



Алгоритм применения УФ-В-излучения с длиной волны 311 нм при витилиго

Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова

Адрес для переписки: Луиза Афгатовна Юсупова, yuluizadoc@hotmail.com

В статье представлены современные данные о роли ультрафиолетового (УФ) облучения в восстановлении пигментации при витилиго и влиянии фототерапии на биохимические процессы в меланоцитах. Приведен обзор отечественных и зарубежных методик использования средневолнового узкополосного УФ-облучения в сочетании с местными средствами. Целью работы стала разработка алгоритма использования УФ-терапии при витилиго на основании собственного клинического опыта.

Ключевые слова: узкополосное УФ-В, 311 нм, витилиго, алгоритм фототерапии

Введение

В последнее время отмечается рост заболеваемости витилиго. Частота его распространенности среди населения земного шара составляет 0,14–8,8%. Иными словами, этим заболеванием страдают около 40 млн человек. Витилиго возникает в любом возрасте, встречается как у мужчин, так и у женщин, обычно проявляется в возрастной группе от 10 до 30 лет у людей с темной кожей. Имеются данные об увеличении заболеваемости витилиго среди детей. При этом в 25% случаев дерматоз начинается в первые 12 лет жизни, в 50% – до 20 лет [1, 2]. Восстановление пигмента и замедление темпов его потери – основные терапевтические задачи

в лечении витилиго. При средневолновом ультрафиолетовом излучении (УФИ) спектра В и длинноволновом ультрафиолетовом облучении (УФО) спектра А на коже появляются эритема и гиперпигментация. Более длительное и избыточное воздействие УФИ вызывает старение и способствует развитию на коже новообразований [3]. Восстановление естественного окрашивания кожи невозможно без функционально активных меланоцитов, что требует поиска источников образования новых пигментных клеток при витилиго. Такими источниками являются волосные фолликулы, границы участка депигментации и единичные стволовые клетки в очаге витилиго. Наиболее важ-

ным источником пигментных клеток признаны стволовые клетки меланоцитов из ниши волосяного фолликула. Известны не только случаи репигментации за счет волосных фолликулов, но и случаи репигментации ладоней [4]. Особый интерес представляют исследования, авторы которых указывают на возможность восстановления пигмента при различных заболеваниях кожи за счет миграции меланоцитов [5].

Если по каким-либо причинам использовать местные или системные средства не представляется возможным, а также если они недостаточно эффективны или высок риск развития побочных эффектов, в качестве метода лечения целесообразно рассмотреть фототерапию. На сегодняшний день в спектре УФИ используется широкополосное УФ-В (290–320 нм), узкополосное УФ-В-облучение (311–313 нм), эксимерный лазер 308 нм, УФ-А-1 (340–400 нм), УФ-А совместно с фотосенсибилизаторами псораленом (PUVA – Psoralen + UltraViolet A) и келлином (KUCA – Khellinum + UltraViolet A). Механизм действия разных видов излучения зависит от глубины проникновения лучей. УФ-А-лучи, проникая наиболее



глубоко в дерму, способны ускорять процессы фотостарения кожи за счет распада коллагеновых волокон и стимулирования процессов апоптоза, саморазрушения клеток. УФ-В-лучи оказывают воздействие на уровне эпидермиса, обладают иммуномодулирующим, чаще супрессивным эффектом, что особенно важно при терапии иммунозависимых дерматозов. На молекулярном уровне эффекты УФИ полностью не раскрыты, но многочисленные работы говорят об эффективности этих видов фототерапии при псориазе, атопическом дерматите и витилиго [6].

Материал и методы исследования

В простом слепом сравнительном исследовании участвовали случайным образом отобранные 20 больных витилиго с наличием симметричных участков поражения. На участки витилиго с одной стороны наносили местное средство, содержащее супероксиддисмутазу высокой концентрации (50 000 ЕД/г), на аналогичные участки с противоположной стороны – нейтральный гель. Местное средство применяли два раза в день в течение десяти недель. Каждому пациенту на две указанные стороны три раза в неделю на протяжении десяти недель проводили УФО с длиной волны 311 нм с использованием стационарного переносного источника УФО.

