

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЖИЛОВА МАРЬЯННА БОРИСОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МНОГОКУРСОВОЙ
ФОТОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
А.А.Кубанов

Москва 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 . ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Современные аспекты патогенеза псориаза.....	18
1.2. Системная терапия псориаза (эффективность основных групп лекарственных препаратов)	23
1.3. Фототерапия различных спектральных диапазонов у больных псориазом.....	27
1.4. Злокачественные новообразования кожи и их связь с методами ультрафиолетовой терапии у больных псориазом	41
1.5. Молекулярно-биологические механизмы фотоканцерогенеза. Система эксцизионной репарации ДНК в защите ДНК клетки от УФ-индуцированного повреждения. Роль генетического полиморфизма системы эксцизионной репарации ДНК в детерминации риска развития злокачественных новообразований кожи	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	67
2.1. Общая характеристика материала исследования	67
2.2. Методы клинического обследования и лечения пациентов	74
2.3. Молекулярно-генетические методы	77
2.4. Методы статистической обработки результатов	87
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПУВА-ТЕРАПИИ И УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ОДНОКУРСОВОЕ И МНОГОКУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	89

3.1. Анализ клинической эффективности лечения больных псориазом, впервые получавших однокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии	89
3.2. Анализ клинической эффективности лечения больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной 311 нм фототерапии	92
3.3. Сравнительная оценка эффективности метода ПУВА-терапии у больных псориазом, получавших однокурсовое и многокурсовое лечение. Сравнительная оценка эффективности метода узкополосной (311 нм) фототерапии при однокурсовом и многокурсовом применении	96
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПУВА-ТЕРАПИИ И УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	110
4.1. Оценка ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получавших однокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии	110
4.2. Оценка ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии	111
4.3. Оценка отдаленных побочных эффектов у больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии	114
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ИХ АНАЛИЗ.....	140
5.1. Анализ распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (<i>XPC</i> , <i>XPD</i> , <i>XPF</i> , <i>XRCC1</i> , <i>ERCC1</i>) у больных псориазом.....	140

5.2. Ассоциация полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК больных псориазом (<i>XPC, XPD, XPF, XRCC1, ERCC1</i>) с частотой развития ближайших и отдаленных побочных эффектов фототерапии у больных псориазом, получающих методы фототерапии.....	151
5.3. Результаты поиска мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (<i>XPC, XPD, XPF, XRCC1, ERCC1</i>) в коже больных псориазом после однокурсового и многокурсового лечения методами фототерапии.....	156
5.4. Результаты секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК (<i>XPC, XPD, XPF, XRCC1, ERCC1</i>) больных псориазом, здоровых добровольцев и больных злокачественной меланомой кожи	159
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ БЕЗОПАСНОСТИ	
МНОГОКУРСОВОЙ ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ.....	167
6.1. Определение взаимосвязи клинических, анамнестических и молекулярно-генетических факторов с частотой развития ближайших и отдаленных побочных эффектов фототерапии у больных псориазом	167
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	173
ВЫВОДЫ.....	185
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	189

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространенности и тяжести псориаза.

ПУВА-терапия — сочетанное применение длинноволнового ультрафиолетового облучения (320-400нм) и фотосенсибилизатора

УФВ-311 терапия — узкополосное средневолновое ультрафиолетовое облучение длиной волны 311 нм

НМРК — немеланомный рак кожи

ПКР — плоскоклеточный рак кожи

БКР — базально-клеточный рак кожи

ПЩР — полимеразная цепная реакция

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

Дж/см² — джоуль на 1 квадратный сантиметр

NER — система эксцизионной репарации ДНК

Гены *XP* — гены эксцизионной репарации ДНК

ФТ – фототерапия

Ген *ERCC1* (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1) — принимает участие в работе эксцизионной репарации и отвечает за устранение повреждений ДНК, вызванных УФ-облучением либо алкилирующим агентом цисплатином.

Ген *XPC* — кодирует белок, играющий важную роль в узнавании повреждений ДНК и в изменении структуры хроматина, что необходимо для последующего удаления повреждения (xeroderma pigmentosum, complementation group C).

Ген *XPD (ERCC2)* — кодирует АТФ-зависимую 5'-3' ДНК-геликазу (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2).

Ген *XPF (ERCC4)* — кодирует белок *XPF*, образующий комплекс с белком *ERCC1* и участвующий в 5'-надрезании молекулы ДНК при эксцизионной репарации нуклеотидов (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 4).

Ген *XRCC1* (X-ray cross-complementing group I) — является важным регулятором системы репарации ДНК и участвует в контроле прохождения клеточного цикла и стабильности генома.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Методы фототерапии широко применяются в лечении распространенных и тяжелых форм псориаза. Наиболее эффективными признаны ПУВА-терапия (комбинированное применение длинноволнового ультрафиолетового излучения диапазона 320–400 нм и фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда) и узкополосная средневолновая 311 нм фототерапия (УФВ-311 терапия).

По мнению разных авторов, ПУВА-терапия эффективна у 75–98% больных, УФВ-311 терапия — у 60–90% (Владимиров В.В., 2004; Бутарева М.М., 2006; Beani J.C. et al., 2010; Талыбова А., 2011; Archier E. et al., 2012; Almutawa F. et al., 2013).

Однако, несмотря на высокую эффективность, проблема безопасности длительного применения методов фототерапии до конца не изучена. Кумулятивное действие ультрафиолетового излучения на кожу характеризуется развитием симптомов фотоповреждения и является одним из самых частых факторов, вовлеченных в патогенез злокачественных новообразований кожи (Ravanat J.L. et al., 2001; De Gruijl F.R. et al., 2001; Barysch M.J. et al., 2010; Holm R.P., 2015).

Одной из возможных причин развития указанных побочных эффектов ультрафиолетового излучения является его мутагенное действие на клеточную ДНК. При УФ-излучении средневолнового спектра пик поглощения нуклеиновыми кислотами находится в диапазоне 240–290 нм, и основными хромофорами здесь служат азотистые основания ДНК. В результате формирования фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) в молекуле ДНК нарушается синтез кодируемых белков, что приводит к возникновению мутаций. В основе фотоповреждения кожи УФА диапазоном лежит не прямое воздействие на ДНК через генерацию активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать множество эффектов, включая перекисное окисление липидов, активацию факторов транскрипции, генерацию

разрывов ДНК с последующим формированием мутаций (Rabe J.H. et al., 2006). Накопление мутаций приводит к запуску механизмов злокачественной трансформации клетки (Verneburg M. et al., 2000, Nishisgori C. et al., 2015).

К наиболее агрессивно протекающим злокачественным новообразованиям кожи относят меланому кожи. Несмотря на то, что частота меланомы кожи составляет лишь 3–5% от всех первичных злокачественных опухолей кожи, она является основной причиной смертности в данной группе (Давыдов М.И. и др., 2007, Чиссов В.И. и др., 2008; Weir H.K., 2015).

Анализ имеющихся публикаций указывает на неоднозначность сведений о потенциальной канцерогенности методов ПУВА-терапии и УФВ-311 терапии у больных псориазом. Изучение отдаленных результатов лечения больных псориазом при долгосрочном применении ПУВА-терапии в ряде исследований показало увеличенный риск развития злокачественной меланомы кожи, который повышался с каждым годом наблюдения (Stern R.S. et al., 1997; Stern R.S. et al., 2001; Patel R.V. et al., 2009). В то же время другие авторы не обнаружили увеличения риска меланомы кожи у больных псориазом, длительно получающих курсы ПУВА-терапии (Lever L.R., et al., 1994, McKenna K.E. et al., 1996; Lindeloëf B. et al., 1999; Ji J. et al., 2009; Chen Y.J. et al., 2011).

Имеющиеся данные о взаимосвязи риска развития немеланомного рака кожи (НМРК) и продолжительности курсового лечения методом ПУВА-терапии так же носят противоречивый характер (Bruynzeel I. et al., 1991; Stern R.S. et al., 1998; Lindeloëf B. et al., 1999; Hannuksela-Svahn A., 1999; Katz K.A. et al., 2002; Naldi L., 2010; Archier E. et al., 2012).

Исследования канцерогенного риска узкополосной (311 нм) фототерапии в настоящее время являются предметом изучения. Большинство авторов не подтверждают повышения частоты развития злокачественных опухолей кожи при многокурсовом применении метода у больных псориазом, однако указывают на небольшой период наблюдения за больными, что не позволяет

сделать окончательных выводов (Weischer M., 2004, Man I., 2005;, Osmancevic A., 2013).

Важнейшим условием защиты организма от формирования злокачественных новообразований кожи под влиянием ультрафиолетового излучения является наличие функциональной полноценности системы репарации повреждений ДНК (Ланцов В.А., 1998; Василенко Н.Л. и др., 2003; Liu L. et al., 2010; Lehmann A.R. et al., 2011; Lagerwerf S. et al., 2011). УФ-индуцированные повреждения ДНК эффективно устраняются системой нуклеотидной эксцизионной репарации (NER), в которую вовлечены более 20 генов (Hu J. et al., 2013). Снижение функциональной способности к репарации ДНК является одним из факторов, предрасполагающим к возникновению опухолей кожи (Rees J.L., 2004; Marteijn J.A., 2014).

Роль повреждений ДНК в развитии опухолей кожи была впервые продемонстрирована у больных пигментной ксеродермой (Setlow R.B., 1969). Исследования показали, что у пациентов, имеющих дефект системы репарации ДНК, более чем в 1000 раз повышается риск развития злокачественных новообразований кожи по сравнению с общей популяцией (Kleijer W.J. et al., 2008; Bradford P.T. et al., 2011; Lehmann A.R. et al., 2011).

В доступной литературе имеется значительное количество исследований, указывающих на наличие взаимосвязи между состоянием системы эксцизионной репарации ДНК и риском развития УФ-индуцированных злокачественных новообразований кожи.

Наиболее часто в качестве генов эксцизионной репарации ДНК, изменение экспрессии которых влияет на развитие опухолей кожи под влиянием ультрафиолетового излучения, указываются гены *XPC*, *XPF*, *XPB*, *XRCC1*, *ERCC1* (Povey J.E. et al., 2007; Tse D. et al., 2008; Tse D., 2008; Torres S.M. et al., 2013; Paszkowska-Szczur K., 2013; Zhu H.L., 2014).

Первое исследование по изучению ассоциаций между генетическим полиморфизмом системы репарации ДНК (гены *XRCC1*, *ERCC1*, *XPB*, *XPF*, *XRCC3*) и меланомой кожи было проведено в Великобритании F. Winsey et al. в

2000 г. Авторами обследовано 125 больных меланомой и 211 здоровых лиц. Было установлено, что у больных, имеющих Т-аллель в позиции 18067 (кодон 241[Thr241Met]) в 7 экзоне гена *XRCC3*, наблюдалось двукратное увеличение риска развития меланомы кожи. В этот же период японскими авторами при генотипировании 56 больных меланомой кожи и 66 здоровых лиц была установлена роль нуклеотидных замен G/A в 4 экзоне гена *ERCC1*, A/C (6 экзон), C/T (22 экзон) и A/C (23 экзон) гена *XPB* в повышении риска развития меланомы кожи (Tomescu D., 2001).

В настоящее время в литературе продолжается широкое обсуждение участия полиморфизмов генов *NER* в нарушении процессов репарации ДНК и повышении риска злокачественных опухолей кожи, включая меланому, в том числе A2920C гена *XPC*; C2815A гена *XPC* (Oliveira C. et al., 2013; Torres S.M. et al., 2013; Zhou L. et al., 2014); полиморфизма T30028C гена *XPF* (Povey J.E. et al., 2007); полиморфизмов T2063A , T30028C гена *XPF* (Oliveira C. et al., 2013); полиморфизмов rs11615, rs3212950, rs3212948 гена *ERCC1* (Gao R, et al., 2013); полиморфизмов G28152A, rs25489 гена *XRCC1* (Goode E.L., 2002; Santonocito C. et al., 2012).

Известно, что аллели *Asp312Asn* и *Lys751Gln* ассоциированы с репарационной активностью гена *XPB* и большое количество исследований посвящено изучению их роли в повышении риска меланомы кожи. В ряде работ не выявлялось ассоциаций между полиморфизмами (*Asp312Asn* в 10 экзоне и *Lys751Gln* в 23 экзоне) гена *XPB* с риском развития меланомы кожи (Baccarelli A., et al., 2004; Han J., 2005; Applebaum K.M. et al., 2007).

Результаты других исследований оказались противоположными. По данным метаанализа, включавшего 3492 больных меланомой кожи и 5381 здоровых лиц, было установлено повышение риска меланомы у носителей полиморфизма *Lys751Gln* гена *XPB* (*ERCC2*)(Dong Y. et al., 2013). Аналогичные данные об ассоциации полиморфизма *Lys751Gln* гена *XPB* с меланомой кожи были получены в результате другого метаанализа 17 исследованиях «случай-контроль» в 2014 году (Zhu H.L. et al., 2014).

Тем не менее, результаты научных исследований взаимосвязи полиморфизмов данных генов с риском меланомы кожи неоднозначны, что свидетельствует о возможности неодинакового вклада генетических факторов в патогенез злокачественных опухолей кожи у представителей различных популяционных групп.

Противоречивость данных о потенциальной канцерогенности методов фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) также свидетельствует в пользу наличия фенотипических и генотипических предикторов, определяющих индивидуальный риск развития побочных эффектов и осложнений. В Российской Федерации исследований полиморфизма генов, кодирующих ферменты эксцизионной системы репарации ДНК у больных псориазом и больных злокачественными новообразованиями кожи до настоящего времени не проводилось.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения эффективности и безопасности многокурсовой фототерапии больных псориазом, а так же вклада полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК в риск развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи.

Цель исследования: выявление факторов риска развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) больных псориазом на основании анализа клинико-анамнестических данных и полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку клинической эффективности однокурсового и многокурсового лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии.

2. Оценить частоту развития ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получавших ПУВА-терапию и узкополосную (311 нм) фототерапию.

3. Провести изучение частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи и злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии.

4. Изучить частоту распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD*, *XPC*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) у больных псориазом, здоровых добровольцев и осуществить поиск возможных мутаций в коже после проведения однокурсового и многокурсового лечения методами фототерапии.

5. Провести анализ ассоциации полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК с развитием УФ-индуцированной эритемы и симптомов хронического фотоповреждения кожи.

6. Определить молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом на основании изучения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК.

7. Разработать критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных псориазом.

Научная новизна

Впервые проведено изучение эффективности многокурсового лечения больных псориазом методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии. Показано сохранение высокой терапевтической эффективности по мере увеличения количества курсов фототерапии, что свидетельствует об отсутствии адаптации к данным методам лечения.

Проведенными исследованиями выявлено отсутствие различий в частоте развития эритемы при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии. Вместе с тем, интенсивность эритемы и сроки ее разрешения при ПУВА-терапии достоверно превышали аналогичные показатели при узкополосной (311 нм) фототерапии.

Установлен дозозависимый характер повреждающего действия многокурсовой фототерапии на кожу больных с формированием симптомов хронического фотоповреждения кожи. Проведение многокурсовой ПУВА-терапии приводит к развитию таких проявлений фотоповреждения кожи, как лентиго, диффузная необратимая гиперпигментация, крапчатая пигментация, ретикулярный себорейный кератоз, актинический эластоз, телеангиэктазии. Многокурсовая узкополосная (311 нм) фототерапия в меньшей степени вызывает хроническое фотоповреждение кожи и приводит к развитию только актинического эластоза.

У больных среднетяжелыми формами псориаза (PASI 10–19,9), ранее получавших многокурсовую ПУВА-терапию, показана возможность ротации данного метода на более безопасный метод узкополосной (311 нм) фототерапии при сохранении высокой эффективности лечения в 80% случаев.

Установлено отсутствие мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) в коже больных псориазом при проведении как однократных, так и многократных курсов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии.

На основании изучения частоты встречаемости полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) определены молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи: у больных псориазом — генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945, у здоровых лиц — генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931.

Впервые выявлены молекулярно-генетические предикторы риска развития УФ-индуцированной эритемы у больных псориазом при проведении фототерапии: предиктором высокого риска развития эритемы является генотип *TT* гена *XPF* в позиции 27945, предиктором низкого риска является генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945. Обнаружена взаимосвязь длительного применения кортикостероидных препаратов у больных псориазом с повышенным риском

развития УФ-индуцированной эритемы при проведении курсов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии.

На основании изучения факторов риска развития ближайших и отдаленных побочных эффектов при многокурсовом применении методов фототерапии разработаны научно-обоснованные критерии безопасного проведения многокурсовой ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии.

Практическая значимость

На основании результатов проведенных исследований разработаны и внедрены в клиническую практику рекомендации по отбору и ведению больных псориазом при назначении многокурсового лечения методами фототерапии, основанные на определении молекулярно-генетических и клиничко-anamнестических факторов риска развития побочных эффектов.

Разработан паспорт пациента, получающего фототерапию, включающий данные о применявшихся методах фототерапии, количестве ранее проведенных курсов и процедур, полученной дозе облучения, частоте развития ближайших и отдаленных побочных эффектов.

Результаты проведенных исследований являются основой для разработки и внедрения в практическую деятельность клинических лабораторий, медицинских организаций дерматовенерологического профиля диагностической тест-системы для идентификации полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК, что позволит осуществлять выявление у больных псориазом молекулярно-генетических предикторов риска развития злокачественной меланомы кожи, а также молекулярно-генетических предикторов, ассоциированных с риском развития при назначении методов фототерапии УФ-индуцированной эритемы.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение позволит предупредить развитие нежелательных побочных явлений при проведении многокурсовой фототерапии больных псориазом и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Основные положения, выносимые на защиту

1 положение. У больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза высокая эффективность ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии сохраняется при многокурсовом применении.

2 положение. Анализ ближайших и отдаленных побочных эффектов показал, что метод узкополосной (311 нм) фототерапии является более безопасным по сравнению с методом ПУВА-терапии. У больных среднетяжелыми формами псориаза, получавших ранее многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, возможна ротация на метод узкополосной (311 нм) фототерапии при сохранении высокой эффективности лечения.

3 положение. Установлен дозозависимый эффект развития симптомов хронического фотоповреждения кожи у больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию. Многокурсовое применение ПУВА-терапии характеризуется более выраженным фотоповреждающим действием на кожу.

4 положение. Проведение больным псориазом однократных и многократных курсов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии не вызывает развития значимых мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPF*, *XPB*, *XRCC1*, *ERCC1*) в коже.

5 положение. У больных псориазом генотип *TT* гена *XPF* в позиции 27945 ассоциирован с высоким риском УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии, генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945 ассоциирован с низким риском развития эритемы.

6 положение. Молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом являются: генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931, генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945.

7 положение. Критериями безопасности проведения многокурсовой фототерапии больным псориазом являются: общее количество полученных процедур ПУВА-терапии не более 200, кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии не более 1100 Дж/см², отсутствие симптомов хронического

фотоповреждения кожи, наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии, а также генотипов *AA* и *AC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований внедрены и используются в практической работе консультативно-диагностического центра и отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, учебном процессе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», кафедре дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет».

Разработанные критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии у больных псориазом применяются в клинической практике БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Омск; ГБУЗ КО «Калужский областной кожно-венерологический диспансер», ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер».

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на XI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Екатеринбург, 9–12 ноября 2010 г.), 1051 заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Поспелова (Москва, 20.01.2011 г.), XXVIII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Генодерматозы: современное состояние проблемы» (Москва, 27–28 января 2011 г.), итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2010 год

в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России за 2007–2012 годы» (Москва, 6 декабря 2010 г., Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгарта РАН), VI Всероссийском Форуме «Здоровье нации — основа процветания России» и Всероссийской научно-практической конференции «Красота и здоровье каждый день» (Москва, 16–18 сентября 2010 г.), II Континентальном конгрессе дерматологов (Санкт-Петербург, 6–9 июля 2011 г.), V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов (Казань, 17–20 сентября 2013 г.), XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 27 июня 2014 г., XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 23–25 июня 2015 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них в рецензируемых научных изданиях — 11.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Определены критерии включения и исключения пациентов в исследование, дизайн исследования. Осуществлен отбор больных псориазом, проведено их обследование и лечение с применением методов фототерапии, оценена эффективность лечения, ближайшие и отдаленные побочные эффекты; осуществлено взятие биологических образцов для проведения молекулярно-генетических исследований. Результаты лабораторных исследований автором систематизированы, приведены в форматы для проведения анализа (таблицы, диаграммы), проанализированы и статистически обработаны. Разработаны критерии безопасности многокурсовой фототерапии больных псориазом, паспорт больного, получающего фототерапию. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Структура и объем диссертации. Работа выполнена на 226 страницах машинописного текста и состоит из введения и 6 глав, содержащих обзор литературы, описание методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложение и список литературы, который включает 368 российских и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1 . ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты патогенеза псориаза

Псориаз относят к хроническим воспалительным заболеваниям мультифакторной природы, с преимущественным поражением кожи и доминирующим значением в развитии генетических факторов. Распространенность псориаза в мире варьирует в зависимости от возраста, географического положения, этнической принадлежности.

Диапазон распространенности псориаза у взрослых составляет от 0,91 до 8,5%, у детей — от 0 до 2,1% (Stern R.S. et al., 2004; Kurd S.K. et al., 2009; Parisi R. et al., 2013). Основные пики дебюта заболевания приходятся на возраст 20-29, 30–39 и 50–69 лет (Ferrandiz et al., 2001).

Отмечается существенное влияние географического положения на заболеваемость псориазом: распространенность заболевания, как правило, увеличивается с увеличением расстояния от экватора, при этом не отмечается гендерных различий (Naldi L. et al., 2004; Neimanne A. et al., 2006; Gudjonsson J. et al., 2007; Chandran V. et al., 2010; Rachakonda T.D. et al., 2014).

Псориаз относят к наследственно обусловленным заболеваниям, однако тип наследования не установлен (Elder J.T. et al., 1994). Идентифицированы несколько локусов предрасположенности к псориазу: PSORS1 (HLA бp21.3), PSORS 2 (17q25), PSORS 3 (4q34), PSORS 4 (1q21), PSORS 5 (3q21), PSORS 6 (19p13), PSORS 7 (1p32), PSORS 8 (16q) and PSORS 9 (4q31), однако основное значение имеет локус PSORS1, расположенный в главном комплексе гистосовместимости HLA (хромосома бp21.3) (Pasić A. et al., 2009). Идентифицировано множество аллелей генов HLA, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу: HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DQ9, но аллель HLA-Cw6 ассоциируется с наиболее высоким риском развития псориаза и псориатического артрита (Elder J.T. et al., 1994; Sago G.S. et al., 2004; Gupta R., 2014).

Большинство исследователей сегодня склоняются к мультифакториальному типу наследования в результате взаимодействия нескольких генов и факторов внешней среды. По данным Мордовцева В.Н. (1982), распространенность псориаза среди родственников пробанда I степени родства составляет 5,6–6,3%, II степени — 3,1%, III степени — 1,35%, в контрольной группе — 0,75%. При исследовании монозиготных близнецов конкордантность по псориазу варьирует от 35% до 73%, и значительно превышает этот показатель у дизиготных близнецов. Кроме того, отмечается уменьшение конкордантности по псориазу у монозиготных и гетерозиготных близнецов по мере приближения к экватору (Duffy D.L. et al., 1993).

Влияние географического положения на заболеваемость, а также значительный терапевтический эффект ультрафиолетового излучения при псориазе, по мнению ряда ученых, указывает на то, что УФ-излучение является главным компонентом внешней среды, который взаимодействует с генетическими факторами (Вольф К. и др., 2012).

К другим факторам, влияющим на течение псориаза, относят возраст, стресс, курение, алкоголь, ожирение, нарушение диеты, инфекции, прием лекарственных препаратов, психоэмоциональные перегрузки (Jankovic S., 2009; Li W. et al., 2012). При псориазе повышен риск развития метаболического синдрома, гипертензии, кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета (Prodanovich S., 2009; Mehta N.N. et al., 2011; Tsai T.F. et al., 2011; Langan S.M. et al., 2012).

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелыми, инвалидизирующими формами, среди лиц трудоспособного возраста (Griffiths C. et al, 2007).

В 2011 г. на территории Российской Федерации распространенность псориаза достигла 217,4 на 100 000 населения (Знаменская Л.Ф., 2012). Заболевание имеет длительное рецидивирующее течение, характеризуется значительным снижением качества жизни и нарушением социальной адаптации больных (Nast A. et al., 2011; Chamoun A. et al., 2015).

