*В.В.Владимиров*

# СВЕТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*(опубликовано: Les Nouvelles Esthetique, русское издание, Москва, 2003 г., №2, март-апрель)*

ДАВНО известно, что при некоторых дерматологических заболеваниях отмечается тенденция к улучшению в летнее время и ухудшению зимой. Причиной благотворного влияния солнца является ультрафиолет, который составляет часть спектра солнечного излучения, достигающего поверхности земли наряду с видимым светом и инфракрасным излучением **(рис.1)**.

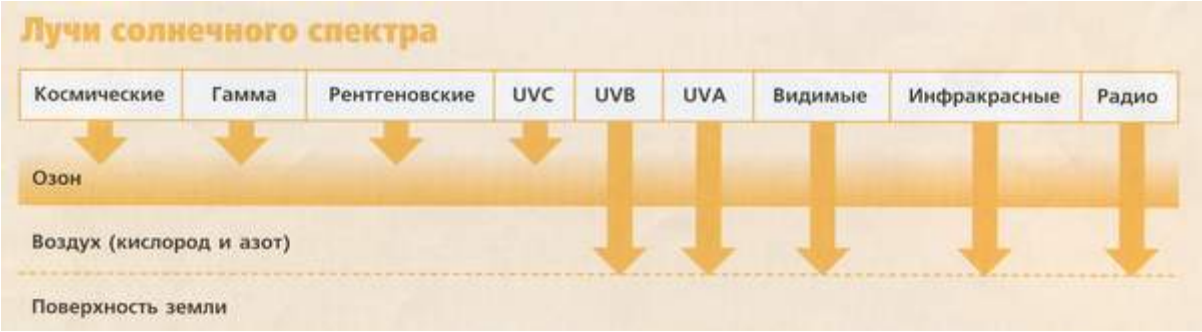


**Рис.1 Спектр солнечного излучения**

Доля ультрафиолетовых лучей в солнечном спектре составляет 10%, видимого света - 40% и инфракрасного излучения - 50%.
Ультрафиолетовые лучи на шкале электромагнитных волн занимают промежуточное положение между рентгеновскими лучами и видимым спектром.
Различают:
- коротковолновые ультрафиолетовые лучи УФЦ (UVC) - 100-280 нм (они не достигают поверхности земли, задерживаясь в озоновом слое атмосферы,

обладают бактерицидным действием и не используются в лечении кожных болезней);
- средневолновые ультрафиолетовые лучи УФБ (UVB) - 280-320 нм;
- длинноволновые ультрафиолетовые лучи УФА-II (UVA II - короткие) 320-340 нм и УФА-1 (UVA I - длинные) 340-400 нм.

В лечении кожных заболеваний используются УФА и УФБ спектры ультрафиолетового излучения.
Проникающая способность того или иного вида излучения через кожу человека зависит от длины волны, что важно при назначении лечения кожных болезней, когда патологический процесс локализуется в различных слоях кожи. Так, например, средневолновые лучи (УФБ) проникают через роговой слой и достигают шиповатого слоя эпидермиса, длинноволновые лучи (УФА) — сосочкового и сетчатого слоев дермы, инфракрасные лучи, проходя через эпидермис и дерму, достигают подкожно-жировой клетчатки **(рис 2)**.

**Рис.2 Глубина проникновения ультрафиолетовых, видимых и инфракрасных лучей через кожу человека.**

УФА радиация, в отличие от УФБ радиации, постоянна в течение всего дня, не ослабевает в облачную погоду и действует в течение всего года. Солнечная радиация достигает максимума в полдень, в то время как длинноволновые ультрафиолетовые лучи присутствуют от восхода до заката. Пик средневолновых ультрафиолетовых лучей приходится на время, когда солнце находится в зените.

В последнее время отмечается тенденция к применению в терапии кожных болезней узких спектров излучения, обладающих избирательным действием на структуры кожи с менее выраженными побочными эффектами (например, УФБ-лучами узкого спектра 311 нм).

Существует 4 вида фототерапии кожных болезней:
- Селективная фототерапия (СФТ) -комбинация средневолнового излучения на длине волн 295-330 нм с длинноволновым ультрафиолетовым облучением (УФА);
- Узковолновая УФБ-фототерапия с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм;
- Фотохимиотерапия (ПУВА) — сочетанное применение длинноволнового ультрафиолетового облучения (УФА) с фотосенсибилизаторами;
- Фототерапия с применением длинноволнового ультрафиолетового облучения узкого спектра (УФА-1) на длине волны 370 нм.

Ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, идентичное для различных спектров ультрафиолета — в основном иммуносупрессивное.
Фотоиммунологический эффект обусловлен глубиной проникновения ультрафиолетовых лучей. УФБ-лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, УФА проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты).

Ультрафиолетовые лучи оказывают влияние на:
- продукцию медиаторов воспаления (цитокинов), обладающих противовоспалительным и иммуносупрессивным действием,
- экспрессию молекул на клеточной поверхности,
- индукцию апоптоза клеток, вовлеченных в патогенез заболевания.

Ультрафиолетовые лучи поглощаются внутриклеточными хромофорами (в данном случае - это ДНК, расположенная в клеточном ядре). Абсорбция ультрафиолета нуклеотидами ведет к обра зованию фотопродуктов ДНК, в основном пиримидиновых димеров. В настоящий момент неизвестно, как именно фотопродукты ДНК влияют на деление и созревание клеток. Однако УФ подавляет синтез ДНК, в частности, избыточную продукцию ДНК в псориатических эпидермоцитах.
При псориазе как эпидермальные кератиноциты, так и лимфоциты кожи, могут являться мишенью для УФ-лучей. Иммуносупрессия, изменение экспрессии цитокинов и клеточного цикла - все эти факторы могут играть важную роль в объяснении терапевтического эффекта ультрафиолетового излучения.

Эффективность фототерапии и безопасность ее применения зависит от следующих факторов:
- Чувствительности кожи и реакции на ультрафиолетовое излучение;
- Интенсивности излучения ультрафиолетовых ламп;
- Правильности подбора лекарственных препаратов, применяемых во время фототерапии.

Чувствительность кожи к УФ-лучам неодинакова: у одних людей сначала проявляется краснота, а затем загар, у других - сразу загар. Отдел дерматологии Гарвардской медицинской школы (Бостон, США) предложил выделить 6 типов кожи в зависимости от особенностей возникновения красноты и загара при пребывании на солнце:
I тип - эритема, без пигментации;
II тип - эритема, а затем пигментация слабой степени выраженности;
III тип - иногда проявляется эритема, а затем легкая пигментация;
IV тип - пигментация без предшествующей эритемы;
V тип - пигментированная кожа;
VI тип - черная кожа.
Приведенная выше классификация, на которую ссылаются многие ученые, в том числе и в Европе, неприменима для России, географическая зона которой расположена значительно севернее, солнечная радиация меньше и население имеет в основном белый цвет кожи. Классификация (1981 г.) включает 3 типа кожи:
тип кожи А - эритема без пигментации;
тип кожи Б - эритема с последующей пигментацией;
тип кожи В - пигментация без эритемы.

Ультрафиолетовое излучение в современных приборах строго контролируется УФ-метром, измеряющим интенсивность излучения ламп в различных диапазонах ультрафиолетового излучения в мВт/см2 **(рис.3)**.

