

*В.А. Волнухин, В.А. Самсонов, В.Н. Гребенюк, О.В. Выборнова, А.В. Волков, Л.Ш. Тогоева*  
(Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздрава РФ, Институт ревматологии РАМН, Городская клиническая больница №14 им. В.Г. Короленко, Москва)

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

*(опубликовано: Вестник Дерматологии и Венерологии, Москва, "МедиаСфера", 2003 г., №2)*

Терапия ограниченной склеродермии (ОС) представляет собой трудную задачу, поскольку специфического лечения заболевания до сих пор не найдено. Существующие методы не всегда эффективны и нередко влекут за собой развитие побочных реакций и осложнений. Недостаточная эффективность, развитие резистентности и непереносимости используемых средств обуславливают поиск новых терапевтических подходов. В последнее десятилетие в зарубежной печати появились публикации об успешном применении у больных склеродермией фотохимиотерапии (ФХТ) [1-5]. В отечественной литературе имеются аналогичные сообщения [6-8], однако они касаются небольшого числа наблюдений. В настоящей работе представлены результаты изучения эффективности ФХТ у 52 больных с различными формами ОС.

### **Материал и методы**

В исследование включены 99 больных ОС в стадии воспалительного отека и/или уплотнения: 28 (28,3%) мужчин и 71 (71,7%) женщина в возрасте от 7 до 74 лет. Продолжительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 31 года. В зависимости от метода лечения все больные были разделены на 4 группы: две основные группы, получавшие локальную и общую ФХТ, и две группы сравнения, которым проводилось медикаментозное лечение или лазерная терапия (табл. 1).

Больные 1-й группы (27 человек) получали локальную ФХТ в виде облучения очагов поражения длинноволновыми УФ-лучами (УФА, длина волны 320—400 нм) после предварительного наружного нанесения на кожу фотосенсибилизаторов. У 14 (51,9%) больных наблюдалось прогрессирование заболевания; 21 (77,8%) пациенту ранее проводилось курсовое медикаментозное лечение, у 7 из них отмечалась резистентность к предшествующему лечению.

Больным 2-й группы (25 человек) проводилась общая ФХТ с системным (пероральным) применением фотосенсибилизаторов и облучением УФА всего тела. Общая ФХТ назначалась в основном в тяжелых случаях: при распространенном кожном процессе и/или торпидном течении заболевания. У 19 (76%) больных наблюдалось прогрессирование заболевания; 20 (80%) пациентов ранее получали курсовое медикаментозное лечение, у 9 из них отмечалась резистентность к проводимой терапии.

В 1-й и 2-й группах были выделены подгруппы, в которых ФХТ проводили в виде монотерапии. В 1-й подгруппе монотерапию получили 10 (37%) больных, во 2-й подгруппе - 13 (52%) больных. Остальные пациенты получали ФХТ в комбинации с медикаментозными препаратами (пенициллином, лидазой, сосудистыми и наружными средствами).

В качестве наружных фотосенсибилизаторов использовали 0,3% раствор аммифурина (ПЭЗ ВИЛАР, Россия) и 0,1% раствор метоксалена (ЛЮКА, Индия).

Внутрь применяли таблетки Аммифурин (ПЭЗ ВИЛАР, Россия) и капсулы Оксорален ультра (ICN Pharmaceuticals, США). Наружные фотосенсибилизаторы назначали из расчета 6-10 мл раствора на процедуру, пероральные - в дозе 0,6-0,8 мг на 1 кг массы тела больного.

Клинические показатели	Локальная ФХТ		Общая ФХТ		Медикаментозное лечение (n=29)	Лазерная терапия (n=18)
	вся группа (n=27)	моноФХТ (n=10)	вся группа (n=25)	моноФХТ (n=13)		
Возраст, годы	12 (11; 26)	13,5 (10; 19)	29 (23; 54,5)	28 (23; 44)	12 (9; 24,5)	14 (11; 22)
Длительность заболевания, мес	15 (12; 44)	15 (12; 28)	48 (12; 126)	48 (18; 120)	12 (5; 36)	30 (12; 42)
Число лиц мужского пола	9 (33,3)	1 (10)	4 (16)	2 (15,4)	10 (34,5)	5 (27,8)
Число лиц женского пола	18 (66,7)	9 (90)	21 (84)	11 (84,6)	19 (65,5)	13 (72,2)
Форма склеродермии:						
бляшечная	19 (70,4)	8 (80)	13 (52)	9 (69,2)	20 (68,9)	11 (61,1)
линейная	6 (22,2)	2 (20)	10 (40)	4 (30,8)	7 (24,1)	5 (27,8)
склероатрофический лихен	1 (3,7)	-	1 (4)	-	1 (3,5)	1 (5,55)
атрофодермия Пазини - Пьерини	1 (3,7)	-	1 (4)	-	1 (3,5)	1 (5,55)
Количество больных с распространёнными поражениями*	11 (40,7)	4 (40)	19 (76)	8 (61,5)	11 (37,9)	6 (33,3)

