

9. Ganz R. A., Viveiros J., Ahmad A., Ahmadi A., Khalil A., Tolkoff M. J. et al. Helicobacter pylori in patients can be killed by visible light. *Laser Surg. Med.* 2005; 36: 260–5.
10. Szocs K., Gabor F., Csik G., Fidy J. Aminolaevulinic acid-induced porphyrin synthesis and photodynamic inactivation of *Escherichia coli*. *B. J. Photochem. Photobiol. B.* 1999; 50: 8–17.
11. Maclean M. An Investigation Into the Light Inactivation of Medically Important Microorganisms. Ph. D. Thesis. Glasgow; 2006.
12. Maclean M., MacGregor S. J., Anderson J. G., Woolsey G. High-intensity narrow-spectrum light inactivation and wavelength sensitivity of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2008; 285: 227–32.
13. Maclean M., MacGregor S. J., Anderson J. G., Woolsey G. A. The role of oxygen in the visible-light inactivation of *Staphylococcus aureus*. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2008; 06: 6.
14. Ferro S., Coppellotti O., Roncucci G., Amor T. B., Jori. G. Photosensitized inactivation of *Acanthamoeba palestinensis* in the cystic stage. *J. Appl. Microbiol.* 2006; 101: 206–12.
15. Guffey J. S., Wilborn J. Effects of combined 405-nm and 880-nm light on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*. *Photomed. Laser Surg.* 2006; 24: 680–3.
16. Guffey J. S., Wilborn J. *In vitro* bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. *Photomed. Laser Surg.* 2006; 24: 684–8.
17. Uts S.R., Dolotov L.E., Sinichkin Yu.P., Galkina E.M. et al. Assessment of the extent and severity of the disease process in patients with acne *in vivo* fluorescence diagnosis. *Saratovskiy naučno-meditsinskiy zhurnal.* 2012; 8: 668–71. (in Russian)
18. Arzumanyan V.G., Zajceva E.V., Kabayeva T.N., Temper R.V. Evaluation stafilokokkovoy nelipofilnoy and yeast skin microflora in patients with cutaneous pathology in contact sowing method. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2004; 6: 3–6.

Поступила 23.09.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.831.015.2:615.275].03:616.517

Пониц Е.С.², Круглова Л.С.¹, Корчажкина Н.В.³

Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, 119071, Москва; ²БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер»; ³Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Для корреспонденции: Круглова Лариса Сергеевна, kruglovals@mail.ru

Распространение псориаза на современном этапе характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному ухудшению качества жизни и в ряде случаев к инвалидизации. Стандартом лечения больных с тяжелыми формами псориаза, резистентными к традиционной системной терапии, являются препараты биологической терапии. Применение данных препаратов в большинстве случаев эффективно. Однако при развитии торпидности процесса возникает необходимость включения в терапевтический комплекс цитостатических или иммуносупрессивных препаратов, что в случае ограниченного процесса нецелесообразно ввиду повышенного риска возникновения побочных эффектов и развития системной неконтролируемой иммуносупрессии. Под наблюдением находились 3 пациента, получающие системный препарат биологической терапии устекинумаб. После инъекции на 28-й неделе у них сохранились единичные псориазические бляшки, торпидные к проводимому лечению. Пациентам был проведен сеанс фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием метиламинолевулиновой кислоты. На фоне ФДТ отмечена выраженная положительная динамика в течение кожного патологического процесса по оценке индексов распространенности и тяжести псориазического процесса, площади поражения кожного покрова, качества жизни, что свидетельствовало о целесообразности включения в терапевтический комплекс ФДТ у данной категории пациентов.

Ключевые слова: псориаз; фотодинамическая терапия; моноклональные антитела; биологическая терапия; устекинумаб; индексы распространенности и тяжести псориазического процесса; площади поражения кожного покрова; качество жизни.

Для цитирования: Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015; 14 (6): 17-20.

Ponich E.S.², Kruglova L.S.¹, Korchazhkina N.B.³

PHOTODYNAMIC SYSTEMIC BIOLOGICAL THERAPY OF THE SEVERE FORMS OF PSORIASIS

¹Moscow Research and Practical Centre of Dermatovenerology and Cosmetology; ²Budgetary institution of the Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug (Yugra) "Khanty-Mansiysky Clinical Dermatovenerological Dispensary"; ³Central Medical Directorate, General Management Department of the Presidential Administration

The present-day prevalence of psoriasis is characterized by the enhanced frequency of its torpid forms resistant to the treatment by the traditional methods and the ever growing occurrence of severe disease responsible for the significant deterioration of the patients' quality of life and even incapacitation. The standard treatment of the patients presenting with severe forms of psoriasis resistant to the traditional therapeutic modalities includes the application of biological therapy. The use of the biological preparations produces, in the majority of cases, the beneficial effect. However, the development of the torpid process dictates the necessity of including cytostatic or immunosuppressive preparations in the therapeutic regimen. At the same time, this approach is undesirable in certain cases of the local pathological process because of an elevated risk of adverse side effects and the development of uncontrollable systemic immunosuppression. We report in this article the observations of three patients treated with ustekinumab, the biological preparation for systemic therapy. Isolated psoriatic patches

torpid to the treatment persisted in these patients after the injection of ustekinumab on the 28th week. A session of photodynamic therapy (PDT) with the use of methyl aminolevulinic acid additionally prescribed to each patient resulted in positive dynamics of the cutaneous pathological process as apparent from the estimation of the values of the prevalence and severity indices of psoriasis, the size of the affected skin area, and characteristics of the patients' quality of life. It is concluded that PDT may be recommended for the introduction in the system of treatment of psoriatic patients.

Key words: *psoriasis, photodynamic therapy, monoclonal antibodies, biological therapy, ustekinumab, indices of the prevalence and severity of the psoriatic process, the size of the affected skin area, quality of life.*

For citation: Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2015; 14 (6): 17-20. (in Russ)

For correspondence: Kruglova Larisa, , kruglovals@mail.ru

Received 21.07.15

Введение

На сегодняшний день псориаз рассматривается как хронический рецидивирующий генетически детерминированный иммунозависимый дерматоз мультифакториальной природы. По данным различных исследований, псориазом страдает в среднем 1–7% населения планеты [1, 2]. Его распространение на современном этапе характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному ухудшению качества жизни и в ряде случаев к инвалидизации [3]. Традиционное лечение пациентов с псориазом зависит прежде всего от степени тяжести заболевания и включает монотерапию наружными препаратами при ограниченных формах и средства системной терапии или ультрафиолетовую терапию при распространенных формах. Из наружных средств в соответствии с доказательной базой высокой степени надежности используются топические глюкокортикоидные препараты, средства, содержащие синтетические аналоги витамина D₃ [4, 5]. При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза наиболее распространенными методами лечения являются фототерапия (ультрафиолетовая терапия, фотохимиотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ), лазерные технологии) и системные препараты: ретиноиды, цитостатики, иммуносупрессивные средства [6]. При этом, несмотря на широкий выбор методов лечения псориаза, у многих больных, преимущественно со среднетяжелой и тяжелой формами дерматоза, отмечаются резистентность к стандартной терапии либо недостаточно выраженный клинический эффект (снижение индекса распространенности и тяжести псориазического процесса (PASI) менее чем на 50%), что требует применения комбинированных методик, оказывающих взаимно потенцирующее действие. Как правило, комбинированные методы подразумевают назначение иммуносупрессивных препаратов и фототерапии, которая в значительно меньшей степени дает системный иммуносупрессивный эффект, чем системные средства, а такая комбинация является наиболее безопасной в сравнении с одномоментным использованием двух иммуносупрессивных препаратов. В полной мере это касается применения препаратов биологической терапии, когда в клинических условиях мы наблюдаем развитие резистентности и лишь назначение цитостатических системных средств позволяет повысить эффективность, однако ближайшие и отдаленные (наиболее грозные) про-

гнозируемые побочные эффекты при использовании двух системных препаратов определяют актуальность исследований, направленных на поиск новых комбинаций, позволяющих, с одной стороны, преодолеть резистентность, а с другой – избежать развития системных побочных эффектов. В настоящее время данные об эффективности препаратов биологической терапии и ФДТ в доступной литературе отсутствуют. Поэтому проблема комбинированного эффективного и рационального лечения больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии.

Изучение иммунных механизмов развития псориаза создало предпосылки к созданию принципиально новой группы лекарственных средств, представляющих собой продукты генно-инженерных технологий, отличающиеся от других препаратов системной терапии псориаза более целенаправленным воздействием на определенные структуры (цитокины, сигнальные пути), участвующие в иммунопатогенезе псориаза. Таким образом, биологические препараты воздействуют на ключевые механизмы развития воспаления и обеспечивают патогенетическую направленность мероприятий при псориазе, что обуславливает их достаточно высокую эффективность при тяжелых формах дерматоза [7, 8]. В настоящее время в России для лечения псориаза зарегистрированы 4 биологических препарата: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт и устекинумаб. Адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт представляют собой ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и рекомендованы для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориазического артрита. Единственным препаратом с отличным от блокаторов фактора некроза опухоли механизмом действия является устекинумаб, содержащий продуцируемые рекомбинантной клеточной линией антитела и представляющий собой ингибитор провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-12, ИЛ-23), который рекомендован к применению при среднетяжелых и тяжелых формах вульгарного псориаза. Устекинумаб состоит полностью из человеческих моноклональных антител класса IgG1k, которые связываются с общей для ИЛ-12 и ИЛ-23 субъединицей p40, приводя к снижению экспрессии цитокинов к их белковым рецепторам на иммунокомпетентных клетках и блокировке опосредованных ИЛ-12- и ИЛ-23-сигналов, что в конечном счете регулирует созревание и экспансию субпопуляций лимфоцитов класса Th1 и Th17, в результате нарушается работа

сигнального и цитокинового каскадов, задействованных в патогенезе псориаза [9]. Препарат отличается рядом преимуществ: низким уровнем иммуногенности (образование антител), оптимальным профилем безопасности (сравнимо с плацебо), низкой частотой возникновения нежелательных явлений (в сравнении с другими биологическими препаратами) [10, 11].

ФДТ относится к эффективным методам терапии ограниченных форм псориаза. В ее основе лежит развитие фотохимической реакции в ткани, которая возникает при взаимодействии трех компонентов. Первый необходимый компонент – фотосенсибилизатор (ФС). Также необходим источник света с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения используемого ФС. Фотодинамическая реакция возможна только в присутствии кислорода. При взаимодействии всех вышеперечисленных компонентов из нетоксичного триплетного кислорода образуется синглетный кислород и другие свободные радикалы, обладающие выраженными цитотоксическими свойствами, в результате чего происходит селективное воздействие при максимальном сохранении окружающих здоровых клеток [12].

Таким образом, при развитии явлений тахифилаксии и/или наличии единичных псориатических очагов у больных, получающих биологическую терапию, возможно проведение ФДТ, характеризующейся селективным механизмом действия и отсутствием системных побочных эффектов.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения ФДТ у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получающих биологический препарат устекинумаб.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 3 пациента (2 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 38 до 62 лет с установленным диагнозом «бляшечный псориаз, стационарная стадия». Давность заболевания составляла от 8 до 24 лет. Из сопутствующей патологии отмечены гипертоническая болезнь ($n = 2$), сахарный диабет ($n = 2$), болезни желудочно-кишечного тракта ($n = 1$), болезни эндокринной системы ($n = 1$). Критерии включения: псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, длительность назначения биологической терапии (устекинумаба) не менее 6 мес, PASI ≥ 10 , площадь поражения кожного покрова BSA $\geq 5\%$, отсутствие противопоказаний для ФДТ.

Все пациенты получали по показаниям биологическую терапию препаратом устекинумаб по схеме 0, 4, 16, 28-я недели и проходили стандартный мониторинг безопасности биологических препаратов (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммуноферментный анализ на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию, реакция Манту, рентгенография легких в двух проекциях с последующей консультацией фтизиатра). Устекинумаб в виде инъекционного раствора в готовом для применения шприце с дозой 45 мг/0,5 мл или 90 мг/1 мл вводили путем подкожной инъекции. Устекинумаб разрешен для лечения среднетяжелого

и тяжелого вульгарного псориаза у пациентов старше 18 лет. Рекомендуемая начальная доза составляет 45 мг, далее 45 мг через 4 нед от начала терапии, после чего инъекции проводят каждые 12 нед. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. В течение первого года терапии пациенты получают 5–6 инъекций препарата, в последующие годы лечения – 4 инъекции в год.

Из находившихся под наблюдением пациентов 2 имели массу тела до 100 кг и получали 45 мг и 1 пациент с массой тела более 100 кг получал 90 мг.

Пациентам была однократно выполнена процедура ФДТ с использованием метиламинолевулиновой кислоты (в виде 16% крема) – МАЛК-ФДТ. В качестве источника света использовали лампу Aktelite, которая излучает холодный видимый свет в красном спектре и относится к импульсным источникам света (IPL). Средняя длина волны составляет 630 – 635 нм. Доза световой нагрузки – 37 Дж/см². Процедуру МАЛК-ФДТ проводили в 3 этапа: подготовительный этап; аппликационное нанесение МАЛК; воздействие световым источником. На первом этапе обрабатывали псориатические бляшки с помощью кератолитика (10% мочевины) с целью удаления всех чешуек. На втором этапе крем МАЛК наносили тонким слоем толщиной около 1 мм на все очаги под окклюзионную повязку на 3 ч. На третьем этапе облучение красным светом проводили в течение 8 мин. Расстояние между лампой и поверхностью кожи – 10 см. Суммарная доза светового излучения, полученного поверхностью пораженного участка, составила 50 Дж/см². Интенсивность светового воздействия на поверхность пораженного участка не превышала 200 мВт/см². Во время облучения светом пациенты отмечали слабовыраженное ощущение жжения, которое самостоятельно проходило в течение 2 ч после процедуры.

Для оценки эффективности комбинированного метода использовали индексы PASI, BSA, индекс качества жизни (ДИКЖ). Как указано выше, все пациенты получали препарат биологической терапии, поэтому, несмотря на установление первоначального диагноза «бляшечный псориаз, тяжелое или среднетяжелое течение», на момент назначения ФДТ процесс характеризовался наличием единичных бляшек, на которые проводимое лечение не действовало.

Результаты и обсуждение

У пациента №1 PASI до проведения ФДТ составил 11 баллов. Через 4 нед после процедуры индекс снизился на 82,1% и составил 2 балла. В дальнейшем (наблюдение в течение 6 мес) PASI находился в доверительном интервале от 1,4 до 1,9 балла, что свидетельствовало о стабилизации кожного процесса. Индекс BSA редуцировал на 87,5% – с 8 до 1% и в течение 6 мес не превышал 1%. Показатели качества жизни также значительно улучшились: значение ДИКЖ до ФДТ составило 11 баллов, через 4 нед – 6 баллов, в сроки до 6 мес индекс находился в доверительном интервале 3 – 5 баллов. У пациента №2 PASI до ФДТ равнялся 14 баллам. Через 4 нед после процедуры индекс снизился на 66,7% и составил 4 балла. В течение 6 мес PASI находился в доверитель-

ном интервале от 1,8 до 4,1 балла. Индекс BSA редуцировал на 70% – с 10 до 3% и в течение 6 мес не превышал 2%. Показатели качества жизни улучшились: значение ДИКЖ до ФДТ составило 15 баллов, через 4 нед снизилось на 60% и составило 6 баллов, в сроки до 6 мес индекс находился в доверительном интервале 3 – 5 баллов. У пациента №3 PASI до ФДТ составил 10 баллов. Через 4 нед после процедуры индекс снизился на 80% и составил 2 балла. В дальнейшем (наблюдение в течение 6 мес) PASI находился в доверительном интервале от 0 до 1,5 балла, что свидетельствовало о стабилизации кожного процесса. Индекс BSA редуцировал на 90% – с 10 до 1% и в течение 6 мес не превышал 1%. Показатели качества жизни также существенно улучшились: ДИКЖ до ФДТ составил 13 баллов, через 4 нед – 5 баллов, в сроки до 6 мес индекс находился в доверительном интервале 3–5 баллов.

Все пациенты хорошо переносили терапию, побочных эффектов не отмечалось ни в одном клиническом случае.

Таким образом, у пациентов, получающих системную терапию биологическим препаратом при наличии ограниченных высыпаний, торпидных к основному виду терапии, при назначении ФДТ отмечалась выраженная положительная динамика в течении кожного патологического процесса, что свидетельствовало о целесообразности включения в терапевтический комплекс ФДТ у данной категории пациентов. Комбинированный метод характеризуется высокой безопасностью, о чем свидетельствует отсутствие побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Roberson E.D., Bowcock A.M. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 2010; 26: 415–23.
- Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., Meurer M., Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 513–26.
- De Korte J., Sprangers M.A., Mommers F.M. et al. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2004; 9: 225–30.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориазическая болезнь*. Издательство МДФ; 2014.
- Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможности длительного контроля над заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; 1: 86–94.
- Bansback N., Sizto S., Sun H., Feldman S., Willian M.K., Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2009; 219: 209–18.
- Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. - *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58 (5): 851–64.
- Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009; 373 (9664): 633–40.
- O'Neill J.L., Kalb R.E. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics.* 2009; 3: 159–68.
- Puig L., Lopez A., Vilarrasa E., Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28: 1633–53.
- Ferrandiz C., Garcia A., Blasco A.J., Lazaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 768–77.
- Angell-Petersen E., Sorensen R., Warloe T. et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126: 265–71.

REFERENCES

- Roberson E.D., Bowcock A.M. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 2010; 26: 415–23.
- Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., Meurer M., Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 513–26.
- De Korte J., Sprangers M.A., Mommers F.M. et al. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2004; 9: 225–30.
- Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Psoriatic disease [Psoriatic disease]*. Izdatel'stvo MDF; 2014.
- Kruglova L.S., Zhukova O.V. Psoriasis of hairy part of the head: modern methods of therapy and possibility of long control over a disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2014; 1: 86–94.
- Bansback N., Sizto S., Sun H., Feldman S., Willian M.K., Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2009; 219: 209–18.
- Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. - *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58 (5): 851–64.
- Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009; 373 (9664): 633–40.
- O'Neill J.L., Kalb R.E. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics.* 2009; 3: 159–68.
- Puig L., Lopez A., Vilarrasa E., Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28: 1633–53.
- Ferrandiz C., Garcia A., Blasco A.J., Lazaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 768–77.
- Angell-Petersen E., Sorensen R., Warloe T. et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126: 265–71.

Поступила 21.07.15