

# Опыт применения фотосенсибилизатора природного происхождения и современных светодиодов с селективной длиной волны 365 и 400 нм при лечении псориаза

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент<sup>1</sup>

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент<sup>1</sup>, зав. отделением<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

<sup>2</sup>Отделение дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «Больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, г. Москва

## **Experience of using natural photosensitizer and modern LEDs with selective wavelength of 365 and 400 nm in treatment of psoriasis**

N. V. Gryazeva, S. I. Surkichin

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

### Резюме

В данной статье представлен обзор литературы, посвященный применению природного фотосенсибилизатора Аммифурина в виде таблеток 0,02 г для приема внутрь и 0,3-процентного раствора для наружного применения в сочетании с УФО и ПУВА-терапией в лечении псориаза. Кроме того, представлен опыт собственного применения данного фотосенсибилизатора и современных светодиодов с селективной длиной волны 365 и 400 нм при лечении псориаза. Применение описанного способа лечения приводило к достоверному клиническому улучшению или полному исчезновению клинических симптомов ( $p < 0,05$ ). Системные побочные эффекты не обнаружены. Местные побочные эффекты не требовали прекращения лечения. Описанный способ позволяет значительно снизить медикаментозную нагрузку и уменьшить риск развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: псориаз, фотосенсибилизатор, Аммифурин, УФО, фотодинамическая терапия, ПУВА-терапия.

### Summary

The review of literature devoted to application of a natural photosensitizer of Ammifurin in the form of tablets of 0.02 g for intake and 0.3% of solution for external application in combination with UV and PUVA-therapy in treatment of psoriasis is presented in this article. Besides, experience of own application of this photosensitizer and modern light-emitting diodes with the selective wavelength of 365 and 400 nm at treatment of psoriasis is presented. Application of the described way of treatment led to reliable clinical improvement or total disappearance of clinical symptoms ( $p < 0.05$ ). System side effects aren't found. Local side effects didn't demand the treatment termination. The described treatment allows to reduce risk of development of the side effects.

Key words: psoriasis, photosensitizer, Ammifurin, UV, photodynamic therapy, PUVA-therapy.

Актуальность проблемы лечения псориаза обусловлена высокой частотой встречаемости данного заболевания. По данным различных авторов, от 2 до 4% населения Земли страдают псориазом. При этом процент заболевших неуклонно возрастает [1].

Как известно, в основе патогенеза псориаза лежит гиперпролиферация кератиноцитов, обусловленная ускорением митоза и нарушением процессов дифференцировки.

Существуют огромное количество средств наружной терапии, применяемых при лечении псориаза, топические глюкокортикостероиды, препараты кальципотриола, а также кератолитические и гидратирующие средства.

Тем не менее эффективность лечения данного дерматоза существенно возрастает при комбинированном использовании топических лекарственных средств и физиотерапевтических методов воздействия.

Одним из наиболее эффективных (по данным различных авторов, от 75 до 92%) современных методов фототерапии псориаза является фотохимиотерапия (ФХТ) — метод, основанный на сочетанном воздействии УФ-излучения (длина волны 315–400 нм с максимумом эмиссии на 365 нм) и лекарственных препаратов (фурокумаринов), способных sensibilizировать кожу больных к УФА-излучению.

Перспективным является однолетнее травянистое растение амми

большая (*Ammi majus* L.), плоды которого служат сырьем для получения препарата Аммифурина [2].

Интерес к природным фурукумаринам значительно возрос после первых сообщений в 1948 году (Е. Л. Мофти) о случаях излечения больных фурукумарином ряда псоралена, которые обладают высоким фотосенсибилизирующим свойством, способствуют ускорению пигментации, образованию пигмента меланина, придающего коже нормальную окраску. В 1960 году был разработан отечественный препарат Аммифурина, представляющий собой сумму фурукумаринов: изопимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина, выделенных из плодов амми большой — *Ammi majus* L.

Амми большая — однолетнее или двухлетнее травянистое растение семейства сельдерейных *Apiaceae*. В диком виде произрастает в Северной Африке, на европейском побережье Средиземного моря, хорошо растет на песках и по сухим склонам. В России очень редко встречается как одичавшее растение только на Южном берегу Крыма. Возделывается на Кубани, в Крыму, Молдавии и на юге Украины. Цветет амми большая в июне–июле; плоды созревают в июле–августе. Амми большая содержит смесь фурукумаринов (в траве до 1,37% и плодах до 3,45%). В других органах растения найдены те же фурукумарины, но в значительно меньших количествах.

