

სამეცნიერო მიმოხილვა ცისკარიშვილი ნ. კაციტაძე ა., ცისკარიშვილი ნ.ი., ცისკარიშვილი ც., ჭითანავა ლ.

UVB -311 დერმატოზთა ფოტოთერაპიის პერსპექტივა

თსსუ, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი; საქართველოს “ ვიტლიგოს “ ასოციაცია

ახალი, ეფექტური და უსაფრთხო თერაპიის მეთოდების მოძიება და დანერგვა დერმატოლოგიის აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს.

კანის პათოლოგიის მკურნალობაში გამოიყენება სხვადასხვა სახის ელექტროტალღები (რენტგენის -, ულტრაიისფერი გამოსხივება, ხილული სინათლე, ინფრაწითელი სხივები). ყველაზე ფართო გამოყენება მოიპოვა არამაიონიზირებელმა ელექტრომაგნიტურმა გამოსხივებამ - ფოტოთერაპიამ (სინათლით მკურნალობა). ტერმინი ფოტოთერაპია გულისხმობს, სამკურნალო და პროფილაქტიკის მიზნით, სინათლის ინფრაწითელი, ხილული და უი სპექტრის ელექტრომაგნიტური ტალღების გამოყენებას (19).

ფოტოთერაპიის ისტორია 3 ათას წელზე მეტს ითვლის. ჯერ კიდევ ძველ ეგვიპტესა და ინდოეთში კანის დაავადების (ძირითადად ვიტლიგოს) სამკურნალოდ იყენებდნენ მცენარეების ნახარშს (*Ammi majus*, *Psoralea corylifolia*). მათი აქტიური კომპონენტები შეიცავდა ფსორალენებს. ამის შემდეგ კანზე მზის შუქით მოქმედებდნენ (20).

ფოტოთერაპიისადმი ჭეშმარიტი ინტერესი XX საუკუნეში გაჩნდა, როდესაც 1903 წელს დანიელმა ექიმმა N. Finsen - მა *Lupus vulgaris*-ის უი სინათლით მკურნალობის მეთოდის შემუშავებისათვის ნობელის პრემია მიიღო. ამ თარიღით აღინიშნება თანამედროვე ფოტოთერაპიის განვითარების დასაწყისიც. ომიანობის პერიოდში ეს მეთოდი გამოიყენებოდა ტუბერკულოზის, ქვედა კიდურების წყლულებისა და კანის სხვა პათოლოგიების სამკურნალოდ. 1974 წელს J Parish - მა მოახსენა ფსორიაზის მკურნალობის დროს UVA და პერორალური მეტოქსალენის გამოყენების მაღალი ეფექტურობის შესახებ. ამჟამად ეს მეთოდი ცნობილია PUVA - თერაპიის სახელით. 1978 წელს Wiskemanm -მა ფსორიაზის და ურემიური ქავილის სამკურნალოდ გამოიყენა სელექციური ფოტოთერაპია (295 - 330 nm UVB და UVA). ეს შრომები საფუძვლად დაედო 311 ნმ ვიწრომონოქრომატული ნათურების შექმნას. ამ ტალღის სიგრძით ჩატარებულ ფოტოთერაპიას ვიწროტალღოვანი ფოტოთერაპია ეწოდება. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ეს მეთოდი პირველად გამოყენებულ იქნა ფსორიაზის სამკურნალოდ.

უკანასკნელ პერიოდში დერმატოზთა სამკურნალოდ ფართოდ იყენებენ ვიწრო სპექტრის 310-315 ნმ საშუალოტალღოვან UVB გამოსხივებას მაქსიმალური ემისიით 311 ნმ. (UVB - 311 ნმ). ფოტოთერაპიის ამ მეთოდს PUVA - თერაპიასთან შედარებით გვერდითი ეფექტები (ერითემა, შემუშპება, ჰიპერპლაზია, პიგმენტაცია, ლანგერჰანის უჯრედების გამოფიტვა) ნაკლებად აქვს გამოხატული. დაბალი კუმულაციური

დოზების გამო ონკოგენეზის რისკი მნიშვნელოვნად დაბალია. ბოლო წლებში ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა 311 ნმ UVB თერაპიის უფრო მაღალი ეფექტურობა ფართოტალღიან UVB -სთან შედარებით, ასევე III-ე უკეთესი რისკი/სარგებლობის მაჩვენებელი. ევროპაში ამ მეთოდმა პრაქტიკულად შეცვალა ფართოტალღიანი UVB - თერაპია (1,2,3,4).

