

# Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом

М.Б. Жилова<sup>1</sup>, В.А. Волнухин<sup>1</sup>, А.С. Дворников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Цель.** Изучение клинических проявлений и частоты встречаемости симптомов фотоповреждения кожи у больных псориазом, получающих длительную многокурсовую фототерапию.

**Материал и методы.** В исследование включены 106 больных вульгарным псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии, широкополосной средневолновой УФ-терапии и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм. Среднее число курсов составило 7, среднее число полученных процедур — 141.

В зависимости от количества полученных процедур больные были разделены на три группы: 1-я группа ( $n = 33$ ) — больные, получившие 50—100 процедур фототерапии, 2-я группа ( $n = 58$ ) — больные, получившие 101—200 процедур, 3-я группа ( $n = 15$ ) — больные, получившие более 200 процедур. В группу сравнения вошли 20 больных псориазом, ранее не получавших фототерапию.

**Результаты.** При сравнительном анализе в общей группе больных, получавших фототерапию, в отличие от группы сравнения выявлено статистически значимое увеличение встречаемости лентиго/веснушек, диффузной гиперпигментации кожи и актинического эластоза. Частота встречаемости клинических проявлений фотоповреждения кожи нарастала по мере увеличения количества процедур. Статистически значимой динамике подвергались все симптомы, за исключением каплевидного гипомеланоза и венозных сосудистых пятен.

**Заключение.** Установлено дозозависимое увеличение частоты развития симптомов фотоповреждения кожи у больных вульгарным псориазом, получающих длительную многокурсовую фототерапию.

Ключевые слова: **ПУВА-терапия, широкополосная УФВ-терапия, узкополосная УФВ-терапия 311 нм, фотоповреждение.**

Контактная информация: zhilova@snikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 114—120.

# Clinical manifestations of the skin photodamage as a result of a multi-course phototherapy of psoriasis patients

M.B. Zhilova<sup>1</sup>, V.A. Volnukhin<sup>1</sup>, A.S. Dvornikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU) Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

**Goal.** To study clinical manifestations and frequency of skin photodamage symptoms in psoriasis patients receiving a long-term multi-course phototherapy.

**Materials and methods.** The study involved 106 patients suffering from psoriasis vulgaris and receiving a multi-course treatment by methods of the PUVA therapy, broadband medium-wave UV therapy and narrowband phototherapy with the wavelength of 311 nm. The average number of courses was 7 while the average number of treatment sessions was 141. Depending on the number of treatment sessions, the patients were divided into three groups: Group 1 ( $n = 33$ ) — patients that received 50—100 phototherapy sessions, Group 2 ( $n = 58$ ) — patients that received 101—200 treatment sessions, and Group 3 ( $n = 15$ ) — patients that received over 200 treatment sessions. The control group comprised 20 psoriasis patients that did not receive any phototherapy before.

**Major results.** The comparative analysis of the entire group of patients receiving a phototherapy revealed a statistically significant incidence of lentigo/sunspots, diffuse skin hyperpigmentation and actinic elastosis vs. the control group. The frequency of clinical manifestations characteristic of the skin photodamage grew as the number of treatment sessions increased. All of the symptoms except for guttate hypomelanosis and venous lakes demonstrated statistically significant dynamics.

**Conclusion.** There is a dose-dependant increase in the frequency of skin photodamage symptoms in patients suffering from psoriasis vulgaris and receiving a long-term multi-course phototherapy.

Key words: **PUVA therapy, broadband UV therapy, narrowband (311 nm) phototherapy, photodamage.**

■ Методы фототерапии широко применяются в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза [1]. Эффективность их хорошо исследована, однако ранние и отдаленные побочные эффекты изучены недостаточно. Установлено, что длительная многокурсовая фототерапия псориаза ассоциируется с такими побочными эффектами, как фотоканцерогенез и фотостарение [2]. Показано, что эти эффекты обусловлены кумулятивным действием УФ-излучения на кожу.

Вопросам потенциального риска канцерогенного действия многокурсовой ПУВА-терапии и средневолновой ультрафиолетовой (УФВ) терапии больных псориазом посвящено достаточно много работ [3—6]. В то же время изучению процессов фотостарения кожи уделено гораздо меньше внимания.