Механизм действия

Фотоиммунологический эффект УФ-лучей обусловлен глубиной проникновения. Средневолновые УФ-лучи (УФ-В) в основном воздействуют на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, в то время как длинноволновые УФ-лучи (УФ-А) проникают в более глубокие слои кожи, воздействуя на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты). Фотоиммунологическое воздействие обусловлено влиянием на про-

дукцию медиаторов воспаления (цитокинов), обладающих противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, экспрессию молекул на поверхности клеток, индукцию апоптоза клеток, вовлеченных в патогенез заболевания. Механизм действия УФИ заключается в поглощении ультрафиолетовых лучей внутриклеточной ДНК. Абсорбция ультрафиолета нуклеотидами приводит к образованию фотопродуктов ДНК, в основном пиримидиновых димеров. Терапевтический эффект УФИ можно объяснить такими факторами, как иммуносупрессия, изменение экспрессии цитокинов и клеточного цикла.

Благодаря новым технологиям стало возможным использование действительно селективного электромагнитного излучения – с максимумом эмиссии при определенной длине волны, например узкополосной УФ-В-терапии с длиной волны 311 нм. Узкополосная УФ-В-терапия 311 нм в настоящее время наиболее предпочтительна, поскольку может применяться и на ограниченных участках кожи, и при обширных нарушениях пигментации. Эффективность и безопасность фототерапии зависит от фототипа кожи (ее реакции на солнечное излучение), интенсивности излучения УФ-ламп, дозы облучения и методики лечения.

Средневолновое УФИ широкого спектра осуществляется с помощью аппаратов, в которых используются УФ-лампы с длиной волны 285–350 нм, а также УФ-лампы с длиной волны 360–370 нм. При дозировке УФИ следует ориентироваться на измерение УФ-В-лучей, поскольку их активность превосходит в 500–1000 раз таковую УФ-А-лучей. Чувствительность кожи к УФ-лучам у пациентов неодинакова: у одних сначала появляется краснота, затем загар, у других – сразу загар. Имеют также значение цвет волос, глаз, наличие веснушек. Эти признаки легли в основу классификация типов кожи. УФИ в современных приборах строго контролируется и измеряется

в мВт/см². Для этого существуют приборы (УФ-метры), измеряющие интенсивность излучения ламп в различных диапазонах УФИ [7].

Критерии исключения пациентов

Критериями исключения стали противопоказания для фототерапии, принятые в России:

- глаукома;
- катаракта;
- гипертоническая болезнь II и III стадии;
- эндокринопатии;
- диагностированные доброкачественные или злокачественные опухоли [3].

Кроме того, несмотря на имеющиеся данные о безопасном применении узкополосной терапии УФ-В у детей старше пяти лет с диагнозом генерализованного витилиго в течение 12 месяцев три раза в неделю (в сумме не более 162 сеансов) [8], к участию в исследовании были допущены только пациенты старше 18 лет. Беременные не участвовали в исследовании, поскольку существуют данные только о лечении псориаза во время беременности УФ-В-терапией широкого спектра. Данных о применении узкополосного УФ-В 311 нм в терапии витилиго во время беременности в современной литературе найти не удалось.

Методика проведения фототерапии

Отсутствие контроля за интенсивностью излучения чревато неэффективностью проводимой терапии и возникновением побочных эффектов. В ряд аппаратов для фототерапии встроены датчики, фиксирующие интенсивность излучения и автоматически рассчитывающие дозу облучения. Для учета отпускаемых процедур введена специальная единица – доза облучения в Дж/см². Она зависит от интенсивности излучения и времени облучения. Существуют две методики установления режима дозирования УФ-В:

- 1) с определением минимальной эритемной дозы (МЭД);
- 2) без определения МЭД.



Таблица. Длительность сеанса при применении узкополосного УФ-В 311 нм у больных витилиго

Неделя	Сеанс	Длительность (мин:с)			
		тип 1	тип 2	тип 3	тип 4
1	1	0:30	1:00	1:00	1:40
	2	0:45	1:15	1:20	2:00
	3	1:00	1:30	1:40	2:20
2	4	1:15	1:45	2:00	2:40
	5	1:30	2:00	2:20	3:00
	6	1:45	2:15	2:40	3:20
3	7	2:00	2:30	3:00	3:40
	8	2:15	2:45	3:20	4:00
	9	2:30	3:00	3:40	4:20
4	10	2:45	3:15	4:00	4:40
	11	3:00	3:30	4:20	5:00
	12	3:15	3:45	4:40	5:20
5	13	3:30	4:00	5:00	5:40
	14	3:45	4:15	5:20	6:00
	15	4:00	4:30	5:40	6:20
6	16	4:15	4:45	6:00	6:40
	17	4:30	5:00	6:20	7:00
	18	4:45	5:15	6:40	7:20
7	19	5:00*	5:30*	7:00*	7:40*

* Сохранить данное время процедуры до конца терапии.