UVB მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე არ არის ცნობილი. ამ ტალღების კანში მცირე შეღწევადობის გამო 311 ნმ UVB გამოსხივების პირდაპირი ეფექტები შემოიფარგლება მათი მოქმედებით ეპიდერმულ უჯრედებსა და დერმის დერილოვან შრეზე. მას უკავშირებენ ეპიდერმისში ლანგერჰანის და "T" უჯრედების რაოდენობის შემცირებას. მათი ზემოქმედება დნმ-ზე და ურაკანინის მჟავაზე ცვლის ანტიგენწარმდგენი უჯრედების აქტივობას.

UVB-ს იმუნორეგულატორული მოქმედება ფსორიაზის დროს აიხსნება პროანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების ბალანსის აღდგენით; ეპიდერმისსა და დერმაში ლიმფოციტების დონის შემცირებით, კერატინოციტების პროლიფერაციის მარკერების ექსპრესიის დაქვეითებით; ნორმალს უახლოვდება სუპრახაზალური კერატინის ექსპრესია. მცირდება სიმსივნის ნეკროზის (TNF- β) ფაქტორის I ტიპის ხსნადი რეცეპტორის სეროლოგიური კონცენტრაცია, ხოლო პერიფერიულ მონონუკლეარულ უჯრედებში მაკონვერტირებელი ფერმენტის დონე.

მონაცემები ამ მეთოდის მოქმედების სისტემური და ლოკალური ხასიათის შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ასე მაგალითად, ფსორიაზის მკურნალობისას მკვლევარები მიუთითებენ მისი მოქმედების ლოკალურ მექანიზმზე და უარყოფენ სისტემურ იმუნოსუპრესიას. მათ მიაჩნიათ, რომ ეს მეთოდი სელექციურად მოქმედებს კანის იმუნურ პასუხზე. ზოგი მეცნიერი აღნიშნავს მოქმედების ლოკალური და სისტემური მექანიზმების ერთიანობას (7,8,9,10).

ფსორიაზის შემთხვევაში ნაჩვენებია UVB-ს მოქმედება 116 გენზე, მათ შორის, კალციუმ-შემაკავშირებელ პროტეინებზე, დენდრიტული უჯრედების მარკერებზე, სნფ გენებზე, მატრიქსულ მეტალოპროტეინებზე (14).

UVB – თერაპია კანში აინდუცირებს D-ვიტამინის სინთეზს, რომელიც, თავის მხრივ, კერატინოციტებზე ანტიპროლიფერაციულ და მადიფერენცირებელ მოქმედებას ახდენს. UVB კანში იწვევს T – ლიმფოციტებისა და კერატინოციტების აპოპტოზს, აქვეითებს სისხლიდან კანში T- ლიმფოციტების მიგრაციას (cutaneous lymphocyte –associated antigen – ის ექსპრესიის შემცირებისა და ადჰეზიის სხვა მოლეკულების საშუალებით) (7,8,9,10,11).

ვიტილიგოს შემთხვევაში ხდება დეპიგმენტაციის პროცესის სტაბილიზაცია და რეზიდუალური ფოლიკულური მელანოციტების სტიმულირება. *in vitro* კვლევებში დადგინდა, რომ 311ნმ UVB გამოსხივება იწვევს მელანოციტების პირდაპირ ან კერატინოციტებით გაშუალებულ პროლიფერაციასა და მიგრაციას(1,2).

ბოლომდე არ არის შესწავლილი ფოტოდაბერებაზე UVB – მოქმედების მექანიზმი. ნაჩვენებია, რომ UVB დოზადამოკიდებულად ამცირებს I ტიპის კო- 141 142 ლაგენის სინთეზს, აინჰიბირებს TGF –ის ექსპრესიას, ასტიმულირებს მატრიქსული მეტალოპროტეინაზას (MMP -1) გამოყოფას ადამიანის ფიბრობლასტების

კულტურაში. ამ პროდუქტების ზემოქმედებას უკავშირებენ კანის ქრონიკულ დაავადებებს (კანის კიბო, ფოტოდაბერება).