Известно, что хроническое воздействие УФ-излучения в больших кумулятивных дозах оказывает повреждающее действие как на эпидермис, так и на дерму, вызывая появление признаков преждевременного старения (фотостарения) кожи. В эпидермисе наблюдается нарушение пролиферации кератиноцитов, увеличение числа меланоцитов, уменьшение содержания клеток Лангерганса, изменение их морфологии и функциональной активности. В дерме развиваются нарушения метаболизма компонентов соединительной ткани с вовлечением гликозаминогликанов, коллагеновых и эластических волокон, наблюдается активация металлопротеиназ, стимуляция ангиогенеза [7]. Эти изменения приводят к формированию характерной клинической картины хронического фотоповреждения (фотостарения) кожи: истончению, сухости и бледно-желтой окраске кожи, морщинистости, уменьшению тургора и эластичности, появлению лентиго, гиперпигментации, каплевидного гипомеланоза, телеангиэктазий, венозных «озер», гиперплазии сальных желез и др.

Большинство публикаций, касающихся изучения клинических проявлений фотостарения кожи, посвящены изменениям, индуцируемым солнечным светом. Исследованиям симптомов хронического фотоповреждения, возникающего в результате фототерапии, посвящены лишь отдельные публикации [8].

Цель настоящего исследования — изучение клинических проявлений и частоты встречаемости симптомов фотоповреждения кожи у больных вульгарным псориазом, получающих длительную многокурсовую фототерапию.

## Материал и методы

В исследование были включены 126 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза: 106 пациентов, получавших фототерапию (ПУВА-терапию, широкополосную УФВ-терапию с длиной волны 280—320 нм, узкополосную УФВ-терапию с длиной волны 311 нм), и 20 больных, не получавших ранее данный вид лечения (группа сравнения).

Клинические проявления фотоповреждения оценивали при осмотре больных, остальные данные получали при сборе анамнеза и анализе историй болезни. Для определения зависимости частоты встречаемости клинических проявлений фотоповреждения кожи от количества процедур больные были разделены на три группы: 1-я группа — больные ( $n = 33$ ), получившие 50—100 процедур фототерапии; 2-я группа — больные ( $n = 58$ ), получившие 101—200 процедур; 3-я группа — больные ( $n = 15$ ), получившие более 200 процедур.

Оценку клинических проявлений длительного фотоповреждения кожи проводили на участках кожного покрова, закрытых от естественной инсоляции: на туловище, плечах, бедрах, голених. Основными оцениваемыми признаками фотоповреждения кожи являлись лентиго/веснушки, актинический эластоз, диффузная гиперпигментация, крапчатая пигментация, каплевидный гипомеланоз, ретикулярный себорейный кератоз, телеангиэктазии, венозные сосудистые пятна.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 8 (Statsoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате  $M \pm SD$ ), качественных признаков — в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение показателей в группах осуществляли с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для долей и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Характеристика клинических показателей и частоты встречаемости симптомов фотоповреждения в общей группе больных, получавших процедуры фототерапии, и в группе сравнения представлена в табл. 1.

Результаты статистического анализа показали, что общая группа больных, получавших фототерапию, статистически значимо не отличалась по возрасту, полу и типам кожи от группы сравнения ( $p > 0,05$ ), однако длительность заболевания больных значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения. Также следует отметить значительное превышение в общем массиве данных числа мужчин над числом женщин.

Число курсов фототерапии, проведенных больным, варьировало от 3 до 30 (в среднем 7), число процедур — от 50 до 630 (в среднем 141). Суммарные курсовые дозы облучения при ПУВА-терапии колебались от 285 до 2900 Дж/см<sup>2</sup>, при широкополосной УФВ-терапии — от 2,4 до 38,4 Дж/см<sup>2</sup>, при узкополосной УФВ-терапии — от 6,6 до 156 Дж/см<sup>2</sup>.