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных.**

*Примечание.* В первых двух показателях в скобках представлены медианы и квартили, в остальных указаны абсолютные частоты и проценты. \* - Наличие более 4 очагов склеродермии, расположенных более чем в 2 анатомических областях тела.

Сеансы ФХТ проводили на терапевтических установках УУД-1, УУД-1-А, ОУГ-1, ОУК-1 (Россия), Waldmann UV-7001K (Германия). При локальной ФХТ

облучения начинали с дозы 0,05-0,3 Дж/кв.см, последующие разовые дозы увеличивали через каждые 2-3 сеанса на 0,07-0,2 Дж/кв.см до максимального значения 0,4-5,75 Дж/кв.см. При общей ФХТ начальная доза УФ-излучения составляла 0,25-0,75 Дж/кв.см, последующие дозы повышали через каждые 3-8 сеансов на 0,25-0,5 Дж/кв.см до максимального значения 3,5-12 Дж/кв.см. Облучения проводили первые 20-60 сеансов 3-4 раза в неделю, остальные - 2 раза в неделю, всего на курс 20-118 сеансов (в среднем 40 сеансов). Длительность лечения была индивидуальной и зависела от чувствительности пациента к лечению и динамики кожного процесса. Суммарная курсовая доза УФА колебалась при локальной ФХТ от 3,7 до 298,8 Дж/кв.см (в среднем 46,5 Дж/кв.см), при общей ФХТ - от 33,1 до 834,1 Дж/кв.см (в среднем 183,9 Дж/кв.см). Отдельным больным назначали повторные курсы ФХТ с интервалом 1-6 месяцев в зависимости от количества сеансов, полученных в первый курс лечения.

Больные 3-й группы (29 больных) получали медикаментозное лечение, включавшее внутримышечные инъекции пенициллина и лидазы, вазоактивные препараты, наружные средства. Пенициллин назначали в зависимости от возраста по 300 000-500 000 ЕД 2-4 раза в день, на курс 15 000 000-34 000 000 ЕД; лидазу вводили по 64 ЕД ежедневно или через день, на курс 10-15 инъекций. Вазоактивные средства (трентал или ксантинола никотинат) больные принимали внутрь в возрастных дозировках 3 раза в день в течение 1-1,5 месяца. Для наружного лечения применяли гепариновую мазь, 25-50% водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО). Все пациенты получали по 2-3 курса указанной терапии с интервалом 2-3 месяца.

Больным 4-й группы (18 человек) проводили низкоинтенсивную лазерную терапию в виде локальных контактных облучений очагов поражения полупроводниковым лазерным аппаратом Мустанг Био (ТОО "Техника", Россия) с использованием матричной головки МЛО-1К (длина волны 890 нм) при импульсной мощности 7 Вт, частоте 150 Гц, экспозиции 1-2 мин на поле, суммарной продолжительности процедуры не более 10-15 минут. Курс состоял из 10-15 процедур, проводимых ежедневно. Повторные курсы назначали с интервалом 1,5-4 мес. Всего больные получали по 2-3 курса лазерной терапии.

Средняя продолжительность лечения в группах варьировала от 5,3 до 6,3 месяцев.

У всех больных до лечения и через месяц после его окончания в очагах склеродермии оценивали площадь индукции (в кв.см), а также интенсивность основных клинических симптомов заболевания - эритемы и индукции. Интенсивность каждого симптома выражали в баллах: 0 - отсутствие признака, 1 - минимальная выраженность признака, 2 - средняя и 3 - максимальная. По сумме показателей интенсивности эритемы и индукции выводился суммарный клинический балл. В группах, получавших ФХТ, до и после лечения измеряли также подвижность пораженной и здоровой кожи в симметричном очаге, которую выражали в миллиметрах [9].