В первом случае в качестве критерия начальной дозы облучения используется МЭД, то есть доза УФ-В-лучей, вызывающая на следующий день минимальное покраснение или гиперпигментацию кожи. Для определения МЭД испытательные поля облучают возрастающими дозами УФ-В-лучей.

Определив МЭД, лечение начинают с дозы на 50% меньше МЭД, и каждую последующую процедуру увеличивают на 25–50% МЭД (в зависимости от реакции кожи и переносимости лечения). Согласно второй методике при 1-м фототипе кожи лечение начинается с дозы 0,05 Дж/см², при 2-м и 3-м фототипах – с дозы 0,05–0,1 Дж/см² [7].

Максимальная длительность курса фототерапии узкополосным УФ-В, представленная в Европейских рекомендациях по лечению витилиго, не превышает одного года (200 процедур).

При работе с любыми источниками УФ-В необходимо помнить, что передозировка способна привести к ожогам кожи, конъюнктивиту и кератиту. Во время процедуры оператор облучения и пациент должны использовать специальные УФ-защитные очки, поскольку кожа век не предохраняет сетчатку глаза от проникновения УФ-лучей. Руки желательно защищать перчатками, кожу лица, не предназначенную для облучения, закрывать элементами одежды.

Собственный алгоритм проведения УФ-терапии

Чтобы оценить эффективность терапии витилиго, перед началом работы фотографировали выбранный участок кожи вместе со стандартной меткой (монетой, линейкой определенного цвета).

Учитывая практическую сложность расчета эритемных доз в Дж/см², мы использовали методику определения МЭД по времени облучения в секундах. Для определения МЭД испытательные поля облучали 30 секунд на первом сеансе. На облученном участке оценивали появление гиперемии/покраснения или гиперпигментации кожи сразу после облучения, спустя 2–3 часа или на следующий день (до 24 часов). Обычно спустя 2–3 часа эти явления исчезали. Если после сеанса кожа оставалась без изменений, на следующий день длительность сеанса увеличивали на 50% – 45, 60 и 90 секунд соответственно. Если изменения появлялись, зафиксированное время считалось индивидуальной МЭД, рассчитанной в секундах. МЭД определяли каждый день (в данной схеме три дня). Если реакция кожи была более длительной, подбор дозы продолжали после исчезновения реакции. Отсроченный эффект УФ-В может возникнуть максимум в течение суток. Подобные реакции по проявлениям и механизмам аналогичны реакциям гиперчувствительности замедленного типа и идентичны МЭД. Если после третьего сеанса (90 секунд) эритемных реакций не возникало, процедуры фототе-

рапии проводили по расписанию, представленному в таблице.

Определив МЭД, лечение начинали с дозы на 50% меньше МЭД, и каждую последующую процедуру увеличивали относительно предыдущей на 15–20 секунд. Фототерапия средневолновым излучением широкого спектра, как правило, проводится три раза в неделю.

Результаты

При проведении терапии на эритемных дозах на фоне депигментированных участков отмечались эритема и появление очагов пигментации. Из 20 пациентов у двоих были достигнуты эритемные дозы. 18 из 20 пациентов не достигли эритемной дозы и получали УФ-терапию в субэритемных дозах, то есть время облучения никогда не превышало время появления эритемы на протяжении всех десяти недель исследования.

По окончании назначенного терапевтического курса фотографировали выбранный очаг с меткой стандартного размера и цвета.

Результаты исследования подтвердили возможность появления репигментации при витилиго на фоне монотерапии УФО 311 нм более чем у 50% пациентов на 15-м сеансе, к концу пятой недели. При этом участки гипопигментации на тыльной поверхности кистей и стоп были менее чувствительны к терапии, чем участки витилиго на туловище или других участках рук и ног, что соответствовало опубликованным данным [9].

Данные литературы говорят о возможности получения более быстрого и клинически значимого результата при комбинации узкополосного УФ-В-излучения с наружными средствами. В качестве этих средств рекомендованы местные средства лечения, декоративный камуфляж или защита от солнца SPF (Sun Protection Factor – фактор защиты от солнца) 50+ [10].