Патогенез псориаза является многофакторным, что обусловлено сочетанием генетических, средовых и иммунологических факторов (Nickoloff B.J. et al., 2007; Nestle F.O. et al., 2009; Tonel G. et al., 2009; Prinz J.C. et al., 2010; Girolomoni G. et al., 2012).

Основными патологическими изменениями, наблюдаемыми при псориазе, являются гиперпролиферация эпидермиса, нарушение дифференцировки кератиноцитов, воспалительная инфильтрация в эпидермисе и дерме, дилатация и рост новых кровеносных сосудов (Andrés R.M. et al., 2013).

Первичным звеном в патогенезе заболевания выступает активация наивных Т-клеток дендритными антиген-презентирующими клетками (АПК). Дендритные клетки презентуют антиген, связанный с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС), а затем в результате взаимодействия со зрелыми антигенными пептидами, лимфоцит-ассоциированными антигенами-1 (LFA-1), интегрином и внутриклеточными молекулами адгезии-1 (ICAM-1) происходит дальнейшая активация наивных Т-клеток с последующей дифференцировкой CD4+ клеток в Т-хелперы 1 типа (Th1) и CD8+ клеток — в регуляторные клетки (Tc1) (Сорокина Е.В. и др., 2012; Girolomoni G. et al., 2012). Th1 лимфоциты стимулируют выработку различных провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IFN- γ , IL-2, фактор эпидермального роста GM-CSF, которые в свою очередь потенцируют каскад запуска других провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления (Das R.P. et al., 2009; Baliwag J., 2015).

Фактор некроза опухоли TNF- α является одним из ключевых цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза (Krueger J.G., 2005; Nestle F., 2009; Moorchung N. et al., 2014). TNF- α запускает развитие воспалительной реакции путем стимуляции целого ряда цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, макрофагально-гранулоцитарного колониестимулирующего фактора GM-CSF, трансформирующего фактора роста и др. Продуцируемый TNF- α цитокин IL-6 стимулирует пролиферацию кератиноцитов, в результате увеличивается число митозов, происходит неполное созревание клетки. IL-8 увеличивает хемотаксис

нейтрофилов, способствует разрыву десмосом в кератиноцитах и формированию микроабсцессов Мунро, а так же влияет на трансформирующий фактор роста, ответственный за ангиогенез и проницаемость сосудов (Gillitzer R. et al., 1996, Galimova E.S. et al., 2008). TNF- α повышает высвобождение цитокинов лимфоцитами и хемокинами макрофагов, повышает экспрессию ICAM-1 в кератиноцитах и сосудистых белков клеточной адгезии (VCAM-1) в эндотелиальных клетках, способствует пролиферации кератиноцитов и эндотелиальных клеток с формированием новых капилляров и увеличению рециркуляции лимфоцитов, поддерживая их диапедез (Lima E.A., et al., 2011).

Цитокин IFN- γ является важнейшим плеiotропным цитокином в патогенезе псориаза. Он стимулирует выработку моноцитов, макрофагов, повышает экспрессию молекул МНС I и II класса, активирует нейтрофилы, способствует гиперпролиферации кератиноцитов путем ингибирования апоптоза (Mehlis S. et al., 2004; Krueger J.G. et al., 2005).

Важную роль в развитии патологических реакций при псориазе отводят регуляторным Tc1 клеткам. В норме функция регуляторных клеток Tc1 направлена на подавление воспаления и аутоиммунных реакций. Специфичным маркером T-регуляторных клеток является транскрипционный фактор Foxp3, посредством которого реализуется их супрессорная активность (Tang Q. et al., 2008). Foxp3 может ингибировать факторы транскрипции NFAT и NF- κ B, контролирующие реализацию клеточного иммунного ответа (Bettelli E. et al., 2005). При псориазе отмечается пониженная экспрессия транскрипционного фактора (FoxP3) и нарушение ингибиторной регуляции эффекторных клеток памяти, несущих на своей поверхности молекулы, способствующие миграции клеток в кожу при последующем контакте с антигеном (Singh T.P. et al., 2010). Tc1 лимфоциты, активно мигрирующие в очаг поражения, проникают в межклеточные пространства кератиноцитов, усиливая воспалительный процесс, что в конечном итоге приводит к формированию псориатической бляшки (Nestle F. et al., 2009).

В 2005 году был выявлен новый подтип Т-хелперов — Th17, который также играет важную роль в развитии псориаза. IL-17A является ключевым продуктом Th17 клеток, индуцирует образование антимикробных пептидов (β дефенсин-2, S100A7, S100A8 и S100A9), муцинов (MUC5B и MUC5AC), стимулирует выработку цитокинов (TNF- α , IL-6), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), вызывает активацию клеток межклеточной адгезии (ICAM-1), матриксных металлопротеиназ (MMP1, MMP3, MMP9, MMP12, MMP13) (Shabgah A.G. et al., 2014). Кроме того, IL-17A стимулирует продукцию хемокинов (CXCL1, CXCL5, ИЛ-8, CCL2 и CCL7), играющих ключевую роль в активизации нейтрофилов и поддержании местной воспалительной реакции (Martin D.A. et al., 2013; Lynde C.W., et al., 2014; Kim J., 2015).

Многочисленные исследования подчеркивают значительную роль врожденных иммунных механизмов в патогенезе псориаза, в частности участие макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов, натуральных киллеров, изменение экспрессии толл-подобных рецепторов (Albanesi C. et al., 2007; Lowes M.A. et al., 2007; Катунина О.Р., 2010; Sweeney C.M. et al., 2011).

Псориаз характеризуется многообразием клинических форм с поражением кожных покровов и суставного аппарата. Характерными особенностями современного течения псориаза являются рост (до 30%) среднетяжелых и тяжелых форм заболевания с поражением более чем 10% площади поверхности тела, поражение ногтевых пластинок у 60–90%, развитие псориатического артрита у 6–40% больных (Ayala F. et al., 2007; Mc Laughlin M. et al., 2014, Baran R. et al., 2014).

Каковы бы ни были взгляды на этиологию псориаза, сегодня ведущей признана роль иммунных процессов в патогенезе этого дерматоза.

1.2. Системная терапия псориаза (эффективность основных групп лекарственных препаратов)

Системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза включает в себя целый ряд лекарственных препаратов: антиметаболиты, синтетические ретиноиды, цитостатики, биологические агенты.

С 80-х годов XX века в терапии тяжелых псориаза и псориатического артрита широко используется препарат *Метотрексат* (МТХ). МТХ является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты, участвует в ингибировании дигидрофолатредуктазы (DHFR) — фермента активации фолиевой кислоты (Czarnecka-Operacz M. et al., 2014). Это приводит к ингибированию активности тимидилатсинтазы — фермента, необходимого для синтеза пуринов и пиримидинов, и, таким образом, для синтеза ДНК. Ингибирование синтеза ДНК во время S-фазы клеточного цикла приводит к ингибированию роста и гибели клеток (Elango T. et al., 2014). При псориазе МТХ тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, TNF-α, коллагеназа, IL-1, IL-6, повышает продукцию противовоспалительного IL-1 (Yélamos O. et al., 2015).

Эффективность терапии, а также тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата. Основными ближайшими побочными эффектами МТХ являются миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), стоматит, гингивит, фарингит, диспепсические расстройства, выпадение волос, язва желудка, снижение резистентности к инфекциям, отит, цистит, поражение почек. К отдаленным токсическим эффектам препарата относят гепатотоксичность (цирроз печени при длительном приеме препарата), легочный фиброз и повышение риска лимфопролиферативных новообразований (Heydendael V.M. et al., 2003; Richardson S.K. et al., 2008; Menter A. et al., 2009). Для лечения резистентных форм псориаза МТХ может использоваться в составе комбинированной терапии в сочетании с методами фототерапии (Кондратьева Н.Н. и др., 2012). Имеются данные об

эффективности применения в сочетании с биологическими агентами (De Groot M. et al., 2008).

Препаратом выбора системной иммуносупрессивной терапии при тяжелых формах псориаза является препарат *Циклоспорин*. Он представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, обратимо ингибирующий G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов. Препарат предотвращает активацию T-лимфоцитов и антиген-зависимое высвобождение лимфокинов, ингибирует высвобождение медиаторов тучных клеток, пролиферацию и секрецию цитозина на кератиноцитах. Циклоспорин оказывает противовоспалительный эффект, не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов (Lee S.C. et al., 2007; Dehesa L. et al., 2012). Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются повышение АД и нефротоксичность (Flytstrom I. et al., 2008). При длительном использовании в литературе имеются данные в повышении риска развития злокачественных новообразований (Patel R. et al., 2009; Naldi L., 2010).

К базисным методам системной терапии псориаза относят препарат *Ацитретин* — синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Ацитретин стимулирует дифференцировку и нормализует ускоренную пролиферацию клеток эпидермиса, ингибирует производство кератиноцитов сосудистого эндотелиального фактора роста и пролиферацию клеток в фибробластах. Одним из механизмов действия препарата является ингибирование ангиогенеза опухолевых клеток и модуляция клеточного апоптоза (Pilkigton T. et al., 1992; Sarkar R. et al., 2013). Однако, до конца механизм действия препарата остается до конца не выясненным.

Предполагается, что ацитретин связывается с рецепторами ретиноевой кислоты, которые приводят к изменению транскрипции генов и развитию антипролиферативного и противовоспалительного эффектов (Wiegand U.W. et al., 1998; Lee C.S. et al., 2009).

Эффективность монотерапии ацитретином составляет около 56% (Gruber R. et al., 2012). При тяжелых и торпидных формах заболевания

наиболее эффективным считается комбинированное применение с методом ПУВА-терапии. Использование данной методики значительно увеличивает эффективность терапии, позволяет уменьшить количество процедур, снизить кумулятивную дозу УФ-облучения (Кубанова А.А. и др., 2000; Ozdemir M. et al., 2008). Основными побочными эффектами препарата является развитие симптомов гипервитаминоза А (сухость кожи и слизистых, трещины, шелушение ладоней и подошв), тератогенное действие на плод, гепатотоксичность (Ortiz N.E. et al., 2013).

Существующие подходы к назначению терапевтических агентов системного действия при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза предполагают применение вышеуказанных препаратов в виде поддерживающей терапии. Однако длительное применение данных лекарственных средств характеризуется кумулятивной токсичностью, что ограничивает их долгосрочное использование (Mc Clure S.L. et al., 2002).

Следующим шагом в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза явилась разработка и внедрение принципиально нового класса лекарственных средств — биологических препаратов, действие которых направлено непосредственно на основные звенья патогенеза псориаза. Биологические препараты на современном этапе являются методом выбора при лечении тяжелых, инвалидизирующих форм псориаза и псориатического артрита, при неэффективности и непереносимости других видов терапии (Mortel M.R. et al., 2010; Diamantino F. et al., 2011; Pinto-Almeida T. et al., 2014). В настоящее время в дерматологии утверждены для применения 2 типа биологических препаратов: моноклональные антитела и рекомбинатные цитокины человека. Одним из наиболее широко применяемых биологических агентов является препарат *Инфликсимаб* — химерные мышино-человеческие IgG₁ моноклональные антитела, состоящие из переменной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к TNF- α и фрагмента молекулы IgG₁ человека. Обладая высокой аффинностью к TNF- α , препарат образует устойчивый комплекс как с

растворимой, так и с мембран-ассоциированной формами человеческого TNF- α , снижая его функциональную активность (Schopf R.E. et al., 2002; Sobell J.M. et al., 2009).

Другим препаратом данной группы является *Адалимумаб* — рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Селективно связываясь с TNF- α , блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами, и нейтрализует TNF- α , снижает показатели С-реактивного белка, СОЭ, сывороточных цитокинов (IL-6), матриксных металлопротеаз 1 и 3. (Menter A., 2008; Saurat J.H. et al., 2008).

К препаратам на основе моноклональных антител относят препарат *Этанерцепт*, который так же является конкурентным ингибитором связывания TNF- α с его рецепторами на поверхности клетки. Препарат предупреждает клеточный ответ, опосредованный TNF- α , способствуя его биологической инактивации (Strohal R. et al., 2013).

В последние годы синтезирован новый препарат на основе человеческих моноклональных антител класса IgG1k — *Устекинумаб*. Препарат обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов IL-12 и IL-23, блокирует биологическую активность IL-12 и IL-23, предотвращая их связывание с рецептором IL-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток, и прерывая каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориаза (Liu Y. et al., 2014).

В 2011 году в результате рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 2008 года, была исследована эффективность инфликсимаба, устекинумаба, адалимумаба, этанерцепта в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. При сравнительном анализе средняя эффективность (PASI 75) инфликсимаба составила 80%, устекинумаба 90 мг — 74%, устекинумаба 45 мг — 69%, адалимумаба — 58 %, этанерцепта 50 мг —

52%, этанерцепта 25 мг — 39%, плацебо — 4% (Griffiths C.E. et al., 2010; Reich K. et al., 2012; Galvan-Banqueri M., 2013).

Несмотря на высокую эффективность, биологические препараты обладают рядом побочных эффектов. К ближайшим побочным эффектам относят симптомы раздражения ЦНС, развитие депрессии, анемии, лимфо-, лейко и тромбоцитопении, инфекции дыхательных, мочевыводящих путей, кожи, инфекционные и паразитарные заболевания, аллергические реакции и т.д. Применение инфликсимаба может снижать иммунный ответ, повышать риск оппортунистических инфекций, развития волчаночного синдрома, описаны случаи развития злокачественных новообразований (Singh J.A. et al., 2011; Curtis J.R. et al., 2011; Askling J. et al., 2011). Отдаленные результаты использования биологических препаратов в настоящее время не изучены.

Таким образом, резюмируя данные литературы, следует отметить, что, несмотря на значительные достижения науки в области разработки новых лекарственных средств, количество методов терапии для лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания остается ограниченным.

1.3. Фототерапия различных спектральных диапазонов у больных псориазом

На сегодняшний день, методы ультрафиолетовой терапии продолжают занимать лидирующее положение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Это обусловлено высокой эффективностью, хорошей переносимостью, применением ограниченного курсового лечения без длительной поддерживающей терапии, значительно меньшими экономическими затратами (Lehmann P., 2013).

В терапии псориаза используют следующие виды ультрафиолетового излучения: длинноволновое УФА (320–400 нм) с применением фотосенсибилизатора (ПУВА-терапия), широкополосное средневолновое УФВ

(280–320 нм), узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение (311 нм).

Применение фототерапии в лечебных целях берет начало с 1903 года, когда Нильсом Финсеном впервые был разработан и успешно применен искусственный источник ультрафиолетового излучения для лечения туберкулеза кожи (Göring H.D. et al., 2004). Механизм действия метода долгое время оставался неизвестным. Предполагалось, что терапевтический эффект достигался за счет взаимодействия УФА излучения с эндогенными порфиринами микобактерий туберкулеза и формированием синглетного кислорода, который повреждал структуры бактериальной клетки.

В середине 20 годов 20 века впервые искусственные источники ультрафиолетового излучения были применены для лечения псориаза (Goeskerman W.H., 1925). Последующие годы характеризовались значительным расширением возможностей терапевтического использования в лечении псориаза разных спектральных диапазонов УФ-излучения. С 50-х годов XX века широкое применение получил метод средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 280–320нм (синонимы: УФВ, широкополосная средневолновая фототерапия, СФТ). С 1974 года в лечении псориаза активно используется метод ПУВА-терапии («psoralen+UVA», син. фотохимиотерапия), основанный на сочетанном применении длинноволнового ультрафиолетового облучения (УФА) и фотосенсибилизатора (Parrish JA, 1974). В нашей стране широкое применение ПУВА-терапии началось с 80–х годов 20 века (Шахтмейстер И.Я., 1980, Каламкарян А.А. и др., 1979; Бабаянц Р.С. и др., 1980; Владимиров В.В. и др.,1981).

В конце 70-х годов годах XX века ученым Т. Fisher (1976) впервые было установлено терапевтическое действие узкополосного спектра средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм при псориазе. С конца 80-х годах XX века был внедрен новый вид ламп УФВ диапазона, генерирующий УФ-излучение в диапазоне 310–315 нм и получивший название «узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия».

Известно, что проникающая способность того или иного вида ультрафиолетового излучения через кожу человека определяется длиной волны. Так, средневолновое ультрафиолетовое излучение (УФВ) проникает через роговой слой и достигает шиповатого слоя эпидермиса, узкополосный диапазон средневолнового УФ-излучения (311 нм) проникает через эпидермис и достигает верхних слоев дермы, длинноволновые лучи (УФА) — сосочкового и сетчатого слоев дермы (рис. 1).



Рисунок 1 — Степень пенетрации разных спектральных диапазонов УФ-излучения в кожу человека

В настоящее время наиболее эффективными в лечении псориаза признаны методы ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой (311 нм) фототерапии (Van Weelden H. et al., 1988, Green C. et al., 1988; Ferguson J., 1999; Dawe R.S. et al., 2003; Verneburg M. et al., 2005; Chen X., 2013).

Механизм действия УФВ/УФВ-311

Механизм действия УФВ/УФВ-311 излучения рассматривается в едином контексте, так как оба метода составляют средневолновой диапазон ультрафиолетового излучения. Результатом воздействия на пораженную псориазом кожу УФВ/УФВ-311 спектра является развитие трех фотоиммунологических эффектов: модуляция экспрессии молекул

межклеточной адгезии, воздействие на растворимые медиаторы, индукция апоптоза патологически измененных клеток.

Воздействие УФВ-излучения на кожу способно дозозависимо активно подавлять индукцию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, а так же влиять на изменение антиген-презентирующей функции клеток Лангерганса, играющих важную роль в патогенезе псориаза (Weichenthal M., et al., 2005). По данным De Silva B. (2008), в эпидермисе больных псориазом, которые подверглись воздействию УФВ-311 излучения, было установлено снижение содержания клеток Лангерганса в 5 раз. При этом была выявлена необходимость курсового применения метода, так как требовалось многократное (с интервалом 24 часа) воздействие УФВ-311 на кожу (Norris D.A. et al., 1990; Krutmann J. et al., 1992).

Известно, что псориаз относят к Th1/Th17 опосредованным воспалительным заболеваниям, обусловленным чрезмерной экспрессией Th1 и Th17-ассоциированных цитокинов, что приводит к гиперпролиферации кератиноцитов и воспалительной реакции в дерме. По данным Johnson-Huang L.M., et al. (2010), применение УФВ-311 терапии подавляет экспрессию Th1/Th17 цитокинов у больных псориазом, что характеризуется снижением уровня провоспалительных цитокинов IL-12, IL-17, IL-20, IL22 только в псориатических бляшках. Воздействие УФВ-311 так же уменьшает экспрессию IFN-а и его индукторов: IL -12, IL -18 и IL -23 в пораженной коже. (Piskin G. et al., 2004). УФВ-излучение способно модулировать экспрессию и функцию рецепторов факторов роста, а так же стимулировать синтез кератиноцитами IL-10, способного подавлять продукцию провоспалительного цитокина IFN- γ (Xu Y. et al., 2006).

Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что УФВ-излучение значительно увеличивало экспрессию мРНК IL-10 и его белка в кератиноцитах здоровых добровольцев. Кроме того, введение рекомбинантного IL-10 в псориатические бляшки приводило к увеличению экспрессии Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-10) и снижению Th1- цитокинов (IL-12 и TNF-а) (Asadullah K.

et al.,1998). Последующие исследования подтвердили повышение экспрессии IL-10 в эпидермисе и дерме у больных псориазом, которые подверглись воздействию УФВ-311 (Nickoloff V.J. et al., 2007).

Наиболее значимой молекулярной мишенью УФВ/УФВ-311 излучения является клеточная ДНК. Поглощение УФВ фотонов нуклеотидами ядерной ДНК приводит к формированию двух основных типов фотохимических реакций в ДНК: образованию циклобутан-пиримидиновых димеров и (6–4) пиримидин-пиримидон фотопродуктов. Образование большинства фотохимических продуктов было вызвано развитием С → Т и СС → ТТ мутаций в пиримидиновых последовательностях ДНК. Эти фотопродукты нарушают клеточный цикл и вызывают торможение митозов (рис. 2).

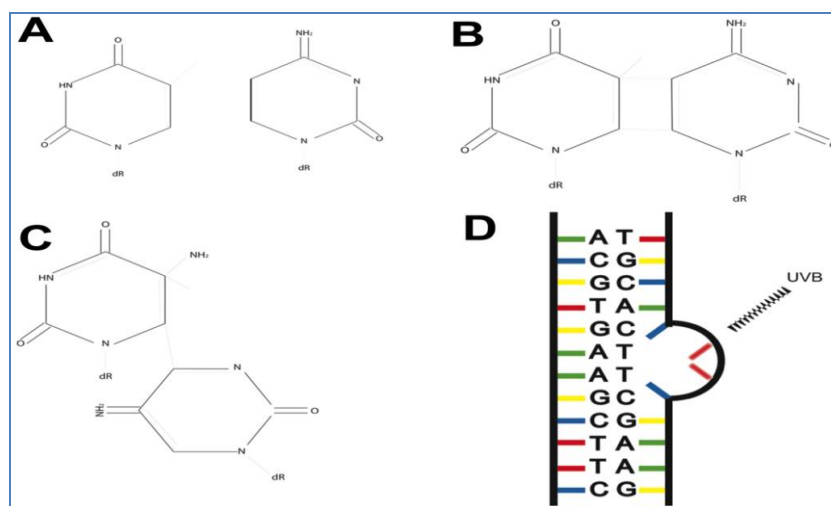


Рисунок 2 — Структура фотопродуктов ДНК, вызванных УФВ-излучением

(A) Химическая структура цитозина (C) и тимина (T); (B) химическая структура CPD; (C) Структура TC 6-4 PP; (D) образование аддукта, который влияет на структуру двойной спирали ДНК и приводит к остановке транскрипции и репликации ДНК

Budden T., Bowden N. The Role of Altered Nucleotide Excision Repair and UVB-Induced DNA Damage in Melanomagenesis // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. P. 1132–1151.

Другим патогенетическим эффектом средневолнового диапазона ультрафиолетового облучения является индукция апоптоза. Апоптоз представляет собой процесс запрограммированной гибели клеток, который может быть вызван различными экзогенными факторами, в том числе УФ-излучением и реализуется различными путями. В результате образования

нерепарируемых пиримидиновых димеров происходит повреждение клеточной мембраны с последующей активацией белка-супрессора опухоли p53 и индукцией апоптоза (Bulat V. et al., 2011).

Другим механизмом апоптоза является повреждение клеточных структур под влиянием активных форм кислорода и активизация рецепторов смерти (белков семейства TNF): CD95 (FAS или APO-1) и TNF-R1. Данные белки имеют гомологичную последовательность во внутриклеточной части молекул — «домен смерти», который и запускает посредством активации внутриклеточных протеаз (каспаз) каскад биохимических реакций, вызывающих разрушение клеточных структур (Aragane Y. et al., 1998).

Индукция апоптоза происходит в различных типах клеток кожи. Было показано, что широкополосное УФВ излучение (280–320нм) приводило к избирательному апоптозу и значительному снижению уровня Т-лимфоцитов в эпидермисе псориатической бляшки, но минимально в дерме. При этом кератиноциты также подвергались апоптозу, но только в ответ на высокие дозы УФВ-излучения (Krueger J.G., 1995). Под воздействием УФВ-311 излучения развитие апоптоза Т-лимфоцитов наблюдалось как в эпидермисе так и в дерме псориатической бляшки *in vivo* и *in vitro* (Weatherhead S.C. et al., 2011). Эта особенность позволяет объяснить значительно более высокий клинический эффект УФВ-311 терапии.

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 (Devary Y. et al., 1993; Warmuth I. et al., 1994).

Генные механизмы регулирования противовоспалительного эффекта в настоящее время до конца не изучены, поэтому неизвестно, препятствует ли УФВ излучение внутриклеточной сигнальной трансдукции конкретного цитокина или же оно предотвращает транскрипцию индуцированных генов (Khan I.U. et al., 1993).

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не ясны точные механизмы взаимодействия различных фотобиологических путей УФВ/УФВ-311 диапазона. Тем не менее, можно сформулировать основные принципы терапевтического действия УФВ/УФВ-311 излучения на пораженную кожу: подавление гиперпролиферации, индукция апоптоза пораженных клеток, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект.

В настоящее время значительные преимущества метода узкополосной (311 нм) фототерапии, включающие более высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость, незначительное количество побочных эффектов позволили практически заменить широкополосный диапазон (280–320 нм) в клинической практике. Узкополосная (311 нм) фототерапия используется при лечении среднетяжелых формах псориаза, может сочетаться с другими методами системной терапии и наружными препаратами. Комбинированное применение УФВ-311 терапии и ретиноидов значительно повышает эффективность лечения, позволяет снизить общее количество процедур и кумулятивную дозу облучения (Beani J.C., 2010). Доказано увеличение эффективности УФВ-311 терапии при комбинации кальципотриолом (Rim J.H., 2002), при сочетании с малыми дозами метотрексата (Кондратьева Н.Н., 2012). Получены данные о синергетическом эффекте сочетанного применения УФВ-311 терапии и биологических препаратов (Kircik L. et al., 2008).

