

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv375363>

Оригинальное исследование



К вопросу о переносимости и безопасности фототерапии у больных псориазом

О.Ю. Олисова¹, Е.В. Грекова¹, К.В. Смирнов¹, О.С. Яцкова², Д.А. Корякин¹, Н.И. Меликова¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;² Центральная поликлиника, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Фототерапия с использованием различных длин волн ультрафиолетового спектра успешно используется для лечения целого ряда дерматозов. Наряду с положительными эффектами фототерапии существуют как остро возникающие, так и отдалённые побочные явления, которые необходимо учитывать при ведении пациентов.

Цель исследования — изучение переносимости и безопасности фототерапии (ПУВА и УФБ-311 нм) у пациентов с псориазом средней и тяжёлой степени течения.

Материал и методы. В период с 2005 по 2021 год под наблюдением находилось 920 больных псориазом, из них с вульгарным псориазом 756 (82%), каплевидным — 36 (4%), экссудативным — 73 (8%), инверсным — 55 (6%). Псориатическим артритом страдали 249/920 (27%) человек. Пациенты со среднетяжёлой степенью псориаза ($n=473$) получали УФБ-терапию 311 нм, с тяжёлой ($n=447$) — фотохимиотерапию ПУВА.

Результаты. За весь период наблюдения 385 (41,8%) пациентов отмечали ранние побочные эффекты фототерапии, в том числе один или несколько одновременно, которые были кратковременными и проходили по окончании курса процедур при соблюдении рекомендаций. Ранними побочными эффектами процедур ПУВА чаще всего были проходящая тошнота, рвота, головокружение, головная боль, транзиторное повышение печёночных трансаминаз; среди отдалённых — лентиго (стойкая крапчатая пигментация), рост меланоцитарных новообразований в размерах, ПУВА-кератоз. Ранние побочные эффекты от действия ультрафиолетовых лучей представлены зудом, фотодерматитом в виде эритемы или пузырей, фотоаллергической реакцией в виде папулёзной сыпи, сухостью кожных покровов, фотоконъюнктивитом, простым герпесом и фотоонихолизисом; отдалённые — появлением новых невусов, развитием ксероза кожи, а также фотодерматитом в виде эритемы, жжением кожи. У пациентов обеих групп выявлены признаки фотостарения. В нашем исследовании только у 1 (0,2%) пациента, получившего 5 курсов ПУВА (119 процедур), была диагностирована базалиома кожи лица, при этом прямая связь с проведением ПУВА была сомнительна.

Заключение. Ранние побочные эффекты при фототерапии кратковременны, проходят самостоятельно или купируются минимальной корригирующей терапией. Отдалённые проявления значительно менее выражены при УФБ-311 нм терапии. Установлен дозозависимый эффект фотостарения: чем больше получено курсов фототерапии, тем более выражены признаки фотостарения, особенно при ПУВА-терапии.

Ключевые слова: фототерапия; ПУВА; УФБ-311; псориаз; побочные эффекты.

Как цитировать:

Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Смирнов К.В., Яцкова О.С., Корякин Д.А., Меликова Н.И. К вопросу о переносимости и безопасности фототерапии у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 4. С. 393–404. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv375363>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv375363>

Original study Article

On the issue of tolerability and safety of phototherapy in patients with psoriasis

Olga Yu. Olisova¹, Ekaterina V. Grekova¹, Konstantin V. Smirnov¹, Olga S. Yazkova², Danila A. Koriakin¹, Nigina I. Melikova¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;² Central Polyclinic, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Phototherapy using different wavelengths of the ultraviolet (UV) spectrum has been successfully used to treat a variety of dermatoses. Along with the positive effects of this intervention, there are both acute and long-term side effects that should be taken into account by the clinicians.

AIM: to study the tolerability and safety of phototherapy (PUVA and UVB-311 nm) in patients with moderate to severe psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: There were 920 patients with psoriasis under our supervision from 2005 to 2021, of which 756 (82%) patients suffered from psoriasis vulgaris, 36 (4%) — guttate psoriasis, 73 (8%) — exudative psoriasis, 55 (6%) — inverse psoriasis. 249/920 (27%) were diagnosed with psoriatic arthritis. Patients with moderate psoriasis received 311 nm UVB therapy ($n=473$), with severe psoriasis — PUVA therapy ($n=447$).

RESULTS: Out of 920 patients with psoriasis during the entire follow-up period, 385 (41.8%) noted one or more early side effects, which were short-lived and disappeared after the end of the PUVA course if the recommendations were followed. Among the early side effects that occurred during the procedures from taking a photosensitizer, the most common were transient nausea, vomiting, dizziness, headache, transient increase in hepatic transaminases. Side effects from the action of ultraviolet rays were reduced to the manifestation of itching, photodermatitis in the form of erythema, photodermatitis in the form of blisters, photoallergic reaction in the form of papular rash, dry skin, photoconjunctivitis, herpes simplex and even photoonycholysis. Patients treated with UVB-311 nm phototherapy complained on xerosis of the skin, itching, photodermatitis in the form of erythema, burning of the skin as early side effects. Long-term side effects in patients treated with PUVA therapy included lentigo (persistent mottled pigmentation), growth of melanocytic neoplasms, PUVA keratosis. In 11 (2.3%) patients with psoriasis who received UVB-311 nm therapy, new nevi appeared. In 42 (9.6%) patients treated with PUVA therapy and in 17 (3.8%) patients treated with UVB-311 nm, signs of photoaging were detected as well. In our study, only 1 (0.2%) patient was diagnosed with facial skin basal cell carcinoma, who received 5 courses of PUVA (119 procedures).

CONCLUSION: Our study showed that side effects, especially long-term ones, were fewer and significantly less pronounced in patients treated with UVB-311 nm therapy. Comparing the benefits and risks of phototherapy sessions, we can conclude in favor of the effectiveness, good tolerability and safety of PUVA and UVB-311 nm therapy for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis. A dose-dependent effect of photoaging was established: the more phototherapy courses were received, the more pronounced the signs of photoaging were, especially after PUVA therapy.

Keywords: phototherapy; PUVA; UVB-311; psoriasis; side effects.

To cite this article:

Olisova OYu, Grekova EV, Smirnov KV, Yazkova OS, Koriakin DA, Melikova NI. On the issue of tolerability and safety of phototherapy in patients with psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(4):393–404. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv375363>

Received: 04.05.2023

Accepted: 06.06.2023

Published: 09.08.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Фототерапия с использованием различных длин волн ультрафиолетового (УФ) спектра успешно используется для лечения целого ряда дерматозов. Так, фототерапия узкополосным средневолновым УФ-излучением (УФБ-311 нм) и фотохимиотерапия (ПУВА) являются эффективными методами лечения пациентов с псориазом, атопическим дерматитом, красным плоским лишаем, витилиго, лифомами кожи, парапсориазом, алопецией, мастоцитозом, узловатым пруриго, болезнью Дарье и Девержи, кольцевидной гранулёмой, липоидным некробиозом, ограниченной склеродермией и др. [1]. ПУВА-терапия сопоставима по эффективности с биологической терапией и до сих пор является золотым стандартом в лечении больных псориазом, но, к сожалению, не позволяет достичь контроля над заболеванием [2].

Наряду с положительными эффектами фототерапии существуют как остро возникающие, так и отдалённые побочные эффекты, которые необходимо учитывать при ведении пациентов [3].

По времени возникновения все побочные эффекты можно разделить на ранние и отдалённые. Среди ранних осложнений ПУВА-терапии встречаются явления диспептического характера и фототоксические реакции. Диспептические нарушения (тошнота, рвота, боли в правом подберерье и эпигастрии) возникают в 10–33% наблюдениях как реакция на приём фотосенсибилизатора [4]. Они кратковременны и, как правило, проходят самостоятельно или хорошо купируются дробным приёмом препарата.

Фототоксические реакции в виде фотодерматита — от эритемы до пузырей и кожного зуда — развиваются в 1–20% случаев при некорректном определении фототипа, подборе дозы и экспозиции УФ-облучения [5]. Иногда наблюдаются такие побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, как головная боль, головокружение, слабость и тахикардия. К редким осложнениям можно отнести появление пузырьковых высыпаний, пустулизацию, гипертрихоз, аллергические реакции в виде крапивницы и отёка Квинке. Описано развитие генерализованного буллёзного пемфигоида [6].

К отдалённым побочным эффектам относят ПУВА-кератоз, развитие стойких пигментных изменений кожи (лентиги), рост меланоцитарных новообразований в размере и появление новых. До сих пор ведутся дискуссии по поводу риска повреждения глаз (катаракта) и развития злокачественных новообразований кожи у пациентов, получающих ПУВА-терапию [7, 8].

В результате длительного воздействия УФ-излучения следует ожидать развития дегенеративных процессов и преждевременного фотостарения кожи, преимущественно открытых участков кожного покрова

(лицо, шея, декольте, кисти рук). Описываемые в литературе случаи актинического кератоза связаны с фотостарением кожи, что проявляется морщинами, телеангиэктазиями, гипер- и гипопигментными пятнами, очагами гиперкератоза, дряблостью, сухостью и истончением кожи, а также появлением и усилением кожного рисунка на ягодицах и тыльной поверхности рук. По данным F. Supertino и соавт. [9], при длительном воздействии УФ-излучения развивается ПУВА-кератоз, который отличается от актинического кератоза меньшей выраженностью атипии клеток и эластоза, а также локализацией преимущественно на закрытых от УФ-воздействия участках кожи [10]. Предрасполагающими к возникновению ПУВА-кератоза факторами являются пожилой возраст, мужской пол и кумулятивная доза УФ-облучения спектра А (УФ-А) [9].

Наиболее частыми, остро возникающими нежелательными эффектами являются эритема, жжение и зуд. Покраснение кожи быстрее начинает появляться при использовании УФБ-311 нм, чем при лечении ПУВА, достигая пиковых проявлений через сутки после воздействия. Считалось, что широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (280–320 нм) при эквивалентном терапевтическом эффекте чаще приводит к появлению эритемы и жжения, чем узкополосная фототерапия (311–313 нм) [11]. В систематическом обзоре по применению ультрафиолета в лечении псориаза F. Almutawa и соавт. [12] показали развитие бессимптомной эритемы в 64% случаев при применении широкополосной УФ-Б и в 57% при узкополосной УФ-Б, что согласуется с классическими представлениями. При этом эритема, сопровождающаяся жжением или появлением пузырей, чаще отмечалась при узкополосной УФ-Б (7,8%), чем при широкополосной УФ-Б (2%), что можно было связать с недостаточным описанием развившихся побочных эффектов и меньшей популярностью широкополосной УФ-Б [12, 13].

Неоднозначной является взаимосвязь УФ-облучения с зудом. С одной стороны, ультрафиолет активно используется для лечения хронического зуда, вызванного системными заболеваниями почек, печени эндокринной и гематологической этиологии, а также множества дерматозов, сопровождающихся невыносимым зудом [14]. Было показано ингибирующее действие ультрафиолета на мастоциты, что приводило к снижению выброса гистамина [15]. С другой стороны, в редких случаях зуд может являться побочным эффектом проведённого фотолечения [16]. Возможным патогенетическим обоснованием данного феномена является накопление эндотелина-1, выделяемого из кератиноцитов, и последующая активация рецепторов ETA (Endothelin receptor type A) на дендритах сенсорных нервов. Объяснение было получено из исследования, которое проводили на мастоцитдефицитных мышах, облучённых ультрафиолетом. Накопление эндотелина-1 под воздействием

ультрафиолета было обусловлено тем, что отсутствовали разрушающие его ферменты, образующиеся в норме в тучных клетках [17].

При воздействии как УФ-А, так и УФ-Б может провоцироваться целый ряд фотозависимых дерматозов, в частности полиморфная световая сыпь и красная волчанка [11, 18]. Более того, интересны наблюдения, показывающие терапевтическую ценность ПУВА-терапии в лечении солнечной крапивницы [19]. Авторы исследования считают, что под воздействием УФ-А запускается процесс меланогенеза и утолщается роговой слой эпидермиса, что затрудняет поступление электромагнитного излучения солнца до популяции дермальных мастоцитов. В результате подобной «тренировки» эпидермиса было отмечено значительное снижение выраженности солнечной крапивницы.

Важным является рассмотрение нежелательных эффектов, связанных с приёмом псораленов. Часто встречаются фототоксичность, тошнота, зуд, фотоонихолизис и меланонихия [20]. Приём противорвотных средств и применение псоралена после еды способны смягчить проявления тошноты и рвоты [3].

P.G. Calzavara-Pinton и соавт. [21] продемонстрировали возникновение конъюнктивальной гиперемии и снижение слёзоотделения у пациентов, получавших ПУВА-терапию, при этом ни у кого из исследуемых не зафиксировано помутнения хрусталика, что ставит под сомнение возможность развития катаракты даже после многократных сессий ПУВА. Результаты двадцатипятилетнего проспективного исследования свидетельствуют об отсутствии связи между ПУВА-терапией и ухудшением зрения в целом, а также повышенным риском помутнения хрусталика или катаракты у пациентов среднего возраста, использующих средства защиты для глаз [22]. Это может быть следствием строгого соблюдения рекомендаций по защите глаз, которая обязательно необходима пациентам, проходящим ПУВА-терапию [23].

Недавно описано гепатотоксичное действие псоралена на самках крыс [24]. W. Zhou и соавт. [25] обнаружили активирующее воздействие псоралена на АМР-киназу, что в свою очередь оказывало ингибирующее влияние на mTOR путь. Гепатотоксичность может быть связана и с митохондриальным повреждением клеток печени.

Ещё одним редким осложнением ПУВА-терапии являются пароксизмальные эпизоды жгучей или колющей боли, сходные с периферической невропатией немиелинизированных С-волокон. В зарубежной литературе этот феномен описан впервые E. Tegner в 1979 году и называется буквально «ПУВА-уколом» [26]. Всего зафиксировано чуть более трёх десятков случаев, а решающую роль в патогенезе отводят повышенной активности катионных каналов TRPV1 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) и TRPA1 (Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1) [27].

A.J. Wilder-Smith [28] в 2019 году впервые описал возникновение сильнейших зуда и боли спустя три дня после солнечного ожога. О парадоксе, получившем название «адский зуд», поступило ещё одно сообщение год спустя [29]. Оба клинических случая были зарегистрированы у людей, не получавших до этого фототерапии, но отмечается чрезвычайная схожесть адского зуда с ПУВА-уколом. Это подчёркивает возможную вовлечённость редокс-дисбаланса в патогенез обоих состояний.

ПУВА-терапия считается потенциально мутагенной и не может быть рекомендована в период беременности, хотя не описано ни одного тератогенного эффекта у женщин, забеременевших во время прохождения сеансов ПУВА [30]. Несмотря на это, УФБ-311 нм считается достаточно безопасным методом лечения во время беременности [31]. Однако совсем недавно была показана возможность снижения уровня фолата в сыворотке крови после продолжительного лечения УФБ-311 нм, что ставит вопрос о приёме фолиевой кислоты беременными женщинами, проходящими курс терапии [32].

Важнейшими отсроченными побочными эффектами ПУВА-терапии и УФБ-311 нм являются фотостарение и канцерогенез [3].

УФ-Б в основном вызывает изменения эпидермиса, а УФ-А обуславливает дегенеративные изменения дермы [33].

В проспективном исследовании [34] среди больных, получавших ПУВА-терапию, отмечено увеличение распространённости среднетяжёлого и тяжёлого актинического эластоза с 15,6 до 60,5% на руках и с 2,2 до 21,3% на ягодицах за 20 лет наблюдения. За этот же период распространённость пигментных изменений той же степени увеличилась с 15,6 до 58,6% на руках и с 12,6 до 24,7% на ягодицах. Степень ПУВА-воздействия была самым сильным предиктором увеличения выраженности актинического эластоза и пигментных изменений.

ПУВА-лентиго представляет собой совокупность пигментных макул на защищённых от солнца участках, гистологически характеризующихся пролиферацией относительно крупных, а иногда и атипичных меланоцитов. Частота встречаемости ПУВА-лентиго положительно коррелирует с количеством сессий ПУВА, мужским полом и, на удивление, более поздним возрастом начала фототерапии, отрицательно — с V и VI фототипами кожи [35]. Как было замечено ранее, ПУВА-кератоз гистологически характеризовался менее выраженной клеточной атипией в сравнении с актиническим кератозом [10]. Интересен факт, что для ПУВА-лентиго, наоборот, характерна более значимая атипия меланоцитов, чем для солнечного лентиго, также эти меланоциты имеют более длинные и многочисленные отростки (дендриты) и демонстрируют более активный меланогенез.

Всесторонний обзор опубликованной научной литературы, посвящённой кожному канцерогенному риску

УФ-Б и ПУВА-терапии, включил в общей сложности 61 оригинальную исследовательскую статью. Было достоверно продемонстрировано, что длительное лечение ПУВА (>250 сессий) связано с повышенным риском плоскоклеточного рака кожи для представителей европеоидной расы, однако среди неевропеоидов повышенного риска не наблюдалось. Кроме того, оказалось, что фототерапия УФ-Б достоверно не приводила к повышению риска немеланомного и меланомного рака кожи как у представителей европеоидной, так и неевропеоидной расы [36].

В систематическом обзоре по изучению риска рака кожи у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью псориаза после УФ-Б и ПУВА-терапии авторы указали на противоречивые данные о взаимосвязи псориаза, фототерапии и риска кожного рака. В качестве существенного ограничения данного систематического обзора можно назвать значительную неоднородность включённых исследований [37].

В проспективном исследовании R.S. Stern и соавт. [38] продемонстрировали, что примерно через 15 лет после первого курса ПУВА-терапии возрастает риск злокачественной меланомы, особенно у пациентов, получивших 250 процедур и более. Другое проспективное исследование R.S. Stern и соавт. [39], длиною в 30 лет, по оценке риска развития немеланомного рака кожи у пациентов с тяжёлой степенью псориаза, получавших ПУВА-терапию, показало значительное повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи только у пациентов с продолжительным лечением (>350 процедур). При этом даже воздействие высоких доз ПУВА не сильно увеличивало риск формирования базальноклеточной карциномы.

