уменьшение ИА, плотности кожи и кожного счета (p<0,05), снижение ИС было статистически недостоверно (p=0,06).

При сравнительной оценке эффективности двух режимов терапии эффект лечения оказался лучше в группе детей, получавших комбинированную терапию, что подтверждается достоверно более низкими значениями ИА, кожного счета и плотности в очаге в 1-й группе. Различия в величине ИС в группах было статистически недостоверно.

Таким образом, при оценке показателей склеродермического процесса за 6 месяцев результаты лечения были достоверно лучше в 1-й группе (рис. 1 и 2), что отражает мощный противовоспалительный эффект преднизолон, в виде быстрого купирования распространения очагов, ликвидации фазы отека и индукции тканей. С другой стороны, лучший результат в 1-й группе, может быть связан с тем, что исходно у больных этой группы фиброно-индуриативные изменения были менее выражены, чем у больных 2-й группы. Также, по нашему мнению, на результат лечения оказала влияние длительность заболевания до начала терапии, которая у больных 2-й группы была в 2 раза больше.

Спустя 12 мес терапии эффект лечения был незначительно лучше в 1-й группе. Во 2-й группе

отмечалось статистически значимое уменьшение всех оцениваемых показателей активности кожного процесса и склеротических изменений по сравнению с исходными данными. Важно, что через 12 мес результаты лечения оказались сравнимы в обеих группах. Отличия в ИС, ИА, плотности ткани и величине кожного счета в двух группах через 12 мес терапии статистически были недостоверны (p>0,05).

Полученные данные представляются нам принципиально важными, поскольку свидетельствуют о способности ДП уменьшать островоспалительные изменения в склеродермическом очаге и приводить к обратному развитию уже сформировавшейся фиброно-склеротической трансформации кожи. Для достижения вышеперечисленных результатов длительность лечения должна быть не менее 12 мес. Наши данные согласуются с экспериментальными работами по изучению воздействия ДП на депозиты коллагена и непосредственно им-

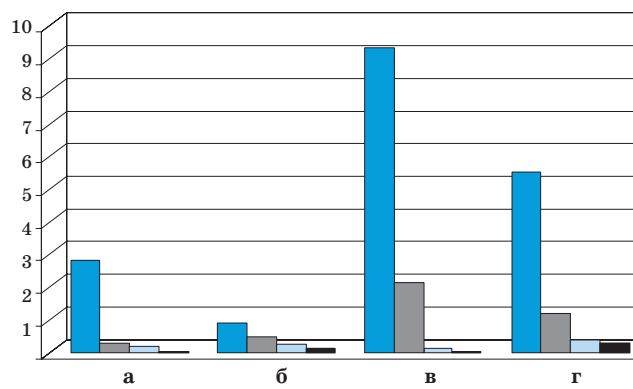


Рис. 1. Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса у больных, получавших преднизолон в сочетании с ДП.

Здесь и на рис. 2: а – ИА, б – ИС, в – кожный счет, г – плотность кожи; 1-й столбик – исходно до лечения, 2-й столбик – через 6 мес лечения, 3-й столбик – через 12 мес лечения, 4-й столбик – через 24 мес лечения.

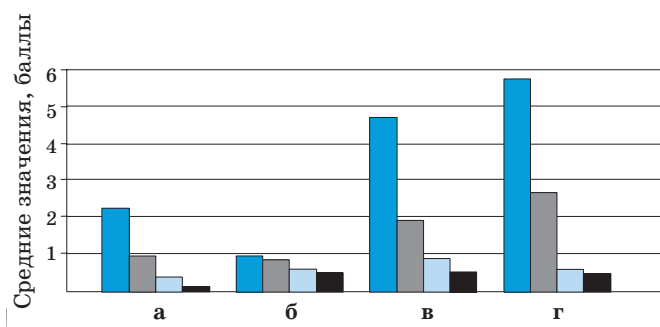


Рис. 2. Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса у больных, получавших монотерапию ДП.

мунодепрессивным действием на функцию фибробластов [4, 5] и клиническими данными об эффективности ДП [16, 17] при С. Мы считаем практически важным, что ДП эффективен у ряда больных в качестве монотерапии. Это позволяет проводить эффективную терапию без назначения больным преднизолона, который обладает многими серьезными побочными эффектами, развитие которых особенно нежелательно в детском возрасте.