**Рис. 3 УФ-метр для измерения интенсивности ультрафиолетового излучения**

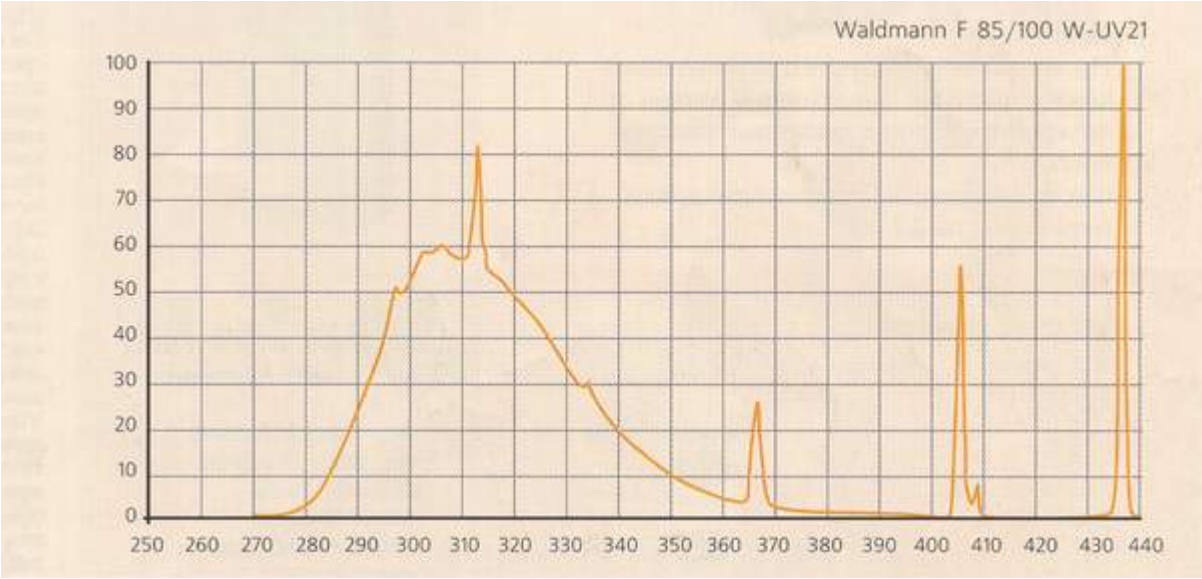


**Рис. 4 Спектр излучения ультрафиолетовых ламп для селективной фототерапии**

В ряде аппаратов для фототерапии имеются встроенные приборы, которые фиксируют интенсивность излучения и автоматически рассчитывают дозу облучения.
Для учета отпускаемых процедур введена единица - доза облучения, обозначаемая в Дж/см2. Она зависит от интенсивности излучения и времени облучения.

Селективная фототерапия осуществляется при помощи аппаратов, в которых используются лампы, излучающие ультрафиолет средневолнового диапазона УФБ 285-350 нм с пиком эмиссии 310-315 нм длинноволнового УФА 360-370 нм **(рис.4)**.

При дозировке ультрафиолетового излучения нужно ориентироваться на измерение УФБ-лучей, так как по своей активности они превосходят лучи спектра УФА в сотни раз.
СФТ проводят по двум методам- с определением минимальной эритемной дозы (МЭД) или без ее определения.
Минимальная эритемная доза - это доза ультрафиолетового излучения в Дж/см2, которая вызвала покраснение (эритему) через 12-24 часа на одном из

облучаемых участков кожи.
Лечение в этом случае начинают с дозы меньшей, чем МЭД. Терапию без определения МЭД обычно начинают с дозы УФБ, равной 0,05-0,1 Дж/см2. Следующая процедура проводится, при отсутствии эритемы, на 0,05-1,0 Дж/см2 больше, чем предшествующая процедура. На курс лечения приходится 20-30 процедур.
Лечение селективной фототерапией показано при псориазе, атопическом дерматите, красном плоском лишае, почесухе и других кожных болезнях **(рис.5)**. Монотерапия с применением СФТ приводит к выраженному терапевтическому эффекту у 85-90% больных.

**Рис. 5 Больной псориазом в процессе лечения селективной фототерапией (до лечения; через 4 недели после начала терапии)**

При проведении лечения используется ультрафиолетовое излучение УФБ лучами узкого спектра 311 нм **(рис.6)**.