У больных, получавших фототерапию, среди клинических проявлений фотоповреждения кожи наиболее часто встречались лентиго и веснушки (рис. 1),

Таблица 1

Характеристика клинических показателей ( $M \pm SD$ ) и частота встречаемости симптомов фотоповреждения кожи в общей группе больных, получавших фототерапию, и в группе сравнения

Клинические показатели и симптомы фотоповреждения кожи	Группа больных, получавших фототерапию ( $n = 106$ )	Группа сравнения ( $n = 20$ )
Возраст, годы	$48,3 \pm 12,5$	$43,8 \pm 11,4$
Пол (муж./жен.)	78/28	15/5
Тип кожи: I и II	43	12
III и IV	63	8
Длительность заболевания, годы	$23,7 \pm 12,4$	$16,8 \pm 11,1^*$
Лентиго/веснушки, %	65,0	20,0*
Диффузная гиперпигментация, %	32,0	0*
Каплевидный гипомеланоз, %	3,9	0
Крапчатая пигментация, %	2,9	0
Ретикулярный себорейный кератоз, %	15,5	0
Актинический эластоз, %	23,3	0*
Телеангиэктазии, %	6,8	0
Венозные сосудистые пятна, %	6,7	0

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .



а



б

Рис. 1. Лентиго у больного С., 48 лет, получившего 230 процедур фототерапии: а — клинические проявления: на левой голени имеются множественные неравномерно окрашенные пятна коричневого и темно-коричневого цвета неправильной и овальной формы, с четкими границами, диаметром до 1—1,5 см; б — дерматоскопическая картина

диффузная гиперпигментация (рис. 2) и актинический эластоз (рис. 3). Реже встречались ретикулярный себорейный кератоз (рис. 4а), каплевидный гипомеланоз (рис. 4б), телеангиэктазии, венозные сосудистые пятна и крапчатая пигментация (см. табл. 1). В группе сравнения лентиго и веснушки встречались у 20% пациентов, других каких-либо клинических проявлений фотоповреждения не наблюдалось.

При сравнительном анализе в группе больных, получавших фототерапию, в отличие от группы сравнения выявлено статистически значимое увеличение встречаемости лентиго/веснушек ( $p = 0,0003$ ), диффузной гиперпигментации кожи ( $p = 0,001$ ) и актинического эластоза ( $p = 0,01$ ).

При анализе зависимости частоты встречаемости фотоповреждений кожи от количества проведенных процедур фототерапии установлено, что наблюдавшиеся больные не различались статистически по возрасту и типам кожи (табл. 2;  $p > 0,05$ ).

Кроме того, больные 1-й и 2-й групп не различались между собой по полу и длительности заболевания. В то же время в 3-й группе число женщин и длительность заболевания были значительно выше, чем в первых двух группах.



Рис. 2. Диффузная гиперпигментация у больной Г., 58 лет, получившей 200 процедур фототерапии: кожа спины имеет коричневый цвет с бронзовым оттенком



Рис. 3. Actinic elastosis у больного Л., 65 лет, получившего 300 процедур фототерапии: кожа правого плеча выглядит морщинистой и дряблой, с сероватым оттенком, наблюдается ксероз и уменьшение эластичности кожи

Анализ полученных данных показал, что частота встречаемости всех изученных симптомов фотоповреждения возрастает по мере увеличения количества процедур. Статистически значимой динамике подвергались практически все симптомы, за исключением



*а*



*б*

Рис. 4. Проявления фотоповреждения кожи у больного Х., 72 лет, получившего 220 процедур фототерапии: *а* — ретикулярный себорейный кератоз: на коже спины имеются плотные папулы желтовато-коричневого цвета с бородавчатой поверхностью и роговыми кистами, которые формируются на месте лентиго; *б* — каплевидный гипомеланоз: на коже туловища наблюдаются мелкопятнистые очаги депигментации кожи с четкими контурами, округлой формы, диаметром от 0,2 до 0,5 см, не сливающиеся между собой

каплевидного гипомеланоза и венозных сосудистых пятен (см. табл. 2). Особенно выраженной динамике подвергались такие проявления, как лентиго/веснушки, диффузная гиперпигментация, ретикулярный себорейный кератоз и актинический эластоз. Следует

Таблица 2

Характеристика клинических показателей ( $M \pm SD$ ) и частота встречаемости симптомов фотоповреждения кожи в зависимости от количества процедур фототерапии, полученных больными

