

Фототерапія псоріазу: українські перспективи

Андрашко Ю. В.[†], Асцатуров Г. Є.[‡], Литвиненко Б. В.^{*}, Паращук Б. М.[‡]

[†] Ужгородський національний університет

[‡] Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

^{*} Інститут псоріазу та хронічних дерматозів

ФОТОТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА: УКРАИНСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Андрашко Ю.В., Асцатуров Г.Е., Литвиненко Б.В., Паращук Б.М.

Проанализированы существующие методы фототерапии: показания, противопоказания, эффективность, преимущества, недостатки, а также особенности практического применения узкоспектральной фототерапии. Даны рекомендации по выбору метода фототерапии, наиболее подходящего по эффективности и доступности применения на территории Украины.

PHOTOTHERAPY OF PSORIASIS: THE UKRAINIAN OUTLOOK

Andrashko Y. V., Astsaturov H. Ye., Lytvynenko B.V., Parashchuk B. M.

Existing methods of phototherapy – their indications, contra-indications, effectiveness, advantages and disadvantages, including practical implementation of the narrow-band phototherapy – have been analysed. The guide-lines on the choice of the phototherapy method being most eligible on the basis of its effectiveness and availability in the Ukrainian terrain have been given.

Вступ. Терапевтичні властивості ультрафіолетового опромінення (УФО) давно і успішно використовуються дерматологами при лікуванні різноманітних дерматологічних станів. Ультра-фіолетове опромінення становить частину спектру в діапазоні від 200 до 400 нм, яке, у свою чергу, поділяється на [1]:

- УФС - 200-280 нм;
- УФВ - 280-320 нм;
- УФА - 320-400 нм.

Термін *фототерапія* передбачає терапевтичне використання ультрафіолету без застосування фотосенсибілізуючих засобів, у той час як *фотохіміотерапія* представляє собою комбіноване застосування хімічного фотосенсибілізатора (псоралену) і УФА (ПУФА-терапія).

Незважаючи на те, що штучні джерела УФО почали активно застосовуватись лише у 20-му сторіччі, використання терапевтичних властивостей сонячного випромінювання, одною з частин спектру якого і є ультрафіолет, сягає своїм корінням у далеке минуле [2, 7].

Історичні дані. Перші згадки про використання УФО з метою лікування дерматологічних захворювань датуються 1400 р. до н. е.

У стародавній Індії та Єгипті пацієнти з вітиліго використовували екстракти деяких рослин (активними інгредієнтами яких були псоралени) для нанесення на уражені ділянки шкірного покриву з подальшим опроміненням сонячним світлом. У 1672 р. Ньютон відкрив спектр видимого світла, а вже на початку 18-го сторіччя був відкритий спектр ультрафіолетового випромінювання. Початком сучасної епохи фототерапії прийнято вважати 1895 р., коли Нільс Фінсен вперше використав штучне джерело ультрафіолетового опромінення (дугову вугільну лампу) для лікування хворих на туберкульозний вовчак. У 1903 р. за свої дослідження він отримав Нобелівську премію і дотепер залишається єдиним дерматологом, який був удостоєний цієї високої нагороди. У 1923 р. Гекерман запропонував свою методику, яка полягала в одночасному використанні дьогтю і штучного джерела УФВ. У 1974 р. Периш довів ефективність застосування УФА-ламп високої інтенсивності в комбінації з прийомом проралену всередину, що, в свою чергу, привело до появи методу, відомого як ПУФА-терапія. Перша УФА-кабіна для терапії псоріазу з'явилась у 1978 р. і містила лампи УФВ широкого спектру. У 1981 р. Периш з групою дослідників виділили ефектив-

ний спектр з піком у 313 нм, який був найбільш ефективний при лікуванні псоріазу. Наприкінці 80-х років компанією «Philips» були розроблені УФ-лампи TL-01 з максимальним піком емісії на довжині хвилі 311 нм. Терапія даним видом випромінювання отримала назву «вузькоспектральна середньохвильова УФВ-терапія 311 нм.» (Narrowband UVB 311 nm). Одними з перших

Ван Вілден і Грин довели клінічну ефективність вузькоспектрального УФВ при різноманітних захворюваннях шкіри [3, 8, 9].

Методи фототерапії. На даний момент у медицині і власне в дерматології застосовуються декілька різноманітних методів фототерапії (табл. 1); кожен з них має свої переваги і недоліки, покази і протипокази.