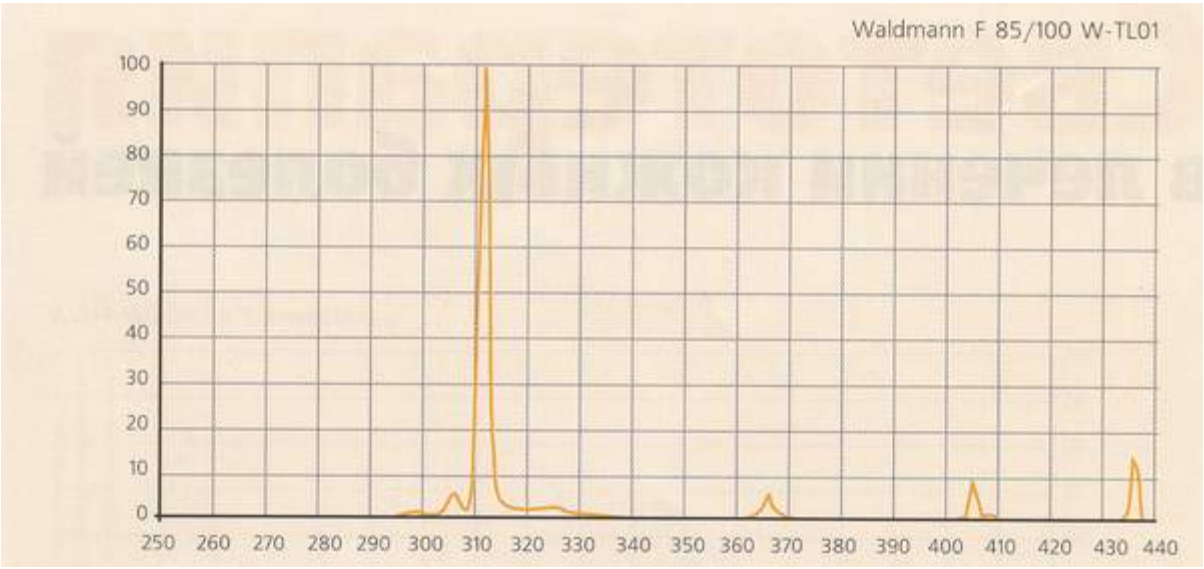


**Рис. 6 Спектр излучения ультрафиолетовых ламп при лечении фототерапией УФБ-лучами узкого спектра 311 нм**

Последние научные исследования показали, что волны длиной 311 нм обладают максимальным терапевтическим эффектом при минимальной эритемогенности.
Есть основания полагать, что со временем УФБ-терапия 311 нм полностью заменит СФТ, т. к. ее терапевтическая эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата) превосходит таковую у СФТ.
По мнению некоторых авторов УФБ терапия 311 нм сравнима с ПУВА-терапией.
Методика лечения УФБ-лучами 311 нм с определением МЭД аналогична СФТ. В случае проведения лечения УФБ 311 нм без определения МЭД стартовая доза УФБ составляет 0,1 Дж/см2. Фототерапия УФБ лучами узкого спектра 311 нм проводится 3-5 раз в неделю. Лечение обычно начинают с дозы 0,1 Дж/см2. Следующая процедура проводится, при отсутствии эритемы, на 0,1-0,2 Дж/см2 больше, чем предшествующая. На курс лечения приходится 20-30 процедур.
Лечение УФБ-лучами узкого спектра 311 нм показано при псориазе, атопическом дерматите, красном плоском лишае, почесухе, а также при солнечной крапивнице и полиморфном солнечном дерматозе.

Концепция ПУВА-терапии существует уже более 3 тысяч лет. Еще в Древнем Египте для лечения кожных болезней (в основном витилиго) применялся отвар плодов лекарственных растений (Ammi majus, Psoralea corylifolia), который вызывает повышенную чувствительность к солнечному свету.
Метод ПУВА (фотохимиотерапии) основан на сочетании воздействия УФА-спектра (длина волны 315-400 нм с максимальным пиком эмиссии на 365 нм) и фотосенсибилизаторов (псораленов).

Термин ПУВА слагается из начальных букв английского названия компонентов, входящих в основу этой терапии: P-фотосенсибилизатор (псорален), UVA - длинноволновый спектр ультрафиолетовых лучей.
Для фотохимиотерапии применяются лампы со спектром излучения 315-400 нм с максимальным пиком эмиссии на длине волны 365 нм **(рис.7)**.