Недавнее общенациональное когортное исследование в Южной Корее обнаружило, что фототерапия не приводила к значительному увеличению частоты рака кожи, включая немеланомный рак. Это может быть результатом более частого использования средневолновой и узкополосной УФ-Б, чем ПУВА-терапии, для лечения псориаза в последние два десятилетия [40].

В систематическом обзоре E. Lee и соавт. [41] пришли к выводу, что ни одно из опубликованных исследований не показало увеличения риска рака кожи при терапии УФ-Б. Таким образом, даже для светлокотных европеоидов авторы не смогли определить ограничения по количеству допустимых УФ-Б процедур.

Учитывая приведённые данные о возможных осложнениях при применении фототерапии, необходимо оценивать соотношение пользы–риска в каждом конкретном случае. При этом достигаемый положительный эффект лечения ультрафиолетом на практике зачастую перевешивает возможные нежелательные явления.

Цель исследования — оценка переносимости и безопасности фототерапии (ПУВА и УФБ-311 нм).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: диагноз псориаза среднетяжёлой и тяжёлой степени; возраст от 18 лет; отсутствие беременности и периода лактации; подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии не включения: несоответствие критериям включения; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам; возраст до 18 лет; наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита В или С; заболевания глаз (глаукома, катаракта); гипертоническая болезнь III степени; аутоиммунный тиреоидит в острой фазе; диффузный токсический зоб, узловой зоб, за исключением коллоидного; множественные врождённые и диспластические невусы; злокачественные опухоли в настоящее время или в анамнезе; декомпенсированный сахарный диабет; индивидуальная непереносимость, гиперчувствительность к фотосенсибилизатору. Проведение сеансов ПУВА-терапии дополнительно запрещалось при острой и хронической почечной и печёночной недостаточности, беременности и кормлении грудью.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом рекомендаций; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью; возникновение побочных эффектов, индивидуальной аллергической реакции.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (Университетская клиническая больница № 2) Сеченовского Университета и ФГКУ «Центральная поликлиника».

Продолжительность исследования

Набор пациентов производился с 2005 по 2021 год. Общая запланированная продолжительность исследования — около 16 лет.

Описание медицинского вмешательства

Под наблюдением с 2005 по 2021 год находилось 920 больных псориазом, из которых вульгарным псориазом страдали 756 (82%) человек, каплевидным — 36 (4%), экссудативным — 73 (8%), инверсным — 55 (6%). У 249 (27%) был диагностирован псориазический артрит. Среди наблюдаемых было 478 (52%) мужчин и 442 (48%) женщины в возрасте от 21 года до 68 лет. Длительность течения псориаза составила 10,5±8,2 лет.

Для постановки диагноза проводилось клинико-анамнестическое обследование (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания и др.). Все испытуемые прошли клиническое обследование в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению псориаза (2020).

ПУВА- и УФБ-терапию 311 нм проводили в кабине Waldmann 7001 (Германия). Фотохимиотерапия выполнялась по методике 3–4-разового облучения в неделю, УФБ-терапия 311 нм — по методике 3–5-разового облучения в неделю. В качестве фотосенсибилизатора для ПУВА-терапии применялись Оксорален или Аммифуриин, доза которых варьировала в зависимости от массы тела и составляла 0,6 мг/кг за 2 часа до проведения сеанса и 0,8–1 мг/кг за 2,5–3 часа до сеанса ПУВА-терапии для Оксоралена и Аммифурина соответственно.

Лечение проводилось пациентам со II и III фототипом (по В.В. Владимирову).

Во избежание побочных эффектов пациенты соблюдали ряд рекомендаций: при проведении фототерапии в кабине закрывали глаза и использовали солнцезащитные очки, которые затем носили в течение светового дня; женщины применяли стикины на соски; перед процедурой наносили солнцезащитные средства, особенно на кожу лица и декольте. До проведения фототерапии запрещалось использование местных средств, после процедуры или после душа использовали эмоленты. Фотосенсибилизатор принимали во время еды, нередко дробно, запивая молоком. Кроме того, пациентам было рекомендовано избегать инсоляции.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). От всех участников исследования получено информированное согласие на участие в исследовании на основании этических норм Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведён с помощью программ Statistica 10, GraphPad Prism 6. Используются описательные методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под наблюдением с 2005 по 2021 год находилось 920 больных псориазом.

Курс фототерапии (ПУВА или УФБ-311 нм) состоял из 20–30 сеансов облучения с кумулятивной дозой при ПУВА $81,5 \pm 14,3$ Дж/см²; кумулятивная доза одного

курса при УФБ-терапии 311 нм — $12,4 \pm 1,7$ Дж/см². Всего за период наблюдения 14 человек получили по 23 курса ПУВА, 21 — по 20 курсов, 12 — по 19 курсов, 227 — по 15 курсов, 104 — по 13 курсов, 33 — по 10 курсов, 27 — по 4 курса, 9 — по 2 курса.

За период наблюдения 149 человек получили по 27 курсов терапии УФБ-311 нм, 132 — по 24 курса, 53 — по 19 курсов, 69 — по 15 курсов, 58 — по 11 курсов, 12 — по 7 курсов. Кумулятивная доза у пациентов на курс терапии составила $35,3 \pm 5,9$ Дж/см².

Основные результаты исследования

Исходя из полученных нами данных, пациенты в основном хорошо переносили фототерапию (ПУВА и УФБ-311 нм). Такой вид терапии эффективен, прост и удобен в применении, однако любой вид терапии сопровождается развитием побочных эффектов.

У 385 (41,8%) больных из 920 участников исследования отмечались один или несколько побочных эффектов, которые были кратковременными и проходили по окончании курса фототерапии (табл. 1).

