

B. B. Владимира

О ПРИНЦИПАХ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ И ОПРЕДЕЛЕНИИ НАЧАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКИ ДЛИННОВОЛНОВЫХ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТОДОМ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ (ПУВА)

(опубликовано: *Вестник Дерматологии и Венерологии, Москва, "Медицина", 1981 г., №1*)

Несмотря на успехи отечественной и зарубежной дерматологии, проблема лечения больных псориазом продолжает оставаться актуальной. В последнее время появились работы, касающиеся лечения псориаза, грибовидного микоза, витилиго и ряда других дерматозов методом фотохимиотерапии (А.А. Каламкарян и соавт.; Wolff и соавт., 1975; Melski и соавт.; Roenigk; Konrad; Mills и Kligman, и др.). Изучение эффективности лечения больных кожными болезнями методом фотохимиотерапии мы начали в 1978 г. 13 сентября 1979 г. на 742-м пленарном заседании Московского научного медицинского общества дерматологов и венерологов проф. Р.С.Бабаянц, доц. В.В.Владимира, ординаторы Е.П.Куликова и Г.С.Паничина сделали доклад "Фотохимиотерапия псориаза", в котором сообщили о результатах лечения 68 больных различными формами псориаза с применением аппаратуры А/О "Филипс".

Метод фотохимиотерапии основан на сочетанием использовании длинноволновых УФ-лучей и химиопрепаратов (фотосенсибилизаторов). Он имеет два синонима: 1) терапия черными лучами - Blacklight-Therapie (Fulton и соавт.) и 2) ПУВА - PUVA-терапия (Wolff и соавт., 1975). Термин ПУВА (PUVA) слагается из начальных букв английского названия компонентов, входящих в основу этой терапии: П (P) - фотосенсибилизатор (псорален), УВ (UV) - ультрафиолетовые лучи, А (A) - длинноволновый спектр УФ-лучей.

Ни фотосенсибилизатор, ни длинноволновые УФ-лучи сами по себе не эффективны, и только их комбинация дает положительный результат.

УФ-лучи на электромагнитной шкале волн занимают промежуточное положение между видимым спектром и рентгеновскими лучами. По практическим соображениям УФ-излучение подразделяются на три области: длинноволновые УФ-лучи (400-315 нм) - УФ-А, средневолновые (315-280 нм) - УФ-Б и коротковолновые (менее 280 нм) - УФ-Ц (Coblentz) (**рис. 1**).

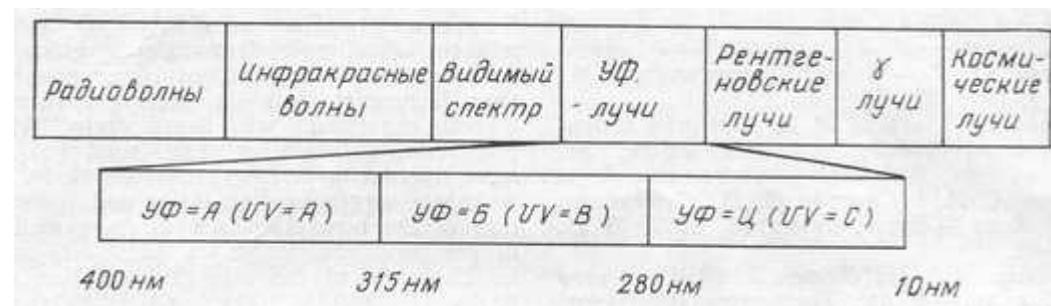


Рис. 1. Электромагнитная шкала волн.

УФ-Ц обладают бактерицидным действием, УФ-Б вызывают эритему. УФ-А по сравнению с УФ-Б примерно в 300-1000 раз менее активны при воздействии на кожу (Meyer и Seitz).

При приеме фотосенсибилизаторов чувствительность кожи к УФ-А резко повышается, достигая максимума через 2-3 ч. Фотосенсибилизаторы из группы фурокумаринов, обычно называемых псораленами, в течение многих лет применяли для лечения витилиго и гнездной плешиности. По данным Pathak и соавт., среди производных псоралена наибольшей активностью по отношению к УФ-А обладает 8-метоксипсорален - 8-МОП (рис. 2).

