

Пониц Е.С.<sup>1</sup>, Соколовский Е.В.<sup>2</sup>, Круглова Л.С.<sup>3</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ ЭФФЕКТЕ БЛОКАТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

<sup>1</sup> БУ ХМАО – Югры «Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер», 628012, г. Ханты-Мансийск, Тюменская область;

<sup>2</sup> Кафедра дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 199034, г. Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы, 107076, г. Москва

Псориаз является системным, хроническим, воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи, которое встречается у 1–5% населения. Лечение больных псориазом предусматривает использование топических средств, биологических препаратов, методов фототерапии и системной терапии. Пациенты с тяжелыми формами псориаза при неэффективности системной иммуносупрессивной терапии нуждаются в биологических препаратах. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в 30% случаев дает недостаточный эффект при условии положительного ответа – индекса тяжести поражения псориазом (PASI) на уровне 50 (PASI 50). В статье приводятся данные о применении фотодинамической терапии (ФДТ) у 8 пациентов, получающих ингибиторы ФНО $\alpha$  и достигших PASI 50 к 1-й неделе терапии. Курс ФДТ из 2–3 процедур позволил добиться PASI 75 и PASI 100 у всех пациентов. Пациентам с положительным, но недостаточным эффектом биологической терапии (PASI 50) показан курс ФДТ.

**Ключевые слова:** псориаз; системная терапия; фотодинамическая терапия; блокаторы фактора некроза опухоли.

**Для цитирования:** Пониц Е.С., Соколовский Е.В., Круглова Л.С. Применение фотодинамической терапии при недостаточном эффекте блокаторов фактора некроза опухоли при псориазе. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016; 15 (4): 188–190. DOI 10.18821/1681-3456-2016-15-4-188-190

**Для корреспонденции:** Круглова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник МНПЦДК ДЗМ, 117090, г. Москва. E-mail: kruglovals@mail.ru

*Ponich E.S.<sup>1</sup>, Sokolovsky E.V.<sup>2</sup>, Kruglova L.S.<sup>3</sup>*

## THE APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE CASE OF INSUFFICIENT EFFECT OF THE INHIBITORS OF TUMOUR NECROSIS FACTOR IN THE PATIENTS WITH PSORIASIS

<sup>1</sup>Budgetary healthcare facility of Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Yugra “ Khanty-Mansiysky Clinical Dermatovenerological Dispensary”, 628012, Khanty-Mansiysk, Tyumen region, Russia;

<sup>2</sup>Department of Dermatovenerology with a clinic, I.P. Pavlov Sankt-Peterburg First State Medical University, Russian Ministry of Health, 199034, Sankt-Peterburg, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Research and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology Moscow Health Department, 127473, Moscow, Russia

Psoriasis is a systemic chronic inflammatory disease that affects in the first place the skin and occurs in 1-5% of the general population. The treatment of the patients presenting with this condition implies the application of the topical agent and biological preparations as well as phototherapy and systemic therapy. The patients suffering severe forms of psoriasis in whom systemic immunosuppressive therapy does not yield the desired effect are in need of the treatment with biological preparations. The use of the inhibitors of tumour necrosis factor-alpha produces the insufficient effect even in the case of the positive response, i.e. the psoriasis area and severity index (PASI) of approximately 50 scores (PASI 50). This article presents the results of the application of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of 8 patients treated with the inhibitors of tumour necrosis factor-alpha in whom the PASI value of 50 was achieved within the first week after the onset of the treatment. In all these patients, a course of photodynamic therapy consisting of 2-3 procedures made it possible to increase the PASI values to 75 and even 100 scores. It is concluded that the patients showing positive but insufficient effect of biological therapy (PASI 50) need to be prescribed a course of photodynamic treatment in order to enhance the effectiveness of the biological therapeutic factors.

**Key words:** psoriasis; systemic therapy; photodynamic therapy; inhibitors of the tumour necrosis factor.

**For citation:** Ponich E.S., Sokolovsky E.V., Kruglova L.S. The application of photodynamic therapy in the case of insufficient effect of the inhibitors of tumour necrosis factor in the patients with psoriasis. *Fizioterapiya, Bal'ntologiyai Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation)*. 2016; 15 (4): 188–190. (In Russ.). DOI 10.18821/1681-3456-2016-15-4-188-190

**For correspondence:** Kruglova Larisa Sergeevna, doctor med. sci., professor, chief research scientist Moscow Research and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology Moscow Health Department, , Moscow, 628012, Russia. E-mail: kruglovals@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 12 April 2016

Accepted 20 May 2016

## Введение

Псориаз – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, им страдают до 5% всего населения планеты [1]. По современным представлениям, псориаз относится к наследственно детерминированным, системным заболеваниям мультифакторной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов [2]. В патогенезе псориаза ведущую роль играет нарушение главной функции кожи – кератинизации, которое обусловлено изменением пролиферации, дифференцировки и гибелью кератиноцитов. В настоящее время большое внимание уделяется иммунологической концепции развития псориаза [4]. Одним из факторов иммунопатогенеза является миграция Т-лимфоцитов с кожно-лимфоцитарным антигеном в кожу после их взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками. В дальнейшем Т-лимфоциты, клетки моноцитарно-макрофагальной системы и кератиноциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов.