Вместе с тем в этот временной период появление новых склеродермических очагов, что расценивалось нами как рецидив болезни, отмечено в обеих группах. Причем во 2-й группе рецидив возник у 3 детей, в то время как в 1-й группе – лишь у одного больного. Во всех случаях рецидивов пациенты страдали распространенной либо линейной формой ОС. Ни у одного ребенка с бляшечной формой С в виде одного очага не отмечено рецидива болезни. Возможными провоцирующими факторами явились частые интеркуррентные инфекции и гиперинсоляция в период лечения.

Результаты лечения через 24 мес от его начала оказались практически одинаковыми в обеих группах, что подтверждается одинаковыми средними значениями ИА, ИС, плотности кожи. Только величина кожного счета была достоверно больше во 2-й группе (рис. 1 и 2). Заслуживает внимания то, что в период с 12-го по 24-й месяц лечения удалось ликвидировать стойкие периартикулярные контрактуры (локтевой сустав и суставы кисти) у 2 детей 1-й группы, имевших указанное поражение.

С учетом всех критериев мы проводили общую оценку эффективности терапии через 6, 12 и 24 месяца от ее начала. К 6-му месяцу эффект терапии как «хороший» трактовали у 75% больных 1-й группы и у 19% – 2-й группы. Через 12 мес лечения в 1-й группе «хороший» эффект отмечен у 80%, во 2-й группе – у 75% (рис. 3). Из этого следует прийти к заключению, что действие ДП на фиброзно-склеротические ткани развивается медленно, на протяжении первого года терапии. Поэтому при монотерапии ДП менять терапию в первые полгода следует только при сохранении прог-

рессирования кожного процесса (появление новых и рост имеющихся очагов). К концу 2-го года эффект терапии оценен как «хороший» у 85% больных 1-й группы и у 80% пациентов 2-й группы. Таким образом, эффективность терапии в обоих режимах терапии через 12 и 24 мес была практически одинаковой. По-видимому, эффект терапии и дальнейшую тактику терапии следует оценивать через 12 мес лечения в случае отсутствия прогрессирования болезни.

Рецидивы болезни отмечались при обоих вариантах лечения, после 12-го месяца лечения, несколько чаще во 2-й группе, что, по нашему мнению, может быть связано с поздно начатым лечением больных и тяжестью болезни.

При лечении ДП описано возникновение побочных эффектов в виде лейкопении и тромбоцитопении, эрозивно-язвенного поражения слизистых оболочек, в том числе желудочно-кишечного тракта, кожных аллергических реакций, протеинурии и развития гломерулопатии [17]. Реже возникают миастения, миозит, пемфигус вульгарис и волчаночно-подобный синдром [4]. Вследствие влияния на иммунную систему ДП может вызывать формирование аутоантител. Такое действие ответственно за развитие лекарственной красной волчанки, миастении, пемфигуса и полимиозита [4].

В процессе лечения мы проводили мониторинг лабораторных показателей. Общий анализ крови и мочи контролировали ежемесячно, биохимический анализ мочи – 1 раз в 3 месяца для выявления возможных побочных действий ДП.

В нашем исследовании лишь у одного ребенка в процессе лечения ДП развилась следовая протеинурия и лейкоцитурия. При исследовании мочи на селективную протеинурию был установлен внегломерулярный характер белка. Изменения мочевого осадка были трактованы как мочевиная инфекция, девочка получила соответствующее лечение антибиотиками и уросептиками с хорошим эффектом, лечение ДП было продолжено. У второго ребенка развилась аллергическая сыпь, которую мы связали с приемом ДП, препарат в ходе исследования был отменен.

