Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей

С. Н. Турбовская, к.м.н., рук. отд. детской дерматологии¹

Е. В. Матушевская, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии²

¹АО «Европейский медицинский центр», г. Москва

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

Effectiveness of UVB-therapy with 311 nm wave-length and tacrolimus in treatment of psoriasis in children

S. N. Turovskaya, E. V. Matushevskaya

European Medical Centre, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Особую актуальность в последние годы приобрела проблема псориаза в детском возрасте, при этом отмечается учащение случаев тяжелого псориаза, рефрактерного к традиционной медикаментозной терапии, что в совокупности с высокой заболеваемостью ставит вопросы оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов в разряд социальных. **Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность УФВ 311 нм — фототерапии и такролимуса у пациентов детского возраста с псориазом. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 26 пациентов в возрасте от 5 до 16 лет. Все пациенты получали фототерапию УФВ 311 нм. Эффективность оценивалась в соответствии с динамикой индексов PASI, BSA, ДИКЖ. **Результаты.** В результате курса УФВ-терапии 311 нм количество пациентов с PASI 100 составило 69%, с PASI — 90–23%, с PASI — 75–8%. Индекс BSA редуцировал на 81,5%, ДИКЖ улучшился на 65,3%. Переносимость УФВ 311 нм была оценена как очень хорошая. Побочные реакции в виде преходящей эритемы отмечались у 11,5% больных, ксероз — у 19,2%. **Вывод.** УФВ 311 нм является высокоэффективной и безопасной методикой терапии среднетяжелого псориаза у детей.

Ключевые слова: средневолновое узкополосное ультрафиолетовое излучение, псориаз, такролимус, среднетяжелое течение, детский возраст, PASI, BSA, ДИКЖ.

Summary

Relevance. Of particular relevance in recent years has become the problem of psoriasis in children, it is noted an increase in cases of severe psoriasis refractory to traditional drug therapy, which together with a high incidence raises the questions of optimization of therapeutic interventions in this category of patients in the category of social. **The purpose of the study.** To study the efficacy and safety of UVB-phototherapy 311 nm, tacrolimus from pediatric patients with psoriasis. **Material and methods.** Under supervision there were 26 patients from 5 to 16 years old. All patients received UVB 311 nm phototherapy. The effectiveness evaluated in accordance with the dynamics of the indexes PASI, BSA, Quality of Life. **Results.** As a result of the course of UVB-therapy with 311 nm wave-length the number of patients with PASI 100 was 69%, PASI 90 was 23%, PASI 75 was 8%. Index BSA were thus reduced to 81.5%, DIKE improved by 65.3%. The tolerance to UVB 311 nm was evaluated as very good. Adverse reactions such as transient erythema was observed in 11.5% of patients, xerosis in 19.2%. **Conclusion.** UVB 311 nm phototherapy is a highly effective and safe method of therapy of medium-severe psoriasis in children.

Key words: medium wave ultraviolet radiation, narrowband 311 nm phototherapy, tacrolimus psoriasis children's age, PASI, BSA, Quality of Life.

Актуальность проблемы

Псориаз относится к хроническим заболеваниям с преимущественным поражением кожи, связанным с нарушением процессов кератинизации, развитием воспалительных изменений в суставах и внутренних органах и является одним из наиболее распространенных дерматозов. Интерес к проблеме псориаза со стороны мировой медицинской общественности обусловлен не только высокой его распространенностью среди населения (до 5%), но и заметным ростом заболеваемости в последние десятилетия, особенно в промышленно развитых странах, учащением запущенных форм заболевания, приводящих к инвалидизации на почве развития псориатического полиартрита, эритродермии, пустулезного псориаза, появлением первых высыпаний в раннем детском возрасте [1, 2]. Особую актуальность в последние годы приобрела проблема псориаза в детском возрасте, при этом отмечается учащение случаев

тяжелого псориаза, рефрактерного к традиционной медикаментозной терапии, что в совокупности с высокой заболеваемостью (в структуре детской кожной патологии на псориаз приходится от 8 до 15% случаев, а среди госпитализированных детей — 30%) ставит вопросы оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов в разряд социальных [3].

Псориаз — мультифакторное заболевание. В его развитии играют роль генетические и фенотипические факторы. Различают два типа псориаза. Псориаз I типа (наследственный) связан с системой HLA антигенов (HLA Cw6, HLA B 13, HLA B 17). Этим типом страдают 2/3 больных, дебют заболевания приходится на молодой возраст (12–25 лет). Псориаз II типа (не наследственный) не связан с системой HLA антигенов и возникает в более старшем возрасте [4]. Несомненно, ведущую роль в патогенезе псориаза играют изменения иммун-

ной системы, обусловленные либо генетически, либо приобретенные под влиянием внешних и внутренних факторов. Провоцирующими моментами могут являться травмы кожи, стресс, применение некоторых медикаментов, злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококком, вирусами) и др.

Нарушения иммунной системы выявляются как на клеточном, так и гуморальном уровне, и заключаются в изменениях содержания иммуноглобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В- и Т-популяций и субпопуляций лимфоцитов, клеток-киллеров, фагоцитарной активности сегментоядерных лейкоцитов. Считается, что первичные изменения при псориазе происходят как на уровне клеток дермального слоя, так и эпидермиса. Нарушения регуляции в клетках дермы вызывают избыточную пролиферацию в основном нормального эпидермиса. Гиперпролиферация кератиноцитов приводит к секреции цитокинов, которые поддерживают воспаление. В очагах поражения эпидермиса клетки, презентрующие антиген, продуцируют интерлейкин-1. Вероятно, интерлейкин-1 идентичен фактору активации Т-лимфоцитов эпидермиса (ЕТАФ), который продуцируется кератиноцитами и активирует лимфоциты тимуса [5]. Интерлейкин-1 обуславливает хемотаксис Т-лимфоцитов и за счет стимулирования их миграции в эпидермис может отвечать за инфильтрацию эпидермиса этими клетками [6].

В последнее время отмечается тенденция к применению в терапии кожных болезней у детей узких спектров ультрафиолетового излучения, которые избирательно действуют на структуры кожи и обладают менее выраженными побочными эффектами [7]. Последние научные исследования показали, что излучение с длиной волны 311 нм дает максимальный терапевтический эффект при минимальной эритемности [8]. Есть основания полагать, что со временем узкополосная 311 нм — фототерапия полностью заменит другие виды фототерапии в лечении кожных болезней у детей, так как ее эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата), а также минимум побочных реакций превосходят другие виды фототерапии [9].

Ультрафиолетовое излучение обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Важно отметить, что иммуномодулирующий эффект для различных спектров ультрафиолета практически идентичен. В основном ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и иммуносупрессивное действие [10]. Фотоиммунологический эффект обусловлен глубиной проникновения УФ-лучей. УФБ-лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса. Необходимо отметить, что узкополосная УФБ-терапия на длине волны 311 нм обладает избирательным воздействием на иммунитет кожи, при ее воздействии экспрессия CD 1⁺-клеток уменьшается, HLA-DR⁺-отростчатых

клеток увеличивается при отсутствии дермо-эпидермальной инфильтрации CD 11b макрофагами; в верхних слоях эпидермиса отмечается повышение связывания биотинилированной субстанции Р, в дерме повышается экспрессия ICAM-1 и индукция Е-селектина клетками эндотелия [11]. Полагают, что УФБ-излучение с длиной волны 311 нм обладает более выраженным, чем широкополосное УФБ-излучение, действием на системный иммунный ответ, что выражается в активности натуральных киллеров, лимфопролиферации и ответе цитокинов. Основным механизмом разрешения псориазных бляшек под воздействием узкополосного УФБ-излучения 311 нм является индукция им Т-клеточного апоптоза [12].

В доступной литературе имеются единичные сведения об эффективности и безопасности применения узкополосной средневолновой терапии у детей, в том числе раннего возраста, что определило цель данного исследования.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность УФВ 311 нм — фототерапии и топического препарата такролимуса 0,1 % у пациентов детского возраста с псориазом с учетом высоковалидных индексов дерматологического статуса PASI, BSA, ДИКЖ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 26 пациентов в возрасте от 5 лет до 16 лет (медиана возраста составила $12,4 \pm 1,7$ года). Противопоказаниями для проведения узкополосной фототерапии у детей являлись: острые лихорадочные состояния; доброкачественные и злокачественные новообразования; активный туберкулез; непереносимость УФ-излучения; наличие у ребенка заболеваний, при которых ультрафиолетовое излучение может оказывать нежелательное действие (фотодерматозы, порфирия, системная красная волчанка, альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Горлина, дерматомиозит, синдром Блюма, синдром Кокейна).