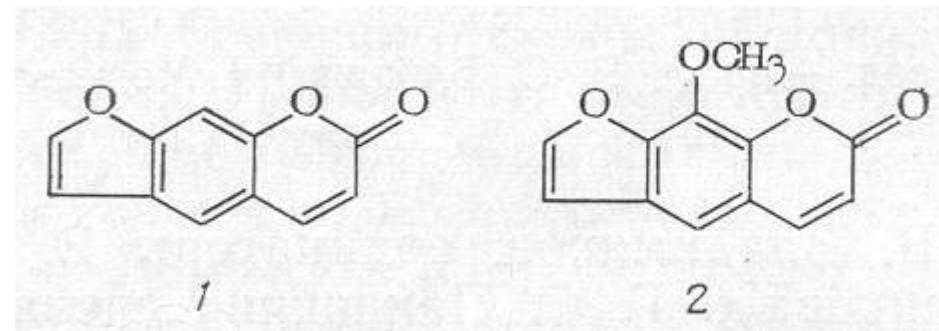


Рис. 2. Химические формулы псоралена (1) и 8-МОП (2).

В своей работе мы использовали пувален (А/О "Стар", Финляндия). Одна таблетка этого препарата содержит 15 мг 8-МОП. Доза пувалена зависела от массы тела больного. Так, при массе тела до 50 кг пациенту назначали 2 таблетки, 50-60 кг - 2,5; 60-75 кг - 3, 75-90 кг - 3,5 и свыше 90 кг - 4.

Мы пробовали использовать для ПУВА-терапии бероксан и псорален в дозах, предусмотренных инструкцией по применению этих препаратов. Однако в этом случае у больных не возникало фотосенсибилизирующего эффекта на УФ-А. Мы объясняем это тем, что бероксан содержит смесь двух производных псоралена: 8-МОП и 5-МОП, и процентное содержание 8-МОП в таблетке недостаточно, чтобы сенсибилизировать кожу к УФ-А. В таблетку же псоралена входят два изомерных фурокумарина: псорален и изопсорален, а 8-МОП здесь отсутствует.

Фотохимиотерапевтические свойства 8-МОП зависят от способности псораленов ковалентно соединяться с пиримидиновыми основаниями в ДНК, причем это происходит только в присутствии УФ-А. Перекрестное соединение псораленов с ДНК ведет к подавлению синтеза ДНК и клеточного деления. Именно в этом, как считают большинство исследователей, и состоит механизм действия метода фотохимиотерапии при лечении псориаза.

Фотохимиотерапия усиливает меланогенез и способствует отложению в коже меланина, что позволило применить ее для лечения витилиго (Polemann, Parrish и соавт., и др.).

Фототоксическая реакция, возникающая после приема фотосенсибилизаторов в результате воздействия на кожу УФ-А, проявляется эритемой, отеком, вплоть до образования пузырей. Особенность этой реакции в том, что она появляется позже, чем при воздействии на кожу УФ-Б, держится дольше и протекает более интенсивно. Так, эритема обычно появляется спустя 48-72 ч после облучения, но может усиливаться и достигать максимума через 96 ч. Чтобы избежать фототоксического эффекта при лечении больных весьма важно правильное и осторожное отношение к дозировке УФ-лучей, обеспечивающее как эффективность, так и безопасность применения метода фотохимиотерапии.

Эффективность фотохимиотерапии зависит от трех факторов: лекарственного препарата, УФ-излучения и индивидуальной восприимчивости пациентов. Поскольку дозировка фотосенсибилизатора для каждого больного постоянна, то для достижения необходимого эффекта приходится варьировать дозу УФ-

А в зависимости от чувствительности кожи больного к этому виду излучения.

Чувствительность кожи к УФ-лучам у разных лиц неодинакова: у одних появляется сначала краснота, а затем загар, у других - сразу загар. Исходя из этого, отдел дерматологии Гарвардской медицинской школы (Бостон, США) предложил выделить 6 типов кожи в зависимости от особенностей возникновения красноты и загара при пребывании на солнце, которые устанавливали при опросе пациента (I - IV типы), а также от степени пигментации кожи, выявляемой при осмотре больного (V - VI типы): I тип - краснота, без загара; II - краснота, а затем легкий загар; III - иногда краснота, а затем загар; IV - хороший загар без красноты; V - пигментированная кожа; VI - черная кожа.