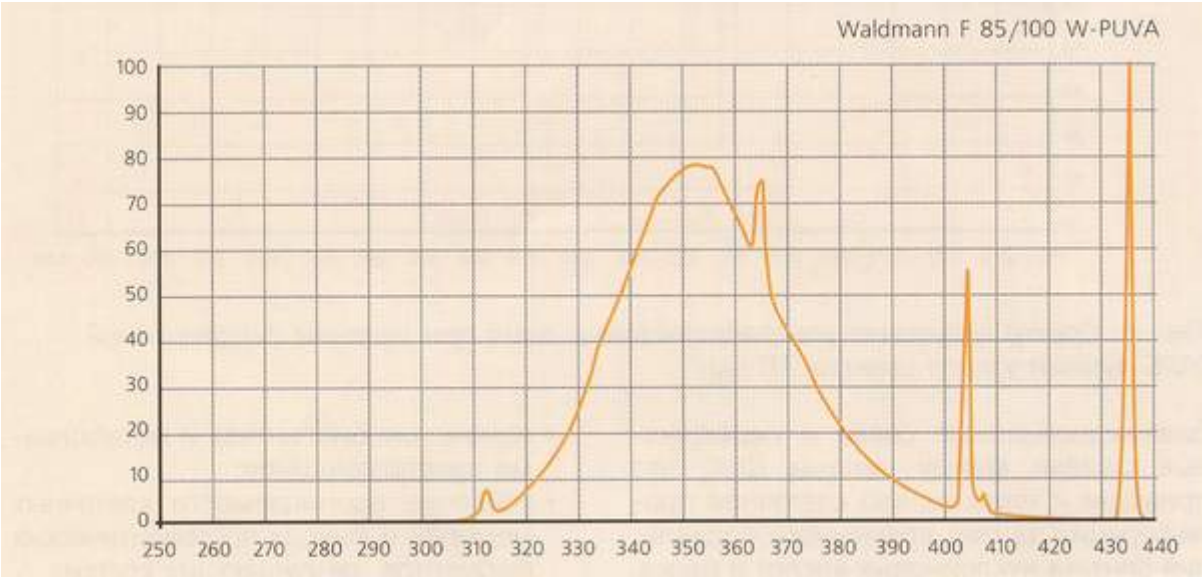


**Рис. 7 Спектр излучения ультрафиолетовых ламп для фотохимиотерапии (ПУВА)**

Механизм действия ПУВА окончательно не выяснен. Основное значение придается взаимодействию активированного фотосенсибилизатора с ДНК псориатических клеток, в результате образуются монофункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, а затем и бифункциональные связи и перекрестные сшивки между цепями ДНК, что приводит к торможению клеточной пролиферации за счет временного подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Фотоконъюгация псораленов и ДНК документально подтверждается результатами электронной микроскопии in vivo и in vitro.
Среди других вероятных механизмов указывается:
- подавление патологической кератинизации, возможно, за счет репрессии генов;
- изменение биосинтеза и метаболизма простагландинов;
- усиление проницаемости клеточных мембран и выхода протеолитических ферментов, разрушающих клетки;
- увеличение продукции свободных радикалов или синглетного кислорода;
- иммуномодулирующий эффект с нормализацией клеточного звена иммунитета;
- воздействие на иммунокомпетентные клетки непосредственно в коже.

В настоящее время в качестве фотосенсибилизаторов применяются натуральные (амминофурин) и синтетические псоралены (5-метоксипсорален, 8-метоксипсорален, триметилпсорален), которые могут назначаться как перо-рально, так и наружно (в виде растворов, кремов, ванн) за 30-120 минут до процедуры, в зависимости от применяемого препарата.
Системное применение фотосенсибилизатора более эффективно по сравнению с локальным. Однако у местного применения фотосенсибилизаторов есть выраженные преимущества отсутствие гастроинтести-нальных расстройств (тошнота, рвота и т.д.), головных болей, головокружения. Также отпадает необходимость в длительной, 6-8 часовой защите глаз и открытых участков кожного покрова от инсоляции.

-Эффективность фотохимиотерапии зависит от трех факторов:
- Дозы фотосенсибилизатора,
- Дозы ультрафиолетового излучения,
- Индивидуальной восприимчивости пациента.

Дозировка фотосенсибилизирующего препарата для каждого пациента постоянна (из расчета 0,6-0,8 мг на кг массы). Для достижения необходимого терапевтического эффекта необходимо варьировать дозу УФА в зависимости от типа и чувствительности кожи пациента к этому виду излучения.
Режим дозирования УФА определяется 2 методами:
- Определение минимальной фототоксической дозы (МФД),
- Дозирование УФА в зависимости от типа кожи без определения МФД.

При первой методике в качестве критерия начальной дозы облучения при лечении методом ПУВА берется минимальная фототоксическая доза, т.е. такая доза УФА, которая вызвала минимальную эритему или гиперпигментацию спустя 72-96 ч после облучения испытательных полей. Для определения МФД спустя 1,5-2 часа после приема фотосенсибилизатора шаблонные испытательные поля диаметром 2 см облучают возрастающими дозами УФА.
Фототоксическая реакция, возникающая после приема фотосенсибилизатора в результате воздействия УФА-лучей, проявляется эритемой, отеком, вплоть до развития буллезных поражений. Особенность этой реакции заключается в том, что она проявляется через 48-72 часа (иногда через 96-120 часов) после облучения, протекает более интенсивно и длительно по сравнению с УФБ-индуцированной эритемой.
Определив МФД, лечение начинают с дозы, равной 50% от МФД, и каждую последующую процедуру увеличивают на 50% от МФД (в зависимости от переносимости лечения).
Существует методика, согласно которой рекомендуют начинать лечение методом ПУВА без определения МФД. Лучше пользоваться методикой, когда при типе кожи А начинается лечение с дозы 0,25-0,5 Дж/см2, при типе кожи Б и В с дозы 0,5-1,0 Дж/см2.
Фотохимиотерапия проводится по нескольким методикам, при которых регулируется частота облучений в неделю и доза УФА.
Применяются 2 основные методики:
1. четырехразовое облучение в неделю (процедуры проводятся 2 дня подряд с 1-2 дневным перерывом);
2. трехразовое облучение в неделю.
При трехразовом облучении в неделю доза УФА увеличивается на 0,5 Дж/см2 каждый сеанс, при четырехразовом методе - каждый двухдневный цикл. Доза УФА повышается до момента, когда высыпания начинают уплощаться или приобретать вид колец. После этого доза УФА остается постоянной до полного исчезновения высыпаний. В тех случаях, когда регресс высыпаний замедлен, дозу УФА увеличивают.
При замедленном разрешении высыпаний на нижних конечностях после 10-15 сеансов дополнительно назначают локальное облучение (25% от разовой дозы УФА). Если после 30 сеансов, несмотря на увеличение дозы УФА до 18-20 Дж/см2, дальнейший регресс высыпаний останавливается, основное лечение далее не проводят.
Эффективность лечения ПУВА достигает 90-95%. Обычно на курс лечения необходимо от 16 до 30 процедур, что занимает 4-6 недель **(рис.8)**.

**Рис. 8 Фотохимиотерапия (ПУВА) больного псориазом (до лечения; через 5 недель после начала терапии)**

По окончании основного курса лечения больным псориазом рекомендуется проведение поддерживающей терапии для сохранения достигнутого результата. Частота сеансов в период поддерживающей ФХТ для каждого пациента устанавливается индивидуально в зависимости от времени появления новых псориатических высыпаний. Поддерживающие процедуры УФА проводятся на той же дозе УФА, на которой окончилось основное лечение, или с целью уменьшения суммарной дозы УФА разовая доза уменьшается каждый сеанс на 1 Дж/см2 от дозы, соответствующей МФД. Вначале проводится одно облучение в неделю, затем 1 раз в 2 недели, 1 раз в 3 недели, если высыпания на коже не появляются, интервал между сеансами в последующем составляет 1 месяц.

Лечение проводят только после клинико-лабораторного обследования пациента. Для исключения противопоказаний назначают консультации терапевта, эндокринолога, окулиста, гинеколога; общий анализ крови и мочи; исследование крови на содержание глюкозы, билирубина, холестерина, общего белка, остаточного азота, мочевины; протромбина, трансаминаз.

Повышенная чувствительность к ультрафиолету сохраняется в течение 6-10 часов с момента приема фотосенсибилизатора, поэтому необходимо рекомендовать пациенту носить солнцезащитные очки с УФА и УФБ-фильтрами и наносить на открытые участки тела средства, содержащие солнцезащитные факторы.

Как побочный эффект от ПУВА-терапии спустя 48-72 часа после процедуры развивается эритема (солнечный ожог), сухость кожи, сопровождающаяся зудом.

В случае передозировки УФА-лучей при сильно выраженной эритеме процедуры временно прекращают, назначают антигистаминные и нестероидные противовоспалительные препараты, наружно-увлажняющие средства, возможно с добавлением топических кортикостеро-идных препаратов. В случае развития повышенной сухости кожи и зуда применяют увлажняющие кожу косметические препараты (кремы и лосьоны для сухой и раздраженной кожи).

К отдаленным побочным эффектам относят фотостарение кожи, формирование катаракты и возможный фотоканцерогенез.

Лечение с применением ПУВА показано при псориазе, атоническом дерматите, красном плоском лишае, витилиго, почесухе, лимфомах, парапсориазе, ихтиозе, бляшечной склеродермии, облысении.
ПУВА можно назначать в любой стадии псориаза, в том числе и прогрессирующей, а также при эритродермии. Важно отметить, что ПУВА является одним из методов лечения таких фотодерматозов, как солнечная крапивница, полиморфный солнечный дерматоз.
Сочетанное применение УФА и фотосенсибилизаторов усиливает образование меланина в коже, что дает положительный эффект при лечении витилиго. В отличие от лечения псориаза и других кожных болезней, фотохимиотерапия витилиго проводится на эритемных дозах, длительное время, курсами, с интервалом в 1-2 месяца и занимает от б до 12 месяцев.