Основываясь на анализе литературных данных, можно констатировать, что использование метода УФВ-311 терапии при среднетяжелых формах псориаза не уступает по эффективности другим методам системной терапии псориаза (Dawe R.S. et al., 2003; Berneburg M. et al., 2005; Chen X. et al., 2013). Тем не менее, отдаленная безопасность длительного многокурсового применения УФВ-311 спектра излучения до конца не изучена.

ПУВА-терапия (Фотохимиотерапия) — сочетанное применение длинноволнового ультрафиолетового облучения (УФА) и фотосенсибилизатора. Применяемые при ПУВА-терапии фотосенсибилизаторы

относят к группе фурукумаринов, полученных из соединений растения Амми большой или ее синтетических аналогов.

Сегодня в мире накоплен значительный опыт по применению метода ПУВА-терапии. В 70–80-х годах XX века метод был внедрен в практику и получил широкое применение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза (Шахтмейстер И.Я. и др. 1980; Скрипкин Ю.К. и др., 1983; Владимиров В.В. и др., 1981; Тимошин Г.Г. и др., 1982; Владимиров В.В., 1983; Владимиров В.В., 1985; Шахтмейстер И.Я. и др. 1987; Коо J.Y. et al., 1999; Duarte I. et al., 2009; Lapolla W. et al., 2011).

В основе механизма действия ПУВА-терапии лежит взаимодействие активированного фотосенсибилизатора с ДНК псориатических клеток, в результате чего формируются монофункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, а затем бифункциональные связи и перекрестные сшивки между цепями ДНК, что приводит к торможению клеточной пролиферации за счет подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка (Johnson R. et al., 1996). Поглощение фотонов в коже происходит в соответствии с дозой фотосенсибилизатора и физическими характеристиками УФА излучения. Длинноволновой диапазон УФ-излучения проникает эпидермис, сосочковый слой дермы и достигает поверхностного сосудистого сплетения.

Взаимодействие фотосенсибилизатора с ДНК клетки происходит в 3 этапа: сначала молекулы фотосенсибилизатора встраиваются в двойную цепь ДНК до начала УФ-излучения. Затем при УФ-облучении формируется двойная связь циклобутанового аддукта с пиримидиновым основанием. Формируются моноаддукты 3' 4'-МА или 4' 5'-МА в зависимости от того, какая двойная связь фотосенсибилизатора была вовлечена в процесс. Третьим этапом 4' 5'-МА моноаддукты после поглощения второго фотона образуют поперечные связи фотосенсибилизатор–ДНК, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и белка (Schmitt I. et al., 1995).

Ключевым механизмом для ПУВА терапии считается индукция апоптоза Т-лимфоцитов (El-Domyati M. et al., 2013; Racz E. et al., 2015). Возбужденные

молекулы фотосенсибилизатора вступают во взаимодействие с молекулярным кислородом, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), повреждающих клеточные структуры.

Было показано, что ПУВА-терапия в значительно большей степени индуцирует апоптоз в лимфоцитах, чем в кератиноцитах при том же уровне антипролиферативной активности (Johnson R., et al., 1996). Тем не менее, развитие апоптоза кератиноцитов было отмечено у больных псориазом после шести недель ПУВА-терапии (Seovif R., 2007).

Рядом авторов было изучено влияние ПУВА-терапии на антиген-презентирующие клетки. По данным Erkin G. (2007), применение ПУВА-терапии приводило к значительному снижению уровня антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса) в эпидермисе больных псориазом. Аналогичные результаты были получены в исследовании Seite S. (2003) при воздействии УФА или сочетанного (УФА+УФВ) излучения на эпидермис у здоровых лиц. В экспериментах на мышах воздействие хронической солнечной инсоляции так же приводило к значительному снижению уровня клеток Лангерганса в эпидермисе и одновременному их увеличению в лимфатических узлах (McLoone P. et al., 2005).

Одним из основных механизмов патогенетического действия ПУВА-терапии при псориазе является воздействие на цитокины. Взаимодействие УФА излучения с фотосенсибилизированной кожей приводит к изменению секреции цитокинов и экспрессии их рецепторов (Neuner P. et al., 1994). По данным Ravić-Nikolić A. (2011) применение ПУВА-терапии приводило к значительному снижению экспрессии IFN- γ , IL-12 и IL-23 в эпидермисе и дерме псориатических бляшек после 20 сеансов. Аналогичные выводы при проведении ПУВА терапии сообщаются в исследовании на модели мышей, в результате чего было выявлено снижение экспрессии IL-23 и 10-кратное снижение уровня IFN- γ после восьми сеансов ПУВА-терапии (Singh T.P. et al., 2010).

Помимо локальных изменений цитокинового профиля в коже, были выявлены системные изменения в экспрессии цитокинов. Так, в исследовании «случай-контроль» у 34 больных псориазом, получавших ПУВА-терапию или УФВ-311 терапию, было установлено значительное снижение плазменного уровня TNF- α и IL-23 к концу 3-й недели лечения, наряду со снижением сывороточных уровней IL-22 и IL-17 после 6 недель терапии (Coimbra S. et al., 2010).

Одним из механизмов действия ПУВА-терапии является воздействие на регуляторные супрессорные клетки Tc1, нарушение регуляции которых выявлено при псориазе (Sugiyama H. et al., 2005). Согласно данным японских авторов, ПУВА-терапия нормализует дисбаланс регуляторных CD4 + CD25 + T-клеток в периферической крови у больных псориазом, что коррелирует с клинической эффективностью лечения (Furuhashi T. et al., 2013).

В исследовании Singh T.P. (2012) установлено, что применение ПУВА-терапии посредством воздействия на кожный лимфоцит-ассоциированный антиген (CLA) активизировало хоминг Foxp3 + CD25 + CD4 + регуляторных T-клеток в лимфатические узлы. При воздействии низких доз локального излучения доля CLA + CD25 + CD4 + T-клеток в лимфатических узлах увеличилась в 8 раз.

Установлено, что ПУВА-терапия помимо цитотоксического действия на T-лимфоциты, может оказывать воздействие на дермальные фибробласты, дендритные клетки, эндотелиоциты, тучные клетки, гранулоциты (Racz E. et al., 2015).

Важнейшим механизмом действия методов фототерапии является меланогенез, который индуцируется в зависимости от длины волны, дозы излучения и направлен на защиту эпидермиса от УФ-индуцированного повреждения (Park H.Y. et al., 2009). Исследования показали, что воздействие УФА и УФВ излучения на кожу приводит к увеличению синтеза паракринных

факторов, включая АКТГ, эндотелин-1, β -FGF, и α -MSH (альфа-меланоцитстимулирующий гормон) (Abdel-Malek Z.A. et al., 2010).

Альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH) стимулирует размножение меланоцитов кожи и усиливает выработку меланоцитами черного пигмента — меланина. При этом α -MSH уменьшает образование УФ-индуцированных фотопродуктов ДНК путем повышения активности системы эксцизионной репарации (NER) и уменьшения индукции окислительного повреждения ДНК путем элиминации активных форм кислорода (Smith A.G. et al., 2008).

Известно, что УФА спектр стимулирует пигментацию значительно сильнее, чем УФВ, при этом увеличение дозы УФ-излучения выше определенного кумулятивного уровня, незначительно увеличивает уровень УФ-индуцированной пигментации (Ravnbak M.H. et al., 2007; Miller S.A. et al., 2008).

Обобщая данные литературы, можно констатировать, что методы фототерапии оказывают влияние на основные звенья патогенеза псориаза. Фотохимические реакции в результате применения ПУВА-терапии и УФВ/УФВ-311 терапии приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов в эпидермисе и дерме. Описанные эффекты обуславливают противовоспалительное, иммуносупрессивное и антипролиферативное действие. Влияние на основные патогенетические механизмы псориаза методами фототерапии дозозависимо и определяется количеством процедур и суммарной дозой облучения.

При проведении фототерапии важнейшим фактором, определяющим чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, является фототип.

В настоящее время используются различные классификации фототипов кожи. В.В. Владимиров впервые в отечественной практике выделил 3 типа кожи по реакции на ультрафиолетовое излучение: тип А — лица, у

которых возникает эритема или эритема с последующей легкой пигментацией, тип Б — лица, у которых возникает эритема с последующей интенсивной пигментацией, тип В — лица, у которых появляется пигментация без предшествующей эритемы (Владимиров В.В., 1981; Владимиров В.В., 1985).

Широкое применение в мировой практике получила классификация типов кожи по Т. Фицпатрику (Fitzpatrick T.V., 1988). Тип кожи определяется как реакция на воздействие солнечного излучения около 45 до 60 минут воздействия полдень в северных (20° до 45°) широтах в начале лета, что эквивалентно 90 мДж/см² (табл. 1).

Классификация Т. Фицпатрика в последние десятилетия используется не только для определения чувствительности кожи к ультрафиолетовому облучению, но и для оценки риска злокачественных новообразований кожи.

Таблица 1

Типы кожи по Т. Фитцпатрику

Тип кожи	Цвет	Реакция кожи на УФ-излучение
Тип I	Белая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые глаза	Всегда обгорает, никогда не загорает
Тип II	Светлая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые или зеленые глаза	Легко обгорает, загорает с трудом
Тип III	Светлый или персиковый цвет кожи	Иногда обгорает, загорает хорошо
Тип IV	Светло-коричневый цвет кожи	Очень редко обгорает, всегда загорает хорошо
Тип V	Оливковый или коричневый цвет кожи	Минимально чувствительна к ожогам. Не обгорает, загорает хорошо
Тип VI	Очень темный цвет кожи (черный цвет кожи)	Никогда не обгорает, загорает хорошо

Установлено, что люди с I и II типом кожи более чувствительны к УФ-излучению и риск развития симптомов фотоповреждения и новообразований кожи у них значительно выше чем у лиц с III и IV типом кожи (Rodenas J.M. et al., 1996; Lock-Andersen J., 1999; Ruka W. et al., 2005).

Несмотря на высокую эффективность, длительное применение методов фототерапии вызывает ряд серьезных побочных эффектов, которые широко обсуждаются в литературе. К наиболее значимым отдаленным побочным эффектам относят развитие симптомов хронического фотоповреждения и новообразований кожи, в том числе и злокачественных опухолей (Trautinger F. et al., 2001; Sjerobabski-Masnec I. et al., 2008; Sjerobabski-Masnec I. et al., 2010; Vilaç C. et al., 2014).

Известно, что эффекты фотоповреждения кожи определяются кумулятивной дозой облучения, однако до сих пор не ясно какие дозы УФ-излучения более мутагены (Rabe J.H., 2001; Ravanat J.L., 2001; Lim H.W. et al., 2006).

К основным клиническим симптомам хронического фотоповреждения кожи относят:

- ксероз (сухость кожи), характеризующийся появлением сморщенности, шершавости и обезвоженности кожи;
- морщины — видимые складки кожи;
- веснушки — множественные пятна светло-коричневого цвета, округлой формы диаметром от 0,2 см до 0,5 см;
- лентиго — множественные пятна светло-коричневого и коричневого цвета неправильной и овальной формы, с четкими границами, диаметром до 1–2 см;
- каплевидный гипомеланоз — участки локальной необратимой депигментации кожи, округлой формы, диаметром от 0,2 до 0,5 см, не сливающиеся между собой с преимущественной локализацией на коже конечностей;
- диффузная стойкая гиперпигментация — участки необратимой гиперпигментации кожи;
- себорейный кератоз (ретикулярный) — доброкачественное новообразование кожи, представляющее собой пятна или плотные папулы желтовато-коричневого цвета с бородавчатой поверхностью и псевдороговыми

и роговыми кистами на местах УФ-индуцированного лентиго. Гистологически элементы представляют собой маленькие роговые кисты, разбросанные вдоль тяжей базофильных клеток (Вольф К., 2012);

- актинический эластоз — бледно-желтые участки кожи с ромбовидными щелями и бороздками (*cutis rhomboidale nuchae*), депигментация или гиперпигментация, телеангиэктазии;

- крапчатая пигментация кожи — характерный симптом длительной ультрафиолетовой терапии, характеризующийся наличием множественных меланоцитарных образований ярко-черного цвета диаметром 0,3–0,4 см;

- телеангиэктазии — участки стойкого расширения мелких сосудов кожи (артериол, капилляров) с диаметром расширенных сосудов до 0,5–0,7 мм, локализующихся на различных закрытых участках кожного покрова;

- пурпура — мелкие капиллярные кровоизлияния на коже;

- комедоны (Синдром Фавра–Рукошо) — кисты сально-волосяного фолликула (СВФ), в состав которого входят волосяной фолликул, кератинизированная воронка, в полость которой слущиваются выстилающие ее кератиноциты; сальная железа и проток, соединяющий ее с воронкой. Содержимое кисты состоит из отшелушенных кератиноцитов, кожного сала и бактерий;

- гиперплазия сальных желез характеризуется увеличением размера и диаметра устья сальных желез;

- актинический кератоз характеризуется появлением ограниченных участков гиперкератоза, покрытых плотными беловато-желтоватыми корочками;

- пойкилодермия — комплекс дистрофических изменений кожи, характеризующийся сетчатой гиперпигментацией с телеангиэктазиями и участками атрофии кожи.

Гистологическая характеристика симптомов хронического фотоповреждения кожи представлена в таблице 2.

Клинические и гистологические признаки фотоповреждения кожи*

Клинические признаки	Гистологические признаки
Ксероз (сухость) кожи	Увеличение плотности рогового слоя, увеличение толщины зернистого слоя, уменьшение эпидермального слоя
Актинический кератоз	Ядерная атипия, эпидермальная гиперплазия и /или гипоплазия, Воспаление дермы
Нарушения пигментации, веснушки	Увеличение / уменьшение гипертрофических ДОФА-позитивных меланоцитов
Лентиго	Удлинение эпидермального гребня, увеличение количества и меланизации меланоцитов
Каплевидный гипомеланоз	Снижение количества атипичных меланоцитов
Диффузная необратимая гиперпигментация	Увличение количества ДОФА –позитивных меланоцитов
Морщины поверхностные	Нет изменений
Морщины глубокие	Сокращение количества септ в подкожной жировой клетчатке
Эластоз	Узловые скопления эластических волокон в аморфном веществе сосочкового слоя дермы
Телеангиоэктазии	Расширенные сосуды, часто с атрофическими стенками
Венозные озера	Расширенные вены часто с атрофическими стенками
Пурпура	Экстравазация эритроцитов и периваскулярное воспаление
Комедоны (синдром Фавра- Рукоше)	Расширение пилосебационного фолликулярного отверстия
Гиперплазия сальных желез	Концентрическая гиперплазия сальных желез

* *Noblesse E., Nizard C., Cario-André M. et a. Skin ultrastructure in senile lentigo // Skin. Pharmacol. Physiol. 2006. Vol. 19 (2). P. 95–100.*

1.4. Злокачественные новообразования кожи и их связь с методами ультрафиолетовой терапии у больных псориазом

В данном разделе приводится анализ данных литературы (с 1980 по 2011 годы) по оценке риска развития злокачественных новообразований кожи после многокурсового применения фототерапии (ПУВА–терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии) у взрослых больных псориазом.

В отечественной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные данной проблеме.

По данным И.Я. Шахтмейстера и соавт. (1982), при изучении отдаленных результатов ПУВА-терапии в течение 4 лет после курсового лечения и поддерживающей терапии развития отдаленных побочных эффектов не отмечалось. Следует обратить внимание на применение в 80 годах 20 века в СССР схемы длительной поддерживающей терапии методом ПУВА на протяжении 1–1,5 лет, что значительно повышало кумулятивную дозу облучения (Марзеева Г.И.,1982).

В исследовании В.В. Владимирова (1985) после проведения 3–6 курсов ПУВА-терапии в течение 4 лет последующего наблюдения не было установлено случаев развития новообразований кожи.

В.А Аковбяном (1987) были получены аналогичные результаты. У больных псориазом, получавших курсы ПУВА-терапии в течение 5 лет в условиях интенсивной солнечной инсоляции, не было выявлено никаких случаев новообразований кожи. При этом автором было указано на необходимость ограничительного режима применения ФХТ в условиях инсоляции.

В 1990 году В.Н. Завадским был описан случай развития множественного плоскоклеточного рака кожи у больного псориазом эритродермией. По мнению автора, факторами, способствующими образованию опухоли явились активная солнечная инсоляция, частое использование УФ-терапии, длительный прием цитостатиков, наружное применение псориазина и злоупотребление алкоголем.

В 1990 году было проведено ретроспективное исследование отдаленных результатов терапии у 136 больных псориазом. Все они получали различные методы лечения, включая физиотерапевтическое лечение, цитостатики, препараты мышьяка, наружно препараты дегтя. У 1 больного была диагностирована кератоакантома и у 3 больных рак кожи (у 2 — ПКР, у 1 — БКР). По данным автора, ни один из 3 пациентов со злокачественными опухолями не получал УФ-терапию (Хапилова В.И.,1990).

Молочковым В.А. (2003) был описан случай развития гигантской кератоакантомы после ПУВА-терапии. По данным Смирнова К.В. (2008), при изучении отдаленных результатов многокурсовой ПУВА-терапии у 90 больных псориазом не было выявлено ни одного случая злокачественных новообразований кожи. За время лечения больные получили от 18 до 25 курсов ФХТ, количество процедур варьировала от 474 до 880, суммарные дозы УФА облучения составили от 2067 до 3195 Дж/см². При этом, по данным автора, единственным отдаленным побочным эффектом длительной ПУВА-терапии было развитие «ПУВА-веснушек» у 31,1% больных.

А. Талыбова (2011) изучала частоту отдаленных побочных эффектов после однократного курса узкополосной средневолновой фототерапии у 70 больных псориазом в течение 2 лет. Часть больных ранее получала другие методы фототерапии, включая ПУВА-терапию и широкополосную средневолновую фототерапию. Не было отмечено ни одного случая развития новообразований кожи.

Наиболее полно на сегодняшний день изучены отдаленные результаты длительной многокурсовой ПУВА-терапии и средневолновой (311) фототерапии в проспективных и ретроспективных американских и европейских исследованиях. Значительное число исследований, касающихся канцерогенного риска ПУВА-терапии, было посвящено изучению риска немеланомных раков кожи, целый ряд исследований – риску меланомы кожи.

В последовательных американских исследованиях, проспективно оценивались отдаленные результаты многокурсовой ПУВА-терапии у 1380 больных, получавших лечение с 1975 года по 2002 годы (Stern R.S. et al., 1988; Stern R.S., 1990; Stern R.S. et al., 1998; Stern R.S. et al., 2002; Katz K.A. et al., 2002; Nijsten T.E. et al., 2003). Было установлено, что наиболее высоким был риск ПКР, в том числе в областях, не подвергавшихся облучению, включая половые органы. Риск увеличивался линейно с совокупным количеством процедур и сохранялся после окончания терапии (Stern R.S. et al., 2002). Также у 237 пациентов, получивших более 300 процедур ПУВА-терапии отмечалось

более чем 100-кратное повышение риска ПКР (Stern R.S. et al., 1998; Stern R.S. et al., 2002). Повышение риска БКР было зафиксировано только у тех пациентов, которые получили более 337 процедур ПУВА-терапии (Stern R.S. et al., 1998). По данным Katz К.А. (2002), в данной группе из 1380 больных после первого эпизода развития НМРК, после риск рецидива ПКР и БКР составлял 26% и 21% в течение 1 года, 62% и 49% в течение 5 лет, и 75% и 61 % в течение 10 лет. В той же когорте больных Nijsten A.L.(2003) показал сохранение риска ПКР и через 15 лет после прекращения ПУВА-терапии. Кроме того, отмечался дозозависимый риск опухолей половых органов среди мужчин, получавших длительно ПУВА-терапию. Риск инвазивного ПКР мошонки и полового члена был повышен в 81,7 раза по сравнению с общей популяцией (Stern R.S.et al., 1990; Stern R.S.et al., 2002).

Таким образом, в самом масштабном проспективном исследовании, проведенном в США у больных псориазом, получавших длительно ПУВА-терапию, было показано повышение риска ПКР по сравнению с общей популяцией, который увеличивался с увеличением периода наблюдения. Риск БКР увеличивался только у тех больных, которые получили очень большое количество процедур.

Результаты европейских проспективных исследований, проведенных с 1980 по 1987 годы, оказались противоположными. Через 5–10 лет наблюдений у больных, длительно получавших курсы ПУВА-терапии, не было установлено повышения риска НМРК. Риск развития НМРК был сопоставим с риском в общей популяции даже у тех больных, кто получил кумулятивную дозу УФА облучения более 3000 Дж/см² (Honigsmann H.et al., 1980; Henseler T. et al., 1984; Henseler T., 1987; Cox N.H. et al., 1987).

Большинство других ретроспективных европейских исследований, опубликованных до 1990 года не выявили никакого влияния ПУВА-терапии на риск развития злокачественных новообразований кожи (Lassus A. et al., 1981; Lindskov R.,1983; Ros A.M., 1983; Reshad H. et al., 1984; Eskelinen A. et al.,1985; Torinuki W. et al., 1988; Tanew A. et al.,1986; Abdullah A.N. et al., 1989).

Однако, по мере увеличения периода наблюдения (с 1992 по 1996 годы) ряд европейских исследователей подтвердили повышение риска развития НМРК, ассоциированного с многокурсным применением ПУВА-терапии (Lindelof B. et al., 1992; Lever L.R. et al., 1994; McKenna K.E., 1996; Gritiyarangsana P. et al., 1995; Maier H. et al., 1996).

По данным L. Bruynzeel (1991), было установлено 12-кратное повышение риска ПКР среди 260 голландских больных с псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии (средний период наблюдения 12,8 лет) по сравнению с общей популяцией. Было выявлено зависимость частоты ПКР от суммарной дозы облучения и возраста начала процедур. Средний период между началом ПУВА-терапии и диагностикой первой злокачественной опухоли кожи был 6,0 лет для ПКР и 4,7 лет для БКР. Среди доброкачественных новообразований кожи были выявлены актинический кератоз, кератоакантома и «ПУВА-кератоз».

По данным E.T. Lindelof (1999) у 4799 шведских больных псориазом (2343 мужчин, 2456 женщин), которые получили курсы ПУВА-терапии между 1974 и 1985 годами отмечался повышенный риск развития ПКР по сравнению с популяцией ($p < 0,05$).

В исследовании H. Hannuksela–Svahn (2000) так же было выявлено значительное повышение риска ПКР среди пациентов, получавших длительные курсы ПУВА-терапии.

Существенную роль в повышении риска новообразований кожи играет кумулятивная доза облучения. По данным T.I. Chuang (1992), среди 492 больных псориазом, пациенты, которые получили курсы ПУВА-терапии с 1975 по 1989 годы, повышенный риск НМРК отмечался при высокой кумулятивной дозе облучения (>1000 Дж / см^2).

В другом исследовании при изучении риска канцерогенеза кожи у больных, получавших так называемые низкие дозы ПУВА-терапии (<100 процедур или 1000 Дж/ см^2) и высокие дозы ПУВА-терапии (>200 процедур или

2000 Дж/см²) риск развития плоско-клеточного рака кожи в 14 раз в был выше у больных, получивших более 200 процедур (Stern R.S., Lunder E.J., 1998).

Оценивая результаты 30 летнего наблюдения (1975–2005 гг.) за больными, длительно получавшими ПУВА-терапию, тем же автором установлено статистически значимое значительное увеличение риска развития ПКР и БКР (Stern R.S., 2012). Так, из 1380 пациентов ПКР развился у 351 (25%), БКР у 330 (24%). Было установлено, что применение более 350 процедур ПУВА-терапии значительно повышает риск ПКР, воздействие менее 150 процедур ПУВА-терапии относительно безопасно. Автор указывает, что риск ПКР при проведении многокурсового лечения методом ПУВА-терапии следует учитывать при определении выбора этого метода терапии по отношению к другим видам лечения тяжелых форм псориаза.