В комбинированной терапии Европейские рекомендации допускают использование УФ-В-терапии совместно с такими активными веществами, как псевдокаталаза,



витамин Е, витамин С, убихинон, липоевая кислота, каталаза/ супероксиддисмутаза, два растительных экстракта гинкго билоба и флеходиум золотистый. Это список компонентов, официально признанных эффективными антиоксидантами. По поводу применения псевдокаталазы совместно с УФ-В существует одно описательное исследование, показавшее полную репигментацию на спине и лице у 90% пациентов с витилиго. Два других аналогичных исследования не продемонстрировали положительного результата [11]. В комплексном лечении витилиго в комбинации с УФ-В 311 нм три раза в неделю пациенты полу-

чали доступную в России форму супероксиддисмутазы в концентрации 50 000 ЕД/г (Витискин) в течение десяти недель. Чтобы исключить взаимодействие активного вещества и УФИ на поверхности кожи, пациентам проводили фототерапию не ранее чем через четыре часа после нанесения местного средства. В результате терапии активность заболевания существенно снизилась. У больных витилиго регистрировалось более раннее начало репигментации кожи в очагах витилиго на стороне с нанесением активного действующего вещества. Контрольная сторона с нанесением нейтрального геля (в качестве сравнения)

не показала ярких положительных изменений [12]. Облучение век при витилиго не проводилось, что не исключало применения препаратов супероксиддисмутазы на коже век при тщательном избегании контакта со слизистыми глаз.

Заключение

Апробированный в течение десяти недель алгоритм применения супероксиддисмутазы в концентрации 50 000 ЕД/г и узкополосной УФ-В-терапии при генерализованном витилиго продемонстрировал высокую эффективность. Этот способ можно применять более продолжительно у больных разных возрастных групп. ●

Литература

- Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., Котельникова Л.А. Современные методы лечения витилиго // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 2. С. 40–44.
- Блюмина В.А., Хаирова О.А. Современные представления о роли оксидативного стресса в процессе меланогенеза и возможности восстановления антиоксидантного баланса с помощью препаратов супероксиддисмутазы на примере Дисмутина (DISMUTIN-J PF) // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 25 (2). С. 14–18.
- Владимирова Е.В., Владимиров В.В. Фототерапия хронических дерматозов узкополосным ультрафиолетовым излучением 311 нм // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 3. С. 82–86.
- Falabella R. Vitiligo and the melanocyte reservoir // Indian J. Dermatol. 2009. Vol. 54. № 4. P. 313–318.
- Vachiramon V., Thadanipon K. Postinflammatory hypopigmentation // Clin. Exp. Dermatol. 2011. Vol. 36. № 7. P. 708–714.
- Veith W., Deleo V., Silverberg N. Medical phototherapy in childhood skin diseases // Min. Ped. 2011. Vol. 63. № 4. P. 327–333.
- Владимиров В.В., Владимирова Е.В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра (селективная фототерапия) в фототерапии хронических дерматозов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009. № 1 (1). С. 46–50.
- Kanwar A.J., Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children // Clin. Exp. Dermatol. 2005. Vol. 30. № 4. P. 332–336.
- Hamzavi I., Jain H., McLean D. et al. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index // Arch. Dermatol. 2004. Vol. 140. № 6. P. 677–683.
- Oiso N., Suzuki T., Wataya-Kaneda M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan // J. Dermatol. 2013. Vol. 40. № 5. P. 344–3054.
- www.euroderm.org (<http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guideline-on-Vitiligo.pdf>).
- Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Саломыков Д.В. Узкополосная УФ В терапия больных витилиго. Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2014.

Algorithm for using 311-nm UV-B radiation under vitiligo

L.A. Yusupova, Ye.I. Yunusova

Kazan State Medical Academy

Contact person: Luiza Afgatovna Yusupova, yuluizadoc@hotmail.com

Modern data about opportunities of ultraviolet radiation (UV) to restore pigmentation under vitiligo as well as effects of phototherapy on biochemical processes in melanocytes are presented. National and international techniques of using middle-wave low-band UV combined with topical drugs are reviewed. Aim of the study was to develop an algorithm for using UV-therapy under vitiligo based on personal clinical experience.

Key words: narrow-band UV-B, 311 nm wavelength, vitiligo, algorithm of phototherapy