Доза УФ-А измеряется в джоулях на квадратный сантиметр ($\text{Дж}/\text{см}^2$).

Расчет дозы УФ-А проводится с учетом мощности излучения.

Время облучения можно рассчитать двумя способами:

1) по формуле: **Время экспозиции (мин) = назначенная доза УФ-А ($\text{Дж}/\text{см}^2$) / 0,06 К * интенсивность излучения ($\text{мВт}/\text{см}^2$)**

где К - калибровочный коэффициент для источника света;

2) с помощью графика.

При интенсивности УФ-излучения 12 $\text{мВт}/\text{см}^2$ для получения дозы 5 $\text{Дж}/\text{см}^2$ необходимо облучать больного 7 мин (рис. 3а), а при интенсивности излучения 10 $\text{мВт}/\text{см}^2$ - 8,5 мин (рис. 3б).

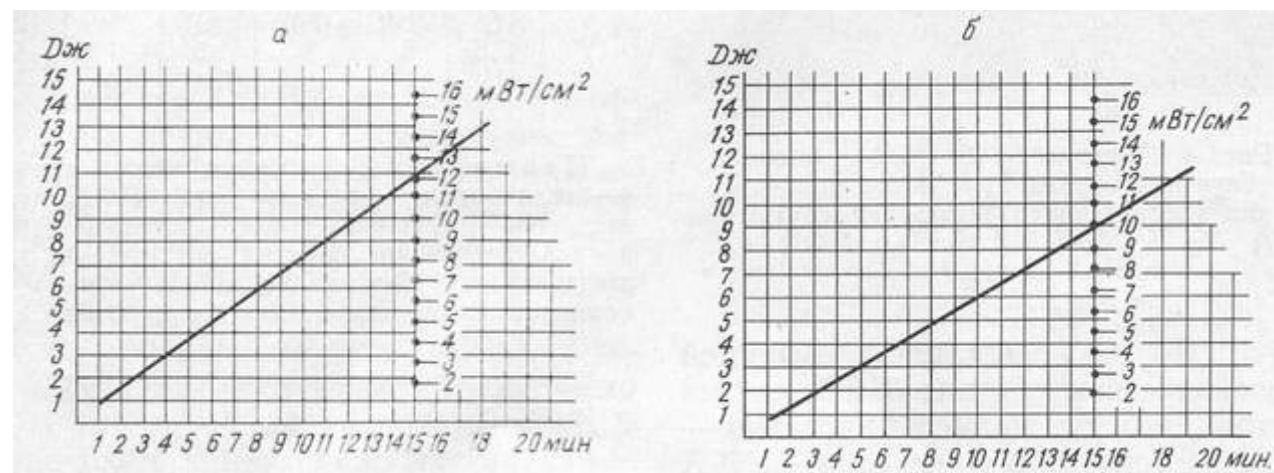


Рис.3 График для расчёта времени облучения больного
а - интенсивность излучения 12 $\text{мВт}/\text{кв.см}$, б - 10 $\text{мВт}/\text{кв.см}$.

В качестве критерия начальной дозы облучения при лечении методом ПУВА берется минимальная фототоксическая доза (МФД), т. е. такая доза УФ-А, которая вызвала минимальную эритему или гиперпигментацию спустя 72-96 ч после облучения испытательных полей. Для определения МФД спустя 2 ч после приема 8-МОП шаблонные испытательные поля диаметром 2 см облучают возрастающими дозами УФ-А.

Определение чувствительности кожи больных к УФ-А мы проводили с использованием портативной приставки TGR-102/16 А/О "Филипс", имеющей интенсивность излучения 8 мВт/см² на расстоянии 3 см. Размер приставки - 40Х33Х9 см, пик эмиссии УФ-А 365 нм, в нее вмонтировано 16 ламп "Philips TL 8W/05" длиной 30 см.

Wolff и соавт. (1977) предложили следующие дозы УФ-А для определения чувствительности кожи (**табл. 1**).

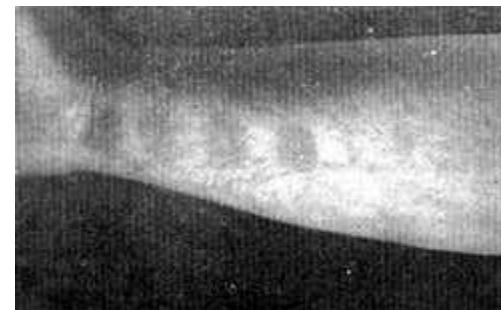
Тип кожи	Поле облучения					
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
I - II	0,5	1	2	3	4	5
III - IV	1,5	3	4	5	7	9

Табл. 1 Дозы УФ-А для определения чувствительности кожи (Дж/см²)

Спустя 72 ч при осмотре кожи на некоторых полях облучения выявлялась эритема (реже гиперпигментация), и ту минимальную дозировку УФ-А, которая вызвала эритему (гиперпигментацию), считали МФД (**рис. 4**).



**Рис. 4 Эритема на 3,4,5,6-м полях облучения
возрастающей дозой УФ-А (1,5, 3, 4, 5, 7, 9 Дж/кв.см).
МФД - 3 Дж./кв.см.**



**Рис. 5. Фототоксическая реакция кожи на 6-м поле
облучения в виде отёка и пузырей**

Результаты определения МФД представлены в табл. 2.

Тип кожи	Доза УФ-А, Дж/см ²					
	Поле облучения					
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
I	0,5	1	2	3	4	5
	-	(2)	-	-	-	-
II	0,5	1	2	3	4	5
	(1)	(1)	(1)	(2)	-	(1)
III	1,5	3	4	5	7	9
	(7)	(19)	(10)	(9)	(6)	(2)
IV	1,5	3	4	5	7	9
	(1)	(1*)	(2)	(5)**	4	-

Табл. 2 Результат определения МФД у больных псориазом на 6 полях облучения

П р и м е ч а н и е: В скобках здесь и в табл. 4 - число больных с выявленной МФД; одна звёздочка - у больного после облучения УФ-А появилась гиперпигментация без эритемы, две звёздочки - у 2 больных после облучения УФ-А появилась гиперпигментация без эритемы.

Как видно из табл. 2, у 7 больных с III типом и у 1 - с IV типом кожи МФД выявились на дозе 1,5 Дж/см². В данном случае не удалось точно установить дозу УФ-А. Она могла быть для этих больных равной и 0,5 и 1 Дж/см². Такая же картина наблюдалась при определении МФД у 19 больных с III типом кожи и у 1 больного с IV типом кожи, у которых эритема появилась при облучении 2-го поля дозой 3 Дж/см². У части этих больных эритема могла развиваться и при дозе УФ-А, равной 2 Дж/см².

Таким образом, у 28 из 74 больных нам не удалось точно определить МФД. Как мы полагаем, это связано с условностью разделения кожи на 6 типов, построенного на данных анамнеза о реакции кожи на солнечное облучение. Особенно это касается II и III типов кожи, когда пациенты не всегда могут точно ответить, какой интенсивности загар появляется у них после эритемы, так как одни загорают на солнце больше, другие меньше, а третьи никогда не загорают на солнце.

Таким образом, предложенные Wolff и соавт. (1977) дозы УФ-А на испытуемые поля в зависимости от типов кожи не всегда соответствовали необходимым величинам. Иногда, чаще всего при I, II и III типах кожи, происходила передозировка УФ-А, приводившая к появлению на 4, 5, 6-м полях отека и пузирей (рис. 5).

Созданный в США Комитет по лечению псориаза методом ПУВА рекомендует следующие начальные дозы облучения (без определения МФД) в зависимости от типа кожи: I Тип - 0,5 Дж/см², II тип - 1,0, III тип - 1,5, IV тип - 2,0, V тип - 2,5, VI тип - 3,0.

В связи с вышеизложенным нам представляется целесообразным предложение Meyer и Seitz разделять всех людей по характеру реакции на солнечное

излучение на три группы: 1-я группа - эритема с последующей пигментацией; 2-я группа - эритема без пигментации, 3-я; группа - пигментация без эритемы. В соответствии с данной классификацией более оправданно разместить группы по реакциям кожи (типы А, Б, В) на солнечное излучение в следующей последовательности: тип А - 2-я группа, тип Б - 1-я группа, тип В - 3-я группа.

Учитывая реакцию кожи после облучения УФ-А, мы применили следующие дозы УФ-А для определения МФД (табл.3).

Тип кожи	Поле облучения					
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
A	0,5	1	1,5	2	2,5	3
Б и В	0,5	1	2	3	4	5
Повторное определение МФД	5	6	7	8	9	10

Табл. 3 Дозы УФ-А в зависимости от типа кожи (Дж/см²)

П р и м е ч а н и е: Здесь и в табл. 4 повторное определение МФД проводили при отсутствии реакции кожи (типы Б и В).

Согласно разработанной методике мы определяли МФД у 52, больных псориазом. С типом кожи А было 3 больных, Б - 44 больных, В - 5 больных. Результаты определения МФД представлены в табл. 4.

Тип кожи	Доза УФ-А, Дж/см ²					
	Поле облучения					
	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
А	0,5	1	1,5	2	2,5	3
	(1)	(2)	-	-	-	-
Б	0,5	1	2	3	4	5
	(2)	(10)	(7)	(6)	(11)	(5)

Повторное определение МФД						
	5	6	7	8	9	10
	-	(2)	(1)	-	-	-
В	0,5	1	2	3	4	5
	-	-	(1)	-	-	(1)

Повторное определение МФД						
	5	6	7	8	9	10
	-	(2)	(1)	-	-	-
В	0,5	1	2	3	4	5
	-	-	(1)	-	-	(1)

	5	6	7	8	9	10
	-	(2)	(1)	-	-	-

Табл. 4 Результат определения МФД у больных псориазом на 6 полях облучения по методике автора

П р и м е ч а н и е: В скобках число пациентов с выявленной МФД.

Как видно из **табл. 4**, благодаря разработанной методике нам удалось точнее выявить МФД. При этом только у 6 из 52 больных возникала необходимость повторного определения МФД.

Разработанная методика позволила не только более точно определять МФД, но и избегать нежелательную фототоксическую реакцию кожи на полях облучения и во время лечения больных псориазом методом фотохимиотерапии.

У больных псориатической эритродермии не требуется определения МФД, так как эритема, связанная с облучением, бывает незаметна из-за имеющейся при эритродермии воспалительной окраски кожи. Больным псориатической эритродермии рекомендуется начинать облучение с минимальной дозы 0,5 Дж/см².

МФД следует определять на участках кожи, свободных от высыпаний, и лучше всего на незагоревших местах (поясница, низ живота). Наиболее чувствительна к УФ-лучам кожа лица, шеи, локтевых сгибов и подколенных ямок, менее чувствительна - кожа голеней и особенно ладоней и подошв. Это необходимо учитывать при определении чувствительности кожи к УФ-А на различных участках кожного покрова и последующем лечении.

Фотохимиотерапию лучше начинать с доз УФ-А, меньших МФД на 0,5 - 2 Дж/см², а при появлении эритемы необходимо делать перерыв в лечении на 3-4 дня.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Каламкарян А.А., Марзеева Г.И., Мордовцев В.Н. и др. – Вестн. дерматол., 1979, № 1, с. 7-12.
2. Fulton Jr.J.E., Leyden J., Papa Ch. - Arch. Derm., 1969, v. 100, p. 224.
3. Konrad K.- Dermatologica (Basel), 1978, v. 157, p. 396.
4. Melski J.W., Tanenbaum L., Parrish J.A. et al. - J. Invest. Derm., 1977, v. 68, p. 328-335
5. Meyer A.E.H., Seitz E.O. Ultraviolette Strahlen. Berlin, 1949.
6. Mills O.H., Kligman A.M. - Arch. Derm., 1978, v. 114, p. 221-223.
7. Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Shea C. et al. - Ibid., 1976, v. 112, p. 1531-1534.
8. Pathak M.A.. Kramer D.M., Fitzpatrick T.B.- In. Sunlight and Man. Tokyo, 1974, p. 335.
9. Polemann G. - Z. Hautkr., 1978, Bd 55, S. 727-739.
10. Roenigk Jr.H.H. - Arch. Derm., 1977, v. 113, p. 1047-1051.
11. Wolff K., Gschnait F., Honigsmann H. et al. - Brit. J. Derm., 1977, v. 96, p. 1-10.
12. Wolff K., Honigsmann H., Gschnait F. et al. - Dtsch. med. Wschr., 1975, Bd 100, S. 2471- 2477.