

УДК 616.517:615.831

A. M. Shubina, M. A. Kaplan

POTENTIAL OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH THE USE OF PHOTSENSITIZER PHOTODITAZIN FOR THE TREATMENT OF PRORIASIS

Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk

ABSTRACT

This investigation shows that photodynamic therapy (PDT) is a high-performance method for the treatment of psoriasis. PDT affects on the further course of disease — it makes longer the period of remission and alleviates following exacerbations. The use of photosensitizer Photoditazin for PDT decreases the number of accessory effects and the duration of the light regimen until a day.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, psoriasis.

A. M. Шубина, М. А. Каплан

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОДИТАЗИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

РЕЗЮМЕ

Данное исследование демонстрирует высокую эффективность метода фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения псориаза. ФДТ влияет на дальнейшее течение болезни: удлиняет период ремиссии и смягчает течение последующих обострений. Использование для ФДТ фотосенсибилизатора Фотодитазин позволяет снизить количество побочных эффектов и уменьшить продолжительность лечения до 1 сут.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, псориаз.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — один из наиболее распространенных хронических дерматозов и составляет от 12 до 15 % среди всех заболеваний кожи. За последние годы увеличилось количество больных тяжелыми инвалидизирующими формами болезни, участились резистентные к обычной терапии формы заболевания. В связи со сложностью и недостаточной изученностью механизмов развития псориаза до настоящего времени отсутствует единая эффективная схема терапии этого заболевания. Внедрение в практику иммунокорректирующих, цитостатических препаратов, фотохимиотерапии не только позволило расширить арсенал средств и методов, но и улучшить терапевтические возможности. Вместе с тем многочисленные побочные явления, необходимость непрерывного поддерживающего лечения в связи с частыми рецидивами диктует актуальность разработки новых эффективных методов.

Новой перспективной медицинской технологией с использованием лазерного излучения является фотодинамическая терапия, основанная на использовании свойства патологических клеток накапливать некоторые красители с макроциклической химической структурой — фотосенсибилизаторы в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани [4, 6, 8, 10, 15]. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в сенсibilизированных клетках или тканях развивается фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов — высокоактивных биологических окислителей, которые являются цитотоксичными для большинства биологических объектов и приводят к гибели и разрушению патологических клеток.

Фотосенсибилизаторы нового поколения, относящиеся к производным хлорина Е6 (Фотолон, Фотоди-

тазин, Радахлорин) с пиком поглощения в диапазоне 660–666 нм обладают высокой селективностью накопления в патологических клетках и коротким периодом выведения из организма. Использование фотосенсибилизатора хлоринового ряда позволяет значительно снизить количество побочных эффектов, связанных с длительной кожной светотоксичностью.

Анализируя данные по клиническому и экспериментальному применению ФДТ, необходимо отметить, что они касаются главным образом злокачественных новообразований. Идея применять ФДТ не только в онкологии появилась после того, как стало известно, что некоторые фотосенсибилизаторы избирательно накапливаются в пролиферирующих тканях. Основываясь на этом, было предложено применять ФДТ при заболеваниях, для которых характерны гиперпролиферация, например псориаз. В последние годы в литературе достаточно часто встречаются указания на попытки использовать ФДТ для лечения различных форм псориаза [1, 5, 7, 9, 12, 13, 14].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основу исследования составили результаты клинического наблюдения 36 больных псориазом в возрасте от 16 до 75 лет, наблюдавшихся в МРНЦ РАМН и городском кожно-венерологическом диспансере. Среди наблюдавшихся больных прогрессирующая стадия отмечалась у 15 (41,7 %) пациентов, стационарная — у 21 (58,3 %). Особенностью наблюдаемой клинической группы явилось преобладание обычного псориаза — у 32 (88,9 %) больных, экссудативный псориаз отмечался у 2 (5,5 %) пациентов, артропатический — у 1 (2,8 %) и ладонно-подошвенный — у 1 (2,8 %). Возраст появления первых признаков псориаза колебался от 3 и до 54 лет, давность заболевания — от 6 мес до 48 лет. В процентном отношении по площади высыпаний больные распределились следующим образом: до 20 % поверхности кожного покрова — 15 (41,7 %) больных, от 21 до 50 % поверхности — 19 (52,8 %), от 51 до 80 % — 2 (5,5 %). Среди пациентов исследуемой группы у 18 (50 %) больных отмечался хронически-рецидивирующий характер течения болезни: у 16 (44,4 %) — непрерывно-рецидивирующий характер, 2 (5,6 %) пациента заболели впервые. Ранее все наблюдаемые больные (кроме впервые заболевших) лечились в стационарных и амбулаторных условиях различными методами. У 13 пациентов псориаз характеризовался резистентностью к традиционным методам терапии, 5 человек ранее применяли цитостатики, иммуномодуляторы, плазмаферез. Однако у всех этих больных отмечались нестабильность клинического эффекта и высокая частота обострений псориаза.

Наблюдаемые пациенты были равномерно (по возможности) распределены по способу проводимого лечения на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и стадии заболевания (табл. 1).

Для лечения основной группы пациентов из 20 человек применяли метод фотодинамической терапии

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от способа проводимого лечения

Стадия псориаза	Классическая терапия (контрольная группа)	ФДТ (основная группа)
Прогрессирующая	6	9
Стационарная	10	11
Всего...	16	20

с использованием фотосенсибилизатора Фотодитазин, относящемуся к производным хлорина Е6. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела. Через 1,5 ч после введения фотосенсибилизатора все пациенты данной группы получали внутривенное лазерное облучение на диодном лазерном аппарате «Укол-01-ВЛОК» (длина волны 661 нм, мощность излучения на конце световода 15 мВт). Продолжительность облучения составляла 30 мин. С целью профилактики побочных эффектов после введения Фотодитазина больным рекомендовали соблюдать световой режим в течение 2 сут после ФДТ. Все пациенты получали ФДТ в амбулаторных условиях.

Пациенты контрольной группы (16 человек) получали традиционную медикаментозную терапию в стационаре кожно-венерологического диспансера. Лечение проводилось препаратами кальция, антигистаминными, седативными препаратами, витаминами, иммуномодуляторами и транквилизаторами. При выраженном воспалительном процессе с экссудативным компонентом больным назначались мази и кремы с глюкокортикоидами, после снятия остроты процесса использовали 2% салициловую мазь. Продолжительность лечения в стационаре составляла 25–30 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтическую эффективность лечения оценивали по следующим признакам: появление новых псориазных элементов, субъективные ощущения, инфильтрация кожи в области элементов, гиперемия и шелушение. Интенсивность клинических признаков выражали в баллах от 0 до 4. Результаты лечения оценивались через 2 нед и через 1 мес после окончания терапии. Результат лечения оценивали как:

клиническую ремиссию (полное разрешение высыпаний, допускалось наличие гиперпигментации и дежурных бляшек);

значительное улучшение (полное исчезновение зуда, уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения на 3 балла или разрешение более 50 % высыпаний);

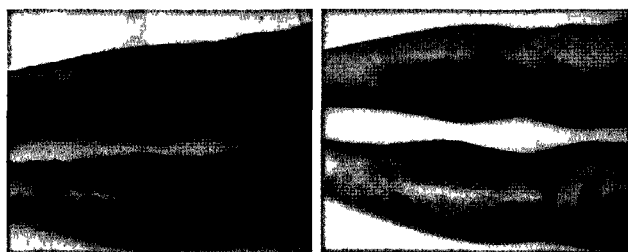
улучшение (уменьшение зуда, гиперемии, инфильтрации на 1–2 балла или разрешение до 25 % высыпаний);

незначительный положительный эффект или его отсутствие.

Нами было исследовано, как менялась клиническая картина заболевания во время лечения и после не-

го в каждой группе пациентов. Свидетельствами эффективности лечения были исчезновение зуда и уменьшение гиперемии, папулезной инфильтрации и шелушения. В группе пациентов, получавших классическую медикаментозную терапию, зуд уменьшался через 5–8 дней после начала терапии, к окончанию лечения отсутствовал у 65 % пациентов. Через 2 нед после окончания лечения зуд по-прежнему отмечался у 35 % пациентов указанной группы. Уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения происходило в процессе лечения и в последующие 7–10 дней после окончания терапии. В дальнейшем клиническая картина заболевания у пациентов не менялась. При осмотре через 1 мес после окончания терапии у 2 пациентов этой группы появились свежие псориазные высыпания и возобновился зуд, т. е. отмечалось повторное обострение заболевания.

При наблюдении за клинической картиной псориаза в различные сроки после ФДТ установлен ряд характерных особенностей. Первым признаком положительной динамики у пациентов, получивших ФДТ, также являлось уменьшение и дальнейшее исчезновение зуда в области кожных высыпаний, причем этот эффект не зависел от начальной степени выраженности зуда. Все больные, получающие ФДТ, отмечали снижение зуда на 1–3-й день после лечения. Через 2 нед после ФДТ у всех больных из наблюдаемой группы (100 %) зуд полностью отсутствовал. Через 1 мес после окончания терапии состояние оставалось стабильным. Уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения происходило гораздо позже — через 2–3 нед после окончания лечения (рис. 1). В некоторых случаях на месте высыпаний развивалась временная вторичная гиперпигментация, которая самопроизвольно разрешалась в течение 3–4 нед (рис. 2). У ряда пациентов при регрессировании сыпи сохранялись дежурные бляшки (преимущественно, на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов), мы не ставили перед собой задачу добиться их полного исчезновения.



а

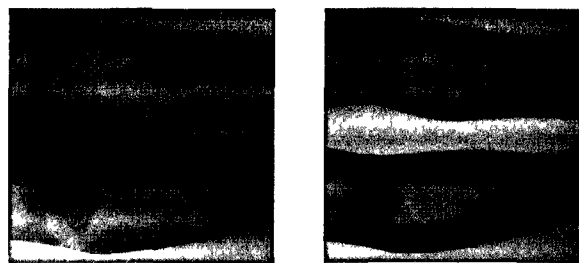
б

Рис. 1. Пациент Г. с распространенным псориазом стационарной стадии:

а — до лечения; б — через 3 нед. после лечения (внутривенная ФДТ)

ФДТ все пациенты переносили хорошо, побочных реакций, связанных с повышенной фоточувствительностью кожи и слизистых, не наблюдалось.

При оценке результатов лечения в исследуемых группах было установлено:



а

б

Рис. 2. Пациент Б. с распространенным псориазом стационарной стадии:

а — до лечения; б — через 4 нед после лечения (внутривенная+локальная ФДТ на бляшки на голенях)

при классической медикаментозной терапии ремиссия отмечалась у 3 (18,8 %) пациентов, значительное улучшение — у 5 (31,2 %), улучшение — у 5 (31,2 %) и незначительный эффект или его отсутствие — у 3 (18,8 %);

при ФДТ с использованием фотосенсибилизатора Фотодитазин у 10 (50 %) пациентов отмечалась клиническая ремиссия (у 4 из них на месте высыпаний наблюдалась вторичная гиперпигментация кожи), у 6 (30 %) больных — значительное улучшение и у 4 (20 %) — улучшение. Ни у одного больного из наблюдаемой группы не отмечалось отсутствия эффекта или ухудшения состояния.

Таким образом, положительный терапевтический эффект у пациентов, получивших ФДТ, составил 100 % (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая эффективность ФДТ и медикаментозной терапии у больных псориазом

Метод лечения	Положительный результат, %			Незначительный эффект или его отсутствие, %	Успех, %
	ремиссия	значительное улучшение	улучшение		
Классическая терапия	18,8	31,2	31,2	18,8	81,3
ФДТ	50,0	30,0	20,0	—	100,0

Сравнение результатов лечения ФДТ и медикаментозной терапии показало, что первая с использованием Фотодитазина достоверно эффективнее второй ($p < 0,025$).

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех больных в сроки от 0,5 до 3 лет. У всех пациентов, получавших ФДТ, положительный результат лечения сохранялся не менее 3 мес. Клиническая ремиссия в течение полугода наблюдалась у 6 (30 %) пациентов исследуемой группы, при этом последующие рецидивы протекали у них менее длительно и интенсивно. При использовании классической медикаментозной терапии эффект лечения оказался менее стойким. При наблюдении через 1 мес после окончания лечения 2 пациента этой группы отмечали повторное ухудшение состояния: появление зуда и новых псориазных

ких высыпаний. Лишь у 2 (12,5 %) больных контрольной группы продолжительность клинической ремиссии достигла 0,5 года.

Таким образом, применение для ФДТ фотосенсибилизатора Фотодитазин в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела позволило избежать побочных эффектов у всех пациентов и сократить длительность светового режима до 2 сут. Несомненным преимуществом данной методики является также очень короткая продолжительность лечения — 1 сут.

ВЫВОДЫ

1. Метод обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении псориаза: у 50 % пациентов результатом лечения явилась клиническая ремиссия, у 30 % — значительное улучшение, у 20 % — улучшения, отсутствия эффекта или ухудшения не отмечено, что достоверно выше аналогичных результатов лекарственной терапии контрольной группы (18,7, 31,3, 31,3 и 18,7 % случаев соответственно).

2. ФДТ удлиняет период клинической ремиссии и уменьшает длительность и интенсивность последующих обострений псориаза.

3. Использование фотосенсибилизатора Фотодитазин при ФДТ позволяет избежать побочных реакций и уменьшить продолжительность светового режима до 2 сут.

4. ФДТ псориаза с использованием Фотодитазина может проводиться в амбулаторных условиях, длительность лечения составляет 1 сут, что позволяет значительно снизить стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткий Н. Г., Кубылинский А. А. Опыт лечения псориаза с применением фотодинамической терапии // I Междунар. конференция «Лазерная и фотодинамическая терапия»: Сб. тезисов. — Обнинск, 1999. С. 30–31.

2. Странадко Е. Ф., Рябов М. В. 5-летний опыт ФДТ с производными хлорина Е6 // Рос. биотерап. журн. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 58.

3. Чиссов В. И., Казачкина Н. И., Фомина Г. И. и др. Хлорин р6 и его производные как новые фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 5. — С. 22–25.

4. Alkhhlyna T. V. et al. Nuclear targeting of chlorine E6 enhances its photosensitizing activity // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, No. 33. — P. 20328–20331.

5. Asawanonda P. et al. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study // Arch-Dermatol. — 2000. — May. — P. 619–624.

6. Berg K. et al. Intracellular localization of sulfonated mesotetraphenylporphyrins in a human carcinoma cell line // Photochem. Photobiol. — 1990. — Vol. 52. — P. 481–487.

7. Boehncke W. H., Elshorst-Schmidt T., Kaufmann R. Systemic photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis // Arch-Dermatol. — 2000. — Feb. — P. 271–272.

8. Boutorine A. S. et al. Chlorinoligonucleotide conjugates: synthesis properties and red light-induced photochemical sequence — specific DNA cleavage in duplexes and triplexes line // J. Am. Chem. Soc. — 1996. — Vol. 118. — P. 9469–9476.

9. Bowses A. Verteporfin-Blue Light Shows Promise // J. Dermatol. Times. — 1999. — Nov. — P. 18–21.

10. Dogan A. et al. Uptake by cells and photosensitizing effectiveness pheophorbide of novel derivatives *in vitro* // Int. J. Cancer. — 1995. — Vol. 63 — P. 831–839.

11. Jori G., Tomio L., Reddi E. et al. // Br. J. Cancer. — 1983. — Vol. 48. — P. 307–309.

12. Kirby B., Griffiths C. E. Psoriasis: the future // Br. J. Dermatol. — 2001. — Apr. — P. 37–43.

13. Koo J., Liao W. Update on psoriasis therapy: a perspective from the USA // Keio. J. Med. — 2000. — Vol. 49(1). — P. 20–25.

14. Kurwa H. A., Barlow R. J. The role of photodynamic therapy in dermatology // Clin. Exp. Dermatol. — 1999. — May. — P. 143–148.

15. Lu X. M. et al. Sn-chlorin E6 antibacterial immunconjugates: an *in vitro* and *in vivo* analysis // J. Immunol. Meth. — 1992. — Vol. 156. — P. 85.