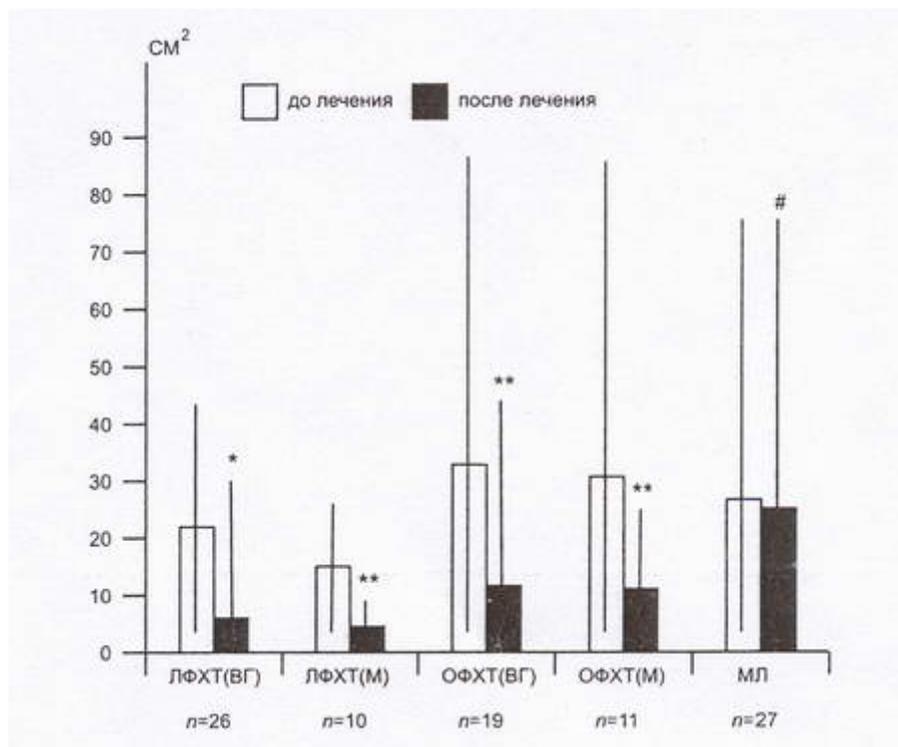
Результаты лечения в каждой группе определяли по количеству больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения или не имевших эффекта. За клиническое выздоровление принимали полное исчезновение очагов поражения или разрешение их с развитием вторичной пигментации, а также отсутствие каких-либо субъективных ощущений. Значительное улучшение констатировали при уменьшении площади индукции и суммарного клинического балла (суммы показателей интенсивности эритемы и индукции) более чем на 50%. Улучшением считалось уменьшение указанных клинических критериев менее чем на 50% от первоначальных значений. Для статистической обработки результаты лечения выражали в баллах: 3 - клиническое выздоровление, 2 - значительное улучшение, 1 - улучшение, 0 - отсутствие эффекта. По каждой группе больных рассчитывался средний балл эффективности лечения.

Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ Statistica'99 (фирма "StatSoft", США). Описание распределений количественных и порядковых признаков в выборках представлено в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественных номинальных признаков - в виде абсолютных частот и процентов. При сравнении показателей до и после лечения внутри групп использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп - критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При статистическом анализе сопоставимости групп (U-тест Манна-Уитни) оказалось, что группы локальной ФХТ и локальной моноФХТ были сопоставимы с группами сравнения по возрасту, полу, длительности и формам заболевания, числу больных с распространенными поражениями ( $p > 0,05$ ). Группы общей ФХТ и общей моноФХТ включали более тяжелые случаи ОС и достоверно различались по возрасту, длительности заболевания и количеству больных с распространенными поражениями (**см. табл. 1**).