მიუხედავად იმისა, რომ თავდაპირველად ეს მეთოდი შემუშავებული იყო ფსორიაზის სამკურნალოდ (და დღესაც რჩება ფსორიაზის მკურნალობის ძირითად მეთოდად), ბოლო დროს ის წარმატებულად გამოიყენება სხვა დერმატოზების თერაპიაშიც (იხილე ცხრილი).

ცხრილი =1. დერმატოზების ნუსხა, რომელთა მკურნალობაში ეფექტურია UVB - 311თერაპია

ბუდობრივი გამელოტება
ატოპიური დერმატიტი
კანის თეთრი ატროფია(შტრიაე ალბა)ვიტილიგო
ორსულთა დერმატოზები (ორსულთა პოლიმორფული გამონაყარი, ორსულთა ქავანა ფოლიკულიტები)კანის ქავილი (ასოცირებული ჭეშმარიტ პოლიციტემიასთან, ურემიური, იდიოპათიური)ლომფომატოიდური პაპულოზი
წითელი ბრტყელი ლიქენი
ექსტრაგენიტალური სკლეროტიკური ლიქენი
რგოლისებური გრანულომა
პარაფსორიაზი
პრურიგო (აქვაგენური და კვანძოვანი)ფსორიაზი
ვარდისფერი პიტირიაზი
სებორეული დერმატიტი
სკლეროდერმია
თ-უჯრედული ლიმფომა
ფოტოდერმატოზები (იდიოპათიური მზის ურტიკარია, აქტინიური პრურიგო, კანის პორფირია)ეკზემა
ეოზინოფილური ფოლიკულიტები
ერითრიპოეზური პორფირია
EPPER EPPER სინდრომი

ფ ს ო რ ი ა ზ ი UVB მკურნალობის ეფექტურობა ფსორიაზის დროს პირველად დემონსტრირებული იყო 1988 წელს. UVB თერაპია ასევე ეფექტურია ხელისგულებისა და ფეხისგულების ფსორიაზის მკურნალობაში (ლოკალური ფოტოთერაპია). დღემდე საბოლოოდ არ არის დადგენილი მკურნალობის ამ მეთოდის ეფექტურობა ფსორიაზული ერითროდერმიისა და პუსტულური ფსორიაზის დროს. (15,17,18)

სასურველი შედეგებია მიღებული ფოტოთერაპიის გამოყენებისას ატოპიური დერმატიტის მკურნალობაში (16).

ვ ი ტ ი ლ ი გ ო

მრავალი მკვლევარი აღნიშნავს UVB –მკურნალობის უფრო მაღალ ეფექტურობას PUVA თერაპიასთან შედარებით და ასევე აღიარებს, რომ ამ მეთოდით მიღებული რეპიგმენტაცია სტატისტიკურად უფრო მყარია. გენერალიზებულ ვიტილიგოს მკურნალობისას სხვა მეთოდებთან შედარებით (PUVA - თერაპია, სელექციური ფოტოთერაპია, ექსიმერული ლაზერი, ვიტამინ D -ს ანალოგები, ტოპიკური იმუნომოდულატორები, სტეროიდური ჰორმონები, ფსევდოკატალაზას შემცველი პრეპარატები, მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები), ფოტოთერაპია ყველაზე ეფექტურია (1,2,3,4).

ფიქრობენ, რომ თერაპიული ეფექტი აიხსნება მელანოციტების მიგრაციით მათში ფოტოთერაპიის შედეგად მატრიქსმეტალოპროტეინაზა – 2-ისა (MMP -2) და p 125-ის კონცენტრაციის გაზრდის შემდეგ. სხვა მონაცემების თანახმად, ამ პროცესში მონაწილეობს ასევე ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორიც. s

არსებობს მონაცემები ვიტილიგოს წარმატებული კომბინირებული მკურნალობისა ფოტოთერაპიის, ფოლიუმის მჟავასა და B ვიტამინით (5,6). ეს მეთოდი ყველაზე ეფექტური და უსაფრთხო აღმოჩნდა ბავშვთა ვიტილიგოს მკურნალობაშიც. 12

პარაფსორიაზი, ფუნგოიდური მიკოზი UVB მკურნალოების უსაფრთხოების გათვალისწინებით, მეთოდი რეკომენდირებულია T- უჯრედული ლიმფომის საწყის სტადიაზე, ხოლო დაავადების პროგრესირების შემთხვევაში გამოიყენება PUVA თერაპია (11,12,13).