Клинические показатели и симптомы фотоповреждения кожи	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 58)	3-я группа (n = 15)
Возраст, годы	47,2 ± 11,6	47,5 ± 13,2	53,7 ± 10,6
Пол (муж./жен.)	26/7	45/13	7/8*§
Тип кожи: I и II III и IV	13 20	25 33	5 10
Длительность заболевания, годы	20,2 ± 8,9	22,6 ± 11,5	36,1 ± 15,3**§
Количество полученных процедур фототерапии	66,4 ± 17,1	132,2 ± 26,4	342,7 ± 142,6
Лентиго/веснушки, %	36,4	69,0*	100,0**§
Диффузная гиперпигментация, %	0	41,4*	60,0**§
Каплевидный гипомеланоз, %	0	3,4	13,3
Крапчатая пигментация, %	0	0	20,0**§
Ретикулярный себорейный кератоз, %	0	13,8*	53,3**§
Актинический эластоз, %	0	19,0	86,7**§
Телеангиэктазии, %	0	6,9	20,0**
Венозные сосудистые пятна, %	3	6,9	13,3

Примечание. 1-я, 2-я и 3-я группы — группы больных, получивших соответственно 50—100, 101—200 и более 200 процедур фототерапии; \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей в 1-й и 3-й группах; § —  $p < 0,05$  при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

отметить, что частота встречаемости у больных лентиго/веснушек по мере увеличения количества процедур имела тенденцию к линейному росту.

### Обсуждение

В результате проведенных исследований нами установлена высокая частота развития симптомов фотоповреждения кожи у больных вульгарным псориазом, неоднократно получавших курсы фототерапии. Наиболее ранними клиническими симптомами, возникающими уже после проведения 50—100 процедур фототерапии, являлись нарушения пигментации в виде веснушек и лентиго.

Установлен дозозависимый эффект повреждающего действия фототерапии с формированием характерных клинических проявлений: при увеличении общего количества процедур, полученных больными в процессе лечения, до 101—200 и более 200 процедур наблюдалось статистически значимое нарастание симптомов фотоповреждения кожи (лентиго/веснушек, диффузной гиперпигментации, крапчатой пигментации, ретикулярного себорейного кератоза, актинического эластоза и телеангиэктазий).

Отсутствие в наблюдавшихся группах статистически значимых различий в возрасте и типах кожи больных позволяет сделать вывод о том, что выявленные изменения не связаны с естественным (хронологическим) старением, а обусловлены проведением длительной многокурсовой фототерапии.

Следует заметить, что в литературе имеются описания различных симптомов фотоповреждения кожи, которые развиваются в основном при проведении ПУВА-терапии.

По данным разных авторов, так называемое ПУВА-лентиго может встречаться у 33—53% больных, получавших этот вид фототерапии [9—13]. Наиболее часто ПУВА-лентиго наблюдалось у больных, которые получали высокие кумулятивные дозы УФА-излучения. Среди наблюдавшихся нами пациентов лентиго и веснушки встречались у 65% пациентов. Н. Nakagawa и соавт. показали, что по гистологической картине ПУВА-лентиго отличается от солнечного лентиго, в частности выявляется значительное увеличение доли крупных меланоцитов и меланосом крупных размеров, содержащих большие гранулы меланина [14]. Следует отметить, что, по мнению ряда экспертов, ПУВА-лентиго не ассоциируется с повышенным риском развития меланомы кожи.

Одним из наиболее важных симптомов хронического фотоповреждения является актинический эластоз кожи. По данным разных авторов, актинический эластоз развивается у 21,3—45% больных [13—15]. В нашем исследовании он встречался у 23,3% пациентов.

Имеются отдельные публикации о частоте развития различных типов кератоза кожи при проведении ПУВА-терапии, который встречался у 1,4—46% пациентов [16—19].

Развитие наиболее редко встречающегося симптома — стойкой крапчатой пигментации кожи — обнару-

жено нами у 2,9% больных с разным количеством процедур фототерапии (от 200 до 600). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым крапчатая пигментация также встречалась довольно редко — лишь у 2,9—5,2% [15—20].

### Заключение

Проведенными исследованиями установлена высокая частота развития симптомов хронического фотоповреждения кожи у больных вульгарным псориазом, получающих длительную многокурсовую фототерапию. Наиболее часто встречаются такие проявления фотоповреждения, как лентиго, диффузная гиперпигментация, актинический эластоз и ретикулярный себорейный кератоз. Самым ранним из них является нарушение пигментообразования в виде лентиго

и веснушек, которые появляются уже после проведения 50—100 процедур.