Еще в древнем Египте больные «белыми пятнами» принимали внутрь растолченные семена амми и затем подвергали кожу солнечному облучению. О лечебных свойствах амми большой было известно в XIII веке. Арабские врачи применяли ее для лечения витилиго, сочетая с солнечным облучением.

В настоящее время из амми большой производят российский препарат Аммифурин, применяемый в медицинской практике в качестве фотосенсибилизирующего средства. Зарегистрированные лекарственные формы: 0,3-процентный раствор для наружного применения (ЛСР-001964/07–070807) и таблетки 0,02 г (ЛС-002598–261011). Препарат разрешен для медицинского применения в качестве фотосенсибилизирующего средства у взрослых при витилиго, тотальной и гнездовой плешивости, псориазе и реализуется на отечественном фармацевтическом рынке в форме таблеток и 0,3-процентного раствора.

Как известно, фотохимиотерапия с 1974 года применяется для лечения псориаза [3]. По мнению исследователей [4], механизм лечебного действия ФХТ заключается в участии фотосенсибилизаторов, возбужденных длинноволновым УФ-излучением в различных биохимических реакциях. При этом происходит непосредственное взаимодействие с ядерным аппаратом клеток, ферментами, лизосомами, мембранами

эпителиальных и эндотелиальных клеток. В результате образуются моnofункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, а затем бифункциональные связи и перекрестные сшивки между цепями ДНК, что приводит к торможению клеточной пролиферации за счет временного подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка вследствие поражения ядерного аппарата.

Клинические исследования Аммифурина проводились в различных лечебных учреждениях: на кафедре кожных болезней РГМУ имени Н. И. Пирогова, в Центральном кожно-венерологическом институте имени С. П. Короленко (ЦНИКВИ), в клинике кожных болезней при Ташкентском государственном медицинском институте, в отделе по изучению репаративных процессов кожи ММА имени И. М. Сеченова, в МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского.

В группы исследования вошли пациенты от 13 до 56 лет с диагнозами псориаза, диффузного нейродермита, витилиго, гнездовой и тотальной алопеции. Давность заболевания была различной и колебалась от 1 года до 32 лет. Аммифурин назначали внутрь в таблетках (0,02 г) или наружно (0,3-процентный раствор), с последующим ультрафиолетовым облучением (УФО). Таблетки принимали за два часа до УФО (320–400 нм), обработка пораженных участков кожи раствором Аммифурина производилась также за 1–2 часа до УФО. Выбор способа лечения определяли с учетом характера и распространенности процесса поражения кожи. Процедуры облучений проводили 3–4 раза в неделю с возрастанием длительности облучения. Длительность процедур зависела от фоточувствительности кожи. Общее количество облучений, необходимых для достижения клинического эффекта, составило при псориазе 20–24 процедуры, при нейродермите — 22–23, при витилиго курс составлял 15 процедур с повтором через 3–4 недели.

В результате лечения у 67,6–86,5% больных с различными формами псориаза удалось достигнуть полного разрешения всех высыпаний,

у 13,5–27,0% больных, в том числе с давностью заболевания более 20 лет и наличием инвентированных бляшек, наступило значительное улучшение [5].

В исследовании на базе кожно-венерологического клинического диспансера № 1 (г. Москва) изучали эффективность применения ПУВА-терапии при псориазе. Под наблюдением находились 40 пациентов с вульгарным псориазом в стационарной, регрессирующей стадиях в возрасте от 22 до 68 лет (14 женщин и 26 мужчин). Давность заболевания у пациентов составляла от 3 до 30 лет, причем у 70% в анамнезе были частые обострения процесса. У 60% больных была диагностирована относительно распространенная форма, у 30% больных процесс сопровождался зудом. Всем больным проводили ПУВА-терапию по схеме 3–4 раза в неделю, на курс 11–20 процедур. В качестве фотосенсибилизатора использовали Аммифурин. На пораженные участки кожи 1–2 раза в день наносили крем (мазь) Дайвонекс (кальципотриол).

К концу четвертой недели лечения клиническое выздоровление наблюдалось у 26 (65%) больных, у 14 (35%) больных значительное улучшение было к концу шестой недели. При лечении больных не наблюдалось каких-либо побочных явлений.