ფოტოდერმატოზები

UVB -311 მეთოდი გამოიყენება სინათლისადმი მდგრადობის ფორმირების მიზნით(ფოტოგაკაჟება). ფოტოთერაპიის ჩატარება მიზანშეწონილია გაზაფხულზე. თერაპიული კომბინაციები (სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატებთან) ტარდება მეთოდის გვერდითი ეფექტების შემცირების და კლინიკური ეფექტურობის მომატების მიზნით.

ეფექტურია თერაპიის შეხამება დიტრანოლთან, ვიტამინ D -ს და მის ანალოგებთან (ტაკალციტოლი, მაქსაკალციტოლი), ტოპიკურ (ტაზაროტენი) და პერორალურ (აციტრეტინი) რეტინოიდებთან. ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი, ალექსანდრეტი, ევალიზუმა ბი, ტოპიკური 8 - მეტოქსი პსორა ლენი , ლოკალური PUVA - თერაპია.

დღემდე ფოტოთერაპიის კანცეროგენური პოტენციალი ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ვირთხებზე ამ საკითხის შესწავლამ დაადგინა უფრო მაღალი ონკოგენური მოქმედება (კანის სიმსივნეები)PUVA თერაპიისა, UVB - თერაპიასთან შედარებით. აღწერილია კერატოაკანტომა ს განვი თარების შემთხვევა ვიტილიგოს ხანგრძლივი PUVA ფოტოთერაპიის ჩატარების შემდეგ. S UVB 311 მეთოდის კანცეროგენური პოტენციალის შეფასებისათვის საჭიროა მრავალწლიანი (10 წელზე მეტი) მულტიცენტრული კვლევის ჩატარება (9).

UVB ფოტოთერაპიის ეფექტურობის გაძლიერების და დასხივების ჯამური დოზის შემცირების მიზნით შემოთავაზებულია ფოტოთერაპიის შეხამება სხვა პრეპარატებთან : კერძოდ ფსორიაზის დროს გამოიყენება ტოპიკური ვიტამინი D3,

0,1% ტაზაროტენის გელი, მეტოტრექსატი, ციკლოსპორინის მცირე დოზები ხოლო ატოპიური დერმატიტის დროს - პიმეკროლიმუსი.

გამომდინარე ზემოაღნიშნულიდან, დაავადებათა დიაპაზონი, როდესაც ფოტოთერაპიის ჩატარებისას მიღებულია დადებითი ეფექტი, საკმაოდ დიდია და შესაძლებელია UVB -311 თერაპიის გამოყენების შეთავაზება დერმატოლოგიურ პრაქტიკაში, როგორც ერთ-ერთი ეფექტური, უსაფრთხო, ადვილად ასატანი მკურნალობის მეთოდის.

ლიტერატურა:

1. Yazdani Abyanch M., Griffith R.D. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo : mechanisms and efficacies JEADV, 2014, Number 12, 1610 - 1622
2. Doghin NN, Hassan AM, El - Ashmawy AA et al Topical Antioxydant and Narrowband versus Topical combination of Calcipotriol plus Betamethazone Dipropionate and Narrowband in the Treatment of Vitiligo. Life Sci J 2011 ; 8; 186 -197
3. Akdeniz N., Yavuz IH, Gunes Bilgili S et al Comparison of efficacy of narrow band UVB therapies with UVB alone, in combination with calcipotriol, and with batametazone and calcipotriol in vitiligo. J Dermatol Treat 2014; 25; 196 -199
4. Kalafi A, Jowkar F. Efficacy of Topical Tetracycline in Enhancing the Effect of Narrow Band UVB against Vitiligo. A Double -Blind, Randomized placebo -Controlled Clinical Trial. ISRN Dermatol 2014; 2014:72 -546
5. Bansal S, Sahoo B, Garg V. Psoralen - narrowband UVB phototherapy for the treatment of vitiligo in comparison to narrowband UVB alone Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29; 311 -317
6. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW. The efficacy of the afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo JANA Dermatol 2013; 149; 68 -73
7. Weatherhead SC, Farr PM, Jamison D et al Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation J Invest Dermatol 2011; 131, 1916 -1926
8. Gambichler T., Terras S., Skrygan M. Cyclooxygenase 2 expression and apoptosis in normal and psoriatic epidermis models exposed to salt water soaks and narrowband ultraviolet B radiation JEADV 2015; 1, 180 -183
9. Chun KS., Langenbach R The prostaglandin E2 receptor, EP2 regulates surviving expression via an EGFR / STAT3 pathway in UVB exposed mouse skin Mol Carcinog, 2011, 50, 439 - 448
10. Gambichler T., Terras S., Skrygan M TGF β / Smad signaling in psoriatic epidermis models to salt water soaks and narrowband ultraviolet B radiation Cytokine 2013, 64, 35 -38