Риск меланомы кожи

Первое исследование, посвященное изучению риска развития меланомы кожи у больных, длительно получавших ПУВА-терапию, было проведено в США в 1988 году. 10-летний период наблюдения за больными не выявил увеличения риска развития меланомы кожи (Gupta A.K., 1988). Однако через 15 лет после первого облучения, заболеваемость меланомой кожи оказалась значительно выше, чем в общей популяции соответствующего возраста. Также была выявлена значительная связь между большим количеством процедур ПУВА-терапии (минимум 250) и повышением риска развития меланомы кожи (Stern R.S., Nichols K.T., 1997). Через 19 лет от начала наблюдения году было установлено двукратное повышение риска развития меланомы среди пациентов, получавших 200 и более процедур ПУВА-терапии и риск повышался, если с периода первой процедуры прошло более 15 лет (Stern R.S., 2001).

В шведском исследовании (Lindeloëf B., 1999) изучался риск развития меланомы кожи у 4799 больных псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии. Исследование включало 2343 мужчин и 2456 женщин, средний

период наблюдения составил 15,9 лет для мужчин и 16,2 лет для женщин. Из них 1038 больных наблюдали в течение более чем 19 лет. Было диагностировано развитие 15 случаев меланомы кожи, что статистически не отличалось от частоты развития меланомы в популяции. Однако следует учесть, что 1/5 больных шведского исследования получила ПУВА-ванны, канцерогенный эффект которых не доказан, режим облучения в Швеции отличен от США, соответственно кумулятивная доза облучения была значительно меньше.

В популяционном когортном исследовании на Тайване Y.J. Chen (2011) был установлен повышенный риск меланомы среди 3686 больных псориазом по сравнению с 200 000 случайно выбранных пациентов без псориаза, сопоставимых по полу и возрасту. Однако, не было значительной разницы в частоте развития меланомы кожи у пациентов, получавших фототерапию, по сравнению с больными псориазом, получавшими только наружную терапию.

Масштабное Европейское исследование по оценке риска развития злокачественных опухолей было проведено в 2001 году у 5867 больных псориазом, получавших разные методы терапии. Оценивались риски развития опухолей всех локализаций у больных, получавших ПУВА-терапию, ПУВА-ванны, УФВ, метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, другие цитостатики, препараты мышьяка, рентгеновское облучение кожи. У больных, получавших ПУВА-терапию, отмечалось повышение риска развития ПКР, тогда как риск развития меланомы и БКР повышен не был. Применение разных методов терапии псориаза не было ассоциировано и с повышением риска развития новообразований внутренних органов (Hannuksela-Svahn A., 2000).

В другом европейском исследовании был проведен анализ риска злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, получавших ПУВА-терапию с 1979 по 1991 год. В исследовании участвовало 245 пациентов со средней продолжительностью наблюдения 9,5 лет. Не было зарегистрировано ни одного случая злокачественной меланомы (Mc.Kenna K.E., 1996).

В Дании было проведено общенациональное исследование риска злокачественных опухолей в когорте пациентов с псориазом, получавших фототерапию. Длительность наблюдения составила в среднем 9,3 года. Немеланомный рак кожи был наиболее частым злокачественным новообразованием, развившимся у 196 из 795 пациентов с раком разной локализации. Так же было установлено незначительное повышение заболеваемости меланомой кожи у женщин, получавших длительные курсы ПУВА-терапии (Frentz G. et al., 1999).

Не отмечалось повышения риска развития меланомы кожи у 158 псориазом, получавших общие ПУВА-ванны с 8-МОП с 1979 по 1992 годы, так же не был повышен риск меланомы кожи у 944 больных, получавших ПУВА-ванны с триоксаленом (Hannuksela-Svahn A. et al., 1999).

Среди 15 858 пациентов, госпитализированных в Швеции для лечения псориаза в течение 1965–2004 годов с медианой наблюдения 10 лет, было установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи, заболеваемость меланомой кожи не увеличивалась (Ji J. et al., 2009).

В масштабном системном обзоре литературы, посвященном оценке риска развития злокачественных новообразований кожи больных средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза при лечении различными методами терапии, включающими ПУВА-терапию, узкополосную и широкополосную ультрафиолетовую терапию, авторы указывают на повышение риска развития меланомы кожи и ПКР при долгосрочном применении ПУВА-терапии (Patel R.V. et al., 2009).

Анализируя данные литературы, следует учитывать, что большинство проведенных в мире исследований, посвященных этому вопросу, не рандомизированы, количество больных в них невелико и нет оценки отдаленного периода более 15 лет.

При оценке риска развития меланомы у больных, получающих методы фототерапии, следует обратить внимание на наличие ряда других факторов риска. Независимыми факторами риска развития меланомы являются такие

фенотипические признаки как возрастная группа, склонность к ожогам, наличие злокачественного новообразования кожи в анамнезе, количество и структура невусов, их локализация (Davies J.R. et al., 2015).

Таким образом, можно констатировать неоднозначность результатов многочисленных исследований по оценке риска немеланомных и меланомных новообразований кожи в результате длительной ПУВА-терапии. Однако большинство исследователей все же сходятся во мнении о наличии канцерогенного эффекта ПУВА-терапии при длительном применении.

Отдаленные результаты УФВ/УФВ-311-терапии

В настоящем обзоре приведены результаты исследований потенциальной канцерогенности методов средневолновой ультрафиолетовой терапии: широкополосного и узкополосного ультрафиолетового излучения.

В масштабном систематическом обзоре с метаанализом всех имеющихся доказательств, опубликованных в английских, французских, немецких, голландских научных журналах за период с 1980 по 1996 годы изучалась частота развития немеланомного рака кожи больных псориазом, получавших УФВ фототерапию (от 100 до 500 процедур). В результате авторы пришли к выводу об отсутствии значимого повышения риска НМРК под влиянием УФВ-излучения (Pasker-de Jong P.C. et al., 1999).

По результатам целого ряда проспективных или ретроспективных исследований с 1966 по июнь 2002 года авторами E. Lee и J. Коо (2005) был проведен анализ риска новообразований кожи при проведении УФВ-терапии. По результатам 11 исследований с участием 3400 больных в 10 из них не выявлено повышенного риска злокачественных новообразований кожи при проведении УФВ-терапии. Только в одном исследовании было установлено повышение риска рака половых органов в результате многокурсовой УФВ-терапии. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что лечение методом УФВ-терапии не увеличивает риск развития новообразований кожи за период наблюдения более 25 лет.

В шведском исследовании оценивался канцерогенный риск у 162 больных псориазом, получивших более 100 процедур УФВ-терапии (включая широкополосную и узкополосную фототерапию). У 8 больных был диагностирован НМРК, однако не было статистически достоверной разницы между частотой канцерогенеза кожи среди больных псориазом и общей популяцией. Тем не менее, была отмечена корреляция между частотой НМРК, количеством процедур УФВ и возрастом больных (Osmancevic A. et al., 2013).

M. Weischer (2004) исследовал частоту опухолей кожи у 126 немецких больных псориазом, получавших УФВ-311 терапию с 1994 по 2000 годы. У одного пациента развилась меланома кожи в течение первого года лечения, других случаев опухолей кожи выявлено не было.

В шотландском исследовании у 1908 пациентов псориазом, получавших УФВ-311 терапию в течение 4 лет, не было установлено увеличения случаев ПКР, однако наблюдалось незначительное увеличение частоты БКР, который развился у 10 пациентов (Man I. et al., 2005).

По данным R.J. Black (2006) в Северной Ирландии среди 484 пациентов получавших УФВ-311 терапию при различных заболеваниях кожи, включая псориаз, повышения риска развития рака кожи не отмечалось.

В другом масштабном шотландском исследовании оценивалось влияние УФВ-311 терапии на риск развития злокачественных опухолей кожи у 3886 больных, из них 352 пациента получили 100 и более процедур. Не было отмечено связи между УФВ-311 терапией и риском развития опухолей кожи за период с медианой наблюдения 5,5 лет. Однако, был установлен незначительный рост частоты базально-клеточного рака кожи среди больных получавших как УФВ-311 терапию так и ПУВА-терапию (Hearn R.M. et al., 2008).

В исследовании J.L. Lim (2005) у больных, ранее получавших ПУВА-терапию, при проведении УФВ-терапии (более 300 процедур) отмечалось достоверное повышение риска плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи. В том же исследовании не было отмечено никакой разницы в риске

развития немеланомного рака кожи у пациентов, которые получили 100–299 процедур УФВ-терапии по сравнению с теми, кто получил 1–99 процедур.

Длительное воздействие методом УФВ-терапии (≥ 300 процедур) повышало риск развития опухолей половых органов у мужчин, получавших фототерапию без экранирования половых органов (Menter A., 2010).

В масштабном системном обзоре, посвященном оценке риска развития злокачественных новообразований кожи у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при лечении различными методами терапии, включая узкополосную и широкополосную ультрафиолетовую терапию, не выявлено повышения риска развития злокачественных новообразований при применении средневолнового диапазона широкого и узкого спектров (Patel R.V., 2009).

Следует отметить, что все исследования по изучению канцерогенного риска УФВ и УФВ-311 терапии имели ограниченную выборку и небольшую продолжительность наблюдения, тем не менее, по результатам полученных исследований этот вид терапии в большинстве работ признан относительно безопасным (Archier E. et al., 2012).

В настоящее время в мировой литературе отсутствуют рекомендации о максимально допустимом количестве процедур УФВ-311 терапии или ПУВА-терапии. Отдельные медицинские сообщества, как например, Французское общество Фотодерматологии рекомендуют установить максимальное количество процедур УФВ-311 и ПУВА-терапии не более 250 (Beani J.C. et al., 2010), однако не учитывается суммарная кумулятивная доза облучения, тип кожи и другие факторы.

Поскольку не окончательных данных в отношении риска УФВ-индуцированного рака кожи у больных псориазом, достаточно сложно определить верхний предел для максимального количества процедур УФВ и УФВ-311 терапии, которое не должно превышать в течение жизни пациента (Ibbotson S.H. et al., 2004).

Противоречивость данных литературы о канцерогенности методов фототерапии свидетельствует о наличии дополнительных механизмов, определяющих устойчивость клетки к злокачественному перерождению.

В литературе рассматривается еще целый ряд факторов риска, усиливающих канцерогенное влияние ультрафиолетового излучения или выступающих в качестве независимых факторов риска онкогенеза. К ним относят тип кожи, лечение иммунодепрессантами, семейный анамнез и интенсивную солнечную инсоляцию.

Кроме того, имеются данные как о противоопухолевом эффекте воспаления в коже, так и о туморогенном эффекте воспалительной реакции при иммунозависимых заболеваниях, включая псориаз (Dunn G.P. et al., 2004; Nakachi K. et al., 2004; Vui J.D. et al., 2007). Эффект ингибирования опухолевого роста может осуществляться за счет индукции интерферона- γ и TNF- α CD4⁺ Т-хелперов, вызывающих старение опухолевой клетки. Кроме того, CD4⁺ Т-хелперы 1 типа могут индуцировать анти-ангиогенные хемокины, препятствующие росту опухоли. Высокая натуральная цитотоксическая активность лимфоцитов в периферической крови коррелирует со снижением риска новообразований кожи (Müller-Hermelink N. et al., 2008). Известно, что злокачественные новообразования кожи крайне редко развиваются вблизи псориатических бляшек. Было высказано предположение о возможной защитной роли провоспалительных цитокинов от меланогенеза и роста невусов (Szponar-Bojda A. et al., 2012). Ряд исследований свидетельствует о возможности самой воспалительной реакции выступать в качестве проонкогенного фактора (Mantovani A. et al., 2008). Хроническое воспаление увеличивает риск развития опухоли, вызывая изменения ДНК или повышая чувствительность к действию мутагенных факторов (Grivennikov S. et al., 2010). Длительное воспаление может способствовать росту и распространению опухоли. Воспалительные медиаторы, включая цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6), факторы роста, хемокины и протеазы продуцируют ассоциированные с опухолью лимфоциты и макрофаги, которые усиливают рост опухолевых

клеток, способствуют их пролиферации и метастазированию. Опухоль-ассоциированные макрофаги освобождают воспалительные медиаторы, которые стимулируют ангиогенез опухоли и лимфангиогенез (Solinas G. et al., 2009; Zumsteg A. et al., 2009). При этом противовоспалительные цитокины могут непосредственно подавлять иммунные реакции (Zamarron B.F. et al., 2011; Pastuła A. et al., 2011).

Возраст пациентов положительно коррелирует с кумулятивным риском злокачественных опухолей кожи. Рак — это болезнь старения, и смертность от рака увеличивается с возрастом (Schmidlin K. et al., 2012; Nestor M.S. et al., 2012).

Установленное в ряде исследований повышение риска развития рака у больных с тяжелыми формами псориаза, что вызывает вопрос, вызван ли этот процесс длительным хроническим воспалением или терапией иммуносупрессивными препаратами, которые чаще всего используются в терапии тяжелых форм (Margolis D. et al., 2001; El-Gabalawy H. et al., 2010).

Воздействие активной солнечной инсоляции так же считается фактором риска развития опухолей кожи (Rass K. et al., 2008; Nishigori C., 2015). Пациенты с типом кожи 1 и 2 входят в «группу риска» развития рака кожи (Ibbotson S.H., 2004). Тем не менее, в исследовании, посвященном изучению риска УФВ-индуцированных опухолей кожи, тип кожи существенно не коррелировал с риском наличия рака кожи, что вероятно, было связано с адекватной коррекцией дозы для каждого фототипа (Menter A. et al., 2010). Курение является независимым фактором риска псориаза (Li W. et al., 2012) и рассматривается как дополнительный фактор риска для рака кожи (Leonardi-Bee J. et al., 2012).

Многочисленные исследования показали связь между псориазом и злокачественными заболеваниями других локализаций, включая лимфому и рак паренхиматозных органов (Naldi L., 2010; Gottlieb A.B. et al., 2008).

Масштабное исследование в США, в которое вошли более 32 000 женщин, выявило значительную связь между псориазом и раком толстой кишки (Prizment A.E. et al., 2011).

Систематический обзор с метаанализом по исследованию риска развития рака при псориазе, проведенный в 2013 году, подтвердил повышенный риск рака других органов и систем (пищеварительного тракта, печени, легких, поджелудочной железы, мочевыводящих путей) у пациентов с псориазом. По мнению авторов, у больных псориазом повышение риска немеланомных раков кожи, особенно плоскоклеточного рака, может быть связано не только с длительным применением ПУВА-терапии, но и циклоспорина и, возможно, метотрексата (Rouplard C. et al., 2013; Richard M. et al., 2013).

Таким образом, несмотря на многолетние исследования в области изучения риска онкогенеза при проведении многократных курсов фототерапии, не определены единые принципы, определяющие безопасность применения методов и риск развития злокачественных опухолей.

1.5. Молекулярно-биологические механизмы фотоканцерогенеза. Система эксцизионной репарации ДНК в защите ДНК клетки от УФ-индуцированного повреждения. Роль генетического полиморфизма системы эксцизионной репарации ДНК в детерминации риска развития злокачественных новообразований кожи

Механизмы фотоканцерогенеза разнообразны, в настоящем обзоре представлены основные сведения о молекулярных механизмах фотоповреждения ДНК и возможной роли эксцизионной репарации ДНК в развитии канцерогенеза кожи.

Фотоканцерогенез в большинстве случаев является результатом целой цепи факторов, которые включают формирование повреждений ДНК с последующим развитием мутаций, ведущих к гибели клетки.

Клеточные защитные механизмы, индуцированные УФ-излучением направлены на активизацию сигнальных путей с участием гена-супрессора опухоли p53. УФ-индуцированные мутации p53 является самой частой причиной развития немеланомных раков кожи.

В норме активация реакции на повреждение сигнальных путей приводит к апоптозу УФ-облученной клетки, что предотвращает ее выживаемость с повреждением ДНК и УФ-индуцированными мутациями (Runger T.M., et al., 2007).

Известно, что эффекты фотоповреждения определяются кумулятивной дозой облучения, однако до сих пор не ясно какие дозы хронического УФ-облучения более мутагенны. В 2007 году Y. Ibuki et al. показали, что воздействие УФА облучения на УФВ-индуцированное воспаление в коже снижало апоптоз в эпидермисе у мышей *in vivo* за счет снижения активности каспазы-3, количества «ожоговых клеток» и уменьшения апоптотической фрагментации ДНК. По данным Runger T.M. et al. (2007), в случае развития УФВ-индуцированной опухоли у мышей, скорость ее роста не увеличивалась при воздействии УФА спектра, что свидетельствует о возможно разных путях канцерогенеза при воздействии разных спектральных диапазонов УФ-излучения.

В 2006 году J. Ramos классифицировал уровень УФ-излучения как очень высокий при кумулятивной дозе 145 000 Дж/см², высокий при 29000–145000 Дж/см², низкий — при 29000 Дж/см². При этом соотношение частоты развития БКР и ПКР была 2.1:1 при очень высоком уровне УФ-излучения, тогда как частота БКР и ПРР у больных имевших низкий и высокий уровень была в 2 раза выше и составляла 4:1. Тем не менее, экспозиция высокими дозами повышала риск развития множественных опухолей. Исходя их изложенного, автор высказывает предположение о том, что фотоканцерогенез — это результат длительного хронического фотоповреждения кожи независимо от текущих доз облучения.

При УФВ излучении основными фотопродуктами ДНК являются циклобутан-пиримидиновые димеры (CPD) и 6–4 фотопродукты; 6–4 фотопродукты (6-4 PPs) образуются, когда УФВ излучение реагирует с карбонильной группой и двойной углеродной связью соседних пиримидиновых оснований (Ravanat, J.L. 2001). Предполагается, что 6–4 фотопродукты не играют большой роли в УФ-индуцированном канцерогенезе, так как удаляются системой эксцизионной репарации ДНК с высокой эффективностью (Courdavault S. et al., 2005).

Другой тип фотопродуктов — циклобутан пиримидиновые димеры (CPD) образуются, когда УФВ излучение индуцирует образование дополнительных ковалентных связей между пиримидиновыми основаниями, вступая во взаимодействие с двойными углеродными связями. Основной тип CPD (TT) формируется примерно в десять раз чаще, чем у соответствующего типа (TT) 6-4 PP. При этом циклобутан-пиримидиновые димеры (CPD) более устойчивы к апоптозу и являются более мутагенным, будучи ответственным за 80% УФВ мутаций (Kim, J.K. et al., 1995; You Y.H. et al., 2001). Эти данные позволяют предположить, что CPD и 6–4 PP могут вызывать разные биологические эффекты в УФ-поврежденной клетке.

Известно, что основной системой, удаляющей повреждения ДНК, возникшие в результате УФ-излучения, является система эксцизионной репарации ДНК (NER). Существует 2 подтипа восстановления повреждения ДНК системой NER — это глобальная репарация генома (GGR) и транскрипционная репарация (TCR). TCR репарация служит для быстрого восстановления повреждений ДНК в активно транскрибируемых генах и предотвращения апоптоза клетки (Fousteri M. et al., 2008).

Основная цель GGR — это удаление поражений, которые могут вызывать мутации во время репликации ДНК, и предупреждать развитие канцерогенеза (Sugasawa K. et al., 2006). GGR функционирует по всему геному, подвергая репарации поврежденные участки транскрибируемых и нетранскрибируемых регионов ДНК. Предполагается, что предпочтительным

путем удаления 6–4 PP является именно система глобальной репарации генома (Van Hoffen, A. et al., 1995).

Известно, что ген p53 играет важнейшую роль в защите от канцерогенеза. Он является фактором транскрипции, который участвует в контроле клеточного цикла и апоптоза клетки. Система NER непрерывно связана с функционированием гена супрессора опухоли p53, в частности за счет активации подсистемы глобальной репарации генома (GGR). Предполагается, что меланоциты изначально могут иметь более низкую способность к эксцизионной репарации по сравнению с другими типами клеток, что может способствовать развитию УФ-индуцированных мутаций меланоцитов (Wang H.T., 2010).

Установлено, что при меланоме может снижаться экспрессия генов глобальной репарации генома (GGR), тогда как экспрессия транскрипционной репарации (TCR) сохраняется на прежнем уровне. Это приводит к развитию мутаций при репликации ДНК и их сохранению благодаря активной репликации генов TCR. Эти данные подтверждают возможную роль подсистемы GGR в развитии меланомы кожи. (Bowden N.A. et al., 2010).

Молекулярные механизмы фотоканцерогенеза при ПУВА-терапии плохо изучены. Доказана роль мутаций гена p53, а так же формирование циклобутан-пиримидиновых димеров (CPD). УФА излучение не поглощается ДНК, поэтому образование CPD происходит через другие механизмы (Bowden N.A. et al., 2010).

Таким образом, сформулирован гипотетический механизм фотоповреждения клетки. Фотоповреждение приводит к формированию фотопродуктов и формированию реактивных формы кислорода (АФК), повреждающих геномную ДНК. Развиваются мутации в кодирующих и регуляторных последовательностях ДНК критических генов, которые могут привести к развитию злокачественных новообразований кожи.

Одним из важнейших механизмов защиты от злокачественных новообразований кожи является система репарации повреждений ДНК

ультрафиолетовым излучением. УФ-индуцированные повреждения ДНК эффективно устраняются системой нуклеотидной эксцизионной репарации (NER) в которую вовлечены более 20 генов. Предполагается, что уменьшенная способность к репарации ДНК является предрасполагающим фактором рака кожи (Kabir Y. et al., 2015). Роль репарации ДНК в развитии канцерогенеза кожи впервые была продемонстрирована у больных пигментной ксеродермой у которых имеется дефект системы репарации ДНК и при УФ-индуцированном повреждении ДНК и более чем в 1000 раз повышается риск развития УФ-индуцированного рака кожи по сравнению с общей популяцией (Kobayashi T. et al., 1997; Shah P. et al., 2015).

В связи с высоким уровнем и ранним развитием меланом у больных пигментной ксеродермой можно предположить, что гены эксцизионной репарации ДНК играют определенную роль в развитии спорадической меланомы кожи. Возможно, что у пациентов с УФ-чувствительной кожей снижена способность к репарации ДНК.

Эксцизионная репарация нуклеотидов может осуществляться двумя путями. Механизм, функционирующий у всех видов живых организмов, заключается в использовании ферментной системы, которая вносит одноцепочечные разрывы по обе стороны от поврежденного нуклеотида на некотором расстоянии от него с последующим удалением одноцепочечного фрагмента ДНК, содержащего измененный нуклеотид, и осуществляет синтез исходной последовательности по комплементарной цепи (Lehmann A.R. et al., 2001).

При реализации второго механизма происходит гидролиз фосфодиэфирной связи по 3'- или 5'- концу на некотором расстоянии от ошибочно спаренного (поврежденного) нуклеотида, который далее целиком удаляется под действием 5'->3'- (или 3'->5'-) экзонуклеазы, гидролизующей цепь ДНК нуклеотид за нуклеотидом в соответствующем направлении от первоначального одноцепочечного разрыва в репарируемой ДНК. Образующаяся брешь далее заполняется ДНК-полимеразой. Такой механизм

репарации реализуется у *E. coli* и человека для вырезания неповрежденных (немодифицированных) ошибочно спаренных нуклеотидов (Василенко Н.Л., 2003; Ланцов В.А. и др., 1998).

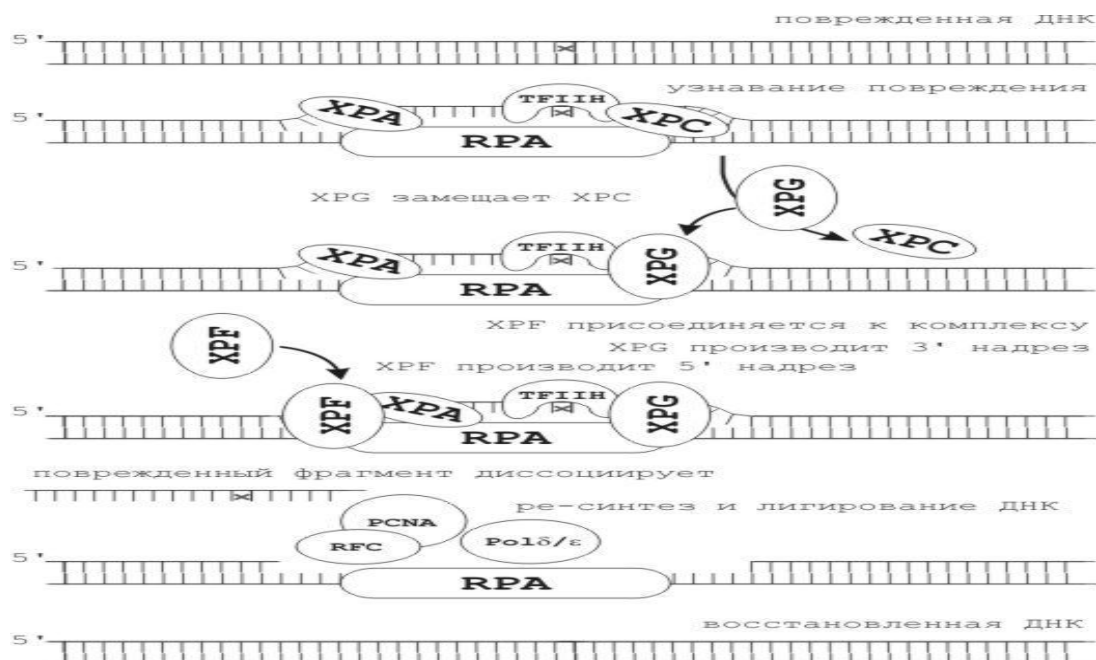


Рисунок 3 — Схема эксцизионной репарации нуклеотидов

Характеристика генов эксцизионной репарации ДНК

ГЕН XPC

Ген *XPC* локализован на 3 хромосоме, имеет протяженность 40 526 п.н. и содержит 16 экзонов. Транслируемый белок состоит из 940 аминокислот, принимает участие в формировании белкового комплекса репарации, играет важную роль в узнавании повреждений ДНК и в изменении структуры хроматина, в результате чего открывается доступ ферментам, удаляющим повреждение (Uehara Y. et al., 2009; Matsumoto S. et al., 2015). Установлено изменение репарации ДНК при наличии ряда полиморфизмов гена *XPC* (Qiao Y. et al., 2002).