Выявлено нарастание симптомов хронического фотоповреждения кожи по мере увеличения количества проведенных процедур фототерапии, что свидетельствует об их связи с кумулятивным действием УФ-излучения.

Возможность возникновения симптомов стойкого фотоповреждения кожи и нарастания их тяжести в процессе лечения следует учитывать в повседневной клинической практике при проведении большим псориазом длительной многокурсовой фототерапии. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение особенностей симптомов хронического фотоповреждения кожи при различных методах фототерапии, а также выяснение потенциального риска их злокачественной трансформации. ■

### Литература

- Fitzpatrick, s Dermatology in General Medicine (Dermatologiya Fitspatrika v klinicheskoy praktike). Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell. In: Kubanova A.A., Ivanov A.N., eds. BINOM 2012; 1: 180—207. [Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац, Барбара А. Джилкрест, Эми С. Паллер, Дэвид Дж. Леффел // Под ред. акад. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний 2012; 1: 180—207.]
- Wolff K. Side-effects of psoralen photochemotherapy (PUVA). Br J Dermatol 1990; 122: 117—125.
- Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). N Engl J Med 1997; 336: 1041—1045.
- Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E. et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. Br J Dermatol 1999; 141: 108—112.
- Stern R.S.; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol 2012; 66 (4): 553—562.
- Archier E., Devaux S., Castela E. et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 Suppl 3: 22—31.
- Smirnova I.O. Functional morphology of skin aging. Uspekhi gerontologii 2004; 13: 44—51. [Смирнова И.О. Функциональная морфология старения кожи. Успехи геронтологии 2004; 13: 44—51.]
- Matsumura Y., Ananthaswamy H.N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 195 (3): 298—308.
- Rhodes A.R., Stern R.S., Melski J.W. The PUVA lentigo: an analysis of predisposing factors. J Invest Dermatol 1983; 81: 459—463.
- Ros A.M., Wennersten G., Lagerholm B. Long-term photochemotherapy for psoriasis: a histopathological and clinical follow-up study with special emphasis on tumour incidence and behavior of pigmented lesions. Acta Derm Venereol 1983; 63 (3): 215—221.
- Cox N.H., Jones S.K., Downey D.J. et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. Br J Dermatol 1987; 116 (2): 145—152.
- Abdullah A.N., Keczes K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy — a 10-year follow-up study. Clin Exp Dermatol. 1989; 14 (6): 421—424.
- Stern R.S. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: a 20-year prospective study. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 61—67.
- Nakagawa H., Rhodes A.R., Momtaz T.K. et al. Melanosomal alterations in PUVA lentiginos (Abstr). J Invest Dermatol 1983; 80: 378.
- Gschnait F., Wolff K., Hönigsmann H. et al. Long-term photochemotherapy: histopathological and immunofluorescence observations in 243 patients. Br J Dermatol 1980; 103 (1): 11—22.
- Hönigsmann H., Wolff K., Gschnait F., Brenner W., Jaschke E. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). J Am Acad Dermatol 1980; 3 (4): 406—414.
- Abel E.A., Cox A.J., Farber E.M. Epidermal dystrophy and actinic keratoses in psoriasis patients following oral psoralen photochemotherapy (PUVA). Follow-up study. J Am Acad Dermatol. 1982; 7 (3): 333—340.
- van Praag M.C., Bavinck J.N., Bergman W. et al. PUVA keratosis. A clinical and histopathologic entity associated with an increased risk of nonmelanoma skin cancer. J Am Acad Dermatol 1993; 28 (3): 412—417.
- Lever L.R., Farr P.M. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. Br J Dermatol 1994; 131 (2): 215—219.
- Olisova O.Yu., Vladimirov V.V., Lukasheva N.N., Pushkina M.Yu., Smirnov K.V. Long-term results PUVA therapy of dermatoses (review). Ros zhur kozhn i venerich bolezney. 2005; 1: 30—33. [Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Лукашева Н.Н., Пушкина М.Ю., Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии дерматозов (обзор литературы). Росс журн кожн вен бол 2005; 1: 30—33.]

об авторах:

М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.А. Волнухин — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.С. Дворников — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье