

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

М.Б. ЖИЛОВА, М.М. БУТАРЕВА, В.А. ВОЛНУХИН

### Current aspects of psoriasis phototherapy

M.B. ZHILOVA, M.M. BUTAREVA, V.A. VOLNUKHIN

#### Об авторах:

М.Б. Жилова — заведующая отделением физиотерапии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

М.М. Бутарева — заведующая стационаром дневного пребывания ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»

г. Москва, к.м.н.

В.А. Волнухин — ведущий научный сотрудник ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Работа выполнена в рамках Государственного контракта 02.512.11.2323 от 05.05.2009 г. «РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭКСЦИЗИОННОЙ СИСТЕМОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК» (шифр 2009-02-1.2-04-35-007).

В обзоре освещены современные аспекты ультрафиолетовой терапии больных псориазом. Описаны механизмы действия, а также ранние и отдаленные побочные эффекты существующих методов фототерапии. Представлены данные литературы о риске их канцерогенного действия. Обсуждаются подходы к оптимизации проведения фототерапии с учетом риска и пользы для пациента.

*Ключевые слова:* псориаз, ПУВА-терапия, средневолновая ультрафиолетовая терапия, механизмы действия, побочные эффекты, риск канцерогенного действия.

The review covers current aspects of ultraviolet therapy for patients suffering from psoriasis. It describes mechanisms of action as well as early and remote side effects of the current phototherapy methods. The review also presents data from literature about the risk of their cancerogenicity. It also discusses approaches to the optimization of phototherapy in view of risks and benefits for the patient.

*Key words:* psoriasis, PUVA therapy, narrowband wave phototherapy, mechanisms of action, side effects, cancerogenicity risk.

Целебные свойства солнечного света известны еще со времен Гиппократов. Наиболее активной частью солнечных лучей является ультрафиолетовое излучение, спектр которого подразделяют на три диапазона: коротковолновый (диапазон УФС, длины волн 100—280 нм), средневолновый (диапазон УФВ, длины волн 280—320 нм) и длинноволновый (диапазон УФА, длины волн 320—400 нм).

С созданием искусственных источников света появилась возможность дозированного использования с лечебной целью ультрафиолетового излучения, что легло в основу создания различных методов фототерапии. В дерматологической практике используются, главным образом, диапазоны УФВ и УФА. Каждый из них имеет некоторые особенности фотобиологического действия. УФВ-лучи проникают в кожу неглубоко и воздействуют главным образом на эпидермальные структуры: кератиноциты, клетки Лангерганса, меланоциты и др. УФА-лучи достигают сосочкового слоя дермы и поверхностного сосудистого сплетения, оказывая действие на дендритные клетки, эндотелиоциты, дермальные фибробласты и клетки воспа-

лительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты).

При лечении больных псориазом наиболее рекомендовали себя методы средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-терапии: селективная фототерапия; узкополосная фототерапия 311 нм; терапия ультрафиолетовым эксимерным светом) и методы ПУВА-терапии (ПУВА-терапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов; ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов; ПУВА-ванны). В последние годы накоплены новые данные литературы об эффективности, механизмах действия и побочных эффектах фототерапии, анализ которых и явился предметом настоящей работы.

Методы средневолновой ультрафиолетовой терапии дают менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с ПУВА-терапией, но в то же время имеют меньшее количество противопоказаний, поскольку не требуют использования фотосенсибилизаторов. Они назначаются при лечении средне-тяжелых, реже — тяжелых форм псориаза.

Долгое время одним из основных методов фототерапии больных псориазом являлась широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (синоним — селективная фототерапия, длины волн 280—320 нм). Метод оказался достаточно эффек-

тивным и получил широкое применение в клинической практике.

В конце прошлого века Т. Fischer, а затем J.A. Parrish и K.F. Jaenicke показали, что при лечении больных псориазом узкополосное (311—313 нм) средневолновое ультрафиолетовое излучение дает более значимый клинический эффект, чем широкополосное средневолновое излучение [1, 2]. С учетом этих данных фирма «Филипс» (Нидерланды) разработала УФ-лампы, излучающие в диапазоне волн 310—315 нм, с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. Новый вид лечения получил название узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии 311 нм [3, 4]. Дальнейшими исследованиями была показана высокая эффективность метода, и в настоящее время фототерапия 311 нм практически полностью вытеснила из клинической практики селективную фототерапию [5—7, 17].

В последние годы появилась новая аппаратура (с использованием как лазерных, так и ламповых источников), позволяющая проводить лечение монохроматическим средневолновым ультрафиолетовым излучением на длине волны 308 нм. Благодаря наличию оптоволоконного световода она позволяет дозировать излучение отдельно на каждый очаг поражения и не затрагивать окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия УФ-света (канцерогенного и потенцирующего фотостарения) на участки тела, свободные от высыпаний.

Механизмы действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных псориазом до конца не выяснены. Основными из них являются фотомодификация молекул ДНК и опосредованная через генерацию свободных радикалов стимуляция перекисного окисления липидов. Поглощение УФ-лучей нуклеотидами ведет к формированию фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) и способствует подавлению синтеза ДНК в клетках [8, 19, 40]. Одним из главных хромофоров эпидермиса, поглощающим УФВ-лучи, является урокаиновая кислота [27]. При абсорбции ультрафиолетового излучения *транс*-урокаиновая кислота, присутствующая в роговом слое эпидермиса, изомеризуется в *цис*-урокаиновую кислоту, которая стимулирует образование супрессорных Т-лимфоцитов и продукцию клетками кожи медиаторов, дающих иммуносупрессивный эффект [9, 17].

УФВ-спектр помимо действия на ДНК может влиять на экстрануклеарные компоненты клетки, регулируя состояние мембранных рецепторов, молекулярных сигнальных путей, транскрипционной активности. При этом экспрессия генов может изменяться независимо от повреждений ДНК [10, 41]. УФВ-излучение способно модулировать экспрессию и функцию рецепторов факторов

роста и цитокинов, в частности, стимулировать синтез кератиноцитами интерлейкина-10 (IL-10), способного подавлять продукцию провоспалительного цитокина интерферона  $\gamma$  [30]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что облучение УФВ-светом значительно увеличивает экспрессию м-РНК IL-10 и его белка в кератиноцитах здоровых добровольцев.

Методы ПУВА-терапии (син. фотохимиотерапия) основаны на комбинированном применении псораленовых фотосенсибилизаторов (фурокумаринов) и длинноволнового ультрафиолетового излучения (длины волн 320—400 нм).

Первые исследования, выявившие эффективность метода ПУВА-терапии, были проведены в 1974 г. J. Parrish и соавт. [28]. В дальнейшем полученные данные были подтверждены многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах. В настоящее время ПУВА-терапия прочно вошла в практику дерматовенерологов и является одним из наиболее эффективных методов лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Достаточно сказать, что она приводит к клиническому разрешению или значительному улучшению у 70—95% больных.

В мировой практике при проведении ПУВА-терапии в качестве фотосенсибилизаторов наиболее часто применяются 8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален и 4, 5, 8-триметилпсорален, а также их производные. Псораленовые фотосенсибилизаторы активируются только после УФА-облучения, метаболизируются в печени и выводятся с мочой в течение 12—24 ч. Один из основных механизмов действия ПУВА-терапии заключается во взаимодействии активированного фотосенсибилизатора с ДНК клеток, в результате чего образуются монофункциональные, а затем бифункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, что приводит к формированию перекрестных сшивок между цепями ДНК, подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белков и торможению, таким образом, клеточной пролиферации. Возбужденные молекулы фотосенсибилизатора могут взаимодействовать также с молекулярным кислородом, в результате чего образуются активные формы кислорода, в частности синглетный кислород, который повреждает мембраны клеток и активизирует циклооксигеназу и арахидоновую кислоту [11]. Фотохимические реакции приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов [18, 39].

Побочные эффекты фототерапии разделяют на ранние и отдаленные. Основными ранними побочными эффектами средневолновой ультрафиолетовой терапии являются эритема, зуд и сухость кожи, а также пигментация (загар). Обычно

нежелательные явления носят временный характер и разрешаются после уменьшения дозы облучения. Эритема развивается в 10—35% случаев в течение 24 ч. после процедуры [3, 6]. Развитие эритемы чаще наблюдается в фоточувствительных областях: на веках, ушных раковинах, губах, сосках, в подколенных ямках и на локтевых сгибах. Пигментация кожи в процессе фототерапии может развиваться без предшествующего появления эритемы и сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев.

При ПУВА-терапии могут наблюдаться такие побочные эффекты, как фототоксические реакции, зуд и гиперпигментация кожи. Фототоксические реакции (эритема, отек, пузыри, зуд кожи) развиваются в процессе ПУВА-терапии примерно у 10% больных [25]. Интенсивность эритемы зависит от дозы фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения, индивидуальной чувствительности кожи. Она возникает через 24—36 ч. после облучения, достигает максимальной выраженности через 72—96 ч. и может сохраняться более 7 дней. Эритема является важнейшим параметром для определения и корректировки дозы УФ-облучения [13, 28, 42]. Проведение фототестирования с определением минимальной эритемной дозы при УФВ-терапии и минимальной фототоксической дозы при ПУВА-терапии позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие фототоксических реакций.

К факторам, способствующим развитию фототоксических реакций, относятся одновременное применение потенциальных фотосенсибилизирующих агентов: лекарственных препаратов (антибиотиков, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, производных сульфаниламочевины), косметических средств, содержащих бергамотовое масло, отдушки и др., некоторых продуктов питания (петрушки, инжира, арбуза и др.).

Кроме того, при ПУВА-терапии могут развиваться побочные эффекты, которые вызываются фотосенсибилизирующими препаратами. Нежелательные явления, связанные с использованием таблетированных фотосенсибилизаторов, включают тошноту, дискомфорт в эпигастральной области, головокружение, головную боль, гипотензию, нарушение сна, депрессию. К проблемам, связанным с использованием мазевых и спиртовых форм фотосенсибилизаторов, относят контактный дерматит, контактно-аллергический дерматит, сухость кожи. При развитии указанных явлений препараты отменяют.

Отсутствие защиты глаз фотозащитными очками во время проведения процедур может вызвать повреждение роговицы, хрусталика, конъюнктивы. УФВ-свет поглощается преимущественно в конъюнктиве и роговой оболочке глаза, поэтому чаще всего результатом фотоповреждения является развитие конъюнктивита или кератита. УФА-лучи проника-

ют в глазную линзу и могут повреждать хрусталик глаза. Поскольку псораленовые фотосенсибилизаторы с кровотоком могут проникать в хрусталик глаза и связываться под воздействием УФА с белками хрусталика, при проведении ПУВА-терапии существует потенциальный риск развития катаракты. У пациентов, не проводящих в процессе ПУВА-терапии должную защиту глаз, в ряде случаев может также развиваться конъюнктивит [38].

В литературе описан ряд других побочных реакций ПУВА-терапии, которые в практике встречаются сравнительно редко. Так, у отдельных пациентов могут наблюдаться онихолизис, подногтевые кровоизлияния, фолликулит, болезненность кожи, меланонихия, феномен Кебнера, себорейный дерматит, контактный дерматит, актинический дерматит, полиморфный фотодерматоз, анафилаксия, конъюнктивит, простой герпес, кератит [25, 36].

В последние годы накапливается все больше данных о возможности канцерогенного действия фототерапии [45]. Выяснение потенциального канцерогенного риска методов ультрафиолетовой терапии стало предметом ряда исследований, проведенных в США, Европе и других странах.