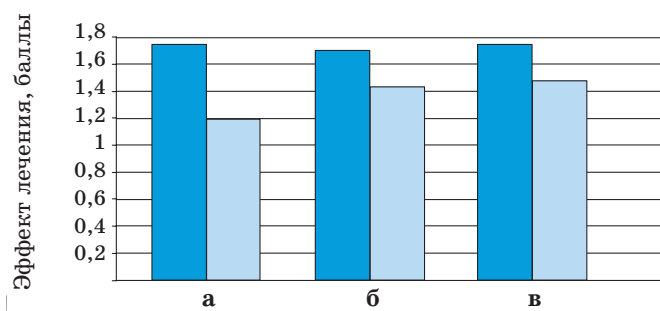


Рис. 3. Сравнительная эффективность двух режимов терапии. а – через 6 мес лечения, б – через 12 мес лечения, в – через 24 мес лечения; 1-й столбик – 1-я группа, 2-й столбик – 2-я группа.

Нами не зафиксировано каких-либо отклонений биохимических показателей крови, а также изменений гемограммы у детей в процессе 2-летнего приема ДП. Один из детей имел сопутствующий синдром Жильбера с увеличением общего билирубина сыворотки, что не помешало нам проводить лечение ДП, не вызвало усиления гипербилирубинемии.

Так как исследование проведено на относительно небольшой группе пациентов, результаты данной работы следует считать предварительными, в последующем мы планируем оценить эффективность терапии ДП при различных формах С.

Таким образом, комбинированная терапия ОС с использованием преднизолона и ДП эффективна по сравнению с монотерапией ДП, что проявляется с 3-го месяца лечения в виде быстрого и выра-

женного обратного развития кожных очагов. Монотерапия ДП способна останавливать прогрессирование ОС и приводить к обратному развитию индуративно-фиброзных изменений кожи, при длительности лечения не менее 12 мес. Монотерапия ДП предпочтительна у детей с количеством очагов не более 3 небольшой площади, а также в случае высокого риска развития тяжелых побочных эффектов от приема преднизолона (ожирение, хронические инфекционные заболевания, вегето-сосудистая дистония, период становления менархе и др.). Детям с распространенной формой ОС и высокой местной активностью заболевания, при наличии периартикулярных контрактур показана комбинированная терапия с использованием преднизолона и ДП. ДП хорошо переносится детьми в примененной нами дозе – 8 мг/кг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Foeldvari I.* Scleroderma in children. *Current Opinion in Rheumatology.* 2002; 14: 699–703.
2. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М.: Медицина, 2002: 178–138.
3. *Алекперов Р.Т.* Лечение системной склеродермии. *Рус. мед. журнал.* 2002; 10 (22): 1041–1035.
4. *Ewa Kaminska.* Cuprenil Pharmacological and toxicological expert's report. Warsaw, 2003: 3–6.
5. *Lazaros I, Sakkas Bin Xu, Carol M et al.* Platsoucas Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *Journal of Immunology.* 2002; 168: 3649–3659.
6. *Rosada M, Fiocco U, De Silvestro G et al.* Effect of D-penicillamine on the T cell phenotype in scleroderma. Comparison between treated and untreated patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; 11 (2): 143–148.
7. *Furst DE, Clements PJ.* D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scand. J. Rheumatol.* 2001; 30(4): 189–191.
8. *Weiner S, Andrews B, Abeles M et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1194–1202.
9. *Medsger TA, Lucas M, Wildy KS, Baker C.* D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand. J. Rheumatol.* 2001; 30(4): 192–194.
10. *Steen VD.* D-penicillamine treatment in systemic sclerosis. *J. Rheumatology.* 1991; 18 (10): 1435–1437.
11. *Kaur S, Dhar S, Kanwar AJ.* Treatment of children linear morhea with D-penicillamine. *Pediatr. Dermat.* 1993; 10 (2): 201–202.
12. *Falanga V, Medsger TA.* D-penicillamine the treatment of localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 1990; 126 (5): 609–612.
13. *Clements PJ, Seibold JR, Furst DE et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33 (4): 249–263.
14. *Mouthon L, Agard C.* Treating systemic sclerosis in 2001. *Joint Bone Spine.* 2001; 68(10): 393–402.
15. *Aghassi D, Monoson T, Braverman I.* Reproducible measurements to quantify cutaneous involvement in scleroderma. *Arch. Dermatol.* 1995; 131(10): 1160–1166.
16. *Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB et al.* Durometry for assessment of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55 (4): 603–609.
17. *Steen VD, Blair S, Medsger TA.* The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104 (5): 699–705.