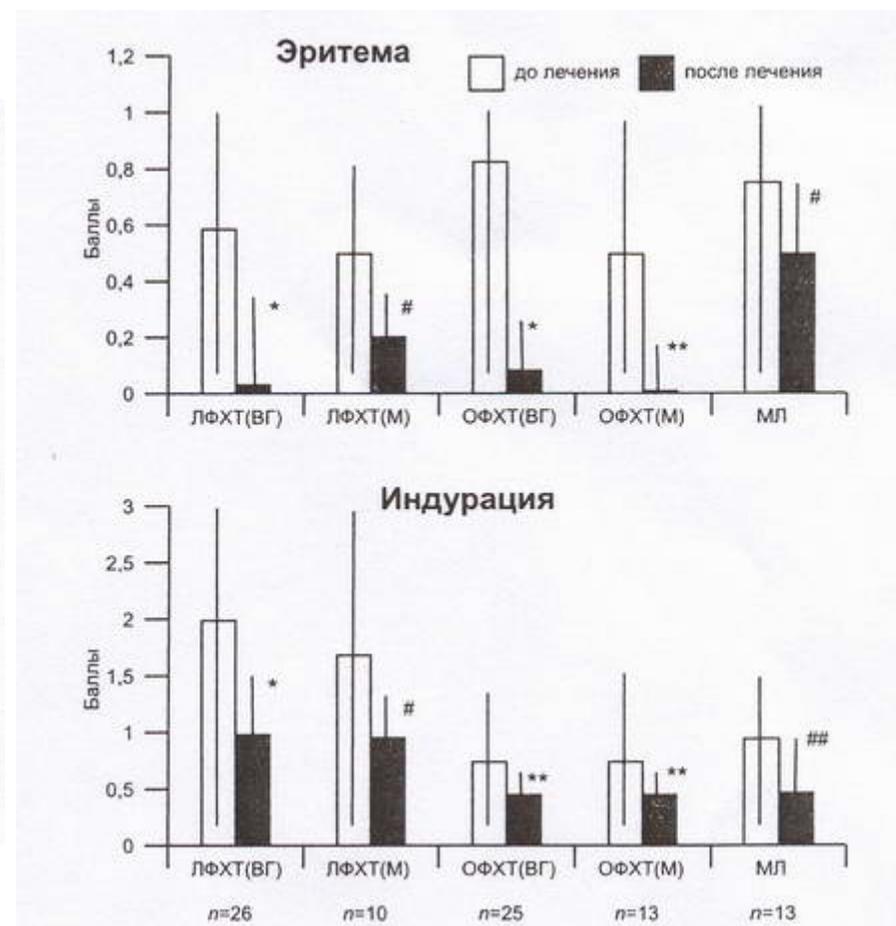
Динамика площади индукции и интенсивности основных симптомов ОС (эритемы и индукции) в процессе ФХТ и медикаментозного лечения представлена на **рис. 1 и 2**. Как при локальной, так и при общей ФХТ (в том числе при моноФХТ) наблюдалась достоверная положительная динамика всех изученных показателей; в группе больных, получавших медикаментозное лечение, достоверно уменьшалась лишь эритема. И локальная и общая ФХТ приводили к достоверному повышению подвижности пораженной кожи (**рис. 3**). Однако лишь в группах общей ФХТ и общей моноФХТ подвижность кожи в очагах поражения достигала после лечения уровня подвижности симметричной видимо здоровой кожи ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 1. Площадь индукции кожи в очагах склеродермии до и после лечения (медианы и квартили).**

\* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,02$ ; # —  $p > 0,05$  (достоверность различий по сравнению с показателями до лечения, W-тест Вилкоксона).

Здесь и на рис. 2 и 3: ЛФХТ(ВГ) — локальная ФХТ, вся группа; ЛФХТ(М) — локальная ФХТ, монолечение; ОФХТ(ВГ) — общая ФХТ, вся группа; ОФХТ(М) — общая ФХТ, монолечение; МЛ — медикаментозное лечение.



**Рис. 2. Интенсивность эритемы и индукции кожи в очагах склеродермии до и после лечения (медианы и квартили).**

\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; # -  $p < 0,02$ ; ## -  $p > 0,05$  (достоверность различий по сравнению с показателями до лечения, W-тест Вилкоксона).

Результаты лечения в группах больных представлены в **табл. 2**. При локальной и общей ФХТ положительный эффект был отмечен соответственно у 81,5 и 80% больных, при медикаментозном лечении - у 69%. Выраженный терапевтический эффект (клиническое выздоровление и значительное улучшение) констатирован в группах локальной и общей ФХТ соответственно у 44,5 и 56% больных, в группе медикаментозного лечения - у 13,8%. Значительное улучшение достигнуто в группе локальной ФХТ у 26%, в группе общей ФХТ у 36% больных, клиническое выздоровление - соответственно у 18,5 и 20% пациентов. При локальной и общей моноФХТ положительный эффект наблюдали соответственно у 80 и 92,4% больных, выраженный терапевтический эффект - у 50 и 69,3%. Средний балл эффективности лечения в группах ФХТ, за исключением подгруппы локальной моноФХТ, достоверно превышал таковой в группе медикаментозного лечения.