Сведения о канцерогенном потенциале средневолновой ультрафиолетовой терапии противоречивы. В экспериментах на мышах обнаружена возможность канцерогенного действия как широкополосного (280—320 нм), так и узкополосного (311 нм) средневолнового излучения [47]. Однако данные о возможном канцерогенном действии УФВ-терапии на человека недостаточно убедительны. Так, ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения больных псориазом, получавших на протяжении длительного времени неоднократные курсы широкополосной и/или узкополосной средневолновой фототерапии, не выявил случаев развития рака кожи [43]. Однако J. Ramos и соавт. при исследовании канцерогенного действия разных по величине доз УФ-облучения (УФА+УФВ), получаемых человеком в течение жизни: низких (менее 29,000 кДж/м<sup>2</sup>), средних (29,000—145,000 кДж/м<sup>2</sup>) и высоких (более 145,000 кДж/см<sup>2</sup>), установили, что высокие дозы УФ-облучения в 2 раза чаще, чем низкие дозы, приводили к развитию опухолей кожи [29]. E. Lee и соавт. в своем обзоре указывают на отсутствие канцерогенного потенциала у средневолновой ультрафиолетовой терапии [21]. В исследовании английских авторов у 1908 больных, получавших УФВ-терапию 311 нм в течение 4 лет, отмечено небольшое повышение частоты развития базально-клеточного рака кожи [22]. В другой работе отдаленные результаты узкополосной фототерапии 311 нм были изучены у 3886 больных, из них 2130 (55%) страдали псориазом [12]. Большинство пациентов имели I—III тип кожи. У больных псориазом проводились курсы как ПУВА-терапии, так и узкополосной фототерапии 311 нм. Среднее чис-

ло процедур в общей группе составило 29 (19—53), 352 пациента получили 100 процедур и более, 2 пациента — более 500 процедур. Проведенный анализ не выявил зависимости между количеством процедур УФВ-терапии 311 нм и частотой развития рака кожи (плоскоклеточного, базально-клеточного и меланомы). Вместе с тем у больных, получавших как ПУВА-терапию, так и УФВ-терапию 311 нм, установлен повышенный риск развития базально-клеточного рака кожи.

Суммируя результаты проведенных исследований, можно заключить, что риск развития опухолей кожи при лечении больных УФВ-излучением окончательно не установлен. Для уточнения этого вопроса необходимо проведение дополнительных исследований.

С другой стороны, к настоящему времени накоплено довольно большое количество данных об отдаленных побочных эффектах ПУВА-терапии. Главной проблемой, ограничивающей широкое применение ПУВА-терапии, является риск канцерогенного действия. Так, в ряде исследований при длительной многокурсовой ПУВА-терапии выявлено значительное увеличение риска развития плоскоклеточного рака кожи, базально-клеточного рака кожи и меланомы [24, 31, 32, 34, 35]. Частота развития плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи возрастает по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур. Метаанализ 9 исследований, проведенных в США и 5 европейских странах (Великобритании, Швеции, Германии, Австрии и Нидерландах), показал, что у больных псориазом, получивших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур, или более 2000 Дж/см<sup>2</sup>), плоскоклеточный рак кожи выявлялся в 14 раз чаще, чем у пациентов, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур, или менее 1000 Дж/см<sup>2</sup>) [32]. У мужчин, получавших в процессе ПУВА-терапии облучение половых органов, установлен более высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи полового члена и мошонки по сравнению с пациентами, не получавшими облучение [33].

Необходимо принять во внимание, что многие больные до начала применения ПУВА-терапии часто загорали на солнце или лечились потенциально канцерогенными препаратами, включая мышьяк и антиметаболические препараты [14]. Кроме того, установлено, что у больных, получавших ПУВА-терапию, риск развития немеланомного рака кожи возрастал при дополнительном лечении большими дозами УФВ-излучения [20]. Большинство исследований по канцерогенным эффектам ПУВА-терапии проведено с использованием в качестве фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена, тогда как канцерогенный потенциал 5-метоксипсоралена менее изучен. Тем не менее в экспериментальных исследованиях на мышах 5-метоксипсорален показал схожие

с 8-метоксипсораленом фотомутагенные и фотоканцерогенные свойства [44].

К отдаленным последствиям хронической УФВ-терапии и ПУВА-терапии относится также преждевременное старение кожи, которое характеризуется уменьшением эластичности кожи, появлением морщин, атрофии эпидермиса, ксероза кожи, гиперпигментации (лентиго) и кератоза [15, 46].

Следует подчеркнуть, что в современной дерматологической практике ультрафиолетовая терапия продолжает оставаться важной составной частью лечения больных псориазом. Основными преимуществами методов ультрафиолетовой терапии являются высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности и относительно небольшая стоимость лечения. В то же время, учитывая возможность развития в процессе лечения нежелательных эффектов, при проведении фототерапии необходимо соблюдать меры их профилактики, включая строгое выполнение больными всех предписаний врача и отказ от неконтрольного облучения кожи УФ-светом.