Фототерапия УФА-1 лучами показана при атопическом дерматите (нейродермите), бляшечной склеродермии, красной волчанке. Применение ультрафиолета при лечении склеродермии и красной волчанки может вызвать недоумение, так как традиционно при данных заболеваниях инсоляция противопоказана. Однако научные достижения фотомедицины последних лет показали, что под иммуносупрессивным действием УФА-лучей 350-400 нм (селективный длинноволновый диапазон УФА-1) при данных заболеваниях проявляется терапевтический эффект.
Фототерапия УФА-1 излучением проводится высокими дозами УФА-лучей (без применения фотосенсибилизаторов) лампами с диапазоном волн 350-400 нм и максимумом эмиссии 370 нм **(рис. 9)**.

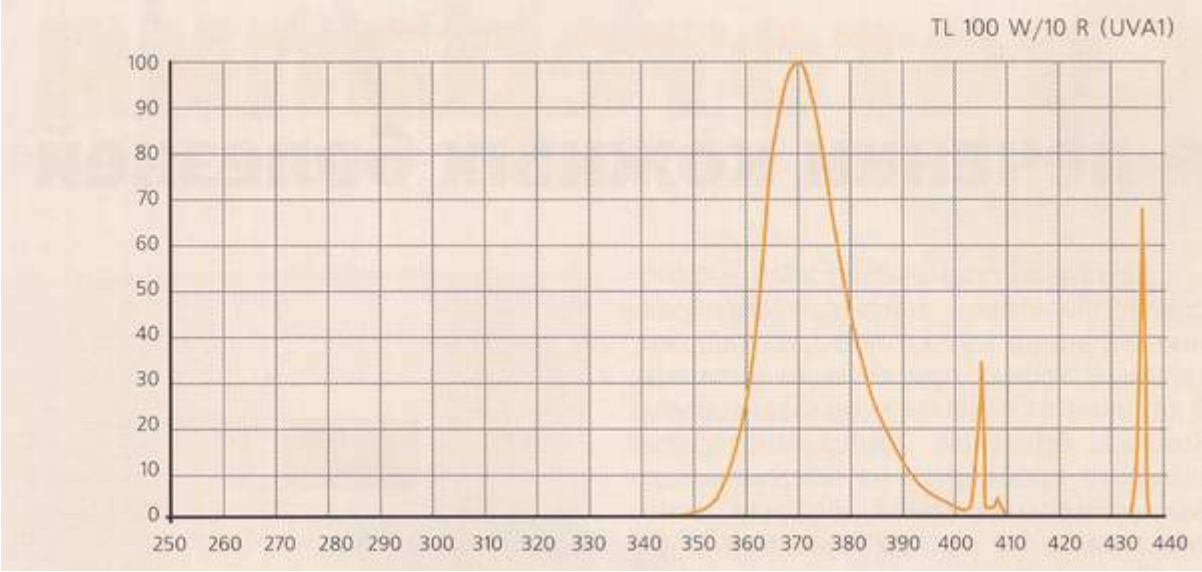


**Рис. 9 Спектр излучения ультрафиолетовых ламп для УФА-1 фототерапии на длине волны 370 нм**

Лечение начинают с дозы УФА 5-10 Дж/см2. Процедуры проводятся ежедневно на одной дозе УФА или постепенно увеличивают на 5-10 Дж/см2. Максимальная доза при лечении УФА-1 равна 100-130 Дж/см2.

В кабинах для общего облучения с вертикально расположенными лампами пациент получает процедуру стоя **(рис. 10)**.
В установках с горизонтальными лампами пациент принимает процедуру лежа на кушетке.
Также выпускаются аппараты для локального лечения кистей, стоп, волосистой части головы **(рис. 11)**.
В кабинах и на аппаратах для локальной терапии в зависимости от типа ультрафиолетовых ламп можно проводить различные виды фототерапии (ПУВА, СФТ, фототерапию УФБ-лучами узкого спектра 311 нм или УФА-1 лучами 370 нм).
Для лечения волосистой части головы применяется ультрафиолетовая расческа средневолнового диапазона 280-320 нм с пиком эмиссии 311 нм **(рис. 12)**.