Метод лечения	Клиническое выздоровление		Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Балл эффективности лечения (M+/-SD)	p1	p2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Медикаментозное лечение (n=29)	0	-	4	13,8	16	55,2	9	31	0,83+/-0,66	-	0,174
Лазерная терапия (n=18)	0	-	0	-	10	55,6	8	44,4	0,56+/-0,51	0,174	-
<b>Локальная ФХТ:</b>											
вся группа (n=27)	5	18,5	7	26	10	37	5	18,5	1,44+/-1,01	0,018	0,002
моноФХТ (n=10)	1	10	4	40	3	30	2	20	1,40+/-0,97	0,070	0,015
<b>Общая ФХТ:</b>											
вся группа (n=25)	5	20	9	36	6	24	5	20	1,64+/-0,95	0,001	<0,001
моноФХТ (n=13)	3	23,1	6	46,2	3	23,1	1	7,6	2,00+/-0,71	<0,001	<0,001

**Таблица 2.** Результаты лечения больных ОС.

*Примечание.* p1 - уровень статистической значимости при сравнении по баллу эффективности с группой больных, получавших медикаментозное лечение (U-тест Манна-Уитни); p2 - уровень статистической значимости при сравнении по баллу эффективности с группой больных, получавших лазерную терапию (U-тест Манна-Уитни).

Известно, что больные нередко предпочитают физиотерапевтические процедуры другим видам лечения, считая их более эффективными и безопасными. Учитывая возможность психогенного действия сеансов ФХТ, 18 больным ОС для сравнения было проведено лечение другим физиотерапевтическим фактором - низкоинтенсивным лазерным излучением, широко используемым при склеродермии [10-15]. Как при локальной, так и при общей ФХТ средний балл эффективности лечения был достоверно выше, чем в группе лазерной терапии, соответственно в 2,6 ( $p=0,002$ ) и 2,9 ( $p<0,001$ ) раза. В группах,

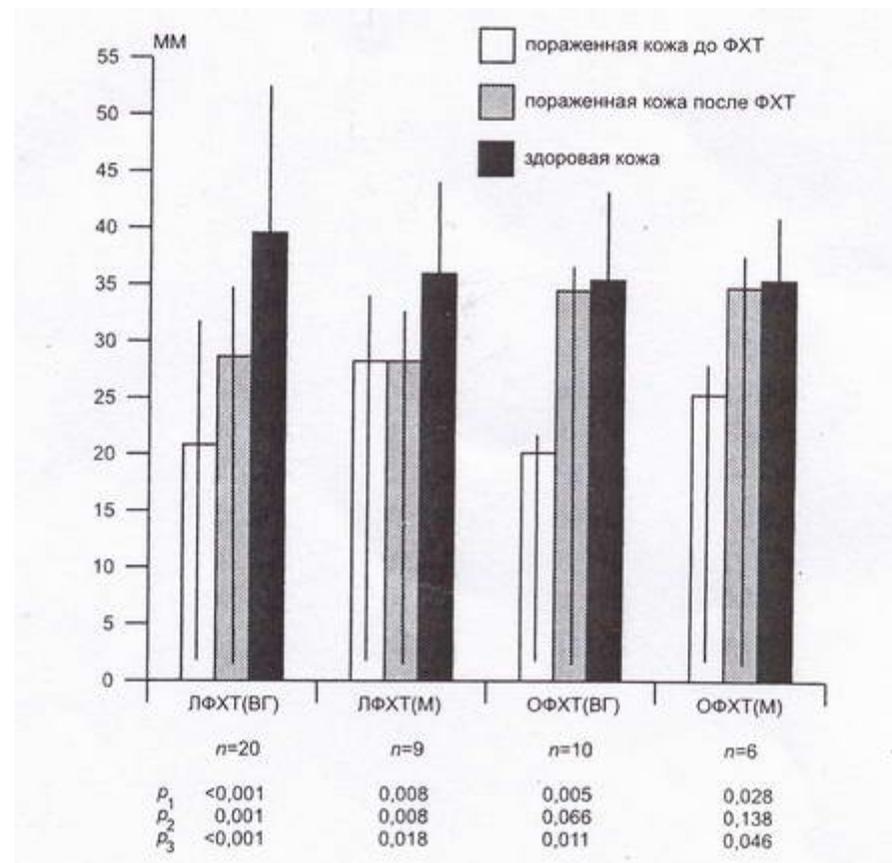
получавших локальную или общую ФХТ в виде монотерапии, эффективность также была выше соответственно в 2,5 ( $p=0,015$ ) и 3,6 ( $p<0,001$ ) раза.