Установлено, что одним из эффективных способов снижения канцерогенного риска ПУВА-терапии является комбинированное ее применение с синтетическими ретиноидами (метод получил название РеПУВА-терапия), позволяющее быстрее добиться ремиссии и снизить курсовое количество процедур и кумулятивную дозу облучения. T. Nijsten, R. Stern обнаружили значительное снижение риска развития плоскоклеточного рака кожи у больных, получавших РеПУВА-терапию, по сравнению с группой, которой проводилась только ПУВА-терапия [26].

Особенно показана данная комбинация при лечении тяжелых форм псориаза: эритродермической, пустулезной, ладонно-подошвенной. Механизм синергичного действия ПУВА-терапии и ретиноидов до конца не выяснен. Считается, что дополнительное назначение ретиноидов позволяет более эффективно воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также воспалительные инфильтраты в коже. Кроме того, за счет ускоренной десквамации псориазных бляшек улучшаются оптические свойства кожи, что позволяет проводить лечение с использованием более низких доз УФ-излучения.

Добиться более быстрого регресса псориазных высыпаний можно также путем комбинации ПУВА-терапии с другими системными (гемодез, эссенциале, витамины, глюконат кальция и др.) и топическими (кальципотриол, салициловая мазь, препараты дегтя, антралина) лечебными средствами.

Уменьшить общую дозу УФ-облучения позволяет назначение больным методов локальной фототерапии с воздействием только на пораженные участки кожи (лечение эксимерным светом, локальная ПУВА-терапия). В ряде исследований выявлено, что наружное применение фотосенсибилизаторов в ви-

де ПУВА-ванн приводит к уменьшению дозы УФА-излучения [48—52].

Для повышения безопасности фототерапии не рекомендуется комбинировать ее с методами лечения, обладающими канцерогенным потенциалом: терапией циклоспорином, мышьяком, ионизирующим облучением [23, 37].

С целью профилактики развития нежелательных эффектов перед назначением фототерапии у каждого пациента следует обязательно оценивать соотношение ожидаемой пользы от лечения и потенциального риска развития осложнений. Пациент должен быть информирован о методике планируемого лечения, а также возможных побочных реакциях. Не рекомендуется назначать больным более 1—2 курсов фототерапии в год. Во время процедур и пребывания на солнце больным следует защищать лицо, шею, ушные раковины, грудные соски и кисти фотозащитными средствами.

Учитывая возможный риск развития новообразований кожи, обязательным условием лечения является экранирование половых органов у мужчин. При проведении фототерапии необходимо контролировать кумулятивную дозу облучения (кумулятивная доза УФА-облучения не должна превышать 1000 Дж/см<sup>2</sup> — эквивалент 6—9 курсов ПУВА-терапии), количество проведенных процедур и курсов лечения. Всем больным, получающим многокурсовую фототерапию, показан ежегодный осмотр дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Важную роль в профилактике развития отдаленных побочных эффектов играет просвещение больных, при котором пациентам необходимо давать рекомендации по ограничению пребывания на солнце, предотвращению солнечных ожогов путем нанесения солнцезащитных кремов, отказу использования соляриев и ультрафиолетовых установок в домашних условиях.

### Литература

- Fischer T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1976; 56: 473—479.
- Parrish J.A., Jaenicke K.F. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1976; 76: 359—362.
- Green C., Ferguson J., Lakshminpathi T., Johnson B.E. 311 nm UVB phototherapy — an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 691—696.
- Van Weelden H., De La Faille H.B., Young E. et al. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 11—19.
- Berneburg M., Rocken M., Benedix F. Phototherapy with narrowband versus broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(2): 98—108.
- Coven T.R., Burack L.H., Gilleaudeau R. et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514—1522.
- Dawe R.S. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 669—672.
- Epstein W.L., Fukuyama K., Epstein J.H. Early effects of ultraviolet light on DNA synthesis in human skin in vivo. *Arch Dermatol* 1969; 100: 84—89.
- Gupta G. The efficacy of narrowband UVB phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 887—890.
- Devary Y., Rosette C., Di Donato J.A., Karin N. NF-kB activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* 1993; 261: 1442—1445.
- Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 859—882.
- Hearn R.M.R., Kerr A.C., Rahim K.F. et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Br J Dermatol* 2008; 159(4): 931—935.
- Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 6: 343—350.
- Henseler T., Christophers E., Hönigsmann H., Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study: eight year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108—116.
- Henseler T., Wolff K., Hönigsmann H., Christophers E. The European PUVA study (EPS) on oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. A cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1: 853—857.
- Homey B. Chemokines and chemokine receptors as targets in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 169—174.
- Ibbotson S.H., Bilslund D., Cox N.H. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151(2): 283—297.
- Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566—571.
- Kramer D.M., Pathak M.A., Kornhauser A., Wiskemann A. Effects of ultraviolet radiation on biosynthesis of DNA in guinea pig skin. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 388—393.
- Lim J.L., Stern R.S. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of nonmelanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 505—513.
- 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.
- Man I., Crombie I.K., Dawe R.S. et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755—757.
- Marcil I., Stern R.S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042—1045.
- Maier H., Schemper M., Ortel B. et al. Skin tumours in photochemotherapy for psoriasis. A single centre follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185—191.
- Morison W.L., Marwaha S., Beck L. PUVA-induced phototoxicity: incidence and causes. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 183—185.
- Nijsten T., Stern R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644—650.
- Noonan F.P., De Fabo E.C. Immunosuppression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanin acid. *Immunology Today* 1992; 13(7): 250—254.
- Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L., Pathak M.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 291(23): 1207—1211.
- Ramos J., Villa J., Ruiz A. et al. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2006—2011.
- Shen J. Modulation of IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  in the epidermis of hairless mice by UVA (320–400 nm) and UVB (280–320) radiation. *J Invest Dermatol* 1999; 113(6): 1059—1065.
- Stern R.S., Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study. Cancer* 1994; 73: 2759—2764.
- Stern R.S., Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582—1585.

33. Stern R.S., Bagheri S., Nichols K. PUVA Follow Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 33–39.
34. Stern R.S., Liebman E.J., Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278–1284.
35. Stern R.S. PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 755–761.
36. Tanew A., Ortel B., Rappersberger K., Hönigsmann H. 5-methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 333–338.
37. Van-de-Kerkhof P.C., De-Rooij M.J. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to longterm acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 1997; 136(2): 275–278.
38. Calzavara-Pinton P.G., Carlino A., Manfredi E. et al. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol* 1994; 186: 164–165.
39. Vallat V.P., Gilleaudeau P., Battat L. et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med* 1994; 180(1): 283–296.
40. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260–266.
41. Warmuth I., Harth Y., Matsui M.S. et al. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 1994; 54: 374–376.
42. Wolff K., Hönigsmann H., Gschnait F., Konrad K. Photochemotherapie bei Psoriasis. *Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten. Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 2471–2477.
43. Weishcer M., Blum A., Eberhard F. et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370–374.
44. Young A.R., Magnus I.A., Davies A.C., Smith N.P. A comparison of the phototumorigenic potential of 8-MOP and 5-MOP in hairless albino mice exposed to solar simulated irradiation. *Br J Dermatol* 1983; 108: 507–518.
45. Young A.R. Photochemotherapy and skin carcinogenesis: a critical review. In: A.R. Young, H. Hönigsmann, G. Jori (eds). *The fundamental bases of phototherapy*. OEMF. Milano 1996; 77–87.
46. 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 (1): 61–67.
47. Young A.R. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995; 345(8962): 1431–1432.
48. Calzavara-Pinton P.G., Ortel B., Hönigsmann H. et al. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256–259.
49. Turjanmaa K., Salo H., Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65: 1: 86–88.
50. Lowe N.J., Weingarten D., Bourget T., Moy L.S. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (5 Pt 1): 754–760.
51. Collins P., Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 4: 392–395.
52. Cooper E.J., Herd R.M., Priestley G.C., Hunter J.A.A. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 2: 111–114.