Таблиця 1 - Сучасні методи фототерапії

Метод	Довжина хвилі (нм)	Опис методу
Фотохіміотерапія (PUVA)	320-400	Застосування фотосенсибілізаторів всередину чи топічно з подальшим опроміненням УФА спектром.
Широкопосмуговий УФВ (Broadband UVB)	280-320	Опромінення уражених ділянок шкіри УФВ спектром. Може застосовуватись у комбінації з топічним нанесенням медикаментозних речовин (методика Гекермана – дьоготь, інгібітори кальцеврину при лікуванні вітиліго).
Вузькоспектральний УФВ (Narrowband UVB)	310-315 (пік - 311 нм)	Опромінення уражених ділянок шкіри вузько спектральним УФВ. Найбільша ефективність спектру при терапії псоріазу і вітиліго.
УФ-А1 (UVA1)	340-400	Застосування УФА спектру в високих дозах для лікування склеродермії та при деяких інших дерматологічних станах.
Ексімерний лазер	308	Джерело монохроматичного світла довжиною 308 нм. Використовується для фокальної терапії (мікрофототерапії) псоріазу і вітиліго.
Фотодинамічна терапія	630	Фототерапія видимим червоним світлом базальноклітинної карциноми, актинічного кератозу і деяких інших станів з застосуванням фотосенсибілізаторів 5-амінолівулінової (5-ALA) чи метиламінолівулінової кислоти (MAL).

Фототерапія використовується для терапії великої кількості фотозалежних дерматозів (табл. 2), однак найбільший ефект спостерігається при лікуванні псоріазу.

Найбільш ефективними і доступними методами фототерапії на території України є:

- вузькоспектральна УФВ-терапія (311 нм);
- фотохіміотерапія (ПУФА).

Фотохіміотерапія (ПУФА) – використання псоралену сумісно з опроміненням УФА (320-400 нм). Псоралени представляють собою трициклічні

Таблиця 2 - Фоточутливі дерматози

№№	Фоточутливі дерматози
1	Псоріаз
2	Вітиліго
3	Атопічний дерматит
4	Червоний плоский лишай
5	Грибовидний мікоз (Т-клітинна лімфома)
6	Кільцевидна гранульома
7	Себорейний дерматит
8	Пруриго
9	Лімфоматоїдний папульоз
10	Пігментна кропив'янка
11	Реакція «трансплантат проти господаря»
12	Червоний волосяний лишай (хвороба Девержи)
13	Долонно-підшовний пустульоз
14	Деякі інші захворювання шкіри

фотокумарини, які знаходяться в рослинах і фруктах і можуть також бути синтезовані штучно. Для системного і топічного (ванна, крем) застосування на даний момент використовують 8-МОП (8-метоксипсорален). Синтетичний псорален – 4, 5', 8-триметилпсорален (ТМП, тріоксален) є менш токсичним, ніж 8-МОП при системному застосуванні, однак є більш токсичним при топічному використанні.

5-метоксипсорален (5-МОП, бергаптен) також є ефективним при системному застосуванні: він рідше викликає еритему, і при його використанні не відмічаються явища непереносності [6]. Через одну годину після прийому 8-МОП фоточутливість різко підвищується, досягаючи свого максимуму через 2 години, і зникає через 8 годин після прийому препарату [7]. Доза залежить від маси тіла пацієнта:

- при масі тіла пацієнта менше 50 кг доза 8-МОП становить 20 мг,
- при масі тіла 51-65 кг – доза 30 мг,
- при масі тіла 66-80 кг - доза 40 мг,
- при масі тіла більше 80 кг - доза 50 мг.

Терапію проводять 2-3 рази на тиждень. Початкова доза УФА залежить від типу шкіри, для

визначення якого проводять попереднє тестування. Для досягнення максимального ефекту, а також для уникнення розвитку можливих побічних ефектів, дозу опромінення збільшують поступово. Після прийому проралену пацієнти мають користуватись сонцезахисними окулярами не менш 6 годин, тому що очі стають більш чутливими до природного ультрафіолетового опромінення [6].

Переваги. Висока ефективність (до 90 %) і максимальна швидкість настання клінічного одужання.

Недоліки. Одною з основних проблем ПУФА-терапії є те, що псоралени можуть викликати нудоту відразу після їх прийому. Цей побічний ефект можливо дещо зменшити, приймаючи псоралени разом з їжею. При появі еритеми чи опіку необхідно зменшити дозу опромінення. Свербіж, як побічний ефект, зустрічається рідко, іноді можуть з'являтися больові відчуття. Біль і свербіж можуть бути короточасними чи персистуючими, тобто утримуватись протягом багатьох тижнів, навіть після закінчення курсу лікування. Причина цих симптомів є невідомою, але існує припущення, що ці явища можуть бути індуковані запаленням чи пошкодженням нервових закінчень шкірного покриву. Побічним ефектом УФА, але таким, що зазвичай не викликає нарікань з боку пацієнтів, є засмага.