ФХТ оказалась эффективной при бляшечной и линейной склеродермии. При склероатрофическом лишене и атрофодермии Пазини-Пьерини эффект от лечения был менее выражен и проявлялся главным образом уменьшением эритемы. Положительная динамика клинической картины наблюдалась, в том числе и в случаях торпидного течения заболевания и резистентности к ранее проводившемуся медикаментозному лечению: при локальной ФХТ положительных результатов удалось достичь у 5 из 7 больных, при общей ФХТ - у 8 из 9.

Переносимость ФХТ была удовлетворительной, выраженных побочных реакций не наблюдали. При локальной ФХТ у 14 больных эпизодически возникала незначительная эритема, исчезающая после уменьшения дозы УФА или временной отмены процедур; у 7 пациентов в очагах поражения наблюдалось появление отдельных телеангиэктазий, разрешавшихся через 6- 12 месяцев после окончания лечения; 5 больных беспокоил зуд кожи; у 3 возник контактный дерматит в местах нанесения фотосенсибилизаторов, у 2 - преходящая болезненность кожи. При общей ФХТ у 8 пациентов имела место эритема; 2 больных предъявляли жалобы на диспепсические явления и 2 больных - на головокружение, вызванное приемом внутрь фотосенсибилизаторов; двоих беспокоил зуд, 1 пациент отмечал преходящую болезненность кожи. У всех больных в зонах облучения развивалась вторичная пигментация кожи, обычно исчезающая через 2-6 месяцев после окончания лечения.

Отдаленные результаты прослежены у 22 больных 1-й группы и 15 больных 2-й группы. Соответственно у 17 (77,3%) и 9 (60%) из них достигнутый эффект сохранялся в сроки от 6 месяцев до 3 лет. У 5 (22,7%) пациентов 1-й группы и 6 (40%) пациентов 2-й группы обострение склеродермии возникло в течение 2 лет после окончания ФХТ.

Большинство авторов связывают механизм действия ФХТ при склеродермии с индукцией интерстициальной коллагеназы (матричной металлопротеиназы 1), играющей важную роль в деструкции коллагеновых белков. Снижение продукции и активности коллагеназы 1 считается одной из причин отложения коллагена в склеротически пораженной коже [16, 17]. Исследованиями на культурах фибробластов показано значительное увеличение синтеза коллагеназы под воздействием длинноволнового УФ-излучения [18-22]. По данным Н. Stege и соавт. [23], у больных ОС, получавших УФА терапию, регрессия склеротических изменений в коже сопровождалась двадцатикратным повышением экспрессии мРНК коллагеназы 1 в очагах поражения. Возможно, описанный механизм действия не единственный, поскольку в наших наблюдениях ФХТ приводила не только к уменьшению интенсивности и площади индукции кожи, но и к разрешению эритемы, а, следовательно, оказывала как антисклеротическое, так и противовоспалительное действие.



**Рис. 3. Влияние ФХТ на подвижность пораженной кожи (медианы и квартили).** p<sub>1</sub> - уровень статистической значимости при сравнении подвижности пораженной кожи до ФХТ и симметричной здоровой кожи; p<sub>2</sub> - уровень статистической значимости при сравнении подвижности пораженной кожи после ФХТ и симметричной здоровой кожи; p<sub>3</sub> - уровень статистической значимости при сравнении подвижности пораженной кожи до и после ФХТ (W-тест Вилкоксона).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности ФХТ при ОС. Локальная и общая ФХТ в виде как монотерапии, так и комбинации с медикаментозной терапией может служить методом выбора при лечении больных бляшечной и линейной

склеродермией, особенно в случаях торпидного течения, резистентности или непереносимости других терапевтических средств. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение механизмов действия и безопасности ФХТ при ОС, что позволит разработать оптимальные методики применения и определить место данного терапевтического средства в лечении больных склеродермией.