При ладонно-подошвенном псориазе (ЛПП) была предложена комбинированная схема лечения (исследования ММА имени Сеченова). Под наблюдением находились 60 больных с ЛПП (17 мужчин и 43 женщины) в возрасте от 28 до 71 года. Продолжительность заболевания у больных колебалась от 6 месяцев до 12 лет. Вульгарный ЛПП был диагностирован у 52 (86,7%) больных, пустулезный ЛПП — у 8 (13,3%).

Лечение проводили комбинированным методом, включающим локальную ПУВА-терапию с последующим проведением УФБ-терапии 308 нм эксимерным лазером (облучение псориазных высыпаний). В качестве фотосенсибилизатора применяли 0,3-процентный раствор Аммифурина, который наносили

на очаги поражения за час до облучения. Курс ПУВА-терапии проводили по методике четырехразового облучения в неделю в течение 2,5–3,5 недели. При достижении выраженного терапевтического эффекта больные переводились на лечение эксимерным лазером, которое проводили в виде монотерапии два раза в неделю. Лечение проводили до клинической ремиссии или значительного улучшения. Для этого требовалось от 4 до 7 процедур в течение 2,0–3,5 недели.

При клинической оценке результатов терапии было установлено, что у 86,5% пациентов вульгарным ЛПП и у 62,5% больных пустулезным ЛПП наступала клиническая ремиссия. Значительное улучшение было достигнуто у 13,5% больных вульгарным ЛПП и у 25% больных пустулезным ЛПП. Отмечалась хорошая переносимость комбинированной фототерапии [5].

На базе ФГБУ ДПО «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ в отделении дерматовенерологии с 2016-го по 2018 год нами были пролечены 42 пациента с диагнозом «псориаз» (26 женщин, 16 мужчин) методом фотодинамической терапии с использованием Аммифурина в качестве фотосенсибилизатора. Возраст пациентов составил от 18 до 67 лет. Длительность заболевания в среднем составила  $4,2 \pm 0,6$  года. 14 пациентов имели второй фототип кожи по Фицпатрику, 28 пациентов — третий фототип.

У пациентов были диагностированы следующие клинические формы: вульгарный псориаз — 35 пациентов, ладонно-подошвенный псориаз — 7 пациентов.

Всем пациентам до и после лечения (в среднем один месяц на каждого пациента) измерялся индекс PASI (Psoriatic Area and Severity Index), который включал изучение следующих клинических признаков псориаза: эритемы, инфильтрации и шелушения (десквамация), а также степени их выраженности и локализации.

Первую группу составили 34 пациента с индексом PASI менее 32 единиц. У этих больных использовали наружное нанесение фотосенсибилизатора.

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов до лечения

	I группа (PASI < 32)	II группа (PASI > 30)
Количество больных	34	8
Длительность заболевания	$3,9 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,4$
Возраст	$28 \pm 4$	$30 \pm 3$
Поражение волосистой части головы	6 (17%)	4 (50%)
Ониходистрофии	2 (6%)	3 (37%)
Индекс PASI до лечения	$25,0 \pm 6,5$	$37 \pm 5$

Таблица 2  
Оценка эффективности терапии

Показатель	Клиническое разрешение		Значительное улучшение		Улучшение	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Количество пациентов	3	1	29	5	2	2
Число процедур	22	19	19	19	16	14
Курсовая доза, Дж/см <sup>2</sup>	$64,0 \pm 3,5$	190	$47 \pm 3$	$133 \pm 5$	$40,0 \pm 2,7$	$98 \pm 2$
Индекс PASI после лечения	$1,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	7,5	$6,5 \pm 0,7$	12	$11,0 \pm 0,5$

Вторую группу составили восемь пациентов с индексом PASI более 30 единиц. Осуществлялся пероральный прием фотосенсибилизатора. Все пациенты перед исследованием подписали информированное согласие.

Достоверность снижения индекса PASI рассчитывали с помощью методов непараметрической статистики по U-критерию Манна-Уитни.

Способ лечения заключался в следующем: после предварительного нанесения на очаги поражения фотосенсибилизатора осуществляли облучение ультрафиолетом с длиной волны 365 или 400 нм с помощью светодиодного излучателя (фирма Polaronic, Россия). Начальная доза составила  $0,05–0,3$  Дж/см<sup>2</sup> (предварительно была проведена индивидуальная оценка минимальной фототоксической дозы, МФД) с последующим повышением через каждый сеанс на  $0,05–0,2$  Дж/см<sup>2</sup> до максимального значения  $2,0–3,5$  Дж/см<sup>2</sup>. Всего на курс проводили 20–30 сеансов с интервалом один день. При необходимости через 3–4 месяца курс лечения повторяли. В качестве фотосенсибилизатора использовали Аммифурин в виде 0,3-процентного спиртового раствора, который наносили на пораженную кожу за 15 минут до облучения из расчета 5–10 мл на процедуру. Во время

сеанса пациента располагали на расстоянии 5–10 см от облучателя.