Критерии включения: достоверно установленный диагноз «вульгарный псориаз»; среднетяжелые и тяжелые формы псориаза (индекс PASI выше 10, BSA выше 10 %); средний возраст больных от 6 до 18 лет; получение информированного согласия у родителей (опекунов).

Критерии невключения: возраст старше 18 лет, пустулезный псориаз и псориазная эритродермия, низкая комплаентность пациентов и наличие противопоказаний для проведения узкополосной средневолновой фототерапии.

Процедуры УФВ 311 нм — терапии проводились с помощью аппарата Waldman UV-7002 K (Waldman, Германия). Аппарат оснащен люминесцентными элементами F85/100W-TL01, излучающими узкополосные средневолновые лучи с максимумом эмиссии на длине

Рисунок 1. Значения индекса PASI (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.

Рисунок 2. Значения индекса BSA (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.

Рисунок 3. Значения индекса ДИКЖ (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.

волны 311 нм. Минимальную дозу облучения определяли после установления типа кожи пациента, без определения МЭД. Использовалась классификация В. В. Владимирова (2008), более приемлемая для определения фототипа кожи в России. При I типе кожи начальная доза узкополосного средневолнового излучения составляла 0,1 Дж/см², при II — 0,2 Дж/см², при III — 0,3 Дж/см², при IV типе — 0,3 Дж/см². Нарастивание дозы излучения проводилось на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Процедуры назначали три раза в неделю. Мазь такролимуса 0,1 % применяли раз в день.

Эффективность терапии оценивалась с учетом динамики высоковалидных индексов дерматологического статуса: индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс площади

поражения BSA (Body Surface Area), модифицированный индекс качества жизни ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). Безопасность оценивалась на основании клинического анализа крови, биохимического анализа крови.

Результаты исследования

Курс фототерапии в среднем составил $16,8 \pm 2,4$ процедуры. Суммарная доза облучения составила $18,7 \pm 1,6$ Дж/см² при максимальной дозе облучения $1,9 \pm 0,1$ Дж/см².

До терапии индекс PASI составил $22,6 \pm 2,4$ балла, что соответствует среднетяжелому течению. Через 2 недели отмечалась достоверно значимая динамика — снижение на 26,1 %, через 4 недели — 54,9 %, к концу курса фототерапии редукция составила 86,3 % (рис. 1).

Аналогичная динамика отмечалась и в отношении площади поражения, однако динамика показателя индекса BSA была менее значимой в первые недели терапии (рис. 2). К концу курса фототерапии индекс редуцировал на 81,5 %.

В соответствии с парадигмой современной медицины конечной целью терапевтических мероприятий при псориазе является достижение PASI 100 (клиническая ремиссия, редукция индекса на 100 %), однако в реальной клинической практике положительными результатами считаются PASI 90 (значительное улучшение, редукция индекса на 90 %) и PASI 75 (улучшение, редукция индекса на 75 %).

В результате курса УФВ 311 нм — терапии количество пациентов с PASI 100 составило 69 % (18 пациентов), с PASI 90 — 23 % (6 пациентов), с PASI 75 — 8 % (2 пациента).

Для оценки влияния заболевания и лечения на повседневную активность пациентов использовался модифицированный для детей и родителей индекс ДИКЖ. Анализ данных индекса показал, что до терапии у пациентов отмечались повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, нарушение сна, снижение трудоспособности, усталость, значительные проблемы в общении, то есть явления, свидетельствующие о снижении качества жизни. После курса фототерапии индекс ДИКЖ улучшился на 65,3 % (рис. 3).

Обсуждение

Узкополосная средневолновая терапия у пациентов со среднетяжелым течением является высокоэффективной методикой, при этом клиническая ремиссия была достигнута у 18 пациентов (PASI 100), значительное улучшение отмечалось у 6 (PASI 90), улучшение — у 2 пациентов (PASI 75).