## Выводы

1. Как локальная, так и общая фотохимиотерапия являются эффективными методами лечения больных ограниченной склеродермией и могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с медикаментозными средствами.
2. Данный вид терапии эффективен при бляшечной и линейной склеродермии, в том числе у больных с торпидными формами заболевания, резистентными к другим лечебным средствам.
3. Удовлетворительная переносимость и возможность применения в амбулаторных условиях делают фотохимиотерапию доступной широкой клинической практике.
4. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению механизмов действия, разработке оптимальных методик применения и оценке безопасности фотохимиотерапии ограниченной склеродермии.

## Литература:

1. Kersch M., Volkenandt M., Meurer M. et al. Treatment of localized scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet* 1994; 343:14:1233.
2. Morita A., Sakakibara S., Sakakibara N. et al. Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995; 22:12:2361-2365.
3. Kanekura T., Fukumaru S., Matsushita S. et al. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996;23:7:455— 459.
4. Morison W.L. Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:4:657—659.
5. Hofer A., Soyer H.P., Salmhofer W. et al. Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1999;135:5:603—604.
6. Волнухин В.А., Выборнова О.Б., Гребенюк В.Н. и др. Применение локальной фотохимиотерапии у детей, больных ограниченной склеродермией. *Педиатрия* 2000;4:47—50.
7. Волнухин В.А., Выборнова О.В., Вавилов А.М. и др. Случай успешного лечения бляшечной склеродермии методом общей фотохимиотерапии. *Дерма* 2001;4:14—16.
8. Довжанский С.И., Одоевская О.Д., Мясникова Т.Д. Фотохимиотерапия больных ограниченной склеродермией. Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога. М 2001;39-40.
9. Bachman D.M. Quantitating skin mobility in scleroderma. *Arch Dermatol* 1961;83:598-605.
10. Меньшикова А.К., Меньшикова Н.Е. Эффективность лазертерапии и андекалина у больных очаговой склеродермией. Системная и органная патология при хронических дерматозах. Свердловск 1983;78-83.
11. Ковалев В.М., Кривенко З. Ф. Эффективность лазертерапии и ее влияние на динамику показателей микроциркуляции при ограниченной склеродермии. Применение лазеров в хирургии и медицине. М 1989;2:199-200.
12. Бакирова З.В., Лепилина Л.А. Эффективность лазертерапии и ее влияние на динамику показателей микроциркуляции при системной склеродермии. Актуальные вопросы практической медицины. Уфа 1993;69-70.
13. Суворов А.П., Завьялов А.И., Грашкина И.Г. и др. Применение магнитно-оптического лазерного излучения в терапии больных ограниченной склеродермией. Применение низкоинтенсивных лазеров и излучения миллиметрового диапазона в эксперименте и клинике: Сборник научных работ. Под ред. Г.Е. Брилля. Саратов: СМУ 1994;1:179-182.
14. Бутов Ю.С., Сергеева М.В., Марченко Л.Ф. Применение инфракрасного лазера в терапии больных склеродермией и его влияние на состояние

липидного обмена: Российский съезд дерматологов и венерологов, 7-й: Тезисы докладов. Казань: Медицина 1996;1:127-128.

15. Поделинская Л.В. Лазертерапия в комплексном лечении ограниченной и системной склеродермии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1996;26.

16. Brady A.H. Collagenase in scleroderma. *J Clin Invest* 1975;56:5:1175-1180.

17. Takeda K., Hatamochi A., Ueki H. et al. Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994;103:359-363.

18. Schaiffetter K., Wlaschek M., Hogg A. et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:506-511.

19. Petersen M.J., Hansen C., Craig S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992;99:440-444.

20. Hermann G., Wlaschek M., Lange T.S. et al. UVA irradiation stimulates the synthesis of various matrix-metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts. *Exp Dermatol* 1993;2:92-97.

21. Wlaschek M., Briviba K., Stricklin G.P. et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol* 1995;104:2:194-198.

22. Grass C., Reed J.A., Altmeyer P. et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997;350:9087:1295-1296.

23. Stege H., Berneburg M., Humke S. et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:6:Pt 1:938-944.