При индексе PASI более 30 единиц пациентам назначали Аммифурин перорально из расчета  $0,6–0,8$  мг/кг массы тела за два часа до облучения длиной волны 365 или 400 нм с помощью светодиодного излучателя (фирма Polaronic, Россия). Начальная доза УФО составила 50–70% от МФД, что равно  $0,2–1,0$  Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводили 2–4 раза в неделю. Максимальные значения разовой дозы УФО составили 12–14 Дж/см<sup>2</sup>. На курс назначали 15–30 процедур.

## Результаты

У обследуемых пациентов площадь поражения кожи до лечения в среднем составила 32%. Высыпания носили распространенный характер. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Общая эффективность лечения в двухмесячный срок была следующей:

- клиническое разрешение симптомов достигнуто у 9% пациентов с изначальным индексом PASI менее 32, у 12,5% пациентов изначальным индексом PASI более 30 единиц. Снижение индекса PASI более 95%;

- достижение значительного улучшения у 85% пациентов с изначальным индексом PASI менее 32, у 62,5% пациентов изначальным индексом PASI более 30 единиц. Снижение индекса PASI более 80%;
- достижение улучшения у 6% пациентов с изначальным индексом PASI менее 32, у 25% пациентов изначальным индексом PASI более 30. Снижение индекса PASI более 70%.

Незначительного улучшения и отсутствия эффекта зафиксировано не было.

Нежелательные эффекты в виде сухости кожных покровов наблюдались у 22% пациентов и устранялись наружной терапией смягчающими средствами. У одного пациента наблюдалось усиление зуда. По окончании курса не отмечалось усиления пигментации кожи.

Таким образом, благодаря подбору оптимальных длин волн 365 и 400 нм в сочетании с использованием

Аммифурина в качестве фотосенсибилизатора применение описанного способа лечения вульгарного псориаза приводило к достоверному клиническому улучшению или полному исчезновению клинических симптомов ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании системные побочные эффекты не обнаружены. Местные побочные эффекты не требовали прекращения лечения.

Описанный способ позволяет значительно снизить медикаментозную нагрузку и тем самым уменьшить риск развития нежелательных явлений, которые возникают при длительном медикаментозном лечении псориаза. А использование комбинации фотосенсибилизатора природного происхождения и современных светодиодов с селективной длиной волны в 365 нм и 400 нм позволяет снизить курсовую дозу УФО.

Таким образом, результаты клинических исследований в различных специализированных учреждениях показали высокую эффективность Аммифурина в виде таблеток 0,02 г

для приема внутрь и 0,3-процентного раствора для наружного применения в сочетании с УФО и ПУВА-терапией в лечении псориаза. При распространенных формах заболевания прием препарата внутрь комбинируют с его наружной аппликацией 0,3-процентным раствором.

#### Список литературы

1. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. М.: МДВ, 2014; 264 с.
2. Совершенствование технологии получения фурукумаринов из плодов амми большой (*Ammi majus* L.). Крутов П.В., Громова А.И., Сайбель О.А. Евразийский союз ученых. 2014. № 8–5. С. 54–56.
3. Волнухин В.А. Современные подходы к фотохимиотерапии болезней кожи // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2003. № 3. С. 43–46.
4. Баткаев Э.А., Чистякова И.А., Шахова А.С., Чемуриева М.Н. Рациональная терапия псориаза. Доктор.Ру. 2012. № 4 (72). С. 56–60.
5. Чистякова И.А. Современные проблемы терапии и профилактики псориаза / РМЖ.— 1997.— № 11.— С. 6–8.



IFDC MOSCOW  
2018

4–5 октября 2018 года

## VIII Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

[www.mosderma.ru](http://www.mosderma.ru)

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Национального альянса дерматологов и косметологов;
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

KST

Конгресс-оператор:  
ООО «КСТ Интерфорум»  
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
Официальный сайт Форума -  
<http://www.mosderma.ru/>

#### Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации.
- Дерматоонкология.
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.

18+ Реклама