ГЕН XPD (*ERCC2*)

Ген *XPD* локализован на 19 хромосоме человека, имеет протяженность 19197 п.н., содержит 23 экзона и кодирует АТФ-зависимую 5'-3' ДНК-геликазу.

Транслируемый белок ERCC-2 состоит из 760 аминокислот и является одной из шести субъединиц транскрипционного фактора TFIIH. Данный белок принимает участие в эксцизионной репарации нуклеотидов, расплетая молекулу ДНК в районе места повреждения; участвует в транскрипции РНК, осуществляемой РНК-полимеразой II, прикрепляя CDK-активирующий киназный комплекс (CDK7, циклина H и MAT1) к TFIIH-комплексу, в регуляции активности рецепторов витамина D (Botta E. et al., 1998; Broughton V.C. et al., 2001; Rogers F.A. et al., 2013). Белок ERCC-2 локализован в ядре. В кодоне 312 (10 экзон) гена *XPD* обнаружена мутация, приводящая к замене в белке аспарагиновой кислоты на аспарагин. Эта мутация совместно с мутацией в 751 кодоне является причиной снижения уровня репарации ДНК (Broughton V.C. et al., 1994; Broughton V.C. et al., 1995; Tirode F. et al., 1999; Xing D.Y. et al., 2003; Drane P. et al., 2004; Liu J. et al., 2015).

Интересным для дальнейшего изучения представляется исследование 9 экзона гена *XPD*. Данная область захватывает функциональный домен DEAH-box, который, в свою очередь, входит в АТФ-связывающий геликазный домен. Функция указанных доменов заключается в расплетании двуцепочечной молекулы ДНК для последующей работы репарационного аппарата. Также предполагается, что домен DEAH-box принимает участие в метаболизме РНК (Kuper J. et al., 2014).

ГЕН *XPF* (*ERCC4*)

Ген *XPF* локализован на 16 хромосоме человека, имеет протяженность 39 192 п.н. и содержит 11 экзонов. Белок XPF, транслируемый данным геном, состоит из 916 аминокислот, образует комплекс с белком ERCC1 и участвует в 5'-надрезании молекулы ДНК при эксцизионной репарации нуклеотидов. Этот комплекс является структуро-специфичной эндонуклеазой репарации ДНК, взаимодействующей с белком EME1. Белок XPF также вовлечен в процесс гомологичной рекомбинации, которая играет важную роль при удалении межнитевых поперечных сшивок, возникающих в молекуле ДНК. Данный

белок находится в ядре клетки (Sijbers A.M. et al., 1996; Matsumura Y. et al., 1998; McDaniel LD. et al., 2008; Manandhar M. et al., 2015).

Перспективным для изучения гена *XPF (ERCC4)* является 11 экзон. Данный участок кодирует район белка *XPF*, который входит в состав домена, отвечающего за взаимодействие с белками EME1 и ERCC1. В данной области также обнаружена нуклеотидная замена, значительно снижающая репарационную активность гена (Sijbers A.M. et al., 1998; Shi TY. et al., 2012).

Ген *XRCC1*

Белок, кодируемый геном *XRCC1* (X-ray cross-complementing group I, локус 19q13.2), является важным регулятором системы репарации ДНК и входит в семейство белков, участвующих в контроле прохождения клеточного цикла и стабильности генома. Данная система обеспечивает защиту клетки от негативного воздействия разнообразных экзогенных (ионизирующая радиация, рентгеновские лучи, окисляющие, алкилирующие и дезаминирующие вещества) и эндогенных генотоксических факторов (побочные продукты внутриклеточного метаболизма, продукты окисления липидов, алкилирующие реагенты) (Brem R., 2005; London R.E., 2015).

Белок системы репарации ДНК *XRCC1* способствует репарации ДНК при взаимодействии с ДНК-лигазой III и ДНК-полимеразой. Кроме того, *XRCC1* регулирует активность AP-эндонуклеазы, полинуклеотидкиназы и поли(ADP-рибоза)полимеразы (Caldecott K.W. et al., 2003; Levy N. et al., 2006). Транзиция *G28152A* в 10 экзоне гена *XRCC1* кодирует замещение аминокислотного остатка Arg в положении 399 полипептидной цепи на Gln в домене BRCT-I (break repair carboxyl terminal domain I), взаимодействующем с сенсорным белком PARP-1. Соответствующее изменение конфигурации данной области предположительно понижает сродство *XRCC1* к PARP-1, что, в свою очередь, может замедлить сборку репарационного комплекса (Povey J.E. et al., 2007; Jiang J., 2009).

Ген *ERCC1*

Продукт гена *ERCC1* принимает участие в работе эксцизионной репарации и отвечает за устранение повреждений ДНК, вызванных УФ-облучением (Tse D. et al., 2008; Liu G.Y. et al., 2008). Белок, кодируемый геном *ERCC1*, образует гетеродимер с эндонуклеазой XPF (кодируется геном *ERCC4*). Такая гетеродимерная эндонуклеаза катализирует надрезания с 5'-конца в молекуле ДНК при исправлении поврежденных участков (Ahmad A. et al., 2010). Мутации в гене *ERCC1* могут приводить к церебро-окуло-фацио-скелетному синдрому, а полиморфизмы, изменяющие экспрессию гена, могут играть роль при канцерогенезе (Yin Z. et al., 2009; Ricceri F. et al., 2010).

Роль генетического полиморфизма системы эксцизионной репарации ДНК в детерминации риска развития злокачественных новообразований кожи.

В последнее десятилетие были получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК могут модулировать предрасположенность к злокачественным новообразованиям, включая меланому кожи

Полиморфные участки в геноме человека, представляющие собой точечные замены нуклеотидов могут влиять на особенности функционирования белков, нередко приводя к снижению или потере их функции и определять особенности ответа организма на воздействие экзогенных факторов. Снижение активности системы репарации ДНК может способствовать развитию рака кожи (Takayama K. et al., 1995; Sturgis E.M. et al., 1999; Nelson H.H. et al., 2002; Yu H.P. et al., 2004; Li C. et al., 2006; Jiang J. et al., 2009; Mocellin S. et al., 2009).

Первое исследование по изучению взаимосвязи полиморфизмов генов репарации ДНК с риском меланомы было проведено Н. Winsey et al. в Великобритании (2000). Были изучены полиморфные варианты генов эксцизионной репарации ДНК: *XRCC1*, *ERCC1*, *XPD*, *XPF*, *XRCC3* у 125 больных меланомой и 211 здоровых лиц. Установлено двухкратное увеличение

риска меланомы у больных имеющих Т-аллель в экзоне 7 (позиция 18067 и кодон 241 (Thr241Met)) гена *XRCC3*.

В дальнейшем, исследователем Tomescu D. (2001) при обследовании 56 больных меланомой кожи и 66 здоровых лиц) были получены данные об ассоциации полиморфных локусов экзона 4 гена *ERCC1* (G/A), экзона 6 (A/C), 22 (C/T) и 23 экзона (A/C) гена *XPB* с повышенным риском развития меланомы кожи.

По данным С. Oliveira (2013), частота встречаемости генотипа *CC* гена *XPC* (A2920C) среди 146 больных меланомой кожи значительно превышала частоту встречаемости в контрольной группе (15,1 vs 6,9%, $p=0,02$) в бразильской популяции.

В исследовании S.M. Torres (2013) был проведен анализ полиморфизмов генов *XPC* и *ERCC4/XPF* у 1746 человек (893 больных меланомой кожи и 766 здоровых лиц). Все исследуемые были сопоставимы по возрасту и в разное время посещали солярий. Установлена ассоциация с повышенным риском развития меланомы кожи полиморфизмов гена *XPC* (rs2733537, rs3731143), играющего важную роль в узнавании повреждений ДНК и доступу ферментов, удаляющим повреждение. Риск меланомы оказался повышенным при наличии полиморфизма гена *ERCC4/XPF* (rs9302507). Данный ген участвует в регуляции эндонуклеазы, фермента, участвующего в удалении межнитевых поперечных сшивок, возникающих в молекуле ДНК, и впервые был ассоциирован с риском меланомы.

В исследовании «случай-контроль», проведенного в Шотландии, были обнаружены две синонимические замены в гене *ERCC1* exon 4 (rs11615) и в гене *XPF* exon11 (rs179980), ассоциированные с повышенным риском меланомы кожи (Povey J.E. et al., 2007).

Получены данные об ассоциации полиморфизмов гена *ERCC1* (rs11615, rs3212950, rs3212948) с риском меланомы (Gao R. et al., 2013). Роль полиморфизмов гена *XRCC1* (G28152A, rs25489) в развитии меланомы кожи

была также установлена в ряде исследований [Goode E.L. et al., 2002; Santonocito C. et al., 2012).

Наибольшее количество работ в данном направлении посвящено изучению ассоциации полиморфизмов *Asp312Asn* (10 экзон) и *Lys751Gln* (23 экзон) гена *XPB* с риском развития злокачественных новообразований разных локализаций (Peng Q. et al., 2014; Lee MS. et al., 2015; Lee M.S. et al., 2015; Gómez-Díaz B. et al., 2015; Zhu H. et al., 2015).

Белок, кодируемый геном *XPB*, принимает участие в эксцизионной репарации нуклеотидов, расплетая молекулу ДНК в районе места повреждения, участвует в транскрипции РНК, осуществляемой РНК-полимеразой II, играет важную роль в окислительных процессах. Известно, что ген *XPB* и белок p53 взаимодействуют между собой в модуляции апоптоза и эксцизионной репарации ДНК. При сохранении продуктов фотоповреждения ДНК, не удаленных системой репарации аккумулируется белок p53 и индуцируется апоптоз клеток (Wang X.W. et al., 1996). Нуклеотидные замены гена *XPB* возможно значимо влияют на транскрипцию белка и могут явиться причиной снижения уровня репарации ДНК и возникновения мутаций (Tirode F., 1999; Drane P., 2004).

Значительное число работ посвящено изучению ассоциации полиморфных локусов *Lys751Gln* и *Asp312Asn* гена *XPB* со злокачественными новообразованиями кожи. По данным А. Vaccarelli (2004), среди 176 больных меланомой кожи и 177 лиц группы контроля не было выявлено взаимосвязи между полиморфизмами *Asp312Asn* и *Lys751Gln* гена *XPB* и риском развития меланомы кожи.

В метаанализе, включавшим 17 исследований «случай-контроль» полиморфизма *Lys751Gln* гена *XPB* (у 6113 больных злокачественными новообразованиями кожи и 11074 здоровых лиц) и 10 исследований полиморфизма *Asp312Asn* гена *XPB* (у 3840 больных злокачественными опухолями кожи и 7637 здоровых лиц) изучалась частота индивидуальных полиморфизмов у больных с немеланомными раками кожи (ПКР, БКР),

злокачественной меланомой кожи и здоровых лиц. Была выявлена значимая ассоциация с повышением риска злокачественной меланомы кожи у носителей полиморфизма *Lys751Gln* гена *XPB*. Повышения риска меланомы кожи у носителей полиморфизма *Asp312Asn* гена *XPB* не отмечалось. Частота развития НМРК у носителей данных полиморфизмов не отличалась от контрольной группы. Следует отметить, что все исследования проводились в Европе и США у лиц европеоидной расы (Zhu H.L. et al., 2015).

Исследование с метаанализом 8 статей «случай-контроль», включавших 3492 больных меланомой кожи и 5381 лиц контрольной группы подтвердило значимую связь между полиморфизмом *Lys751Gln* гена *ERCC2 (XPB)* и повышенным риском меланомы. Однако существенным недостатком работы была неоднородность популяционных групп всех восьми исследований (Dong Y. et al., 2013).

Противоположные данные были получены в результате масштабного исследования по изучению генетических вариантов гена *XPB* и риска развития УФ-ассоциированного рака кожи у 32826 человек в США. У женщин, носителей полиморфизмов *Lys751Gln* и *Asp312Asn* гена *XPB*, получавших высокую кумулятивную дозу солнечного облучения и имевших в анамнезе 4–5 солнечных ожогов кожи в течение жизни, было отмечено значительное снижение риска развития меланомы и плоско-клеточного рака кожи (Han J. et al., 2005). Аналогичные полиморфизмы *Lys751Gln* и *Asp312Asn* гена *XPB* были выявлены у лиц, подвергавшихся вредному воздействию мышьяка, у которых риск развития рака кожи был значительно ниже, чем в популяции (Applebaum K.M. et al., 2007).

Dybdahl et al. (1999) изучал способность репарации ДНК у 20 больных псориазом с раком кожи и 20 больных псориазом без рака кожи. Пациенты имеющие значительное снижение способности к репарации ДНК (DRC-DNA repair capacity) имели шестикратное повышение риска рака кожи по сравнению с больными псориазом с высоким уровнем DRC. Было установлено, что чем ниже был уровень DRC, тем ранее развивался рак кожи.

В экспериментальном исследовании, проведенном Y. Qiao (2002), у 102 здоровых добровольцев оценивалась функциональная активность системы репарации ДНК и было проведено генотипирование генов *XPC* и *XPB* в четырех позициях (интрон 9 гена *XPC* в позиции 156 и позиции 312 и 715 гена *XPB*). Авторы предполагают, что функциональная активность системы эксцизионной репарации ДНК модулируется генетическими полиморфизмами генов *XPB* и *XPC*.

Эти данные подтверждаются исследованиями K. Paszkowska-Szczur et al. (2013), в которых при оценке связи между 94 полиморфизмами семи генов *XP* (*XPA-XPB*) и риском меланомы в польской популяции (714 пациентов с меланомой и 1841 здоровых взрослых) была установлена роль полиморфизмов гена *XPC* в детерминации риска меланомы кожи.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о вкладе генетического полиморфизма системы эксцизионной репарации ДНК в риск развития злокачественных опухолей кожи под влиянием ультрафиолетового излучения.

Неоднозначность результатов по изучению риска развития новообразований кожи при многокурсовом применении методов фототерапии в разных популяционных группах и в зависимости от длительности воздействия методами фототерапии свидетельствует в пользу наличия индивидуальных молекулярно-генетических маркеров и фенотипических предикторов, определяющих риск злокачественной трансформации.

Предполагается, что фенотипические и генотипические корреляции системы репарации ДНК (DRC) модулируется генетическими полиморфизмами *NER* генов. Кроме того, каждый вариант *NER* аллели или генотипа может частично влиять на *NER* фенотип и, таким образом, на генетическую восприимчивость к раку.

В настоящее время не определены критерии длительности и безопасности применения методов фототерапии у больных псориазом, что определяет актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика материала исследования

Клинический раздел работы выполнен на базе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с 2009 г. по 2015 г.

Общая характеристика больных псориазом

Под наблюдением находились 147 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получавших лечение с применением методов фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии). Сорок один пациент впервые получал методы фототерапии, 106 больных — многократно. Из них было 102 (69,4%) мужчин и 45 (30,6%) женщин. Вульгарная форма псориаза диагностирована у 137 (93,2%) больных, экссудативная — 10 (6,8%). Возраст больных варьировал от 19 до 72 лет. Прогрессирующая стадия была у 140 (95,2%) больных, у 7 (4,8%) больных — стационарная.

Ранее начало заболевания (до 40 лет) диагностировано у 102 (69,4%) больных. Наследственность по псориазу была отягощена у 26 (17,7%) больных.

Оценка фототипа кожи проводилась по классификации Т.Фицпатрика (128). Первый фототип кожи имели 6 (4,1%) пациентов, 2 фототип — 65 (44,2%) больных, 3 фототип — 63 (42,9%), 4 фототип — 13 (8,8%).

Из сопутствующих заболеваний преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта у 56 больных (38%), сердечно-сосудистой системы — у 32 больных (21,7%), мочеполовой системы — у 22 больных (14,9%), эндокринной системы — у 17 (11,6%). Среднетяжелое течение (PASI 10–19,9) имели 88 (59,9%) больных, тяжелое течение (PASI 20–57) — 59 (40,1%).

Впервые лечение методами фототерапии проводилось 41 больному (19 больных получали ПУВА-терапию 22 пациента — узкополосную 311 нм фототерапию).

Многокурсовое лечение методами фототерапии получала 106 больных. Под многокурсовой фототерапией подразумевали проведение 3 и более курсов фототерапии. Количество курсов ПУВА-терапии варьировало от 3 до 22,

количество курсов узкополосной (311 нм) фототерапии — от 3 до 15. Пятидесяти одному больному многократно применялись курсы ПУВА-терапии (среднее количество $8,1 \pm 4,5$), 20 пациентам — курсы узкополосной (311 нм) фототерапии (среднее количество $7,0 \pm 3,0$). Тридцати пяти больным применяли разные методы фототерапии: ПУВА-терапия (среднее количество курсов $4,8 \pm 1,7$), УФВ-311 терапия (среднее количество курсов $3,2 \pm 1,1$). Количество процедур ПУВА-терапии варьировало от 60 до 600, УФВ-311 — от 64 до 300.

Суммарные курсовые дозы облучения при ПУВА-терапии составили от 178 Дж/см^2 до 1950 Дж/см^2 , при УФВ-311 от $6,6 \text{ Дж/см}^2$ до 156 Дж/см^2 .

У 95 больных, ранее получавших многокурсовое лечение, была оценена эффективность текущего курса фототерапии, назначенного по поводу очередного обострения заболевания. В соответствии с поставленными задачами у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза проводилась сравнительная оценка эффективности ПУВА-терапии при однокурсовом ($n=19$) и многокурсовом ($n=51$) применении и УФВ-311 терапии при однокурсовом ($n=22$) и многокурсовом ($n=44$) применении.

У больных среднетяжелыми формами псориаза, ранее получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии ($n=20$) оценивалась эффективность текущего курса узкополосной (311 нм) терапии.

С целью изучения возможной адаптации к методам фототерапии была изучена эффективность последних 4 курсов лечения: 1) методом узкополосной (311 нм) фототерапии при многократном применении у больных среднетяжелыми формами псориаза ($n=20$), 2) методом ПУВА-терапии у больных среднетяжелыми ($n=26$) и тяжелыми формами заболевания ($n=25$).

У всех больных проводилось изучение частоты развития ближайших побочных эффектов (эритема, зуд, сухость кожи, диспепсические явления, головные боли). При наличии эритемы оценивали ее интенсивность по бальной шкале: 0 баллов — отсутствие эритемы, 1 балл — незначительная эритема, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — интенсивная эритема и/или образование пузырей и сроки ее разрешения.

Отдаленные побочные эффекты (лентиго, актинический эластоз, ретикулярный себорейный кератоз, необратимая диффузная гиперпигментация, крапчатая пигментация, каплевидный гипомеланоз, венозные озера, телеангиэктазии, немеланомный рак кожи, меланома кожи) были оценены у 106 больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию.

В зависимости от длительности применения методов фототерапии, больные были разделены на 3 группы: 1 группа (n= 33) — больные, получившие 60–100 процедур фототерапии, 2 группа (n=58) — получившие 101–200 процедур, 3 группа (n=15) — получившие более 200 процедур.

Была проведена сравнительная оценка клинических симптомов хронического фотоповреждения кожи у больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию и многокурсовую узкополосную (311 нм) фототерапию.

У 80 больных псориазом и 20 здоровых добровольцев была изучена частота распределения полиморфных вариантов следующих генов эксцизионной репарации ДНК: 16 экзон гена *XPC* (32724, 32864, 32828, 33343,33350), 9 экзон гена *XPD* (6491), 23 экзон гена *XPD* (35931), 11 экзон гена *XPF* (28095,27945), 4 экзон гена *ERCC1* (19007), 10 экзон гена *XRCC1*(28152).

Для изучения частоты распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК в качестве материала для молекулярно-генетических исследований использовали биообразцы крови. С целью изучения возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК под влиянием однокурсового или многокурсового применения методов фототерапии было проанализировано 80 биообразцов крови до лечения и 80 биоптатов кожи после курса лечения.

Поиск ассоциации полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD*, *XPC*, *XPF*, *ERCC1*, *XRCC1*) с злокачественной меланомой кожи проведен у 80 больных псориазом и 24 больных злокачественной меланомой кожи. Больные меланомой кожи находились на лечении в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. ГЕРЦЕНА» Минздрава России. Диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования.

Отбор пациентов проводился в соответствии с критериями включения/исключения.

Критерии включения в группу больных псориазом, впервые получавших фототерапию:

- наличие у пациента среднетяжелых и тяжелых форм псориаза (PASI>10);
- возраст пациента не менее 18 лет, европеоидной расы, русской национальности (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству) и любой половой принадлежности;
- отсутствие в анамнезе ранее проводимых курсов фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ, УФВ-311);
- отсутствие беременности и грудного вскармливания, использование адекватных методов контрацепции на период проведения терапии;
- отсутствие сифилиса, гепатитов В, С, ВИЧ на основании выполненных скрининговых лабораторных тестов;
- отсутствие клинически значимых отклонений от нормальных лабораторных показателей (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови);
- заключение терапевта, окулиста, эндокринолога, гинеколога (у женщин) об отсутствии противопоказаний к ультрафиолетовой терапии.

Критерии включения в группу больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию:

- наличие у пациента среднетяжелых и тяжелых форм псориаза (PASI>10);
- возраст пациента не менее 18 лет европеоидной расы, русской национальности (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству) и любой половой принадлежности;

- проведение ранее 3 и более курсов фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапия);
- отсутствие беременности и грудного вскармливания, использование адекватных методов контрацепции на период проведения терапии;
- отсутствие сифилиса, гепатитов В, С, ВИЧ на основании выполненных скрининговых лабораторных тестов;

Критерии включения здоровых добровольцев:

- отсутствие псориаза, других аутоиммунных, онкологических заболеваний;
- возраст не менее 18 лет европеоидной расы, русской национальности (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству) и любой половой принадлежности;
- отсутствие беременности и грудного вскармливания, использование адекватных методов контрацепции на период проведения терапии;
- отсутствие сифилиса, гепатитов В, С, ВИЧ на основании выполненных скрининговых лабораторных тестов;
- отсутствие клинически значимых отклонений от нормальных лабораторных показателей (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

Критерии включения больных со злокачественной меланомой кожи:

- возраст пациента не менее 18 лет, европеоидной расы, русской национальности (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству), любой половой принадлежности;
- наличие установленного врачом-онкологом окончательного диагноза: «Злокачественная меланома кожи» вне зависимости от стадии заболевания;
- отсутствие у больного наследственной формы меланомы кожи.

Критерии исключения больных для псориазом, получавших методы фототерапии:

- возраст менее 18 лет;
- непереносимость ультрафиолетового излучения и фотосенсибилизаторов;
- наличие заболеваний, ассоциированных с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (пигментная ксеродерма, красная волчанка, дерматомиозит, трихотилодистрофия, синдром наследственного диспластического невуса, альбинизм, синдром Горлина, синдром Кокейна).
- наличие порфирии;
- наличие злокачественных и доброкачественных опухолей, злокачественная меланома в анамнезе;
- предшествующая терапия мышьяком, ионизирующим излучением;
- беременность или грудное вскармливание, планирование беременности;
- наличие тяжелого инфекционного процесса, например, сепсиса, абсцесса
- туберкулеза;
- наличие соматических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации;
- заболевания крови;
- заболевания центральной нервной системы;
- клинически значимые отклонения от нормальных показателей лабораторных исследований.

Общая характеристика здоровых добровольцев

В исследование было включено 20 здоровых добровольцев: 14 мужчин и 6 женщин в возрасте от 26 до 60 лет (средний возраст $45,3 \pm 12,3$).