11. Cho TH, Lee JW, Lee MH Evaluating the cytotoxic doses of narrowband and broadband UVB in human keratinocytes, melanocytes and fibroblasts *Photodermatol. Photoimmunol Photomed* 2008 ; 24; 110 -114
12. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T – cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003 : 16: 303 -310
13. Friedland, David M, Feinmesser M et al NB –UVB (311 -312 nm) - induced lentiginos in patient with mycosis fungoi des : a new adverse effect of phototherapy *JEADV*,2012,9, 1158 -1163
14. Furua R, Yoshida Moro O et al Immunohistochemical survey of the distribution of melanoblasts and melanocytes during development of UVB –induced pigmented spots *J Dermatol Sci* 2009; 55; 99 -107
15. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased the serum IL – 17 level in patients with psoriasis vulgaris *JEADV*, 2012, 11, 1455 1456
16. Tintle S, Shemer A, Suarez - Farinas M et al Reversal of atopic dermatitis with narrow – band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response *J Allergy Clin Immunol* 2011: 128: 583 -593
17. Johnson – Huang LM, Suarez Farinas M, Sullivan – Whalen M et al Effective narrow – band UVB radiation therapy suppresses the IL - 23/ IL – 17 axis in normalized psoriasis plaques *J invest Dermatol* 2010, 130: 2654 – 2663
18. Rlein A, Schiffner R, Schiffner –Rohe J, Einsele- Kramer B et al A randomized clinical trial in psoriasis : synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea salt solution plus narrowband UVB vs narrowband UVB alone *JEADV* 2011,5< 570 -579
19. Олисова О.Ю., Микрюков А.В., Верхатурова Е.Г. Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов *Рос.журн кож.. вен болезней* 2008, 5, 52-58.
20. Суворова А.П., Жаркокова Е.Е., Богомолова Н.В Фототерапия витилиго. *Рос журн кож и вен болезней* 2008,5, 81 – 83. 21. Богадельникова Ф.Е., Олисова О.Ю., Владимирова В.В. Микрюков А.В. Лечение больных атопическим дерматитом с применене селективной фототерапии УФ - лучами 311 нм. *Рос. журн. кож.вен. бол.*, 2007,2, 30 -3

Tsiskarishvili N., Katsitadze A., Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts., Chitanava L.

PERSPECTIVE OF PHOTOTHERAPY OF DERMATOSES BY MEANS OF UVB -311 NM

**TSMU, DEPARTMENT OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY;
GEORGIAN ASSOCIATION “ VITILIGO”**

The paper presents the modern data concerning the spectrum of electromagnetic radiation and its impact on the structure and function of the skin at various dermatoses. The

possibilities of non-drug treatment of dermatoses using different UV spectrum are described. Particular attention is paid to the study of the most effective and safe method for treatment by means of narrow-wave phototherapy with a maximum emission at a wavelength of 311 nm (UVB - 311). The results of the comparative analysis of efficacy and safety of PUVA photochemotherapy and phototherapy UVB -311, on examples of some specific nosologic units (psoriasis, parapsoriasis, vitiligo, mycosis fungoides, photodermatosis, atopic dermatitis) are presented. Based on analysed data, authors conclude that UVB -311 nm is an effective, well-tolerated, safe and alternative method for treatment of chronic dermatoses. The brief review of the available in literature data, allow authors to make conclusion about the possibility of widespread implementation of phototherapy method in practical dermatology.