

## ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Бобиржон Абдунабиевич Абдурахимов**

Школа общественного здравоохранения, Ташкентская медицинская академия,  
г. Ташкент, Узбекистан

[bobirjonabdurahimov@mail.ru](mailto:bobirjonabdurahimov@mail.ru)

**Гайратиило Шухратилло угли Тохтаев**

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Ташкентская медицинская  
академия, г. Ташкент, Узбекистан

[gayrat.uz@list.ru](mailto:gayrat.uz@list.ru)

**Холикжон Хурshedович Сафаров**

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Ташкентская медицинская  
академия, г. Ташкент, Узбекистан

E-mail: [daler.1989@hotmail.com](mailto:daler.1989@hotmail.com)

**Жахонгир Муйдинович Улмасов**

ООО “MED LIFE PLUS”, г. Ташкент, Узбекистан

[jrulmasov@gmail.com](mailto:jrulmasov@gmail.com)

### АННОТАЦИЯ

Лечебные свойства солнечного света известны со времен Гиппократов. Наиболее активной частью солнечных лучей является ультрафиолетовое излучение, спектр которого подразделяют на три диапазона: коротковолновой (диапазон УФС волн 100-280нм), средневолновой (диапазон УФВ волн 280-320нм) и длинноволновой (диапазон УФА волн 320-400нм). При лечении больных псориазом наиболее зарекомендовали себя методы средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-терапии: селективная фототерапия, узкополосная фототерапия 311нм, терапия ультрафиолетовым эксимерным светом) и методы ПУВА-терапии (ПУВА-терапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов, ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов, ПУВА-ванны и др.). Методы ПУВА-терапии основаны на комбинированном применении псораленовых фотосенсибилизаторов (фурокумаринов) и длинноволнового ультрафиолетового излучения (длины волн 320-400нм). Опыт

применения ПУВА-терапия при данной нозологии достаточно много, поэтому полученные результаты демонстрируют его высокую эффективность и безопасность. По данным авторов, лечебный эффект был достигнут у 80–90% пациенток (доля пациенток с полным и частичным эффектом составляла 70–95%). Полученные результаты демонстрируют применение ПУВА-терапии при лечении различных кожных заболеваний является весьма перспективным, так как отличается удобством использования, минимумом лекарственных средств и высокой эффективностью.

**Ключевые слова:** ПУВА-терапия, фотосенсибилизатор, псорален, УФВ-311, 8-метоксипсорален, УФ-лучи.

### ABSTRACT

The healing properties of sunlight have been known since Hippocrates. The most active part of the sun's rays is ultraviolet radiation, the spectrum of which is divided into three ranges: short-wave (range of UVB waves 100-280nm), medium wave (range of UVB waves 280-320nm) and long-wave (range of UVA waves 320-400nm). In the treatment of psoriasis patients, the methods of medium-wave ultraviolet therapy (UVB therapy: selective phototherapy, narrow-band phototherapy with 311 nm, ultraviolet excimer light therapy) and methods of PUVA therapy (PUVA therapy with internal use of photosensitizers, PUVA therapy with external use of photosensitivity PUVA baths, etc.). The methods of PUVA therapy are based on the combined use of psoralen photosensitizers (furocoumarins) and long-wave ultraviolet radiation (wavelengths 320-400 nm). The experience of using PUVA therapy with this nosology is quite a lot, so the results obtained demonstrate its high efficiency and safety. According to the authors, a therapeutic effect was achieved in 80–90% of patients (the proportion of patients with full and partial effect was 70–95%). The results obtained demonstrate the use of PUVA therapy in the treatment of various skin diseases is very promising, as it is characterized by ease of use, a minimum of drugs and high efficiency.

**Keywords:** PUVA therapy, photosensitizer, psoralen, UVB-311, 8-methoxypsoralen, UV rays.

### ВВЕДЕНИЕ

Было показано, что типичный солнечный день лучи А составляют около 96,5% ультрафиолетовой радиации, достигающей поверхности земли, в то время как лучи В только 3,5%. Несмотря на это, исторически сложилось, что

фотопротекия должны быть направлена в основном на лучи В. Считается, что именно они максимально повреждают кожу, однако их действие значительно ослабляется при облачности, когда солнце находится близко у горизонта, на высоких широтах и в зимнее время[1]. УФВ вызывают солнечный ожог и отчасти солнечный загар. Провоспалительное действие лучей В связывают с активацией цитокинов и проопиомеланокортиновых нейропептидов, в частности меланоцит-стимулирующего гормона.

## АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТОДОЛОГИЯ

Согласно данным литературы существует однозначная обратная зависимость величины коэффициента отражения кожи в диапазоне длин волн 620-720нм от содержания в ней меланосом. Чем больше коэффициент отражения данного места кожи, тем меньше в нем количество меланосом. наполненных меланином. Поэтому различия в величинах коэффициентов отражения двух областей кожи в диапазоне длин волн 620-720нм являются следствием разного количества меланосом в этих областях эпидермиса[16].

Количество меланоцитов в исследуемых областях кожи, согласно данным литературы, различается. На 1мм<sup>2</sup> кожи плеча находится 1250±99 меланоцитов, а на коже ягодицы -1900± 178. Кажущееся несоответствие между количеством меланоцитов и величиной коэффициента отражения легко разрешается, если учесть, что в коже плеча идет меланогенез в результате периодического влияния солнца, а в области ягодицы этого процесса не наблюдается. Известно, что повторный загар увеличивает активность меланоцитов в 2-3 раза[10]. Таким образом, несмотря на то, что в коже плеча количество меланоцитов меньше, чем в коже ягодицы, количество меланосом. наполненных меланином, больше. Об этом свидетельствует более низкий коэффициент отражения кожи плеча.

При проведении фототерапии должен обязательно учитываться тип кожи[5], когда наиболее целесообразно проводить фотохимиотерапию пациентам с II-IV типом кожи.

С созданием искусственных источников света появилась возможность дозированного использования с лечебной целью ультрафиолетового излучения, что легко в основу создания различных методов фототерапии. В дерматологической практике используются, главным образом, диапазон УФВ и УФА. Каждый из них имеет некоторые особенности фотобиологического действия. УФВ-лучи проникают в кожу неглубоко и воздействуют главным образом на эпидермальные структуры: кератиноциты, клетки Лангерганса, меланоциты.

УФА-лучи достигают сосочкового слоя дермы и поверхностного сосудистого сплетения, оказывают действие на дендритные клетки, эндотелиоциты, дермальные фибробласты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты и др.)[21].

Методы средневолновой ультрафиолетовой терапии дают менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с ПУВА-терапией, но в то же время имеют меньшее количество противопоказаний, поскольку не требуют использования фотосенсибилизаторов [6,7,8].

Долгое время одним из основных методов фототерапии больных псориазом являлась широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (синоним селективная фототерапия, длина волн 280-320нм). Метод оказался достаточно эффективным и получил широкое применение в клинической практике[2].

В конце прошлого века Т.Fischer и J.A.Parrish показали, что при лечении больных псориазом узкополосное (311-313нм) средневолновое ультрафиолетовое излучение дает более значимый клинический эффект, чем широкополосное средневолновое излучение. С учетом этих данных были разработаны специальные лампы, излучающие в диапазоне волн 310-315нм с максимальной эмиссией на длине волны 311нм. Новый вид лечения получил название узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии[23].

В последние годы появилась новая аппаратура (с использованием как лазерных, так и ламповых источников), позволяющая проводить лечение монохроматическим средневолновым ультрафиолетовым излучением на длине волны 308нм. Благодаря наличию оптоволоконного световода она позволяет дозировать излучение отдельно на каждый очаг поражения и не затрагивать окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия УФ-света (канцерогенного и потенцирующего фотостарения) на участки тела, свободные от высыпаний [6,7,8].

Механизмы действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных псориазом до конца не выяснены[20,22]. Основными из них являются фотомодификация молекул ДНК и опосредованная через генерацию свободных радикалов стимуляция перекисного окисления липидов. Поглощение УФ-лучей нуклеотидами ведет к формированию фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) и способствует подавлению синтеза ДНК в клетках. Одним из главных хромофоров эпидермиса, абсорбирующих УФВ-лучи,

является уроганиновая кислота. При абсорбции ультрафиолетового излучения транс-уроганиновая кислота, присутствующая в роговом слое эпидермиса, изомеризуется в цис-уроганиновую кислоту, которая стимулирует образование супрессорных Т-лимфоцитов и продукцию клетками кожи медиаторов, дающих иммуносупрессивный эффект.

УФВ-спектр помимо действия на ДНК может влиять на экстрануклеарные компоненты клетки, регулируя состояние мембранных рецепторов, молекулярных сигнальных путей, транскрипционной активности. При этом экспрессия генов может изменяться независимо от повреждений ДНК. УФВ-излучение способно модулировать экспрессию и функцию рецепторов факторов роста и цитокинов, в частности, стимулировать синтез кератиноцитами интерлейкина-10, способного подавлять продукцию провоспалительного цитокина - интерферона-гамма [19].

Первые исследования, выявившие эффективность метода ПУВА - терапии были проведены в 1974г[23]. В дальнейшем полученные данные были подтверждены многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах. В настоящее время ПУВА-терапия прочно вошла в практику дерматовенерологов и является одним из наиболее эффективных методов лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Достаточно сказать, что она приводит к клиническому разрешению или значительному улучшению у 70-95% больных.

В мировой практике при проведении ПУВА-терапии в качестве фотосенсибилизаторов наиболее часто применяются 8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален и 4,5,8-триметилпсорален, а также их производные [16]. Псораленовые фотосенсибилизаторы активируются только после УФА-облучения, метаболизируются в печени и выводятся с мочой в течение 12-24 часов. Одни из основных механизмов действия ПУВА - терапии заключается во взаимодействии активированного фотосенсибилизатора с ДНК клеток, в результате чего образуются монофункциональные, а затем бифункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, что приводит к формированию перекрестных сшивок между цепями ДНК, подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белков, и торможению, таким образом, клеточной пролиферации [24]. Возбужденные молекулы фотосенсибилизатора могут взаимодействовать также с молекулярным кислородом, в результате чего образуются активные формы кислорода, в частности, синглетный кислород, который повреждает мембраны клеток и активизирует циклооксигеназу и арахидоновую кислоту. Фотохимические

реакции приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов [9,11,14,].

Побочные эффекты фототерапии разделяются на ранние и отдаленные. Возрастал при дополнительном лечении большими дозами УФВ-излучения. Большинство исследований по канцерогенным эффектам ПУВА-терапии проведено с использованием в качестве фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена, тогда как канцерогенный потенциал 5-метоксипсоралена менее изучен. Тем не менее, в экспериментальных исследованиях на мышах 5-метоксипсорален показал схожие с 8-метоксипсораленом фотомутагенные и фотоканцерогенные.

К отдаленным последствиям хронической УФВ-терапии и ПУВА терапии относится также преждевременное старение кожи, которое характеризуется уменьшением эластичности кожи, появлением морщин, атрофии эпидермиса, ксероза кожи, гиперпигментации (лентиго) и кератоза [10].

Следует указать, что в современной дерматологической практике ультрафиолетовая терапия продолжает оставаться важной составной частью лечения больных псориазом. Основными преимуществами методов ультрафиолетовой терапии являются высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности и относительно небольшая стоимость лечения. В то же время, учитывая возможность развития в процессе лечения нежелательных эффектов, при проведении фототерапии необходимо соблюдать меры их профилактики, включая строгое выполнение больными всех предписаний врача и отказ от неконтролируемого облучения кожи УФ-светом [11,13].

Установлено, что одним из эффективных способов снижения канцерогенного риска ПУВА-терапии является комбинированное её применение с синтетическими ретиноидами (метод получил название РеПУВА-терапия), позволяющее быстрее добиваться ремиссии и снижать курсовое количество процедур и кумулятивную дозу облучения.

Особенно показана данная комбинация при лечении тяжелых форм псориаза: эритродермической, пустулезной, ладонно-подошвенной. Механизм синергического действия ПУВА-терапии и ретиноидов до конца не выяснен. Считается, что дополнительное назначение ретиноидов позволяет более эффективно воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также

воспалительные инфильтраты в коже. Кроме того, за счет ускоренной десквамации псоратических бляшек улучшаются оптические свойства кожи, что позволяет проводить лечение с использованием более низких доз УФ-излучения.

Добиться более быстрого регресса псориатических высыпаний можно также путем комбинации ПУВА-терапии с другими системными (гемодез, эссенциале, витамины, глюконат кальция и др.) и топическими (кальципотриол, салициловая мазь, препараты дегтя, антралина и др.) лечебными средствами.

Уменьшить общую дозу УФ-облучения позволяет назначение больным методов локальной фототерапии с воздействием только на пораженные участки кожи (лечение эксимерным светом, локальная ПУВА-терапия). В ряде исследований выявлено, что наружное применение фотосенсибилизаторов в виде ПУВА-ванн приводит к уменьшению дозы УФА-облучения.

Одной из довольно распространенных и трудно поддаваемых лечению форм является пальмоплантарный псориаз, который встречается примерно у 25% больных. Это заболевание часто является причиной серьезных психологических и физических проблем, поводом для значительного снижения качества жизни. Ладонно-подошвенная форма как правило резистентна к традиционным методам лечения. Также для нее характерны частые рецидивы, что обусловлено особенностью строения кожи ладоней и подошв, постоянным раздражением и травматизацией очагов. Выделяют три основные клинические формы ладонно-подошвенного псориаза: типичная папуло-бляшечная; так называемая роговая или псориатические мозоли; везикуло-пустулезная. На современном этапе одним из наиболее эффективных аппаратных методов лечения при этой форме заболевания является фототерапия UVB с использованием наружного фурукумаринового препарата (Люкодермин). В исследовании приняли участие 20 больных ладонно-подошвенным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет. Все пациенты использовали наружное средство Люкодермин (на ночь), а на следующий день указанные очаги поражения подвергались воздействию ПУВА-терапии. У большинства больных терапевтический эффект наступал уже после 3-5 процедур, причем клиническая ремиссия в этих случаях увеличивалась примерно в 1,5-2 раза.

Несмотря на значительные успехи в терапии псориаза, эта проблема остается актуальной в дерматологии. Одним из наиболее интенсивно изучаемых методов лечения в настоящее время является фотохимиотерапия (ПУВА-терапия). Ультрафиолетовое облучение в эритемных и субэритемных дозах, обладающее

слабым цитостатическим и антимитотическим эффектом, используется для лечения больных псориазом в стационарной и регрессирующей стадиях. Важным условием эффективности процедур является удаление паракератотических наслоений с помощью кератолитических средств. С помощью этого метода достигается положительный клинический эффект у 70-95% больных псориазом. Остается открытым вопрос, как длительно можно проводить ПУВА-терапию, включая поддерживающую терапию для профилактики рецидивов, чтобы избежать развития таких явлений, как катаракта, мутагенность, канцерогенез, преждевременное старение кожи.

Несмотря на очевидность провоцирующего действия УФ-облучения, этот механизм во многом остается неизученным. В первую очередь это относится к прямому или опосредованному действию квантов света на липидный слой биологических мембран, выполняющих в организме жизненно важные функции барьера для ионов и матрицы для ферментов и других функционирующих в мембране белков. Особый интерес представляет способность ультрафиолетового излучения генерировать свободные радикалы, а также действие этих реакционноспособных частиц на биомолекулярный слой липидов мембран [1].

Ультрафиолетовое облучение в эритемных и субэритемных дозах обладающее слабым цитостатическим и антимитотическим эффектом, используется для лечения больных псориазом в стационарной и регрессивной стадиях дерматоза. Важным условием эффективности процедур является удаление паракератотических наслоений с помощью кератолитических средств, так как они являются преградой для УФ-облучения. При лечении УФ лучами необходимо помнить, что передозировка УФ-облучения может вызвать тяжелое обострение заболевания.

Способность некоторых производных фурукумаринов под влиянием УФ лучей длинноволнового спектра вступать в фотохимическую реакцию с молекулами-мишенями, и прежде всего с пиримидиновыми основаниями ядерной ДНК, лежит в основе метода фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) Фотосенсибилизаторы при использовании данного метода могут назначаться как наружно в виде мазей, так и внутрь. Противопоказаниями к ПУВА-терапии являются все общие заболевания и бластоматозные процессы, острые и хронические болезни печени и почек, беременность и сахарный диабет, катаракта, повышенная чувствительность к солнечным лучам, указания на применение в прошлом препаратов мышьяка и рентгенотерапии.

В настоящее время предпринимаются попытки устранить или снизить возникающие в процессе лечения побочные воздействия УФО-облучения на здоровую кожу (эритема, гиперпигментация), на организм в целом. Одним из путей в этом направлении является разработка новых лекарственных препаратов и методов локальной фотохимиотерапии [14].

Фотосенсибилизаторы наносятся на отдельные псориазические бляшки за 1 час до воздействия длинноволновым УФ-излучением. При расчете дозы препарата исходили из разработанных ранее методики назначения 8-метоксипсораленов (пувален, ламадин, псорален, аммифурин и др.) - 0,6-0,8 мг на 1 кг массы больного, в среднем это соответствует 6-10мл раствора или 2-5г мази на все очаги за одну процедуру.

В целях предупреждения нежелательной фотореакции кожу вокруг бляшек защищают цинковой пастой, которую через 3-5 минут удаляют тампоном, смоченным подсолнечным маслом, и вытирают насухо.

До начала лечения всем больным определяется биодоза. У преобладающего числа больных биодоза была от 1 до 6 мин, что составляло 0,1-2 Дж/см<sup>2</sup>. Дозу облучения постепенно увеличивали на 0,5 биодозы через каждые 2-3 процедуры до 4-5 биодоз, доводя максимальное время облучения 1 участка до 15-20 мин (от 0,5-1 до 4-5 Дж/см<sup>2</sup>). Общее число процедур при ритме облучении 3-4 раза в неделю в зависимости от распространенности и локализации процесса на установках общего и локального воздействия: ПУВА-22, 22А, ПУВА-12, ПСОРИЛЮКС-3050, ПУВА-30,60.

Эффект от лечения с наружным применением фотосенсибилизирующих средств (уменьшение шелушения, инфильтрации, окраска приобретала буроватый оттенок) отмечали уже после 3-4 процедур. Постепенно эффект нарастал и после 10-12 процедур, как правило, наступало разрешение центральной части псориазических бляшек. В результате наружного применения фотосенсибилизирующих средств у 280 больных псориазом положительный клинический эффект был достигнут у 252 (90%) больных.

Другим побочным действием фотосенсибилизаторов при локальной фотохимиотерапии была гиперпигментация у 47 (15%) больных, которая нарастала, как правило, после эритемы и сохранялась в течение нескольких месяцев. Субъективные расстройства в виде зуда, жжения и болезненности кожи отмечены у 42 (11 %) больных псориазом.

## ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении отдаленных результатов состояние клинической ремиссии у отдельных больных сохранялось до 3 лет. Наступающие рецидивы нередко (чаще совпадали с сезонностью течения заболевания, психоэмоциональными переживаниями или инфекционными и острыми респираторными заболеваниями). Степень выраженности симптомов псориаза при рецидивах была значительно меньшей, чем при фотохимиотерапии.

Таким образом, исследования показали, что использование наружных фотосенсибилизаторов целесообразно в лечении больных с ограниченными формами псориаза, а также как дополнение к общей фотохимиотерапии с пероральным применением фотосенсибилизирующих средств.

Известно, что способ введения лекарства имеет важное значение в отношении их эффективности и переносимости. В последние годы клиницисты нередко отдают предпочтение ректальному методу, учитывая быстроту всасывания препаратов, простоту назначения, поступление в большой круг кровообращения, минуя печень, лучшую переносимость по сравнению с пероральным назначением лекарств и инъекциями.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости ректального (в свечах) и перорального путей введения пувалена у 117 больных псориазом (94 мужчин и 23 женщины). Прогрессирующая стадия была у 86 больных, стационарная - у 31. Чаще наблюдалась осенне-зимняя форма псориаза (у 99 больных).

Пувален в свечах (на основе масло-какао) вводили 51 больному из расчета 0,6мг на 1кг массы тела. Облучение с помощью установки ПУВА-30 проводили через 1,5-2ч после введения препарата, начиная с минимальных субэритемных доз, равных 0,5-1 Дж/м<sup>2</sup>, с частотой 4 облучения в неделю. Далее добавляли 1 Дж/м<sup>2</sup> на каждую 3-ю процедуру до максимальной одноразовой дозы УФА, равной 8-9 Дж/м<sup>2</sup>.

Остальные 66 больных псориазом пувален принимали внутрь из того же расчета с облучением через 2 часа. Курс лечения составлял от 14 до 35 процедур без назначения поддерживающей фотохимиотерапии.

Ближайшие результаты отличались высокой эффективностью у больных в обеих группах: клиническая ремиссия при ректальном введении пувалена достигнута у 78%, при пероральном приеме - в 80%. значительное улучшение соответственно в 14% и 16%, улучшение - в 6% и 2%, без эффекта - в 2% и 2% случаев. Отмечена значительно лучшая переносимость фотохимиотерапии при ректальном способе

введения пувалена. Так, при пероральном приеме пувалена побочные явления (тошнота, кожный зуд, реже - головокружение головная боль, снижение работоспособности у амбулаторных больных) отмечены у 47% больных. При ректальном введении наблюдался только зуд кожи у 12% пациентов, других побочных явлений не отмечалось. В связи с выраженными побочными явлениями пероральный прием пувалена и части больных был заменен ректальным введением с хорошей переносимостью последнего.

Отдаленные результаты прослежены у 65 больных и течение 2-3 лет, ремиссия продолжалась от 4 месяцев до 2 лет у больных и обеих группах. При высокой эффективности терапии у больных в обеих группах побочные явления были отмечены в 4 раза реже при ректальном введении фотосенсибилизатора по сравнению с пероральным его приемом. Замена таблеток при плохой их переносимости свечами позволяла продолжать ПУВА - терапию без осложнений.

По данным литературы, при пероральном приеме фотосенсибилизатора наблюдаются побочные явления у 10-20% больных, иногда и чаще в 25-33% случаев. Вероятно, худшей переносимости ПУВА-терапии при пероральном приеме фотосенсибилизатора способствует нередкое поражение при псориазе желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. У больных псориазом часто наблюдаются понижение кислотности желудочного сока вплоть до ахлоргидрии, нарушения секреторной, эвакуаторной функции желудка, гастриты. Установлены нередкие функциональные изменения печени (углеводной, белковообразовательной, антитоксической, реже пигментной функции), при этом отмечается зависимость дисфункции печени от давности и тяжести псориатического процесса.

Известно, что метаболизм фурукумариновых препаратов происходит в печени. Наряду с данными, свидетельствующими об отсутствии отклонений со стороны печени при проведении ПУВА-терапии псориаза, не исключается некоторая гепатотоксичность псораленов в терапевтических дозах (при пероральном приеме). Следует указать, что описаны единичные случаи развития гепатита при пероральном приеме 8-метоксипсоралена (8-МОП)[23].

Таким образом, приведенные данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о целесообразности при проведении фотохимиотерапии псориаза более широкого использования ректального способа введения фотосенсибилизатора, особенно больным с субклинической патологией печени и желудочно-кишечного

тракта. Это позволит значительно снизить частоту побочных явлений ПУВА-терапии.

Необходимы дальнейшие изыскания в отношении ректальной модификации ПУВА-терапии, в частности, в отношении основы суппозиториев, как фактора, весьма важного для стабильности свечи. Для полноты объективной оценки терапевтической значимости ректального способа введения целесообразно располагать данными о степени биологической доступности, т.е. об отношении количества препарата, абсорбированного после ректального введения, к его количеству при пероральном приеме. Знание биологической доступности позволяет индивидуализировать ПУВА-терапию, что положительно сказывается на ее эффективности [11].

Как было ранее указано, использование фурукумариновых препаратов при проведении ПУВА-терапии способно приводить к определенным функциональным нарушениям печени, что, естественно, должно учитываться при разработке метода комплексной фотохимиотерапии, независимо от нозологии дерматоза (псориаз, витилиго, алопеция и др.). В этой связи имеются ряд исследований, указывающих на целесообразность использования гепатопротекторов в комплексной ПУВА-терапии (дипромоний, эссенциале и др.). Данное направление считается весьма перспективным, так как даже в аридных условиях позволяет использовать метод фотохимиотерапии при лечении социально-значимых дерматозов [11].

Дело в том, что печень является полифункциональным органом с высоким уровнем метаболических процессов, играющих важнейшую роль в жизнедеятельности организма. Пожалуй, нет путей обмена, которые прямо или косвенно не контролировались бы печенью. Гуморальная регуляция систем и органов организма осуществляется с помощью биологически активных веществ, катаболизм которых происходит в основном в печени. При патологии печени интенсивность распада этих соединений может снижаться и накопление в крови гуморальных регуляторов приводит к дисбалансу обмена веществ. Печень занимает третье место по интенсивности кровоснабжения после щитовидной железы и почек. Через орган проходит  $1/3 - 1/4$  часть объема циркулирующей крови. Учитывая тот факт, что гепатоциты управляются только гуморально, снижение кровотока через печень может приводить к угнетению функционирования органа.

При лечении любого дерматоза, в частности, и псориаза, выбор тактики терапии зависит от стадии кожно-патологического процесса и особенностей его течения у

каждого пациента. При выборе терапии обязательно учитываются распространенность, клиническая форма, поражение внутренних органов и наличие сопутствующей патологии, данные лабораторных исследований. Лечение состоит из базисной и симптоматической терапии.

Базисная терапия в прогрессирующей стадии включает дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы, иммуносупрессивную и ПУВА-терапию. Симптоматическая терапия зависит от клинических проявлений псориаза и включает препараты общего и местного действия. В стационарной стадии в базисную терапию входят иммуносупрессоры. Гепатопротекторы, ПУВА-терапия. В стадии регресса применяют гепатопротекторы и физиотерапию. Как видно из приведенных схем, гепатопротекторы показаны во всех стадиях заболевания [13].