Все обследуемые были русскими (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству). Наследственность по псориазу была не отягощена. Все здоровые добровольцы выразили готовность участвовать в данном исследовании, подписав письменное информированное согласие и им однократно осуществлялся забор цельной венозной крови в количестве 5 мл.

Общая характеристика больных злокачественной меланомой кожи

В исследование были включены 24 больных со злокачественной меланомой кожи, имевших различные стадии заболевания (у 5 больных — T2aN0M0, у 6 больных — T3bN0M0, у 5 больных — T3bN1M0, у 3 больных — T3aN2M0, у 5 больных — T3bN3M0). Все пациенты находились на лечении в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования. Все больные были русской национальности (самоидентификация по фамилии, имени, отчеству). Семейных случаев меланомы кожи у наблюдаемых пациентов выявлено не было. По формам заболевания отмечалось следующее распределение: поверхностно-распространяющаяся форма — у 14, узловая — у 3, лентигомеланома — у 7. Локализация первичной злокачественной опухоли была следующая: кожа лица — у 20,8% (n=5), кожа шеи — у 25% (n=6), кожа предплечий — у 29,2% (n=7), кожа туловища — у 8,3% (n=2), кожа голени — у 16,7% (n=4). Все опухоли были пигментообразующими.

Среди обследуемых больных со злокачественной меланомой кожи было 15 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 12,3$. Преобладающими возрастными группами дебюта заболевания были группы 50–59 лет — у 6 пациентов и 60–69 лет — у 9 пациентов.

По фототипам кожи больные распределились следующим образом: 1 фототип кожи был у 2 больных (8,3%), 2 фототип кожи у 12 (54,1%), 3 фототип — у 9 (37,5%), 4 фототип кожи не встречался. Интенсивность солнечной инсоляции была высокой у 16,6% (n=4) больных, средней — у 58,3% (n=14) и

низкой — у 25% (n=6). Солнечные ожоги в течение жизни имели 50% (n=12) больных.

Всем больным злокачественной меланомой кожи однократно осуществлялся забор цельной венозной крови в количестве 5 мл независимо от стадии заболевания и проводимой терапии. Все больные злокачественной меланомой кожи выразили готовность участвовать в исследовании, подписав письменное информированное согласие.

2.2. Методы клинического обследования и лечения пациентов

У больных псориазом, получавших фототерапию в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, применялись методы клинико-лабораторного обследования: физикальный осмотр кожных покровов и видимых слизистых, оценка тяжести и распространенности псориаза по величине индекса PASI, проведение клинико-лабораторного обследования пациента, в том числе: клинического исследования крови и мочи, проведение биохимического исследования крови, идентификация маркеров вирусных гепатитов В, С, обследование пациента на наличие ВИЧ-инфекции и сифилиса, получение заключения терапевта, эндокринолога и окулиста об отсутствии у пациента противопоказаний к проведению ультрафиолетовой терапии, получение заключения гинеколога (для женщин) об отсутствии противопоказаний к проведению ультрафиолетовой терапии и теста на беременность, взятие крови для исследования нуклеотидных замен генов эксцизионной репарации ДНК, взятие биоптата с непораженной кожи или с участка кожи с признаками хронического фотоповреждения для исследования нуклеотидных замен генов эксцизионной репарации ДНК. Все данные о пациентах и добровольцах заносились в индивидуальные карты.

Оценка тяжести поражения кожного покрова при псориазе проводилась на основании Индекса распространенности и тяжести поражения кожи при псориазе (PASI) до и после курса лечения.

Индекс PASI рассчитывался по следующей формуле:

$$0,1 \times (\mathcal{E}_Г + \mathcal{I}_Г + \mathcal{Ш}_Г) \times A_Г + 0,3 \times (\mathcal{E}_Т + \mathcal{I}_Т + \mathcal{Ш}_Т) \times A_Т + 0,2 \times (\mathcal{E}_В + \mathcal{I}_В + \mathcal{Ш}_В) \times A_В + 0,4 \times (\mathcal{E}_Н + \mathcal{I}_Н + \mathcal{Ш}_Н) \times A_Н,$$

где Э — эритема, И — инфильтрация, Ш — шелушение, выраженные в числовых значениях от 0 до 4 (0 — отсутствие проявлений, 1 — незначительные проявления, 2 — умеренные проявления, 3 — выраженные проявления, 4 — очень выраженные проявления); А — числовой показатель площади поражения определенной области кожного покрова (голова, туловище, верхние и нижние конечности) в числовых значениях от 0 до 6 (0 — отсутствие поражений, 1 — от 1 до 9%; 2 — от 10 до 29%; 3 — от 30 до 49%; 4 — от 50 до 69%; 5 — от 70 до 89%; 6 — от 90 до 100%); г — голова, т — туловище, в — верхние конечности, н — нижние конечности).

Оценка эффективности проводимой терапии оценивалась на основании динамики Индекса распространенности и тяжести поражения кожи при псориазе (PASI) до и после курса лечения.

Эффективность терапии была оценена по динамике индекса распространенности и тяжести поражения кожи (PASI). Эффективность проводимой терапии вычислялась по следующей формуле.

$$\frac{(\text{PASI ДО ЛЕЧЕНИЯ} - \text{PASI ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ})}{\text{PASI ДО ЛЕЧЕНИЯ}} \times 100\%$$

- Снижение индекса PASI менее чем на 75% — незначительный эффект от проводимого лечения или его отсутствие
- Снижение индекса PASI % от 75 до 100% — выраженный клинический эффект

У всех больных псориазом фототерапия проводилась в комплексе с медикаментозной симптоматической терапией (по показаниям применяли раствор Меглюмина натрия, раствор кальция глюконата 10%, раствор натрия тиосульфата 30%, антигистаминные препараты (супрастин, фенкарол). Одновременно проводилась наружная терапия: 2–5% салициловая мазь, 2–20% нафталановая мазь, 2–10% мазь с мочевиной.

Клинико-anamнестические данные фиксировались путем заполнения стандартизованных карт.

Характеристика различных спектральных диапазонов ультрафиолетового излучения.

Для лечения больных псориазом были использованы методы узкополосной средневолновой (311 нм) фототерапии и ПУВА-терапии. Показанием к применению узкополосной (311 нм) фототерапии были среднетяжелые формы псориаза (PASI 10–19,9) при малой и умеренной инфильтрации псориатических бляшек. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовались ультрафиолетовые кабины Waldmann UV 7001K, укомплектованные лампами для узкополосной средневолновой фототерапии (F85/100W UV01 (TL01) производства фирмы «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия). Учитывая распространенность высыпаний, проводилось облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ. Начальную дозу облучения назначали в зависимости от фототипа кожи, степени загара и индивидуальной чувствительности больного к применению средневолнового ультрафиолетового излучения. Для определения индивидуальной фоточувствительности у пациента с помощью биодозиметра Горбачева определяли индивидуальную биодозу (минимальную эритемную дозу, МЭД). Начальная доза облучения составляла 50–70% МЭД. У больных псориазом начальная доза облучения составила 0,1–0,2 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю, разовую дозу повышали каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на 0,1 Дж/см². Количество процедур на курс составило 15–25.

Метод ПУВА-терапии использовался при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза (PASI 10–57) с умеренной и выраженной степенью инфильтрации бляшек. В качестве фотосенсибилизатора перорально применяли препарат *Аммифурин*TM (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). В

качестве источников ультрафиолетового излучения использовались ультрафиолетовые кабины Waldmann UV 7001K, укомплектованные лампами для ПУВА-терапии (F85/100W-PUVA) производства фирмы «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия). Учитывая распространенность высыпаний, проводилось облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ. Больные псориазом получали препарат Аммифурин перорально в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом. Начальную дозу УФА назначали в зависимости от индивидуальной чувствительности больного к сочетанному применению фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового света или в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика) и степени загара. Для определения индивидуальной чувствительности к ПУВА-терапии у пациента с помощью биодозиметра Горбачева-Денфальда на участках незагорелой кожи (на предплечье, нижней части живота, спине или ягодице) проводили фототестирование с определением минимальной фототоксической дозы (МФД). Начальная доза УФА составляла 50–70% от МФД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляла 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую или каждую вторую процедуру на 10–30% или на 0,25–1,0 Дж/см². Курс лечения составлял 15–25 процедур.

В течение периода лечения о методами фототерапии осуществлялось наблюдение за пациентом, регистрация и оценка нежелательных (побочных) явлений проведенной ультрафиолетовой терапии.

2.3. Молекулярно-генетические методы

Для исследования были отобраны фрагменты генов эксцизионной репарации ДНК: 16 экзон гена *XPC* (32724, 32864, 32828, 33343, 33350), 9 экзон гена *XPD* (6491), 23 экзон гена *XPD* (35931), 11 экзон гена *XPF* (28095, 27945), 4 экзон гена *ERCC1* (19007), 10 экзон гена *XRCC1* (28152).

Известно, что хромосомная ДНК содержится во всех ядерных клетках организма, при этом во всех клетках одного организма ДНК одинакова. В связи с этим для проведения исследования в качестве клинического материала использовались:

- цельная кровь пациентов, забор которой осуществлялся до начала лечения; кровь служила «внутренним контролем» исследования, т.к. в ней производилось изучение состояния генов, эксцизионной репарации ДНК до начала фототерапии;

- биоптат кожи пациентов с участков кожного покрова без псориатических высыпаний; исследование биоптатов кожи проводилось после проведения фототерапии с целью выявления соматических мутаций в генах эксцизионной репарации ДНК.

Для проведения молекулярно-генетических исследований были отобраны:

- образы крови, полученные от 80 больных псориазом до проведения фототерапии; биоптаты кожи, полученные от 80 больных псориазом после лечения;

- образцы крови, полученные от 20 здоровых добровольцев;
- образцы крови, полученные от 24 больных меланомой кожи.

Подготовленный для хранения материал помещали в кюльвенатор (низкотемпературный холодильник) и хранили до проведения исследования при температуре минус 70–80°C.

Этапы исследования нуклеотидных последовательностей выбранных генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD*, *XPC*, *XPF*, *ERCC1*, *XRCC1*) для поиска мутаций или нуклеотидных замен включали:

- 1) выделение ДНК из биообразцов;
- 2) амплификацию ДНК выбранных генов для последующего секвенирования нуклеотидной последовательности;
- 3) детекцию и визуализацию продуктов амплификации ДНК выбранных генов;

- 4) осаждение продуктов амплификации ДНК выбранных генов;
- 5) проведение сиквенсовой ПЦР;
- 6) осаждение продуктов сиквенсовой ПЦР;
- 7) проведение реакции секвенирования.

Для проведения амплификации фрагментов генов эксцизионной репарации ДНК были подобраны праймеры (табл. 3).

Таблица 3

Праймеры для проведения амплификации фрагментов генов эксцизионной репарации ДНК

Название гена	Последовательность праймеров	Температура отжига °С	Размер амплифицируемого продукта, п.н.
<i>XPD</i>	F: TCACCCTGCAGCACTTCGTT R: CTGTCTCTATCCATCTGCTC	64	673
<i>XPC</i>	F: TCTCCTTAGTACAGAGAGCTT R: CTGATТАСТАACCCTCGCCT	60	1014
<i>XPF</i>	F: GAGAGTTCTTCCCCAGTGAC R: CCTATGATGTCTGGCAAGGA	62	841
<i>XPD, ex23</i>	F: TCAAACATCCTGTCCCTACTGGCCAT R: CTGCGATТАAAGGCTGTGGACGTGAC	67	344
<i>ERCC1</i>	F: TCATCCCTATTGATGGCTTCTGCC R: GACCATGCCCAGAGGCTTCTCATAG	69	252
<i>XRCC1</i>	F: CCCAAGTACAGCCAGGTCCTAG R: AGTCTGACTCCCCTCCAGATTC	58	171

Выделение ДНК из биоптатов кожи

Для проведения молекулярно-генетических исследований биоптаты кожи гомогенизировали. Измельчение биоптатов кожи осуществлялось механическим способом при высокоскоростном движении специальных металлических шариков с использованием автоматической станции для разрушения и гомогенизации биологических образцов TISSUELYSER II.

Каждый биоптат помещался в пластиковую одноразовую пробирку типа эппендорф объемом 1,5 или 2 мл в зависимости от размера биоптата. В данную

пробирку добавляли 400 мкл буферной смеси на основе ТРИС-НСL, ЭДТА, NACL с добавлением додецилсульфата натрия и помещали один металлический шарик размером 0,3 мм (для 1,5 мл пробирок) или 0,5 мм (для 2 мл пробирок) с помощью пинцета или специальной пипетки-дозатора соответственно. Далее пробирка помещалась в прибор на 5–10 мин при частоте движения шариков 30 уд/с до полной гомогенизации биоптата. Наступление полной гомогенизации контролировалось визуально, образец при этом представлял собой однородную суспензию без крупных частиц.

Затем 400 мкл полученного гомогената переносили в чистую пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл. К полученному гомогенату добавляли 12 мкл протеиназы к (конечная концентрация 20 мг/мкл) и инкубировали в течение 20 часов при 37⁰С.

Дальнейшее выделение ДНК осуществляли с использованием коммерческого набора реагентов DIATOMTM DNA PREP 100. Выделение ДНК проводили в боксе биологической безопасности во избежание загрязнения помещения и последующей контаминации инкубационной смеси чужеродной ДНК при постановке ПЦР (в состав набора реагентов DIATOMTM DNA PREP 100 входит лизирующий реагент (LYSIS REAGENT) с гуанидинтиоционатом, в присутствии которого ДНК активно сорбируется на сорбенте nucleos (суспензия сорбента), затем отмывается от белков и солей спиртовым раствором.

В пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл к полученному лизату добавляли 400 мкл лизирующего реагента, содержимое пробирки перемешивали переворачиванием (5–10 раз). Далее пробирку со смесью термостатировали при 65⁰С в течение 1 часа. После термостатирования пробирку со смесью центрифугировали в течение 15 сек при 5000g (\approx 12000 об/мин) в том случае, если смесь содержала несольюбилизованный клеточный дебрис или другой нерастворимый остаток. Прозрачный супернатант целиком переносили в чистую пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, и к нему добавляли 20 мкл суспензии сорбента NUCLEOS. Перед использованием NUCLEOS интенсивно перемешивали на вортексе. Пробирку помещали на

ротатор, перемешивали в течение 30–40 мин (10–20 об/мин), затем центрифугировали в течение 15 сек при 5000g. К осадку добавляли 200 мкл лизирующего реагента, смесь тщательно перемешивали на вортексе до полного гомогенного состояния. Затем в пробирку добавляли 1 мл рабочего раствора солевого буфера (SALINE BURRER) для отмывки ДНК. Содержимое пробирки перемешивали переворачиванием 5–10 раз и центрифугировали в течение 15 сек при 5000g. Осадок подсушивали при температуре 65°C в течение 4–5 мин. ДНК элюировали из сорбента путем добавления 50–100 мкл экстрагена е (EXTRAGENE E) (100 мкл добавляется, если проводится выделение из цельной крови или другой пробы, содержащей большое количество ДНК). Экстраген отбирали из пробирки при постоянном перемешивании. Далее содержимое пробирки суспендировали на вортексе в течение 5–10 сек до получения гомогенной суспензии, затем термостатировали при 65°C в течение 5–10 мин, еще раз суспендировали на вортексе и центрифугировали в течение 1 мин при 10000g. Через 2–3 дня данный раствор центрифугировали, в течение 1 мин при 10000g и переносили супернатант с ДНК в чистую пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл. ДНК хранили при температуре 4°C. Длительное хранение пробирок с ДНК осуществляли при температуре минус 20°C.

Выделение ДНК из образцов цельной крови

В пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл вносили 100 мкл цельной крови, добавляли 400 мкл лизирующего реагента. Дальнейшее выделение осуществляли по протоколу, описанному в пункте 1 для биоптатов кожи.

Аmplификация ДНК выбранных генов для последующего секвенирования нуклеотидной последовательности

Во избежание контаминации, сбор реакционной смеси проводился в стерильном ламинаре. Амплификация выбранных генов осуществлялась с использованием коммерческого набора реагентов фирмы «Синтол» (Россия). Перед проведением реакции подготавливалось необходимое количество ПЦР-пробирок типа эппендорф объемом 0.2 мл. Пробирки маркировались

соответствующим образом: положительный (K+), отрицательный (K-) контроли и исследуемые пробы (указывается номер пробы).

Затем готовилась реакционная смесь, включавшая следующие объемы компонентов в расчете на одну пробирку (табл. 4).

Таблица 4

**Состав реакционной смеси для проведения амплификации ДНК
выбранных генов**

№	Наименование	Объем, мкл
1	10x Буфер для Taq-полимеразы десятикратный без детергентов	2,5
2	Праймер F, 10 pmol	1
3	Праймер R, 10 pmol	1
4	dNTP, 25 mM	2,5
5	Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл	0,5
6	dH ₂ O	14,5

После приготовления смесь компонентов перемешивалась и центрифугировалась на вортексе. Готовую ПЦР-смесь тщательно перемешивали на вортексе и вносили по 20 мкл в маркированные пробирки, затем добавляли по 5 мкл ДНК исследуемого образца. В пробирку отрицательного контроля добавляли 5 мкл dH₂O. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Пробирки закрывали и центрифугировали в течение 3–5 секунд при комнатной температуре на вортексе для позиционирования реакционной смеси на дне пробирки.

ПЦР проводилась в амплификаторе Dyad фирмы «Bio-Rad» (США). На первой стадии образцы подвергались тепловой денатурации при 95°C в течение 3 минут. Затем следовали 35 циклов, состоявшие из стадии денатурации ДНК, отжига праймеров и синтеза ДНК (72°C, время синтеза зависит от размера амплифицируемого фрагмента (из расчета 1 мин. на 1000 п.н. для Taq-полимеразы). Описание циклов амплификации для каждой пары праймеров представлено в таблице 5.

Циклы амплификации

Стадия	Пара праймеров F и R для гена <i>XPD</i>	Пара праймеров F и R для гена <i>XPC</i>	Пара праймеров F и R для гена <i>XPF</i>	Пара праймеров F и R для гена <i>XPD, ex23</i>	Пара праймеров F и R для <i>ERCC1</i>	Пара праймеров F и R для <i>XRCC1</i>
Денатурация	95°C, 20 сек	95°C, 20 сек	95°C, 20 сек	94°C, 60 сек	94°C, 60 сек	94°C, 30 сек
Отжиг	62°C, 15 сек	60°C, 20 сек	62°C, 20 сек	67°C, 60 сек	69°C, 60 сек	58°C, 30 сек
Синтез	72°C, 35 сек	72°C, 60 сек	72°C, 40 сек	72°C, 30 сек	72°C, 30 сек	72°C, 10 сек

Детекция и визуализация продуктов амплификации ДНК выбранных генов

В камеру для горизонтального электрофореза заливали 1xTAE буфер, приготовленный разбавлением 50xTAE дистиллированной водой. К 2,0 г агарозы добавляли 2 мл буфера и 100 мл дистиллированной воды. Приготовленную смесь прогревали в СВЧ-печи до полного растворения агарозы, затем в нее добавляли 10 мкл 1% раствора бромистого этидия и перемешивали. Расплавленную агарозу охлаждали до температуры 50–60°C и заливали в планшет для заливки геля. Для получения в агарозном геле карманов для нанесения образцов устанавливали на планшет гребенку, используя зажим типа «бульдог». После застывания агарозы осторожно вынимали гребенку из геля и переносили планшет с гелем в камеру для проведения электрофореза. В карманы геля наносили по 5 мкл амплификата, предварительно смешанного с 0,05% раствором бромфенолового синего. Для установления точного размера амплифицируемого продукта в один из карманов агарозного геля вносился маркер молекулярного веса ДНК в растворе, предназначенном для нанесения на гель GENERULER. Затем подключали электрофоретическую камеру к источнику питания и задавали напряжение, соответствовавшее напряженности

электрического поля 10–15 В/см геля. Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (–) к аноду (+). Контроль за электрофоретическим разделением осуществляли визуально по движению полосы красителя. Результаты прохождения реакций амплификации оценивали с помощью трансиллюминатора с фотокамерой для фотографирования гелей в ультрафиолетовом свете с длиной волны 310 нм.

Осаждение продуктов амплификации ДНК выбранных генов

Осаждение продуктов амплификации ДНК проводилось, чтобы получить чистый препарат ДНК и избавиться от компонентов амплификационной смеси, таких как праймеры и DNTP, которые в дальнейшем мешают проведению сиквенсовой реакции. Для этого использовалась экзонуклеаза I из *E. coli* и креветочная щелочная фосфатаза.

Перед проведением реакции подготавливалась и маркировалось необходимое количество пробирок типа эппендорф объемом 0,2 мл. Затем на льду приготавливалась смесь ферментов, включавшая следующие объемы компонентов в расчете на одну пробирку: 0,5 мкл экзонуклеазы (20 ед. в мкл) и 1 мкл фосфатазы (1 ед. в мкл). Ферменты отбирались из пробирок с поверхности, плавным движением.

После приготовления смесь ферментов аккуратно перемешивалась и центрифугировалась на вортексе. Затем в каждую пробирку типа эппендорф объемом 0,2 мл вносилось по 1,5 мкл приготовленной смеси ферментов и по 5 мкл ПЦР-продукта. Общий объем реакционной смеси составлял 6,5 мкл.

Реакция проводилась в амплификаторе Duad фирмы «Bio-Rad» (США) по следующему протоколу: 1) 37°C в течение 20 мин, 2) 90°C в течение 20 мин.

После проведения реакции пробы разбавлялись dH₂O в зависимости от интенсивности свечения полосок при оценочном электрофорезе (возможно добавление от 6 до 48 мкл dH₂O).

Проведение сиквенсовой ПЦР

Проведение сиквенсовой реакции осуществлялось с использованием коммерческого набора реагентов для секвенирования ДНК Big Dye Terminator v1.1 или v3.1 Sequencing RR-100.

Перед проведением реакции подготавливалось и маркировалось необходимое количество пробирок типа эппендорф объемом 0,2 мл.

Затем приготавливалась сиквенсовая амплификационная реакционная смесь, включавшая следующие объемы компонентов в расчете на одну пробирку (табл. 6).

В качестве праймеров для сиквенсовой реакции использовались праймеры, представленные в таблице 5. Каждый из трех очищенных ПЦР-продуктов для каждого выбранного гена секвенировался с обоих концов, следовательно, на каждый ПЦР-продукт приходилось по 2 реакции.

Таблица 6

Компоненты амплификационной реакционной смеси для реакции секвенирования

№	Наименование	Объем, мкл
1	Оптимизированный буфер для Big Dye Terminator v1.1 или v3.1	2
2	Big Dye Terminator v1.1 или v3.1	4
3	Праймер, 10мкМ	2
4	dH ₂ O	10

После приготовления смесь компонентов перемешивалась и центрифугировалась на вортексе. Затем в каждую пробирку типа эппендорф объемом 0,2 мл вносилось по 18 мкл приготовленной смеси компонентов и по 2 мкл очищенной ДНК. Общий объем реакционной смеси составлял 20 мкл.

Сиквенсовая ПЦР проводилась в амплификаторе Duad и включала стадии денатурации (96°C, 10 сек), отжига (60°C, 5 сек.) и синтеза (60°C, 4 мин). Количество циклов составляло 25.

Осаждение продуктов сиквенсовой ПЦР

Осаждение продуктов сиквенсовой ПЦР проводилось, чтобы избавиться от компонентов сиквенсовой смеси, таких как праймеры и меченые DDNTP.

Подготавливалось и маркировалось необходимое количество пробирок типа эппендорф объемом 1,5 мл, в каждую пробирку добавлялось по 50 мкл охлажденного 96% этилового спирта. Далее в пробирки типа эппендорф объемом 0,2 мл с реакционной смесью добавлялось 2 мкл 0,125М ЭДТА и 2 мкл 3М ацетата натрия. Реакционная смесь с ацетатом натрия из микропробирок переносилась в пробирки с этиловым спиртом и перемешивалась на вортексе. Пробы инкубировались в морозильной камере при минус 20°C в течение 45 минут, Затем центрифугировались в течение 15–20 мин при 12000 об/мин при 4°C (использовалась центрифуга с функцией охлаждения). Затем надосадочная жидкость тщательно удалялась. К осадку добавлялось 70 мкл охлажденного 80% этилового спирта. Пробы центрифугировались в течение 10 мин при 12000 об/мин при 4°C, надосадочная жидкость тщательно удалялась. Осадок высушивался при 41°C (не более) в настольном термостате до полного высыхания (контролировалось визуально). После высушивания к осадку добавлялось 15 мкл формамида, перемешивалось на вортексе и инкубировалось 5–10 мин при 41°C или 20–30 мин при комнатной температуре для полного растворения осадка.

Проведение реакции секвенирования

Использовался секвенатор 3130 Genetic Analyzer фирмы «Applied Biosystems» (США–Япония) с использованием программного обеспечения Run 3130 Data Collection v 3.0; Sequencing Analysis 5.2; Seqscape v 2.5.

Пробы, растворенные в 15 мкл формамида, переносились в лунки планшета для проведения реакции в соответствии с информационной решеткой. Планшет накрывался специальным серым ковриком и подвергался тепловой денатурации, которая проводилась в амплификаторе Dyad по следующему протоколу: 1) 95°C в течение 3 мин, 2) 4°C в течение 5 мин. При этом крышка амплификатора не закрывалась.

Программа Data Collection контролировала сбор данных, полученных при электрофоретическом разделении продуктов секвенирующей реакции.

После завершения электрофоретического разделения продуктов секвенирующей реакции предварительные данные, собранные программой Data Collection, подвергались анализу с помощью специальных программ.

На первом этапе анализа использовалась программа Sequencing Analysis 5.2, которая позволяла посмотреть первичные данные и оценить ряд параметров, таких как общий уровень сигнала по каждому из четырех нуклеотидов (высота пиков), уровень фонового сигнала, степень достоверности идентификации (расшифровки) каждого нуклеотида в сиквенсе и др.

На втором этапе анализа использовалась программа Seqscape v 2.5, которая позволяла обрабатывать полученные данные, а именно собирать перекрывающиеся фрагменты в один и сравнивать их с референсной последовательностью, которая предварительно вводилась в память программы. Референсная последовательность представляла собой сиквенс исследуемого гена, расшифрованный при проведении проекта «Геном человека» (www.ncbi.nlm.nih.gov). В итоге результаты по каждому исследуемому образцу выглядели как расшифрованная последовательность нуклеотидов с указанием замен относительно референсной последовательности.

2.4. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ: «Statistica 8.» (Statsoft Inc., США), программного обеспечения MS Excel (Microsoft). Описательная статистика количественных признаков клинических данных представлена в виде среднего±стандартное отклонение, качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Применялись параметрические методы с вычислением t-критерия Стьюдента, $p < 0,05$. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применяли тест Манна-Уитни.

Сравнение несвязанных групп по качественным признакам осуществляли с использованием теста хи-квадрата (χ^2) с поправкой на непрерывность и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Кэнделла. Рассматривали коэффициент корреляции с учетом структуры данных с частым повторением. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов OR (Odds Ratio — отношение шансов). Достоверность показателя уточнялась на основании оценки границ 95% доверительного интервала (CI — confidence interval). Величину OR рассматривали как статистически значимую, если 95% CI не включал величину 1,0.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПУВА-ТЕРАПИИ И УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ОДНОКУРСОВОЕ И МНОГОКУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Анализ клинической эффективности лечения больных псориазом, впервые получавших однокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии

В группу больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, впервые получавших методы фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) вошли 41 больной (29 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 72 лет, средний возраст составил $38,4 \pm 11,8$. Среднетяжелое течение заболевания (PASI 10-19,9) отмечалось у 20 больных, тяжелое — 21. Длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 25 лет, в среднем составила $18,6 \pm 13,8$ лет. У 40 больных была диагностирована вульгарная форма псориаза, у 1 — экссудативная форма. Прогрессирующая стадия заболевания отмечалась у всех больных.

По фототипам кожи больные распределялись следующим образом: 1 фототип кожи имели 2 больных, 2 фототип — 21 больной, 3 фототип — 15 больных, 4 фототип — 3 больных. Шатенами были 14 пациентов, брюнетами — 23, русый цвет волос имели 4 больных. По цвету глаз распределение было следующим: голубые глаза имели 12 пациентов, серые — 14, карие — 15 больных.

Причиной начала заболевания стрессовый фактор явился у 24 больных, ОРВИ — у 3 больных, 14 больных затруднились указать причину дебюта заболевания. В качестве факторов, провоцирующих обострение заболевания, на стресс указали 23 больных, ОРВИ — 4, 14 больных затруднились указать причину.

Раннее начало псориаза до 40 лет отмечалось у 31 (75,6%) больных. По интенсивности солнечной инсоляции пациенты распределились следующим

образом: высокая интенсивность отмечена у 6 больных, средняя — у 24 больных, низкая — у 11 больных. При этом интенсивность инсоляции находилась в прямой зависимости от типа кожи: пациенты с 1 фототипом кожи практически не загорали на солнце, у больных со 2 фототипом кожи интенсивность солнечной инсоляции была средней степени, среди больных с 3 типом кожи отмечалась высокая степень солнечного облучения. Солнечные ожоги в течение жизни получали 20 (48,7%) больных. Семейных случаев меланомы кожи или немеланомных злокачественных поражений кожи не было выявлено ни в одном случае.

Из сопутствующей патологии у больных псориазом, впервые получавших методы фототерапии, преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта у 19 (46,3%), сердечно-сосудистой системы у 9 (21,9%). Патологию мочевыводящих путей имели 7 (17%) пациентов, заболевания эндокринной системы — 8 (19,5%).

Наследственность по псориазу была отягощена у 7 больных, из них псориазом болели родственники первой линии родства у 3 пациентов, второй степени родства — у 4.

Из предшествующих иммуносупрессивных методов терапии длительно наружно кортикостероидные мази (от 2 месяцев до 1 года) применяли 6 больных, кортикостероидные препараты парентерально — 1, метотрексат — 3, циклоспорин — 2 больных. 19 больных получали ПУВА-терапию, 22 — узкополосную (311 нм) терапию.

Среднее количество проведенных процедур ПУВА-терапии составило $18,9 \pm 3,7$. Средняя минимальная доза УФА облучения составила $0,4 \pm 0,2$ Дж/см². Средняя максимальная доза соответствовала $3,7 \pm 1,4$ Дж/см², средняя суммарная курсовая доза УФА облучения составила $45,1 \pm 12,4$ Дж/см². Среднее значение индекса PASI до лечения составило $19,5 \pm 9,6$, PASI после лечения — $2,0 \pm 5,4$. Среднее значение Δ PASI составило $91,2 \pm 16,8$ (табл. 7).

Таблица 7

Динамика индекса PASI у больных псориазом, впервые получавших методы фототерапии

Показатели индекса PASI	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=19)	Больные, получавшие УФВ-311 (n=22)
Индекс PASI до лечения (M±SD)	19,5±9,6	13,7±8,2
Индекс PASI после лечения (M±SD)	2,0±5,4	4,0±6,4
ΔPASI среднее (M±SD)	91,2±16,8	77,1±18,7

Среди больных, впервые получавших методы фототерапии, 22 пациента получили лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии. Среднее количество процедур составило $19,9 \pm 5,1$. Средняя минимальная доза УФВ-311 облучения составила $0,1 \pm 0,03$ Дж/см², средняя максимальная доза УФВ-311 облучения — $0,9 \pm 0,4$ Дж/см², суммарная курсовая доза УФА составила $7,5 \pm 5,9$ Дж/см². Среднее значение индекса PASI до лечения составил $13,7 \pm 5,1$, после лечения — $4,0 \pm 6,4$. Среднее значение ΔPASI составило $77,1 \pm 18,7$.

Основные параметры ультрафиолетового облучения больных представлены в таблице 8.

Таблица 8

Параметры ультрафиолетового излучения

Параметры УФ-облучения	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=19)	Больные, получавшие УФВ-311 (n=22)
Количество процедур	18,9±3,7	19,9±5,1
Начальная доза облучения	0,4±0,2	0,1±0,03
Максимальная доза облучения	3,7±1,4	0,9±0,4
Курсовая доза облучения	45,1±15,4	7,5±5,9

Примечание. Дозы облучения приведены в Дж/см².

В результате проведенной ПУВА-терапии выраженный терапевтический эффект ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) отмечался у 84,2% больных (n=16), недостаточная эффективность метода ($\Delta\text{PASI} < 75$) была отмечена у 15,8% (n=3) пациентов.

В результате проведенной УФВ-311 терапии выраженный терапевтический эффект ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) имели 77,3% больных (n=17), недостаточная эффективность метода ($\Delta\text{PASI} < 75$) была отмечена у 22,7% пациентов (n=5). Табл.9.

Таблица 9

Результаты лечения больных псориазом, впервые получавших методы фототерапии

Показатели эффективности лечения	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=19)	Больные, получавшие УФВ-311 (n=22)
$\Delta\text{PASI} \geq 75$	84,2%	77,3%
$\Delta\text{PASI} < 75$	15,8%	22,7%

Таким образом, среди пролеченных методом ПУВА-терапии выраженный клинический эффект ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) наблюдался у 16 (84,2%) больных, незначительный или частичный эффект ($\Delta\text{PASI} < 75$) — у 3 (15,8%).

В результате проведенной УФВ-311 терапии выраженный терапевтический эффект ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) констатирован у 17 (77,3%) пациентов, недостаточный или частичный эффект ($\Delta\text{PASI} < 75$) — у 5 (22,7%).

3.2. Анализ клинической эффективности лечения больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии

Очередной курс лечения с применением методов фототерапии был проведен 95 больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, ранее получавшими многокурсовую фототерапию. Из них было 67 мужчин и 28 женщин в возрасте от 21 до 70 лет, в среднем составляя $46,3 \pm 12,5$. Тяжелое

течение заболевания (PASI>20) имели 29 больных, среднетяжелое течение (PASI 10–19,9) — 66 пациентов. Вульгарная форма псориаза была установлена у 87 больных, эксудативная форма — у 9. По фототипам кожи больные распределились следующим образом: 1 фототип кожи имели 3 больных, 2 фототип — у 39 больных, 3 фототип — у 42, 4 фототип — у 10.

Раннее начало заболевания (до 40 лет) отмечали 69 (72,6%) пациентов. Триггером дебюта заболевания стрессовый фактор явился у 42 (44,2%) больных, в остальных случаях пациенты затруднились указать причину развития псориаза. Сезонное обострение заболевания имело место у 54 (56,8%) больных. У 40 больных отмечалась осенне-зимняя форма заболевания, у 14 — летняя. Внесезонное течение заболевания отмечалось у 37.

Другими провоцирующими факторами обострения заболевания у 34 больных был стресс, у 14 — прием алкоголя, у 9 — ОРВИ, 12 больных указали несколько провоцирующих факторов, 33 пациентов затруднились назвать причину.

Продолжительность заболевания в группе варьировала от 2 до 66 лет, в среднем составив $25,6 \pm 17,6$ лет. По интенсивности предшествующей солнечной инсоляции, включающая частоту и длительность пребывания на солнце, использование солярия, больные распределились образом: высокая степень (более 2 раз в год) была у 18 больного, средняя (1 раз в год) — у 49 больных, низкая (менее 1 раза в год) — у 29. Солнечные ожоги в течение жизни имели 49 (51,5%) больных. При этом 1 ожог в течение жизни имели 21 больных, 2–3 ожога имели 25 больных, 4–5 ожогов — 7 пациентов. Указание на развитие УФ-индуцированной эритемы во время предыдущих курсов фототерапии имели 30 пациентов. Среди них 1 эпизод эритемы был диагностирован у 5 больных, 2 эпизода у 21, 3 и более — у 4. Из предшествующих иммуносупрессивных методов терапии длительно кортикостероидные мази применялись у 19 (20%), кортикостероидные препараты парентерально — у 6 (6,3%), метотрексат — у 28 (29,5%), циклоспорин — у 7 (7,3%). Разные методы иммуносупрессивной терапии применялись у 6 (6,3%) больных.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы у 35 (36,8%) больных, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 19 (20%) больных, эндокринной системы — у 15 (15,7%) больных. Патология мочеполовой системы была выявлена у 9 (9,5%) пациентов.

Наследственность по псориазу отягощена у 19 больных данной группы. Из них болели псориазом родственники 1 степени родства у 12 пациентов, 2 степени родства — у 7, 1 и 2 степени родства — у 5.

Среди больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию, ПУВА-терапию получал 51, узкополосную (311 нм) фототерапию — 44. Среднее количество процедур ПУВА-терапии составило $18,2 \pm 4,1$, средняя минимальная доза УФА облучения составила $0,5 \pm 0,3$ Дж/см²; средняя максимальная доза УФА облучения составила $4,5 \pm 1,5$ Дж/см²; суммарная курсовая доза УФА облучения $56,7 \pm 22,7$ Дж/см². Основные параметры ультрафиолетового облучения представлены в таблице 10.

Таблица 10

Параметры ультрафиолетового облучения больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами фототерапии

Параметры УФ-облучения	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=51)	Больные, получавшие УФВ-311 (n=44)
Количество процедур	$18,2 \pm 4,1$	$20,7 \pm 2,29$
Начальная доза облучения	$0,5 \pm 0,3$	$0,21 \pm 0,2$
Максимальная доза облучения	$4,5 \pm 1,5$	$1,13 \pm 0,5$
Курсовая доза облучения	$56,7 \pm 22,7$	$15,5 \pm 7,72$

Примечание. Дозы облучения приведены в Дж/см².

Среднее значение индекса PASI до лечения у больных, получавших ПУВА-терапию составило $21,8 \pm 12,2$, после лечения PASI $2,5 \pm 2,8$. Среднее значение Δ PASI составило $90,4 \pm 17,6$. Средние значения динамики индекса PASI представлены в таблице 11.

Динамика индекса PASI у больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами фототерапии

Показатели эффективности лечения	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=51)	Больные, получавшие УФВ-311 терапию (n=44)
Индекс PASI до лечения (M±SD)	21,6±12,2	16,4±7,2
Индекс PASI после лечения (M±SD)	2,5±2,8	2,45±1,3
ΔPASI среднее (M±SD)	90,4±17,6	76,8±11,2

Среднее количество процедур УФВ-311терапии у больных, получавших многокурсовое лечение составило $20,7 \pm 2,29$, средняя минимальная доза УФВ-311 облучения составила $0,21 \pm 0,2$ Дж/см²; средняя максимальная доза УФВ-11 облучения составила $1,13 \pm 0,5$ Дж/см²; суммарная курсовая доза УФВ-311 облучения $15,5 \pm 7,2$ Дж/см².

Среднее значение PASI до лечения составило $16,4 \pm 7,2$, значение индекса PASI после лечения составило $2,45 \pm 1,3$. Среднее ΔPASI составило $76,8 \pm 11,2$.

В результате проведенной ПУВА-терапии у 51 больного высокий терапевтическую эффективность (ΔPASI ≥75) имели 42 больных (82,3%), недостаточный эффект или отсутствие эффекта (ΔPASI <75) отмечалось у 9 (17,7%) больных.

В результате лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии больных, высокая терапевтическая эффективность метода (ΔPASI ≥75) отмечалась у 33 (75%) больных, недостаточный эффект или отсутствие эффекта (ΔPASI <75) имели 11 (25%) (табл. 12).

Результаты лечения больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами фототерапии

Показатели эффективности лечения	Больные, получавшие ПУВА-терапию (n=51)	Больные, получавшие УФВ-311 (n=44)
Δ PASI \geq 75	82,3%	75%
Δ PASI <75	17,7%	25%

Таким образом, среди больных, получавших ПУВА-терапию, выраженный терапевтический эффект (Δ PASI \geq 75) констатирован у 42 (82,3%) пациентов, незначительный или частичный эффект (Δ PASI<75) — у 9 (17,7%); среди больных, получавших УФВ-311 терапию высокая эффективность метода установлена у 33 (75 %) и недостаточный эффект — 11 (25%) пациентов.

3.3. Сравнительная оценка эффективности метода ПУВА-терапии у больных псориазом, получавших однокурсовое и многокурсовое лечение. Сравнительная оценка эффективности метода узкополосной (311 нм) фототерапии при однокурсовом и многокурсовом применении

Был проведен сравнительный анализ эффективности (Δ PASI) метода ПУВА-терапии у больных получавших однокурсовое (n=19) и многокурсовое лечение (n=51). Значимых различий по частоте встречаемости по полу, возрасту, типам кожи, интенсивности солнечной инсоляции, количеству солнечных ожогов в группах не отмечалось (p>0,05).

Не было выявлено различий в средних значениях начальной, максимальной и суммарной доз облучения, значений PASI до и после терапии (p>0,05).

При сравнительной оценке эффективности ПУВА-терапии у больных впервые получавших и многократно получавших методы фототерапии с применением точного критерия Фишера, статистически значимых различий

выявлено не было. Высокая эффективность курса ПУВА-терапии ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) у больных впервые получавших лечение составила 84,2%, при многокурсовом применении — 82,3%, $p > 0,05$. Недостаточный эффект от лечения ($\Delta\text{PASI} < 75$) отмечался у 15,8% и 17,7% соответственно (рис. 4).

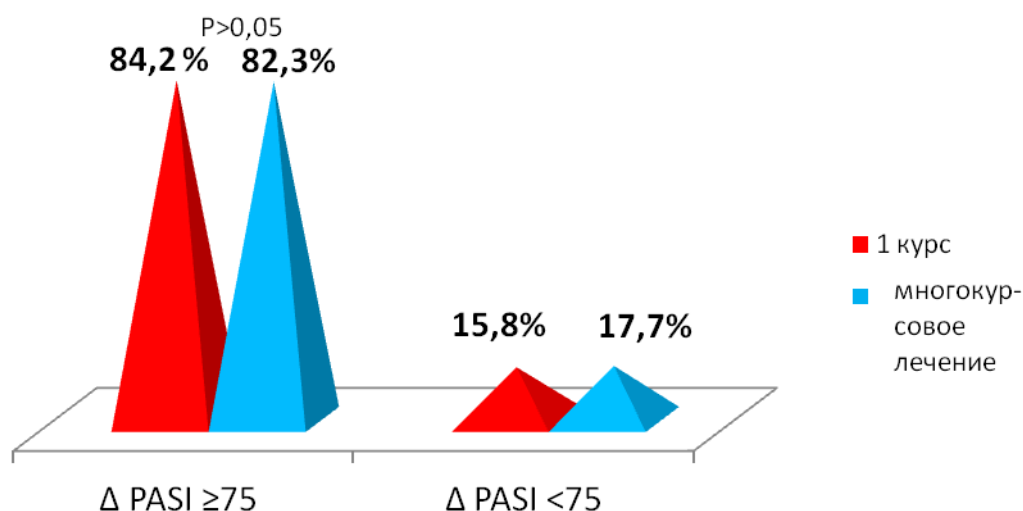


Рисунок 4 — Сравнительная оценка эффективности метода ПУВА-терапии у больных псориазом впервые получавших курсовое лечение и при многокурсовом применении

Сравнительная оценка эффективности метода узкополосной (311 нм) фототерапии у больных псориазом при однокурсовом и многокурсовом применении.

Был проведен сравнительный анализ эффективности (ΔPASI) метода узкополосной (311 нм) терапии у больных получавших однокурсовое ($n=22$) и многокурсовое лечение ($n=44$). Частота распределения по полу, возрасту, типам кожи, интенсивности солнечной инсоляции, количеству солнечных ожогов в группах больных не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). Не отмечалось различий в средних значениях начальной, максимальной и суммарной доз облучения, значений PASI до и после терапии в обеих группах ($p > 0,05$).

Высокая эффективность курса УФВ-311 терапии ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) у больных впервые получавших лечение отмечалась у 77,3%, при многокурсовом

применении — 75%, $p > 0,05$. Недостаточный эффект от лечения ($\Delta \text{PASI} < 75$) отмечался у 22,7% и 25% соответственно (рис. 5).

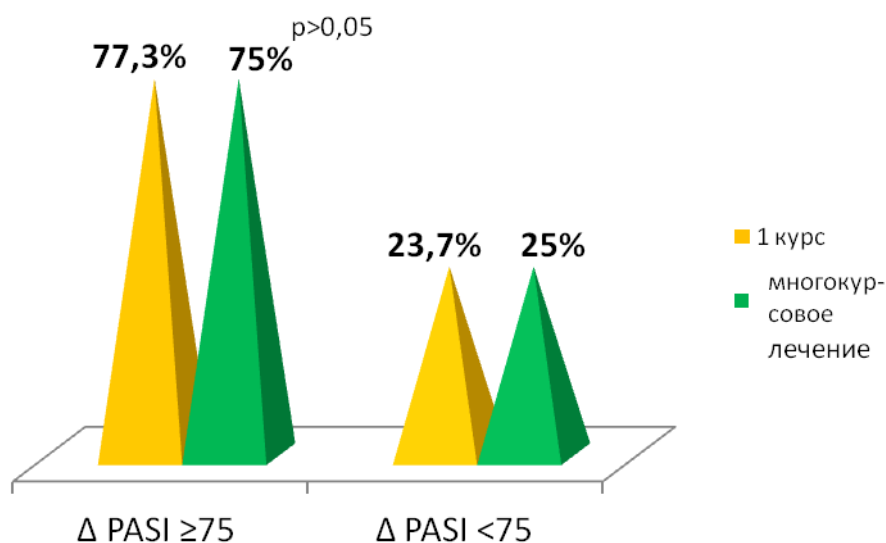


Рисунок 5 — Сравнительная эффективность метода узкополосной (311 нм) фототерапии у больных, впервые получавших курсовое лечение и при многокурсовом применении

Оценка терапевтической эффективности при ротации метода ПУВА-терапии на метод узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза

Были изучены результаты лечения 20 больных среднетяжелыми формами псориаза, получавших курсовое лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии и 26 больных псориазом, получавшие многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии.

Среди больных ($n=20$), получивших текущее курсовое лечение методом УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, было 17 мужчин и 3 женщины в возрасте от 26 до 70 лет. Длительность заболевания варьировала от 9 до 54 лет. Значения индекса PASI до лечения варьировали от 11,8 до 18,2 (табл. 13).

Характеристика клинических показателей (M±SD) и эффективности лечения при ротации метода ПУВА-терапии на метод узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза, получавших ранее многокурсовую ПУВА-терапию.

Клинические показатели	УФВ-311 после ПУВА (n=20)	ПУВА-терапия (n=26)	p
Возраст (лет)	47,85±17,2	45,0±10,62	0,49
Пол (муж/жен)*	17/3	23/3	0,92
Тип кожи*: I и II типы кожи	11	10	0,41
III и IV типы кожи	9	16	0,44
Длительность заболевания (лет)	26,75±12,85	23,46±9,5	0,32
Число предыдущих курсов ПУВА-терапии	4,45±2,52	6,19±3,26	0,054
Число предыдущих процедур ПУВА-терапии	82,9±61,92	119,9±61,50	0,05
Число процедур текущего курса	23,75±3,33	18,96±1,9*	0,001
PASI до проведения текущего курса	14,05±2,45	15,75±3,1	0,06
PASI после лечения текущего курса	2,46±2,43	2,24±7,05	0,88
ΔPASI текущего курса	82,8±17,2	91,9±20,6	0,10
ΔPASI≥75 (%)	80	88,46	0,70
ΔPASI≤75 (%)	20	11,54	

Степень инфильтрации псориатических высыпаний была умеренной. По фототипам кожи больные распределились следующим образом: 1 и 4 типы кожи не встречались, 2 тип кожи имели 11 (55%), 3 тип кожи — 9 (45%). Ранее проведенное количество курсов ПУВА-терапии в данной группе составило от 3 до 11 (в среднем 4,45±2,5). Общее количество ранее проведенных процедур ПУВА-терапии варьировало от 42 до 250 (в среднем 82,9±61,9). Количество проведенных процедур текущего курса УФВ-311 составляло от 18 до 27. Клинические показатели представлены в таблице 13.

Среди больных ($n=26$), получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, было 23 мужчин и 3 женщины в возрасте от 23 до 63 лет. Длительность заболевания составляла от 9 до 40 лет. Значения индекса PASI до лечения варьировали от 10,2 до 19,9. Степень инфильтрации псориатических элементов была умеренной. По фототипам кожи пациенты распределились следующим образом: 1 и 4 фототипы кожи не встречались, 2 фототип кожи имели 10 (38,5%), 3 фототип кожи — 16 (61,5%).

Ранее проведенное количество курсов ПУВА-терапии составляло от 3 до 15 (в среднем $6,19 \pm 3,2$), общее количество ранее проведенных процедур ПУВА-терапии составляло от 60 до 250 (в среднем $119,9 \pm 61,5$). Количество проведенных процедур текущего курса ПУВА-терапии составляло от 17 до 24 (в среднем $18,96 \pm 1,9$). Клинические показатели представлены в таблице 13.

Сравнительный анализ клинических показателей (возраст, пол, тип кожи, длительность заболевания, значения индекса PASI до лечения) среди больных, получивших курсовое лечение методом УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии и больных, получивших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, не выявил статистических различий ($p > 0,05$). При сравнительной оценке среднего количества предыдущих курсов ПУВА-терапии так же различий между группами не отмечалось ($p > 0,05$).