В настоящее время одно из важнейших мест в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза отводится препаратам, полученным методами генной инженерии и представляющим собой антитела к различным цитокинам, – антицитокиновой терапии, для которой характерно быстрое воздействие на клинические проявления основных симптомов псориаза и псориатического артрита, быстрое торможение прогрессирования в короткие сроки после начала применения, воздействие на костное ремоделирование, а также содействие обратному развитию энтезитов.

Данная группа препаратов может применяться как в качестве средств монотерапии, так и в сочетании с другими видами лечения. В Российской Федерации для лечения псориаза зарегистрированы следующие препараты: этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб.

Вопрос о назначении препаратов биологической терапии рассматривается в тех случаях, когда неэффективны методы фототерапии (СФТ, УФВ 311 нм, ПУВА-терапия) и иммуносупрессивной терапии (метотрексат, циклоспорин, ацитретин). Достижением цели в терапии псориаза принято считать положительную динамику индекса тяжести поражения псориазом (PASI) и индекса площади поражения (BSA) на 75% и более при значениях индекса качества жизни 0–5 баллов (убедительные и удовлетворительные доказательства пользы). В каждом конкретном случае должна анализироваться эффективность лечения, и в случаях снижения PASI менее чем на 50% или при сохраняющемся выраженном отрицательном влиянии заболевания на качество жизни пациента (дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) более 5 баллов) рассматривается вопрос о смене терапевтической программы (рис. 1).

В случаях применения препаратов биологической терапии у достаточно значительного числа пациентов (около 30% в зависимости от препарата) достигается PASI 50, т. е. клинический эффект (первичные ответчики), но он недостаточен для продолжения терапии, и обсуждается вопрос о дополнительном



Рис. 1. Рекомендации по тактике ведения больных псориазом.

назначении метотрексата (циклоспорина) либо о смене препарата. Однако, как показывает клиническая практика, у таких пациентов возможно достижение PASI 75 при назначении локальных методов, в частности фотодинамической терапии (ФДТ). Метод ФДТ имеет ряд преимуществ [5]:

- селективность воздействия только на патологически измененные клетки;
- органосохраняющий эффект;
- возможность одномоментного лечения множественных очагов;
- возможность многократного повторения процедуры;
- отсутствие тяжелых местных и системных осложнений;
- возможность проведения процедуры пожилым людям и больным с тяжелой сопутствующей патологией;
- возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины), получающих адалимумаб. Этот препарат является полностью гуманизированным рекомбинантным моноклональным антителом, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Он селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО. Препарат выпускается в форме раствора для подкожного применения в шприце-ручке с дозой 40 мг. Вводится подкожно 1 раз в 2 нед, первое введение – 80 мг, вводный (индукционный) курс – 1-я и 2-я недели. Противопоказания для назначения препарата: латентный туберкулез, активные инфекции (сепсис, абсцесс), демиелинизирующие заболевания, злокачественные опухоли в данное время и в анамнезе с ремиссией менее 10 лет, сердечная недостаточность III–IV степени, беременность и кормление грудью, недавняя вакцинация живыми вакцинами.

Схема обследования пациентов перед назначением антицитокиновой терапии включала:

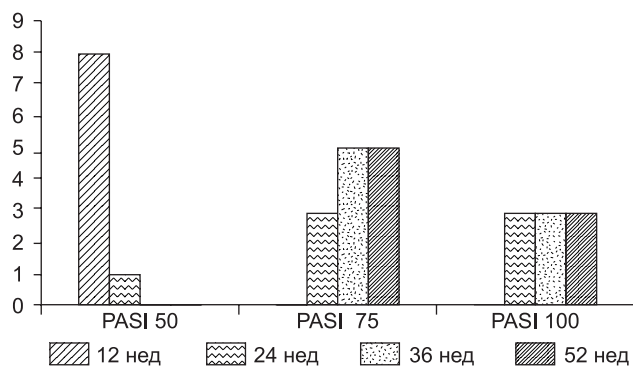


Рис. 2. Сравнительные данные динамики PASI у пациентов с псориазом, получающих адалимумаб 12 нед.

- консультацию фтизиатра, пробу Манту или диаскин-тест (при невозможности проведения из-за наличия большого количества высыпаний – квантифероновый тест), рентгенографию легких в двух проекциях перед первой инфузией и далее каждые 6 мес;
- анализ крови на гепатит В и С, ВИЧ, сифилис перед первой инфузией и далее каждые 6 мес;
- иммунологическое исследование крови на показатели гуморального и клеточного иммунитета перед первой инфузией и далее каждые 6 мес, при отклонении показателей – консультацию иммунолога;
- биохимический анализ крови, клинический анализ крови и мочи перед первой инфузией и далее каждые 3 мес;
- во время непосредственного введения препаратов и в течение 2 ч после введения необходимо контролировать состояние кожных покровов, измерять частоту дыхания, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру тела.

Эффективность применения препарата оценивали на 12-й неделе. У всех находившихся под наблюдением пациентов отмечена положительная динамика кожного процесса – PASI 50, однако она была недостаточна для обоснования дальнейшей монотерапии адалимумабом. Пациентам была назначена ФДТ с использованием метиламинолевулиновой кислоты (МАЛК-ФДТ) в виде 16% крема Метвиск®. В качестве источника света использовали лампу Aktilite®, которая излучает холодный видимый свет в красном спектре и относится к импульсным источникам света (IPL). Средняя длина волны составляет 630 нм. Доза световой нагрузки – 30 Дж/см<sup>2</sup>.

Процедура МАЛК-ФДТ проводилась в 3 этапа:

- подготовительный этап;
- аппликационное нанесение МАЛК;
- активация светом.

На первом этапе пациенты использовали кератолитическую мазь с последующим освобождением очагов от чешуек. Затем наносился фотосенсибилизатор, и обработанные участки накрывались окклюзионной повязкой на 3 ч. Через 3 ч повязка снималась, и обработанные участки очищались раствором натрия хлорида. Облучение красным светом проводилось сразу после удаления крема с поверхности кожи в течение 8 мин. Расстояние между лампой и поверхностью кожи составляло 8 см. Суммарная доза светового из-

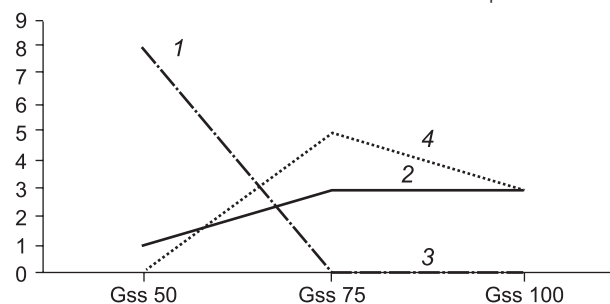


Рис. 3. Сравнительные данные динамики индекса GSS у пациентов с псориазом, получающих адалимумаб 12 нед. 1 – 12 нед; 2 – 24 нед; 3 – 36 нед; 4 – 52 нед.

лучения, полученного поверхностью пораженного участка, составила 60 Дж/см<sup>2</sup>. Интенсивность светового воздействия на поверхность пораженного участка не превышала 200 мВт/см<sup>2</sup>. Во время облучения светом пациенты отмечали слабовыраженное ощущение жжения, которое самостоятельно проходило в течение 2 ч после процедуры. Сеансы ФДТ проводились 1 раз в месяц, на курс 2–3 сеанса.

### Результаты

У всех пациентов на 12-й неделе биологической терапии был достигнут PASI 50 (снижение индекса на 50% от исходного), но дальнейшая положительная динамика отсутствовала. Пациентам была назначена ФДТ по 1 процедуре в месяц. Эффективность оценивали с учетом индексов дерматологического статуса: глобальной оценки тяжести (GSS) и PASI (рис. 2).

В результате добавления в терапевтический комплекс ФДТ к 36-й неделе у 62,5% пациентов удалось достичь PASI 75 и у 37,5% – PASI 100 (снижение индекса от исходного).

Эти данные подтверждались динамикой индекса GSS (рис. 3).

### Заключение

Таким образом, целесообразно применение ФДТ у пациентов, получающих адалимумаб, с эффективностью PASI 50 на 12-й неделе, что позволяет продолжить лечение данным биологическим препаратом и получить выраженный клинический эффект.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–3, 5 см. в REFERENCES)

4. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориазная болезнь*. М.: Издательство МДФ; 2014.

### REFERENCES

1. Drew G.S. Psoriasis. *Prim. Care*. 2000; 23 (2): 385–406.
2. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 496–509.
3. Bremmer S., Van Voorhees A.S., Hsu S. et al. National Psoriasis Foundation. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 1058–69.
4. Potekhaev N.N., Rosdahl I., Berne B. et al. *Psoriatic disease*. [Psoriaticeskaya bolezn']. Moscow. Publisher MDF; 2014. (in Russian)
5. Tarstedt M., Rosdahl I., Berne B. et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh.)*. 2005; 85: 1–5.

Поступила 12 апреля 2016  
Принята в печать 20 мая 2016