Среди ранних побочных эффектов, возникающих во время ПУВА-процедур от приёма фотосенсибилизатора, отмечались преходящая тошнота ($n=41$; 9,2%), рвота ($n=15$; 3,4%), головокружение ($n=38$; 8,5%), головная боль ($n=21$; 4,7%), транзиторное повышение печёночных трансаминаз ($n=11$; 2,5%). Как правило, они были обусловлены неправильным приёмом фотосенсибилизатора (Аммифурина или Оксоралена), не приуроченным к приёму пищи, или наличием сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, холецистит) и носили временный характер. После прекращения курса ПУВА-терапии показатели печёночных трансаминаз приходили в норму.

Ранние побочные эффекты от действия ультрафиолетовых лучей у пациентов, получавших ПУВА-терапию, сводились к проявлению зуда ($n=38$; 8,5%), фотодерматита в виде эритемы ($n=19$; 4,3%), фотодерматита в виде пузырей ($n=4$; 0,9%), фотоаллергической реакции в виде папулёзной сыпи ($n=10$; 2,2%), сухости кожных покровов ($n=53$; 11,9%), фотоконъюнктивита ($n=5$; 1,1%) и фотоонохолизиса ($n=1$; 0,2%). У некоторых больных эритема возникла в складках или на внутренних поверхностях конечностей, малодоступных для проникновения УФ-А во время процедур фототерапии. В ходе ПУВА-терапии у 6 (1,3%) пациентов развилась герпесвирусная инфекция (простой герпес). Экспериментальные исследования на животных показали, что воздействие УФ-излучения может ослабить устойчивость ко многим инфекционным агентам: в частности, как ПУВА, так и УФБ-311 нм способны приводить к реактивации вируса простого герпеса [11, 42], причём вирус простого герпеса 1-го типа обычно реактивируется быстрее (~20 часов), чем вирус простого герпеса 2-го типа, что связано с расстоянием всего 10 см от кожи до тройничного ганглия [42].

Таблица 1. Побочные эффекты у пациентов, получавших УФБ-311 нм и ПУВА-терапию
Table 1. Side effects in patients receiving UVB-311 nm and PUVA therapy

ПУВА-терапия, n=447 (%)			
Ранние побочные эффекты			
От УФ-облучения		От фотосенсибилизатора	
Зуд	38 (8,5)	Тошнота	41 (9,2)
Фотодерматит (эритема)	19 (4,3)	Рвота	15 (3,4)
Фотодерматит (пузыри)	4 (0,9)	Головокружение	38 (8,5)
Фотоаллергическая реакция (папулёзная сыпь)	10 (2,2)	Головная боль	21 (4,7)
Ксероз кожи	53 (11,9)	Боль в эпигастрии и правом подреберье	18 (4)
Фотоконъюнктивит	5 (1,1)	Повышение печёночных трансаминаз	11 (2,5)
Простой герпес	6 (1,3)	-	-
Фотоонихолизис	1 (0,2)	-	-
Отдалённые побочные эффекты			
Лентиго (стойкая крапчатая пигментация)			24 (5,4)
Рост меланоцитарных новообразований в размерах			12 (2,7)
ПУВА-кератоз			13 (2,9)
Фотостарение (сухость и истончение кожи, телеангиэктазии, дисхромия)			43 (9,6)
Базальноклеточный рак кожи			1 (0,2)
УФБ-311 нм, n=473 (%)			
Ранние побочные эффекты		Отдалённые побочные эффекты	
Ксероз	34 (7,2)	Фотостарение (сухость, истончение, телеангиэктазии, дисхромия)	17 (3,8)
Зуд	26 (5,5)	Появление новых невусов	11 (2,3)
Фотодерматит (эритема)	9 (1,9)	-	-
Жжение кожи	9 (1,9)	-	-

У пациентов, получавших фототерапию УФБ-311 нм, как ранние побочные эффекты развились ксероз кожи (n=34; 7,2%), зуд (n=26; 5,5%), фотодерматит в виде эритемы (n=9; 1,9%), жжение кожи (n=9; 1,9%). Фотодерматит, как правило, возникал при быстром наращивании или не совсем адекватном подборе ежедневной дозы ультрафиолета. Во время развития фотодерматита фототерапия прекращалась на несколько дней до разрешения побочных явлений.

Чаще всего явления купировались самостоятельно или путём назначения антигистаминных препаратов, различных увлажняющих средств и топических кортикостероидов.

Среди отдалённых побочных эффектов у пациентов, получавших ПУВА-терапию, наблюдались лентиго (стойкая крапчатая пигментация) (n=24; 5,4%), рост меланоцитарных новообразований в размерах (n=12; 2,7%), ПУВА-кератоз (n=13; 2,9%).

У 43 (9,6%) пациентов, получавших ПУВА-терапию, и у 17 (3,8%) пациентов, получавших УФБ-311 нм, были выявлены признаки фотостарения (сухость, истончение кожи, телеангиэктазии, дисхромия).

У 11 (2,3%) больных псориазом, получавших терапию УФБ-311 нм, появились новые невусы.

В нашем исследовании только у 1 (0,2%) пациента была диагностирована базалиома кожи лица, который получил 5 курсов ПУВА (119 процедур).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фототерапию в период с 2005 по 2021 год под нашим наблюдением получали 920 больных псориазом.

Пациенты с выраженной инфильтрацией псориазных бляшек, получали ПУВА-терапию (n=447), с менее выраженными клиническими проявлениями — УФБ-терапию 311 нм (n=473). У всех пациентов отмечалась

высокая эффективность ПУВА и УФБ-терапии 311 нм. ПУВА-терапия, по мнению А.Е. Torres и соавт. [2], сопоставима с биологической терапией и до сих пор является золотым стандартом в лечении больных псориазом.

Ранние побочные эффекты при проведении ПУВА- и УФБ-терапии 311 нм были кратковременными, развивались остро и быстро купировались самостоятельно или с помощью корригирующей терапии.

Анализируя отдалённые побочные эффекты и их связь с проведённым количеством курсов, мы обнаружили дозозависимый эффект фотостарения: чем больше было получено курсов фототерапии, тем более выраженными были признаки фотостарения, особенно при ПУВА-терапии. Такой же дозозависимый эффект мы наблюдали при развитии ПУВА-лентиго (стойкой крапчатой пигментации) и ПУВА-кератоза. Скорее всего, в данном случае ПУВА-лентиго и ПУВА-кератоз стоит рассматривать как проявления фотостарения. Следует отметить, что стойких пигментных пятен мы не встречали у больных с III фототипом кожи [43], т.е. у смуглых людей с карими глазами.