Переносимость УФВ 311 нм была оценена как очень хорошая. Побочные реакции в виде проходящей эритемы отмечались у 11,5 % больных, ксероз — у 19,2 %. В связи с появлением эритемы делали перерыв в лечении на 1–2 дня. При возобновлении процедур дозу облучения уменьшали на 50 % от имеющейся и через 1–2 сеанса постепенно увеличивали на 0,1 Дж/см². Незначительное усиление сухости носило временный

характер, в этом случае пациентам рекомендовалось дополнительно наносить смягчающие и (или) гидратирующие кремы.

Выводы

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии и такролимуса в лечении детей больных вульгарным псориазом способствует выраженному регрессу клинических симптомов заболевания, что подтверждается редукцией индекса PASI на 86,3% и BSA на 81,5%.

Применение УФВ 311 нм значимо улучшает психоэмоциональное, физическое состояние и социальную адаптацию пациентов с распространенным псориазом, что подтверждается улучшением индекса качества жизни на 65,3%.

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии является высокбезопасным, о чем свидетельствуют отсутствие угнетения гемопоэза, нормальный уровень печеночных трансаминаз и креатинина в сыворотке крови, что в значительной степени повышает комплаентность пациентов к данному виду терапии.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

Для цитирования. Турбовская С.Н., Матушевская Е.В. Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 22–25.

Список литературы

1. Поткаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. М.: МДФ, 2014. 246 с.
2. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015, № 5. С. 42–51.
3. Мурашкин Н.Н., Амбарян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. Фарматека. 2016, № 11. 34–38.
4. Drew G.S. Psoriasis. Prim. Care. 2000. Vol. 23, N2. P. 385–406.
5. Понич Е.С., Круглова Л.С., Корчакина Н.Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 17–21.
6. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005; 352: 1899–912.
7. Турбовская С.Н., Понич Е.С., Круглова Л.С., Левшин Р.Н., Корчакина Н.Б., Елфимов М.А., Филатова Е.В., Иванова И.И., Илларионов В.Е., Червинская А.В. Подходы к фототерапии у детей с хроническими дерматозами. Медицина труда и промышленная экология. 2016, № 2. С. 24–29.
8. Круглова Л.С., Понич Е.С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. — Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 41–47.
9. Goldberg JJ. Laser and light therapy. — М.: Reed Elsevier, 2010. — 187 p.
10. Johnson-Huang LM, Suarez-Farinas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2654–63.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007; 445: 866–73.
12. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчакина Н.Б. Узкополосная (311 нм) фототерапия хронических дерматозов у детей. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016, № 3. С. 60–66.

DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-25-28

Опыт применения нового методологического подхода к фотодинамической терапии в косметологии

Н. В. Бочкова, врач-дерматовенеролог¹

Л. С. Холупова, ассистент кафедры²

Д. О. Юрченко, врач-ординатор²

¹ООО «Клиника актуальной косметологии», г. Рязань

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Experience in applying new methodological approach to photodynamic therapy in cosmetology

N. V. Bochkova, L. S. Kholupova, D. O. Yurchenko

Clinic of Actual Cosmetology, Ryazan; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Возрастные изменения кожи носят сочетанный характер и связаны как с внутренними, так и с внешними факторами. Изучение механизмов старения способствует разработке и научному обоснованию применения различных способов коррекции инволютивных изменений. Особое место занимает разработка неинвазивных методов воздействия, а также их комбинации для достижения лучшего результата и повышения безопасности. Электропорация активно используется в косметологии для введения в эпидермис и в ряде случаев в дерму различных активных субстанций. Применение данного метода в сочетании с фотодинамической терапией позволяет добиться превосходных эстетических результатов и увеличивает комплаентность пациента.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, электропорация, хлорин Е6, инволютивные изменения кожи.

Summary

Age-related changes in the skin are combined and are associated with both internal and external factors. The study of aging mechanisms contributes to the development and scientific justification of the application of various methods of correction of involutive changes. A special place is occupied by the development of non-invasive methods of exposure, as well as their combination to achieve the best result and increase safety. Electroporation is actively used in cosmetology for the introduction of various active substances into the epidermis and, in some cases, into the dermis. The use of this method in combination with photodynamic therapy allows to achieve excellent aesthetic results and increases patient compliance.

Key words: photodynamic therapy, electroporation, chlorin E6, involutive skin changes.