Віддаленим побічним ефектом ПУФА-терапії є передчасне старіння шкіри. Якщо ПУФА застосовується в якості підтримуючої терапії, чи при повторних курсах лікування, то можуть виникати зміни, пов'язані зі старінням шкіри внаслідок опромінення. Ці зміни залежать від інтенсивності опромінення і типу шкіри. Найбільш поширеним є лентиго; також може виникати потоншення і сухість шкіри, а ушкодження еластичної тканини шкіри може призвести до утворення зморшок.

Тривала ПУФА-терапія може призводити до ризику виникнення випадків карциноми сквамозних клітин. Встановлено наявність тісного взаємозв'язку між дозою опромінення і ризиком розвитку цих захворювань, який **продовжує існувати** і після припинення лікування. Високим є ризик ураження шкіри тих частин тіла, що не зазнають впливу сонячного світла, наприклад, чоловічі статеві органи.

На відміну від карциноми сквамозних клітин, відзначають помірне зростання випадків

карциноми базальних клітин, локалізованих на тулубі. Ризик розвитку меланоми є незначним. Лише одна публікація містить припущення про можливість такого ризику.

З метою **зменшення ризику розвитку злоякісних** захворювань як при фототерапії, так і при ПУФА-терапії, рекомендовано дотримуватись наступних правил:

- не допускати опромінення чоловічих статевих органів, шкіри обличчя, за відсутності значного ураження псоріазом;

- світлопротекція шкіри на губах;

- використання захисних окулярів.

Вагітним жінкам і тим, хто планує вагітність, ПУФА-терапія протипоказана. ПУФА-терапія є неефективною при псоріазі волосистої частини голови і інтертригінозному псоріазі, оскільки УФА-опромінення не проникає у ці ділянки.

Ефективність. Фотохіміотерапія є високоєфективним методом, і приблизно 90-95 % пацієнтів, які добре переносять цю методику лікування, отримують позитивні результати. Побічні ефекти, а саме нудота, свербіж, больові відчуття являються основними факторами, які обмежують використання ПУФА-терапії.

Показання. ПУФА-терапія показана при розповсюджених формах бляшкоподібного і краплеподібного псоріазу. Цей метод лікування також є ефективним при локалізованому пустульозному псоріазі долонь і підшов.

Протипоказання. Протипоказаннями є такі клінічні форми псоріазу [10-12]:

- псоріатична еритродермія;

- генералізований пустульозний псоріаз.

Вузькоспектральна УФВ-терапія 311 нм. Незважаючи на відносно великий досвід застосування вузькохвильової УФВ-терапії, механізм її дії до кінця не вивчений. Дослідження останніх років показали, що основний механізм розрішення псоріатичних бляшок під дією даного методу фототерапії полягає в індукції їм клітинного апоптозу [8].

Переваги. Основною перевагою вузькоспектральної УФВ-терапії є відсутність потреби використання будь-яких мазей, кремів, а також інших медикаментозних засобів топічного або системного характеру. Пацієнти почуваються комфортніше, оскільки не зобов'язані щоденно наносити на шкіру жирні, густі форми. Відсутні побічні явища, що характерні при використанні ПУФА-терапії.

Недоліки. Відносним недоліком даного мето-

ду фототерапії є потреба регулярно (2-4 рази на тиждень) відвідувати медичну клініку для проходження процедури. Тому, якщо місце проживання пацієнта є віддаленим від клініки, то це забирає багато часу і може стати проблематичним. На даний момент пацієнти в Україні мають можливість придбати апарати для проведення вузькосмугової УФВ-терапії в домашніх умовах, але їх доступність обмежується високою вартістю. Єдиний потенційний побічний ефект – опік шкіри може виникати після початку лікування, якщо доза опромінення була надто високою для даного пацієнта.

В літературі наводяться дані про перспективу віддаленого канцерогенного ефекту, а власне карциному базальних і сквамозних клітин, яка може розвиватись при тривалому застосуванні ультрафіолетового опромінення. Також існує ризик виникнення опікової реакції, яка може індукувати меланому, тому слід максимально убезпечити пацієнта від можливості отримати опік, а також проінформувати його о частоті і тривалості проведення курсів фототерапії.

Ефективність. У порівнянні з ПУФА-терапією, вузькоспектральна УФВ-терапія є більш довготривалою (клінічний ефект наступає приблизно через 6-8 тижнів, у залежності від площі ураження). По ефективності незначно поступається фотохіміотерапії (PUVA – 90-95 %, NBUVB – 80-85 %). Однак по переносності і безпечності вузькоспектральна УФВ-терапія переважає фотохіміотерапію.

Показання. Застосовується при розповсюджених формах бляшкоподібного і краплеподібного псоріазу. Останнім часом розроблені спеціальні фототерапевтичні прилади (УФВ – широкого і вузького спектру), для використання на волосистій частині голови, при долонно-підшовній формі та інтритригінозному псоріазі.

Протипоказання. УФВ-терапія вузького спектру протипоказана при [4-6]:

- псоріатичній еритродермії;

Аналіз результатів проведеного дослідження свідчить про високу ефективність застосування вузькоспектрального УФВ (311 нм) при лікуванні хворих на псоріаз. По ефективності даний метод фототерапії фактично прирівнюється до ПУФА-терапії, але, на відміну від фотохіміотерапії, не потребує використання фотосенсибілізаторів і не викликає властивих їм побічних

- генералізованій формі пустульозного псоріазу.

Матеріали та методи дослідження. З метою вивчення ефективності застосування вузькоспектральної УФВ-терапії, нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження і лікування 44 пацієнтів (26 жінок і 18 чоловіків віком від 14 до 58 років) з розповсюдженим вульгарним псоріазом. Прогресуюча стадія захворювання була в 28 хворих, стаціонарна – у 16. Тривалість захворювання варіювала від 4 місяців до 27 років.

Фототерапія проводилась на установці Daavlin 3 Series PC 311-24 з використанням ламп TL-01, генеруючих випромінювання в діапазоні хвиль 310-315 нм з максимальною піковою емісією на довжині хвилі 311 нм. Пацієнти проходили процедури три рази на тиждень (понеділок, середа, п'ятниця). Початкова доза складала 0,1-0,25 Дж/см² у залежності від типу шкіри, якій визначався методом тестування. Кожну наступну процедуру дозу підвищували на 0,05-0,1 Дж/см². При появі еритеми доза залишалась попередньою.

Оцінку ефективності лікування проводили за допомогою індексу тяжкості псоріатичного процесу у відповідності з площею ураження (PASI), а також опитувальника Дерматологічного індексу якості життя (DLQI) до і після проведеної терапії. Загальна кількість лікувальних процедур коливалась від 17 до 36, у залежності від клінічної форми, стадії захворювання і розповсюдженості псоріатичного процесу.

Позитивний ефект внаслідок проведеної фототерапії спостерігався в усіх хворих; було досягнуто:

- клінічне одужання - у 34 хворих;
- значне покращення - у 7;
- покращення - у трьох хворих.

Серед побічних ефектів, у трьох хворих відмічалась легка еритема, яка не потребувала відміни процедури.

Висновки

явищ. Перевагою даного методу є можливість його застосування у хворих на псоріаз, які мають супутню соматичну патологію і протипоказання до ПУФА-терапії, а також у пацієнтів, яким не виповнилось 16 років.

Висока ефективність, добра переносність і відсутність виражених побічних явищ дозволяє рекомендувати вузькосмугову середньохвильову

УФВ-терапію в якості одного з найефективніших, безпечних і доступних на території України методів терапії вульгарного псоріазу (як з обмеженою,

так і з розповсюдженою формою), у тому числі, з ураженням волосистої частини голови, долонь і підшов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции // Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - № 2. - С. 14-16.
2. Бутарева М.М. Опыт применения узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм в лечении больных распространенным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - № 4. - С. 40-42.
3. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В., Черемухина И.Г. и др. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм // Вестник дерматологии и венерологии. - 2004. - № 4. - С. 29-32.
4. Fry L. An Atlas of Psoriasis. - L., NY : Taylor and Francis, 2004. - 99 p.
5. Green C, Ferguson J, Lakshmipathi T, Johnson B.E. 311 nm UVB phototherapy – an effective treatment for psoriasis // Br. J. Dermatol. - 1988 – Vol. 119, No 6. - P. 691-696.
6. Gupta G., Long J., Tillman D.M. The efficacy of narrowband UVB phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures // Br. J. Dermatol. - 1999. - Vol. 140. - P. 887-890.
7. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis // Clin. Exp. Dermatol. - 2001. - No 6. - P. 343-350.
8. Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L, Pathak M.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light. // N. Engl. J. Med. - 1974. – Vol. 291 (23), No 5. – P. 1207-1211.
9. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? // J. Am. Acad. Dermatol. - 2002. – Vol. 46, No 6. - P. 926-930.
10. Schun M.P., Henning W., Boehncke M.D. Medical progress. Psoriasis. // N. Engl. J. Med. - 2005. – Vol. 352. - P. 1899-1912.
11. Storbeck K., Holze E., Schurer N. et al. Narrow-band UVB with and without dithranol in phototherapy of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. - 1999. – Vol. 28, No 2. - P. 277-231.
12. Walters I.B., Burack L.H., Coven T.R. et al. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. // J. Am. Acad. Dermatol. - 1999. – Vol. 40, No 6. - P. 893-900.