Особый интерес, конечно, вызывает риск развития рака кожи у пациентов, получивших фототерапию. В нашем исследовании только у 1 (0,2%) пациента была диагностирована базалиома кожи лица, который получил 5 курсов ПУВА (119 процедур). Учитывая тот факт, что базалиома была диагностирована на открытом участке кожного покрова (лицо), пациент часто отдыхал на море, много работал на даче под открытыми лучами солнца, можно предположить сомнительную связь с проводимыми сеансами фототерапии. Вместе с тем у пациентов, получивших большое количество курсов ПУВА-терапии (47 пациентов, или 10,5%, получили по 475–525 сеансов), не было выявлено ни одного случая рака кожи.

В метаанализ по оценке риска развития рака кожи у пациентов с витилиго после УФ-терапии были включены 228 607 участников. Показано, что риск развития как немеланомного рака кожи, так и меланомы после лечения ультрафиолетом значимо не повышался. Интересно, что в исследовании не обнаружили статистически достоверную разницу в риске развития рака кожи между европейцами и пациентами из Восточной Азии. Более того, на шансы возникновения рака кожи никак не влияло даже количество проведённых процедур узкополосной УФ-Б терапии [8].

К.В. Смирнов в своей диссертационной работе [44] с целью определения связи между числом проведённых курсов ПУВА и частотой возникновения рака кожи рассчитал коэффициент корреляции по результатам обзорных работ, сообщающих о случаях развития рака кожи у больных, получивших большие суммарные дозы УФ-А. С достоверностью более 99,99% автор показал, что зависимость между числом проведённых курсов ПУВА-терапии и частотой возникновения рака кожи не выявлена, так как имела слабая связь между данными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставив пользу и риск эффектов фототерапии, можно сделать вывод о хорошей переносимости и безопасности ПУВА и УФБ-311 нм терапии.

Наше исследование показало, что ранние побочные эффекты быстро купируются самостоятельно или путём минимальной корригирующей терапии.

Установлен дозозависимый эффект фотостарения: чем больше получено курсов фототерапии, тем более выражены признаки фотостарения, особенно при проведении ПУВА.

Базалиома выявлена в одном (0,2%) случае у пациента, получившего 5 курсов фотохимиотерапии, при этом прямая связь с проведением ПУВА сомнительна.

Отдалённые побочные эффекты в меньшем количестве и значительно менее выражены у пациентов, получивших УФБ-311 нм терапию.

Как правило, после курса фототерапии возможны рецидивы заболевания, в связи с чем требуется усовершенствование методов фототерапии для достижения более продолжительной ремиссии псориаза и контроля над заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Ю. Олисова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка; Е.В. Грекова — дизайн исследования, статистическая обработка; К.В. Смирнов, О.С. Яцкова — сбор и обработка материала; Д.А. Корякин — дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка; Н.И. Меликова — обработка материала, написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors' made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable

for all aspects of the work. O.Yu. Olisova — study design and conception, statistics, editing; E.V. Grekova — study design, statistics; K.V. Smirnov, O.S. Yazkova — collection

and processing of material; D.A. Koriakin — study design, statistics, editing; N.I. Melikova — processing of material, text writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисова О.Ю., Смирнов К.В. ПУВА-терапия в дерматологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 6. С. 71.
2. Torres A.E., Lyons A.B., Hamzavi I.H., et al. Role of phototherapy in the era of biologics // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, N 2. P. 479–485. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.095
3. Barros N.M., Sbroglio L.L., Buffara M.O., et al. Phototherapy // *An Bras Dermatol*. 2021. Vol. 96, N 4. P. 397–407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001
4. Banerjee S., Das S., Roy A.K., et al. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus PUVA in severe chronic stable plaque psoriasis // *Indian J Dermatol*. 2021. Vol. 66, N 4. P. 371–377. doi: 10.4103/ijd.IJD_492_20
5. Ahmed S. The efficacy and safety of systemic PUVA and UVB phototherapy in the management of chronic plaque psoriasis // *IAHS Med J*. 2021. Vol. 4, N 1. P. 47–50. doi: 10.3329/iahsmj.v4i1.59133
6. Ceryn J., Skibińska M., Barasińska P., et al. UVB-induced bullous pemphigoid in a patient with psoriasis // *Postepy Dermatol Alergol*. 2022. Vol. 39, N 1. P. 228–230. doi: 10.5114/ada.2020.97725
7. Wang E., Sasaki J., Nakamura M., et al. Cutaneous carcinogenic risk of phototherapy: An updated comprehensive review // *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2015. Vol. 1, N 1. P. 44–51. doi: 10.1177/247553031500100107
8. Wu Y.H., Chou C.L., Chang H.C. Risk of skin cancer after ultraviolet phototherapy in patients with vitiligo: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Dermatol*. 2022. Vol. 47, N 4. P. 692–699. doi: 10.1111/ced.15010
9. Cupertino F., Niemeyer-Corbellini J.P., Cuzzi T., et al. Persistent keratoses in vitiligo // *Skinmed*. 2019. Vol. 17, N 6. P. 380–385
10. 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. Vol. 28, N 3. P. 412–417.
11. Laube S., George S.A. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy // *J Dermatolog Treat*. 2001. Vol. 12, N 2. P. 101–105. doi: 10.1080/095466301317085390
12. Almutawa F., Alnomair N., Wang Y., et al. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis // *Am J Clin Dermatol*. 2013. Vol. 14, N 2. P. 87–109. doi: 10.1007/s40257-013-0015-y
13. Dogra S., De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: The journey so far! // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010. Vol. 76, N 6. P. 652–661. doi: 10.4103/0378-6323.72461
14. Legat F.J. Importance of phototherapy in the treatment of chronic pruritus // *Hautarzt*. 2018. Vol. 69, N 8. P. 631–640. doi: 10.1007/s00105-018-4229-z
15. Krönauer C., Eberlein-König B., Ring J., et al. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants // *Photochem Photobiol*. 2003. Vol. 77, N 5. P. 531–534. doi: 10.1562/0031-8655(2003)077<0531:iouuau>2.0.co;2
16. Herzinger T., Berneburg M., Ghoreschi K., et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016. Vol. 14, N 8. P. 853–876. doi: 10.1111/ddg.12912
17. Schweintzger N.A., Bambach I., Reginato E., et al. Mast cells are required for phototolerance induction and scratching abatement // *Exp Dermatol*. 2015. Vol. 24, N 7. P. 491–496. doi: 10.1111/exd.12687
18. Guan L.L., Lim H.W., Mohammad T.F. Recognizing photoallergy, phototoxicity, and immune-mediated photodermatoses // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 4. P. 1206–1209. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.013
19. Parrish J.A., Jaenicke K.F., Morison W.L., et al. Solar urticaria: Treatment with PUVA and mediator inhibitors // *Br J Dermatol*. 1982. Vol. 106, N 5. P. 575–580. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb04561.x
20. Elmetts C.A., Lim H.W., Stoff B., et al. Joint American academy of dermatology-national psoriasis foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 3. P. 775–804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042
21. Calzavara-Pinton P.G., Carlino A., Manfredi E., et al. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994. Vol. 186. P. 164–165.
22. Malanos D., Stern R.S. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 57, N 2. P. 231–237. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.027
23. Archier E., Devaux S., Castela E., et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by psoralen UV-A therapy or narrow band UVB therapy: A systematic literature review // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, N 3. P. 32–35. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04521.x
24. Yu Y., Wang P., Yu R., et al. Long-Term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats // *Metabolites*. 2019. Vol. 9, N 11. P. 263. doi: 10.3390/metabo9110263
25. Zhou W., Chen X., Zhao G., et al. Psoralen induced liver injury by attenuating liver regenerative capability // *Front Pharmacol*. 2018. Vol. 9. P. 1179. doi: 10.3389/fphar.2018.01179
26. Tegner E. Severe skin pain after PUVA treatment // *Acta Derm Venereol*. 1979. Vol. 59, N 5. P. 467–470.
27. Wyckmans M., Bervoets A. A review on PUVA pricks-A debilitating adverse event // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022. doi: 10.1111/phpp.12824
28. Wilder-Smith A.J. Hell's itch due to sunburn // *J Travel Med*. 2019. Vol. 26, N 1. doi: 10.1093/jtm/tay124
29. Toljan K. Another report of Hell's itch due to sunburn // *J Travel Med*. 2020. Vol. 27, N 7. P. taaa182. doi: 10.1093/jtm/taaa182.
30. Weatherhead S., Robson S.C., Reynolds N.J. Management of psoriasis in pregnancy // *BMJ*. 2007. Vol. 334, N 7605. P. 1218–1220. doi: 10.1136/bmj.39202.518484.80
31. Ibbotson S.H., Bilsland D., Cox N.H., et al.; British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Work-

shop Report // *Br J Dermatol.* 2004. Vol. 151, N 2. P. 283–297. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x

32. Shirzadian Kebria A., Hosseini M., Khafri S. The effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folate level // *Caspian J Intern Med.* 2021. Vol. 12, N 2. P. 180–183. doi: 10.22088/cjim.12.2.180

33. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin // *Inflamm Res.* 2022. Vol. 71, N 7-8. P. 817–831. doi: 10.1007/s00011-022-01598-8

34. 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. Vol. 48, N 1. P. 61–67. doi: 10.1067/mjd.2003.15

35. Rhodes A.R., Stern R.S., Melski J.W. The PUVA lentigo: An analysis of predisposing factors // *J Invest Dermatol.* 1983. Vol. 81, N 5. P. 459–463. doi: 10.1111/1523-1747.ep12522663

36. Wang E., Sasaki J., Nakamura M., et al. Cutaneous carcinogenic risk of phototherapy: An updated comprehensive review // *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2015. Vol. 1, N 1. P. 44–51. doi: 10.1177/247553031500100107

37. Thatiparthi A., Martin A., Liu J., et al. Risk of skin cancer with phototherapy in moderate-to-severe psoriasis: An updated systematic review // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022. Vol. 15, N 6. P. 68–75.

38. Stern R.S., Nichols K.T., Väkevä L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study // *N Engl J Med.* 1997. Vol. 336, N 15. P. 1041–1045. doi: 10.1056/NEJM199704103361501

39. 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. Vol. 66, N 4. P. 553–562. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004

40. Hong J.Y., Ahn J., Won S., et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis according to treatment modalities in Korea: A nationwide cohort study // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 20690. doi: 10.1038/s41598-022-23518-w

41. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: A review of the literature // *Int J Dermatol.* 2005. Vol. 44, N 5. P. 355–360. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02186.x

42. Rooney J.F., Straus S.E., Mannix M.L., et al. UV light-induced reactivation of herpes simplex virus type 2 and prevention by acyclovir // *J Infect Dis.* 1992. Vol. 166, N 3. P. 500–506. doi: 10.1093/infdis/166.3.500

43. Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009. № 4. С. 65–67.

44. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 36 с.