Анализ метаболических нарушений у больных псориазом по контрольному профилю биохимических тестов крови позволил выявить, что при экссудативном псориазе, псориазической эритродермии и артропатическом псориазе не менее чем в 80% случаев выявляется воспалительный биохимический сывороточный синдром; напротив, синдром гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности по результатам клинко-биохимических тестов сыворотки крови могут быть обнаружены более чем в 10% случаев только при псориазической эритродермии, а холецистобилиарный - только при артропатическом псориазе. Кроме того, подобные биохимические изменения часто выявляются у лиц, злоупотребляющих алкоголем, что способствует переходу неосложненных форм заболевания в более тяжелые и распространенные. У больных псориазом злоупотребление алкоголем, прежде всего, отражается на общем состоянии здоровья и на характере лечения. Лечение становится малоэффективным и требующим больших усилий. Алкогольный фактор делает рецидивы заболевания более частыми, продолжительными и тяжелыми. Кроме того, ряд авторов отмечают гиперхолестеринемию более чем у 50% пациентов страдающих псориазом. В очагах поражения имеются повышение уровня общего и свободного холестерина, снижение его эстерификации, накопление липопротеидов низкой плотности в клетках эпидермиса, за исключением роговых клеток, а также в дерме, вокруг кровеносных сосудов. Значительное накопление липидов происходит не только в очаге поражения, но и в неизменной на вид коже. Даже в тех случаях, когда уровень холестерина в сыворотке крови оставался в пределах нормы, индекс фосфолипиды/холестерин указывал на наличие

относительной гиперхолестеринемии. Нарушения липидного обмена могут быть одним из факторов, негативно влияющих на состояние микроциркуляции, патогенетическую роль изменений которой отмечали многие исследователи. Следует также отметить, что даже при нормальном содержании общего холестерина у больных псориазом повышен коэффициент атерогенности [11].

В ходе комплексного изучения липидов эпидермиса, плазмы крови и мембран эритроцитов у больных псориазом выявилось значительное преобладание свободного холестерина: коэффициент этерификации (отношение этирифицированного холестерина к общему холестерину) оказался достоверно ниже в разных группах больных, чем у здоровых, что особенно выражено при тяжелых проявлениях заболевания, а также у лиц, страдающих псориазом на протяжении длительного периода (более 10 лет) и имеющих поражения печени.

При изучении активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у больных псориазом наряду с сообщениями об увеличении активности трансфераз в пораженной коже и крови обнаружены и противоположные данные. Большинство исследователей отмечают, что у больных псориазом в прогрессирующей стадии повышена активность АСТ и АЛТ в пораженной, клинически неизменной коже и чешуйках. В пораженной коже больных псориазом на всех этапах развития заболевания выявлена высокая активность АЛТ и АСТ, в то время как в паракератотических чешуйках определялся низкий уровень этих ферментов. В сыворотке крови активность АСТ была снижена, а АЛТ повышена. Отмеченная высокая активность АСТ и АЛТ в ткани папулы в остром периоде псориаза может быть одной из причин высокого содержания аминокислот в коже. Уменьшение же активности трансаминаз в псориазических чешуйках затрудняет взаимное превращение и взаимозаменяемость аминокислот.

Необходимо указать, что согласно данным ВОЗ, хронические заболевания печени и их последствия являются одной из десяти самых частых причин смерти. В этой связи необходимо проводить раннюю диагностику заболеваний печени, для чего возможно использовать методы клинического обследования, серологические и ультразвуковые исследования.

Печень должна рассматриваться как центральный метаболический орган, позволяющий поглощать питательные вещества из портальной вены, аккумулирующий различные вещества и субстанции синтезирующий стероиды и холестерол, детоксицирующий эндо - и экзотоксины, выполняющий функцию экзокринной железы и осуществляющий иммунологические функции.

Под нашим наблюдением находилось 42 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, среди них 30 женщин и 12 мужчин. У 9 больных имелся экссудативный псориаз, у 7 артропатический, у 3 отмечалось течение дерматоза по типу вторичной эритродермии. У 15,3% пациентов в крови была повышена активность ферментов: АЛТ и АСТ.

Больные получали стандартную терапию в виде ПУВА-терапии (Люкодермин) 4 сеанса в неделю (на курс лечения 16-20 сеансов). Эффективность лечения оценивали по следующим показателям: инфильтрация, эритема, отечность, шелушение, зуд. У всех больных на фоне лечения заметно уменьшался зуд кожи, шелушение практически отсутствовало. В ходе лечения у 27 больных отмечалось значительное снижение инфильтрации, отечности кожи в очагах поражения уже на 10-й день терапии, а к окончанию курса инфильтрации сохранялась лишь на периферии бляшек.

По окончании терапии всем больным проводили контрольное биохимическое исследование крови. По данным этих исследований, у всех больных (15,3%) сохранялись прежние показатели функциональной активности печеночной ткани, каких-либо ухудшений по показателям не наблюдалось. Следует также отметить заметное снижение повышенных уровней мочевой кислоты, общего билирубина и щелочной фосфатазы у некоторых больных. У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций.

Следует указать, что Люкодермин (метоксален) выделен из семян растения *Ammi majus* и относится к псораленам. Метоксален способен образовывать ковалентные связи с ДНК, которые ведут к формированию моно- и бифункциональных соединений, повышающих содержание пигментов меланина в коже. Активирует перемещение меланоцитов из волосяного фолликула в эпидермис, повышает чувствительность ДНК кератиноцитов к действию УФО, а также тормозит гиперпролиферативные процессы при псориазе.

Способ применения и дозы:

Таблетки принимаются внутрь с пищей или молоком с низким содержанием жира за 2 часа до сеанса УФ-облучения.

The tablets are taken orally with food or low-fat milk 2 hours before a UV exposure session.

Масса тела (кг)	Доза Люкодермина (мг)
Менее 30кг	10мг
30 - 45кг	20мг
46 - 65кг	30мг
66 - 80кг	40мг
81 -90кг	50мг
41 - 115кг	60мг

Необходимо указать, что при проведении ПУВА-терапии не следует принимать солнечные ванны за 24 часа до приема метоксалена и последующей фототерапии. После приема рекомендуется носить солнцезащитные очки в течение 24ч (для предупреждения развития катаракты) и избегать воздействия солнечных лучей в течение 8ч.

Учитывая особенности современного течения псориаза, можно констатировать, что применение новых патогенетически обоснованных препаратов в комплексной терапии псориаза позволяет получать высокую терапевтическую эффективность и избегать негативных явлений при использовании фотохимиотерапии [11,13].

С целью профилактики развития нежелательных явлений перед назначением фототерапии у каждого пациента следует обязательно оценивать соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциальный риск развития осложнений. Пациент должен быть информирован о методике планируемую лечения, а также о возможных побочных реакциях. Не рекомендуется назначать больным более 1-2 курсов фототерапии в год. Во время процедур и пребывания на солнце больным следует защищать лицо, ушные раковины, грудные соски и кисти фотозащитными средствами.

Учитывая возможный риск развития новообразования кожи, обязательным условием лечения является экранирование половых органов у мужчин. При проведении фототерапии необходимо контролировать кумулятивную дозу облучения (кумулятивная доза УФ-облучения не должна превышать 6-9 процедур ПУВА-терапии).

Первые фотопротективные продукты были созданы для того, чтобы предотвращать солнечный ожог. В дерматологии в состав традиционных солнцезащитных прописей входил 2% салол, а также оксид цинка [3,4]. Такие средства назначали в формах крема или пудры больным с красной волчанкой, фотореакциями,

поздней кожной порфирией и другими фоточувствительными дерматозами.

Важную роль в профилактике развития отдаленных побочных эффектов играет просвещение больных, при котором пациентам необходима давать рекомендации по ограничению пребывания на солнце, предотвращение солнечных ожогов путем использования фотозащитных кремов, отказу использования соляриев и ультрафиолетовых установок в домашних условиях.

Следует указать, что методику фотохимиотерапии врач-дерматологии широко используют и при лечении такого заболевания как витилиго, причем для достижения терапевтического эффекта пациенты вынуждены принимать несколько курсов (5-8 курсов) ПУВА-терапии, что само собой объясняет определенную нагрузку, как на кожные покровы, так и на печень[12]. Метаболизм лекарственных препаратов напрямую зависит от функционального состояния печени, так как печень является центральным метаболическим органом. Условно лекарственный метаболизм можно подразделить на III фазы:

1. Метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и цитохрома Р-450.
2. Биотрансформация, которой подвергаются лекарственные препараты и их метаболиты.
3. Активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью.

В здоровой печени детоксикация аммиака или азота происходит с участием ряда аминокислот, в частности орнитина и аспартата, с образованием из нейротоксического аммиака в нетоксический агент - мочевины. Это обстоятельство объясняет необходимость использования гепатопротекторов, которые осуществляют поставку в организм больных аминокислот орнитина и аспартата, тем самым способствуя детоксикации лекарственных метаболитов и улучшению функциональных показателей печени.

При лечении многих дерматозов, особенно при проведении ПУВА – терапии, предусматривающая использование фурокумариновых препаратов, является целесообразным использование детоксицирующего и улучшающего фармако-метаболизующую функцию печени.

Таким образом, при использовании УФ-облучения при лечении различных дерматозов, независимо от того какой спектр УФ-лучей (УФА и/или УФВ), для повышения терапевтической эффективности и уменьшения фототоксических реакций рекомендуется использовать гепатотропные средства[15-18].

При лечении среднетяжелых форм псориаза используется курсовое лечение, которое осуществляется в течение ограниченного времени, когда применяются методы фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311), получившие широкое применение в практическом здравоохранении. По данным литературы, эффективность метода УФВ-311 составляет в среднем ПУВА-терапии - 80-90%. Сроки ремиссии после курса фототерапии могут составлять от 3 мес. до 1 года, курсовое лечение применяется многократно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время значительное количество больных со среднетяжелыми формами псориаза получают многокурсовое лечение методом фотохимиотерапии. Использование данного метода не приводит к снижению эффективности при многокурсовом использовании. Кроме того, в большом количестве случаев при последующих обострениях заболевания отмечается изменение клинических проявлениях псориаза с уменьшением площади и степени выраженности основных симптомов дерматоза. Для усиления эффекта фототерапии предлагается чередование (ротация) методов, в частности, ПУВА-терапии и УФВ-311. В этой связи нами было проведено исследование, по чередованию фотохимиотерапии и УФВ-311 у больных со среднетяжелым псориазом. Под наблюдением находилось 18 больных с установленным индексом PASI  $13,5 \pm 0,65$  баллов. Все больные имели вульгарную форму псориаза с умеренной выраженностью инфильтрации псориатических высыпаний без поражения ладоней, подошв и складок. Многокурсовая фототерапия подразумевала применение не менее трех курсов фототерапии. Данные о ранее проведенных курсах фототерапии, распространенности, тяжести кожного процесса и эффективности учитывались на основании анамнеза и анализа историй болезни.

Для оценки эффективности лечения при ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) и при многокурсовом применении УФВ-311 больные были разделены на три группы: I группа (n=6)- больные, получавшие текущее курсовое лечение методом УФВ-311 и имевшие в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии; II группа (n=6) - больные, получавшие многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии; III группа (n=6) - больные, получавшие многокурсовое лечение методом УФВ-311.

Наиболее частым побочным эффектом при проведении разных видов фототерапии было развитие фототоксических реакций. Клинически фототоксическая эритема

характеризовалась развитием локальной эритемы на фоточувствительных зонах: коже лица, шеи, грудной клетки, ягодиц, бедер, подколенных ямок. Эритема носила умеренный характер и разрешалась бесследно через 24-48ч. Частота фототоксических реакций при текущем курсе УФВ-311 у больных была значительно выше, чем при ПУВА-терапии, что составило 40% и 11,5%, соответственно [8].

Таким образом, применение фотохимиотерапии при лечении различных кожных заболеваний является весьма перспективным, так как отличается удобством использования, минимумом лекарственных средств и высокой эффективностью. Несмотря на аридность зоны, при правильном применении ПУВА-терапии все возможные осложнения сводятся до минимума, ввиду чего пациенты, страдающие такими заболеваниями как псориаз, витилиго и другими в течение года могут получать 4-8 курсов фотохимиотерапии. Метод ПУВА-терапии рассчитан именно для амбулаторного его применения, что создает дополнительные удобства для самих пациентов и значительный экономический эффект, по сравнению с другими традиционными методами лечения.

## REFERENCES

1. Акимов В.Г. Фотодерматозы. Патогенетическая роль свободнорадикального фотоокисления липидов мембран, лечение, профилактика: Автореф. дис. доктора мед. Наук.- Москва -1987. - 30с.
2. Андрашко Ю.В., Чечерская Т.И. Оптимальные комбинации аппаратных и медикаментозных методов лечения ладонно-подошвенных форм псориаза. Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии -2013 –№4.-С, 166-168.
3. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции. //Вестн. Дерматол. -2003. -№2. -С.14-17.
4. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Фотопротекция в современной дерматологии и косметологии: классические представления и новые сведения. //2013. -№3. –С. 114-118.
5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Москва - Практика -2007. -1248с.
6. Жилова М.Б., Бутарева М.М., Волиухин В.А. Современные аспекты фототерапии псориаза. //Вестн. Дерматол. -2010. -№3. -С.27-33.
7. Жилова М.Б., Кубанова А.А., Лесная И.Н. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения в терапии больных псориазом. //Вестн. дерматол.-2010. - №4. -С.46-52.



8. Жилова М.Б. Чикин В.В. Клиническая эффективность ротация методов фототерапии (ПУВА-терапии и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза. //Вестн. дерматол.-2015. - №1. -С.67-75.
9. Кирсанова М.М. Лечение больных псориазом новым методом ПУВА-терапии с использованием отечественных фотосенсибилизирующих препаратов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. –Москва. -1980-18с.
10. Лазарев А.О. Влияние ультрафиолета на уровень постоянного электрического потенциала кожи человека. //Вестн. дерматол. -2017. -№1. –С.31-37.
11. Рахматов А.Б., Рахматов Б.Р. Псориаз - системное заболевание. Ташкент.-2001.-224с.
12. Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р.Аравийской и Е.В. Соколовского Санкт-Петербург. Из-во «Фолиант». -2008. -632с.
13. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты. //Русский медицинский журнал. -2001. -т.9.-№11.-С.447-450.
14. Тимошин Г.Г. Фогахимиотерапия больных псориазом с наружным применением отечественных фотосенсибилизирующих средств: Автореф. дисс. канд. мед. наук.-Москва. -1983.
15. Archier E., Devaux S., Castella E. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UVB therapy in chronic plaque psoriasis. //J.Eur.Acad.Dermatol. Venereol.-2012. -vol.26. -P.11-21.
16. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. //Photochem.Photobiol. -1989. -vol.50. –P.859-882.
17. Beani J.C. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris. //Ann.Dermatol.Venereol 2010. – vol.37. -P.21-31.
18. Brazzelli V., Barbagallo T., Trevisan V. The duration of clinical remission of phototherapy and narrow-band UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis. //Int.J.Immunopathol.Pharmacol. -2008. -vol.21. -P.481-484.
19. Hearn R.M.R., Kerr A.C., Rahim K.F. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. //J.Brit.J.Dermatol. -2008. -vol.159. -№4 -P.931-935.
20. Griffiths C., Baker J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. //Lancet. -2007. – vol.370 –P.263-271.
21. Gupta G. The efficacy of narrowband UVB phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. //Brit.J.Dermatol. -1999. -vol.140. -№5. -P.887-890.
22. Lebwohl M. Psoriasis. // Lancet.-2003. –vol.361. –P.1197-1204.
23. Melski W., Parrish F.A. Oral methoxlane phototherapy for the treatment of psoriasis. //J.Invest.Dermatol.-1977. –vol.68. –P.32-35.
24. Warmuth I., Harth Y., Matsui M.S. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. //Cancer.Res.-1994, -vol.54. –P.374-376.