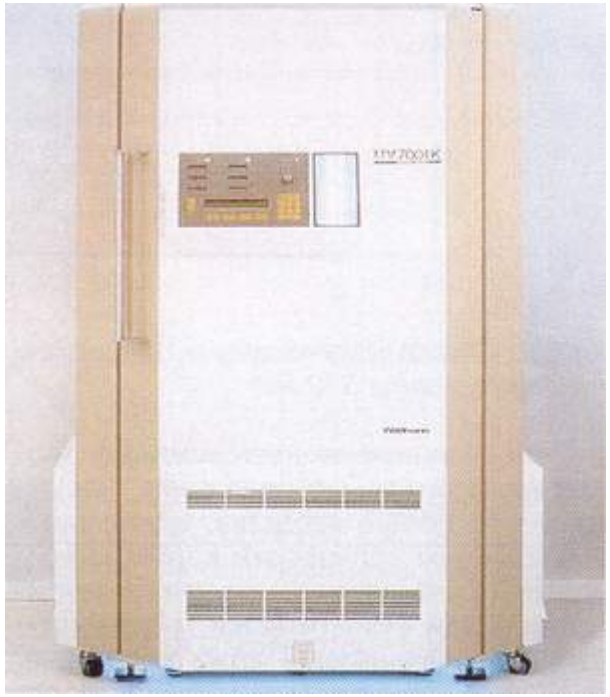

**Рис. 10 Ультрафиолетовая кабина для общего облучения**

**Рис. 11 Аппараты для локальной фототерапии**

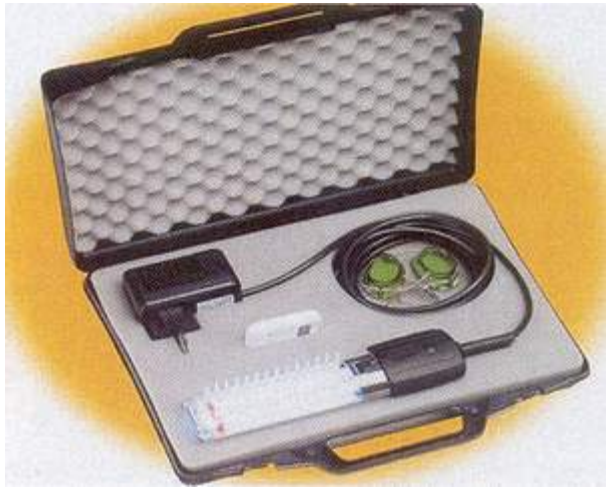

**Рис. 12 Ультрафиолетовая расчёска**

Лечение ультрафиолетовым излучением желательно сочетать с применением лекарственных препаратов общего и местного действия (ретиноиды (неотигазон), калыдипотриол (дайвонекс), дитранол и другие). Это повышает эффективность проводимой терапии, увеличивает сроки ремиссии заболевания и снижает суммарную дозу ультрафиолетового излучения.
При некоторых кожных болезнях эффективность фототерапии, особенно при псориазе, парапсориазе, красном плоском лишае, достигает 100%.

К клиническим симптомам побочного действия ультрафиолетовых лучей относят: появление желтого оттенка кожи, неравномерной пигментации, лентиго, теле-ангиэктазий; утолщения кожи (солнечный кератоз); снижения тургора и эластичности; дегидратации и как следствие - морщин. Все эти признаки называются одним термином - фотостарение кожи. Под действием ультрафиолетового излучения запускаются цепные реакции перекисного окисления липидов, образуется большое количество свободных радикалов, которые повреждают клеточные структуры.
Чтобы предотвратить нежелательные побочные действия ультрафиолетового излучения, до проведения процедур фототерапии необходимо смазывать участки здоровой кожи солнцезащитными средствами с фильтрами к УФА-спектру SPF 60/ IPD 80 / PPD 28, SPF 40 / IPD 40/ PPD 14 или SPF 30 / IPD 24 / PPD 8.
Во время лечения и после его окончания интенсивно и целенаправленно увлажнять кожу гидратирующими средствами, восстанавливающими гидролипидную мантию. В их состав могут входить активные увлажняющие ингредиенты (масло Каритэ, глицерин, линолевая кислота и другие); вещества, ускоряющие процессы регенерации кожи (аллантоин, экстракт алоэ), противовоспалительные агенты (альфа-бисаболол), а также антиоксиданты (витамин Е, витамин С, био-флавоноиды). В восстановительном периоде после окончания фототерапии назначают антиоксидантные препараты с содержанием альфа-токоферола, витамина С, каротиноидов внутрь и наружно.
Таким образом, знание механизмов фотобиологического действия, показаний для применения того или иного варианта фототерапии, методов профилактики нежелательного воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу делают фототерапию одним из эффективных и безопасных методов лечения кожных болезней.