REFERENCES

- Olisova OY, Smirnov KV. PUVA-therapy in dermatology. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2001;(6):71. (In Russ).
- Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH, et al. Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):479–485. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.095
- Barros NM, Sbroglio LL, Buffara MO, et al. Phototherapy. *An Bras Dermatol.* 2021;96(4):397–407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001
- Banerjee S, Das S, Roy AK, et al. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus PUVA in severe chronic stable plaque psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):371–377. doi: 10.4103/ijd.IJD_492_20
- Ahmed S. The efficacy and safety of systemic PUVA and UVB phototherapy in the management of chronic plaque psoriasis. *IAHS Med J.* 2021;4(1):47–50. doi: 10.3329/iahsmj.v4i1.59133
- Ceryn J, Skibińska M, Barasińska P, et al. UVB-induced bullous pemphigoid in a patient with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(1):228–230. doi: 10.5114/ada.2020.97725
- Wang E, Sasaki J, Nakamura M, et al. Cutaneous carcinogenic risk of phototherapy: An updated comprehensive review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2015;1(1):44–51. doi: 10.1177/247553031500100107
- Wu YH, Chou CL, Chang HC. Risk of skin cancer after ultraviolet phototherapy in patients with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(4):692–699. doi: 10.1111/ced.15010
- Cupertino F, Niemeyer-Corbellini JP, Cuzzi T, et al. Persistent keratoses in vitiligo. *Skinmed.* 2019;17(6):380–385.
- Van Praag MC, Bavinck JN, 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.
- Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(2):101–105. doi: 10.1080/095466301317085390
- Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, et al. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(2):87–109. doi: 10.1007/s40257-013-0015-y
- Dogra S, De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: The journey so far! *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):652–661. doi: 10.4103/0378-6323.72461
- Legat FJ. Importance of phototherapy in the treatment of chronic pruritus. *Hautarzt.* 2018;69(8):631–640. doi: 10.1007/s00105-018-4229-z
- Krönauer C, Eberlein-König B, Ring J, et al. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol.* 2003;77(5):531–534. doi: 10.1562/0031-8655(2003)077<0531:iouuau>2.0.co;2
- Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(8):853–876. doi: 10.1111/ddg.12912
- Schweintzger NA, Bambach I, Reginato E, et al. Mast cells are required for phototolerance induction and scratching abatement. *Exp Dermatol.* 2015;24(7):491–496. doi: 10.1111/exd.12687
- Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Recognizing photoallergy, phototoxicity, and immune-mediated photodermatoses. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1206–1209. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.013

19. Parrish JA, Jaenicke KF, Morison WL, et al. Solar urticaria: treatment with PUVA and mediator inhibitors. *Br J Dermatol.* 1982;106(5):575–580. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb04561.x
20. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American academy of dermatology-national psoriasis foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):775–804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042
21. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, et al. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:164–165.
22. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: A 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):231–237. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.027
23. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by psoralen UV-A therapy or narrow band UVB therapy: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):32–35. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04521.x
24. Yu Y, Wang P, Yu R, et al. Long-Term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats. *Metabolites.* 2019;9(11):263. doi: 10.3390/metabo9110263
25. Zhou W, Chen X, Zhao G, et al. Psoralen induced liver injury by attenuating liver regenerative capability. *Front Pharmacol.* 2018;(9):1179. doi: 10.3389/fphar.2018.01179
26. Tegner E. Severe skin pain after PUVA treatment. *Acta Derm Venereol.* 1979;59(5):467–470.
27. Wyckmans M, Bervoets A. A review on PUVA pricks—A debilitating adverse event. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022. doi: 10.1111/phpp.12824
28. Wilder-Smith AJ. Hell's itch due to sunburn. *J Travel Med.* 2019;26(1). doi: 10.1093/jtm/tay124
29. Toljan K. Another report of Hell's itch due to sunburn. *J Travel Med.* 2020;27(7):taaa182. doi: 10.1093/jtm/taaa182
30. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ.* 2007;334(7605):1218–1220. doi: 10.1136/bmj.39202.518484.80
31. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al.; British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A british photodermatology group workshop report. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):283–297. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x
32. Shirzadian Kebria A, Hosseini M, Khafri S. The effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folate level. *Caspian J Intern Med.* 2021;12(2):180–183. doi: 10.22088/cjim.12.2.180
33. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflamm Res.* 2022;71(7-8):817–831. doi: 10.1007/s00011-022-01598-8
34. Stern RS. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: A 20-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):61–67. doi: 10.1067/mjd.2003.15
35. Rhodes AR, Stern RS, Melski JW. The PUVA lentigo: An analysis of predisposing factors. *J Invest Dermatol.* 1983;81(5):459–463. doi: 10.1111/1523-1747.ep12522663
36. Wang E, Sasaki J, Nakamura M, et al. Cutaneous carcinogenic risk of phototherapy: An updated comprehensive review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2015;1(1):44–51. doi:10.1177/247553031500100107
37. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, et al. Risk of Skin cancer with phototherapy in moderate-to-severe psoriasis: An updated systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(6):68–75.
38. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med.* 1997;336(15):1041–1045. doi: 10.1056/NEJM199704103361501
39. Stern RS; 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. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004
40. Hong JY, Ahn J, Won S, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis according to treatment modalities in Korea: A nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):20690. doi: 10.1038/s41598-022-23518-w
41. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: A review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005;44(5):355–360. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02186.x
42. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, et al. UV light-induced reactivation of herpes simplex virus type 2 and prevention by acyclovir. *J Infect Dis.* 1992;166(3):500–506. doi: 10.1093/infdis/166.3.500
43. Vladimirov VV. Classification of skin phototypes for administration of an efficient phototherapy. *Vestn Dermatol Venerol.* 2009;(4):65–67. (In Russ).
44. Smirnov KV. Long-term results of PUVA-therapy in psoriasis [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 36 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Грекова Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 4/1;
ORCID: 0000-0002-7968-9829;
eLibrary SPIN: 8028-5545;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Ekaterina V. Grekova, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Lecturer;
address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-7968-9829;
eLibrary SPIN: 8028-5545;
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Olga Yu. Olistova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Смирнов Константин Викторович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7660-7958;
eLibrary SPIN: 2054-1086;
e-mail: puva3@mail.ru

Яцкова Ольга Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9644-4778;
e-mail: Olesha230808@mail.ru

Корякин Данила Алексеевич, студент;
ORCID: 0000-0003-3619-206X;
e-mail: danila110920021@gmail.com

Меликова Нигина Исраиловна, аспирант;
ORCID: 0000-0003-0404-779X;
e-mail: niginamelikova29@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / *Corresponding author*

Konstantin V. Smirnov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-7660-7958;
eLibrary SPIN: 2054-1086;
e-mail: puva3@mail.ru

Olga S. Yazkova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-9644-4778;
e-mail: Olesha230808@mail.ru

Danila A. Koriakin, Student;
ORCID: 0000-0003-3619-206X;
e-mail: danila110920021@gmail.com

Nigina I. Melikova, Graduate Student;
ORCID: 0000-0003-0404-779X;
e-mail: niginamelikova29@gmail.com