Количество ранее проведенных процедур ПУВА-терапии в группах составили соответственно $82,9 \pm 61,92$ и $119,9 \pm 61,5$, $p=0,05$. Средние показатели индекса PASI до лечения и после текущего курса лечения были сопоставимы ($14,05 \pm 2,45$ и $15,75 \pm 3,1$, $p=0,06$ и $2,46 \pm 2,43$ и $2,24 \pm 7,05$, $p=0,88$ соответственно). Количество процедур текущей терапии имели существенные различия: у больных, получивших текущий курс УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии среднее значение составило $23,75 \pm 3,33$, у больных, получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии — $18,96 \pm 1,9$, $p=0,001$. Полученные данные свидетельствуют о

необходимости проведения большего количества процедур УФВ-311 терапии у больных ранее получавших многокурсовую ПУВА-терапию.

Эффективность терапии в группах была высокой: после проведенного курса УФВ-311 терапии у больных псориазом, ранее получавших многокурсовую ПУВА-терапию среднее значение Δ PASI составило $82,8 \pm 17,2\%$, после курса ПУВА-терапии у больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию — $91,9 \pm 20,6\%$, $p=0,10$. Выраженный клинический эффект Δ PASI ≥ 75 отмечался у 80% больных получавших текущий курс УФВ-311 и 88,5% больных, получавших курс ПУВА-терапии и был сопоставим ($p=0,70$). Недостаточный эффект от терапии отмечался у 20% и 11,5% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении высокой эффективности метода узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами вульгарного псориаза, ранее получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии. Полученные результаты свидетельствуют о возможности ротации метода ПУВА-терапии на метод узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза

Сравнительная оценка терапевтической эффективности текущего курсового лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии больных среднетяжелыми формами псориаза, ранее получавших разные виды фототерапии

У 20 больных псориазом, получавших курсовое лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии и 20 больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии была изучена эффективность лечения на очередном (текущем) курсе узкополосной (311 нм) фототерапии

Среди больных ($n=20$), получавших многокурсовое лечение методом УФВ-311терапии было 13 мужчин и 7 женщин в возрасте от 31 до 67 лет.

Степень инфильтрации псориатических элементов была умеренной. По фототипам кожи отмечалось следующее распределение: 1 фототип кожи имели 2 (10%), 2 фототип — 9 (45%), 3 фототип — 9 (45%). Длительность заболевания составляла от 5 до 40 лет. Количество ранее проведенных курсов УФВ-311 терапии составляло от 3 до 15 (в среднем $5,0 \pm 2,6$), общее количество процедур УФВ-311 — от 45 до 153 (в среднем $109,5 \pm 40,3$). Количество процедур текущего курса УФВ-311 терапии составило от 17 до 25 (в среднем $20,7 \pm 2,29$). Клинические показатели представлены в таблице 14. Сравнительный анализ основных клинических показателей (возраст, пол, тип кожи, значения индекса PASI до лечения) среди больных, получивших текущее курсовое лечение методом УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии и больных псориазом, получивших многокурсовое лечение только методом УФВ-311 не выявил статистических различий ($p > 0,05$) (табл. 14).

При сравнительной оценке количества предыдущих курсов фототерапии, количества процедур фототерапии различий между группами не отмечалось, $p > 0,05$. Средние значения индекса PASI до лечения составили соответственно $14,05 \pm 2,45$ и $13,8 \pm 4,45$, $p = 0,75$. Количество процедур текущей УФВ-311 терапии имело статистически значимое различие в группе больных получавших текущий курс УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовую ПУВА-терапию по сравнению с больными, получавшими многокурсовую УФВ-311 терапию ($23,75 \pm 3,33$ и $20,7 \pm 2,29$), $p = 0,001$.

Средние значения эффективности текущей терапии (Δ PASI) методом УФВ-311 терапии составляли $82,8 \pm 17,2$ и $83,69 \pm 9,9$ $p = 0,84$. Выраженный клинический эффект Δ PASI ≥ 75 отмечался у 16 (80%) больных псориазом, получавших текущий курс УФВ-311 терапии и имевших в анамнезе многокурсовую фототерапию и у 16 (80%) больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию ($p = 1$). Недостаточный эффект от терапии Δ PASI < 75 был отмечен у 4 (20%) и 4 (20 %) соответственно.

Характеристика клинических показателей (M±SD) и эффективности применения на очередном курсе лечения метода узкополосной (311 нм) фототерапии у больных, получавших ранее разные виды многокурсовой фототерапии

Клинические показатели	УФВ-311 после многокурсовой ПУВА-терапии (n=20)	Многокурсовая УФВ-311-терапия (n=20)	p
Возраст (лет)	47,85±17,2	42,55±10,85	0,25
Пол (муж/жен)*	17/3	13/7	0,52
Тип кожи*: I и II типы кожи	11	11	0,3
III и IV типы кожи	9	9	0,32
Число ранее проведенных курсов ФТ	5,95±2,76	5±2,63	0,27
Число ранее проведенных процедур ФТ	126,5±60,67	109,5±40,3	0,84
Частота развития УФ-эритемы на текущем курсе ФТ	40%	35%	0,99
PASI до лечения	14,05±2,45	13,8±4,45	0,75
PASI после лечения	2,46±2,43	2,45±1,09	0,9
ΔPASI текущего курса	82,8±17,2	85,78±10,87	0,8
ΔPASI≥75 (%)	80	80	1
ΔPASI≤75 (%)	20	20	
Кол-во процедур текущего курса УФВ-311 терапи	23,75±3,33*	20,7±2,29	0,001

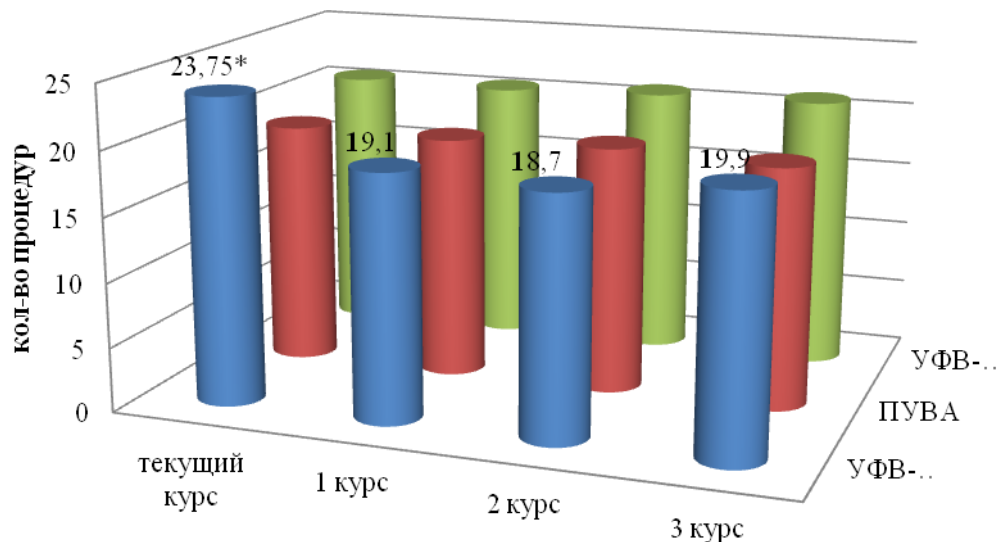
Примечание p* < 0,05

Полученные данные свидетельствуют о сохранении высокой терапевтической эффективности метода УФВ-311 у больных среднетяжелыми формами псориаза при многокурсовом применении.

Оценка развития возможной адаптации к многократно проводимым методам фототерапии (ПУВА-терапии, УФВ-311 терапии) при среднетяжелом течении псориаза

С целью изучения возможной адаптации к многократно проводимому методу лечения была проведена оценка эффективности (ΔPASI) терапии в течение последних 4 курсов у больных среднетяжелыми формами псориаза,

получивших курсовое лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии (n=20), больных, получающих многокурсовую ПУВА-терапию (n=26) и многокурсовую узкополосную (311 нм) фототерапию (n=20) (рис. 6).



	текущий курс	1 курс	2 курс	3 курс
■ УФВ-311 после/ПУВА	23,75	19,1	18,7	19,9
■ ПУВА	18,96	18,88	19,15	18,7
■ УФВ-311	20,7	20,6	21	21,15

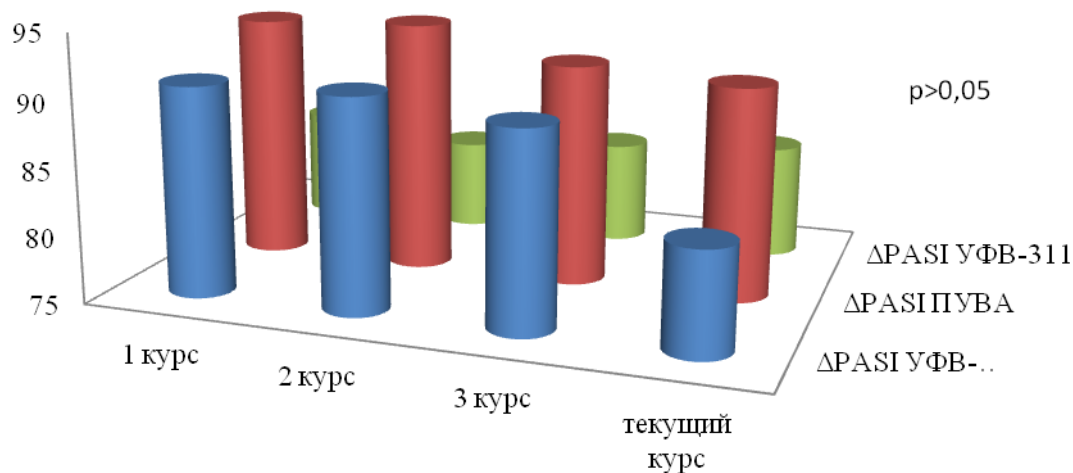
(*) – достоверность $p < 0,05$

Рисунок 6 — Сравнительный анализ среднего количества процедур у больных псориазом, получающих разные виды фототерапии

В группе больных, получивших текущее курсовое лечение методом УФВ-311 и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии установлено статистически значимое увеличение среднего количества процедур текущего курса УФВ-311 терапии по сравнению с ранее проводимыми курсами ПУВА-терапии. Среднее значение количества процедур курса УФВ-311 составило $23,75 \pm 3,33$, тогда как средние значения количества ранее проведенных процедур ПУВА-терапии не превышали $18,7 \pm 2,29$; $19,1 \pm 1,74$; $19,9 \pm 2,08$, $p < 0,05$. Среди больных, получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии (n=26) при сравнении среднего количества процедур

ранее проведенных курсов ПУВА-терапии существенных различий не отмечалось. Среднее количество процедур ПУВА-терапии текущего курса составило $18,96 \pm 1,9$, предыдущих курсов: $18,88 \pm 1,72$; $19,15 \pm 2,07$; $18,7 \pm 2,2$ соответственно, $p > 0,05$.

Среди больных со средне-тяжелым течением псориаза, получавших многокурсовое лечение методом УФВ-311 терапии ($n=20$) статистических различий по количеству проведенных процедур УФВ-311 терапии текущего курса ($20,7 \pm 2,29$) и ранее проведенных курсов ($20,06 \pm 2,37$; $21,0 \pm 2,29$; $21,15 \pm 1,89$) не отмечалось ($p > 0,05$). Сравнительный анализ эффективности методов фототерапии у больных всех групп представлен на рис. 7.



	1 курс	2 курс	3 курс	текущий курс
■ ΔPASI УФВ-311 после ПУВА	90,9	91,1	89,9	82,8
■ ΔPASI ПУВА	93,6	94	91,7	91
■ ΔPASI УФВ-311	83,3	81,9	82,8	83,6

Рисунок 7 — Эффективность методов фототерапии при многокурсовом применении

Среднее значение эффективности лечения (Δ PASI) у больных, получивших текущий курс УФВ-311 терапии после многокурсового лечения методом ПУВА-терапии составило $82,82 \pm 17,23\%$, эффективность предыдущих курсов ПУВА-терапии составляла $90,9 \pm 16,85$; $91,1 \pm 15,34$ и $89,95 \pm 17,58$ процентов соответственно, $p > 0,05$. Полученные результаты свидетельствуют об

отсутствии статистически значимых различий в эффективности курсового лечения методами УФВ-311-терапии и ПУВА-терапии.

У больных среднетяжелыми формами псориаза, получающих многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, так же сохранялся высокий терапевтический эффект от проводимой терапии независимо от количества ранее проведенных курсов ПУВА-терапии. Среднее значение Δ PASI текущего курса составило $91,93 \pm 20,59\%$; эффективность предыдущих курсов ПУВА-терапии составляла $93,65 \pm 17,02\%$; $93,03 \pm 17,53\%$; $91,7 \pm 18,48\%$ соответственно, $p > 0,05$.

При многокурсовой узкополосной (311 нм) фототерапии среднее значение показателя эффективности (Δ PASI) текущего курса составила $83,7 \pm 10,8\%$; Δ PASI предыдущих курсов равнялась $83,3 \pm 19,6\%$; $81,9 \pm 18,3\%$; $82,8 \pm 18,2\%$ соответственно, $p > 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о сохранении терапевтической эффективности методов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза при длительном многокурсовом воздействии, что исключает развитие адаптации к данному виду лечения.

Изучение развития возможной адаптации к многократно проводимым методом ПУВА-терапии при тяжелом течении псориаза.

Были изучены результаты лечения больных тяжелыми формами псориазом ($PASI > 20$), получавшими многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии. Многокурсовую ПУВА-терапию получили 25 пациентов в возрасте от 28 до 63 лет, из них было 14 мужчин и 11 женщин. 1 фототип кожи был установлен у 1 больных, 2 фототип — у 12, больных, 3 фототип — у 12, 4 фототип — не встречался.

Вульгарная форма псориаза была установлена 20 больных, экссудативная форма — у 5. Прогрессирующая стадия заболевания отмечалась у всех больных.

Раннее начало заболевания (до 40 лет) отмечали 20 (80%) пациентов. Сезонное обострение заболевания имело место у 5 (20%) больных, внесезонное течение — у 20 (80%). Другими провоцирующими факторами обострения заболевания у 6 (24%) больных был стресс, у 3 (12%) — прием алкоголя, 16 пациентов затруднились назвать причину.

По интенсивности предшествующей солнечной инсоляции, включающая частоту и длительность пребывания на солнце, использование солярия, больные распределились образом: высокая степень (более 2 раз в год) — 0, средняя (1 раз в год) — у 9 больных, низкая (менее 1 раза в год) — у 16. Солнечные ожоги в течение жизни имели 14 (56%) больных.

Из предшествующих иммуносупрессивных методов терапии длительно кортикостероидные мази применялись у 5 (20%), кортикостероидные препараты парентерально — у 1 (5%), метотрексат — у 6 (24%), циклоспорин — у 2 (8%). Разные методы иммуносупрессивной терапии применялись у 3 (12%) больных.

Количество ранее проведенных курсов ПУВА-терапии варьировало от 4 до 22. Общее количество ранее проведенных процедур ПУВА-терапии колебалось от 92 до 600. Суммарные курсовые дозы облучения при ПУВА-терапии составили от 243 Дж/см² до 1950 Дж/см². Оценка эффективности терапии (Δ PASI) у больных тяжелыми формами псориаза проводилась в течение последних 4 курсов ПУВА-терапии. Показатели индекса PASI текущего курса до лечения варьировали от 20,5 до 45,3, после лечения от 3,5 до 13,4. Динамика индекса PASI текущего курса представлена в таблице 15.

У больных тяжелыми формами псориаза, имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии (n=25), средние значения количества процедур ранее проведенных 3 курсов ПУВА-терапии и текущего курса статистически не различались, составляя $22,5 \pm 2,25$; $23,1 \pm 4,54$; $23,7 \pm 4,23$; $24,7 \pm 4,8$ соответственно $p > 0,05$.

Динамика индекса PASI текущего курса ПУВА-терапии у больных тяжелыми формами псориаза

Показатели индекса PASI	n=25
Индекс PASI до лечения (баллы)	29,5±9,1
Индекс PASI после лечения (баллы)	5,17±10,4
Среднее значение ΔPASI (%)	82,9±20,7

Средние значения ΔPASI 4 последних курсов ПУВА-терапии составили соответственно: ΔPASI 87,6; ΔPASI 88,6; ΔPASI 86,9; ΔPASI 82,9. Эффективность (ΔPASI) последних 4 курсов ПУВА-терапии у больных тяжелыми формами псориаза так же статистически не различалась, $p > 0,05$ (рис. 8).

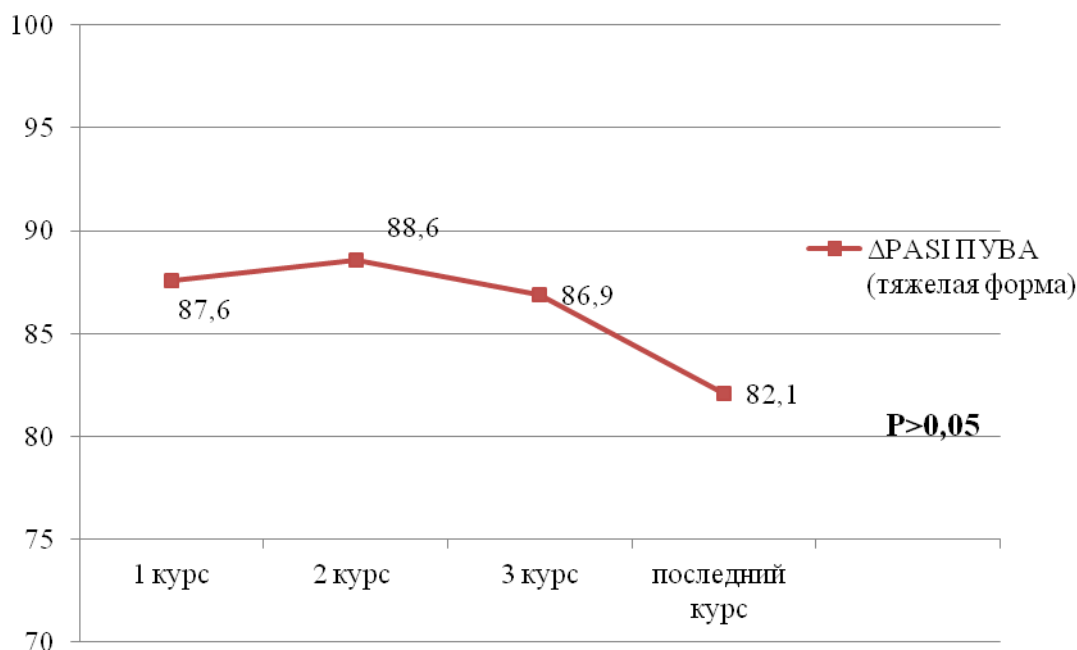


Рисунок 8 — Динамика ΔPASI последних 4 курсов ПУВА-терапии у больных тяжелыми формами псориаза

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сохранении терапевтической эффективности при многокурсовом применении метода ПУВА-терапии у больных псориазом при тяжелых формах заболевания.

В результате проведенных исследований было установлено сохранение высокого терапевтического эффекта ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии при многокурсовом применении.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПУВА-ТЕРАПИИ И УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

4.1. Оценка ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получавших однокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии

Среди больных псориазом впервые получавших однократный курс ПУВА-терапии (n=19), диспепсические явления (тошнота, отрыжка), диагностировались в 3 случаях, купировались применением противорвотных препаратов и не требовали отмены терапии. Зуд кожи был отмечен у 4 больных, сухость кожи — у 6 больных. Фототоксическая эритема развилась у 5 (26,3%) больных после 5–8 сеанса общей ПУВА-терапии через 24–36 часов после процедуры и носила распространенный характер. У 3 пациентов отмечалось появление участков умеренной или выраженной гиперемии непораженной кожи шеи, туловища, бедер, у 2 больного — отмечалось развитие выраженной эритемы кожи предплечий, туловища и бедер, в 1 случае эритема сопровождалась появлением отдельных пузырей. Больные предъявляли жалобы на зуд гиперемизированной кожи, болезненность и жжение кожи. Процедуры отменяли до регресса эритемы кожи.

Интенсивность эритемы оценивалась по бальной шкале: 0 — нет, 1 — незначительная эритема, 2 — умеренно выраженная, 3 — интенсивная эритема и/или образование пузырей. Среднее значение интенсивности эритемы составило $2,0 \pm 0,7$. Фототоксическая эритема разрешилась через 48–120 часов, средний срок регресса эритемы составил $62,4 \pm 13,1$ часа. В 2 случаях после регресса фототоксической эритемы отмечалось обострение псориаза.

У больных псориазом, впервые получавших однократный курс УФВ-311 терапии (n=22), зуд кожи отмечался у 2 (9%) больных, сухость кожи — у 5 (22,7%) больных, эритема — у 5 (22,7%). Эритема кожи развивалась обычно

на 4–5 процедуре УФВ-311 через 6–12 часов после облучения на ограниченных участках кожного покрова: у 2 больных — кожи шеи и туловища, у 3 больных — кожи туловища и верхних конечностей. 4 пациента имели 2 фототип кожи, 1 пациент — 3 тип кожи. Клинически эритема характеризовалась появлением на непораженных участках кожного покрова очагов гиперемии от розового до ярко-красного цвета, при пальпации отмечалась локальная гипертермия, незначительное жжение кожи. Болезненности при пальпации кожи не отмечалось. Во всех случаях эритема ограничивалась только развитием гиперемии кожи без появления пузырей и нарушения общего состояния. Среднее значение интенсивности эритемы составило $1,2 \pm 0,4$. Разрешение эритемы отмечалось через 24–48 часов после облучения, с последующим возобновлением курса фототерапии. Средний период регресса эритемы составил $19,2 \pm 6,5$ часа.

Таким образом, частота УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии составила 26,3%, эритемы при УФВ-311 — 22,7%, средние сроки регресса эритемы при ПУВА-терапии — $62,4 \pm 13,1$ часа, при УФВ-311 — 22,7%.

4.2. Оценка ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии

Среди больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию ($n=51$), фототоксическая эритема развивались у 12 (23,5%) больных на 6-8 процедуре общей ПУВА-терапии. Эритема развилась через 24–36 часов после процедуры и носила локальный или распространенный характер. Отмечалось появление умеренной или выраженной гиперемии кожи на различных участках кожного покрова (у 7 больных отмечалось развитие локальной фототоксической эритемы кожи спины, живота, у 5 больных развивалась эритема шеи, грудной клетки, живота, спины, бедер, плечей). Больные жаловались на умеренный или

интенсивный зуд кожи, была отмечена умеренная или выраженная болезненность и жжение кожи. У 3 пациентов отмечалось появление отдельных пузырей. Среднее значение интенсивности эритемы составило $2,0 \pm 0,8$. Фототоксическая эритема была купирована через 48–120 часов, в среднем составляя $66,1 \pm 30,9$ часа. У 11 больных после регресса эритемы курса ПУВА-терапии был возобновлен.

У 1 больного после регресса эритемы отмечалось появление новых высыпаний и процедуры были отменены. I тип кожи был установлен у 1 больного, 2 тип кожи — у 10, 3 фототип — у 1 больного. Предыдущее количество курсов фототерапии составило от 4 до 8, в среднем 5,4. Количество ранее проведенных процедур ПУВА-терапии колебалось от 45 до 193. Интенсивность солнечной инсоляции была средней у 9 больных, низкой — у 3 больных. Солнечные ожоги в анамнезе имели 4 пациента, их количество варьировало от 1 до 4. У 6 больных отмечалось наличие в анамнезе фототоксических реакций. Количество проведенных процедур ПУВА-терапии на данном курсе составило от 10 до 20, в среднем 15,4. Ранее методы иммуносупрессивной терапии (метотрексат, циклоспорин, парентерально глюкокортикостероидные препараты) получали 3 больных. У 1 больного вследствие фототоксической реакции отмечалось обострение псориаза.

Помимо фототоксических реакций у 7 больных развивались диспепсические нарушения (тошнота, отрыжка), которые купировались применением противорвотных препаратов и не требовали отмены терапии, у 3 больных отмечались явления со стороны ЦНС (головокружение, головные боли), которые носили преходящий характер и не требовали отмены терапии. У 12 больных отмечался зуд кожи, у 8 — сухость кожных покровов.

Среди больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методом УФВ-311 терапии ($n=44$), у 4 отмечался незначительный зуд кожи, у 3 больных — сухость кожных покровов. У 8 (18,1%) отмечалось развитие эритемы на ограниченных участках кожного покрова: у 3 больных на коже туловища, у 4 больного на коже туловища и бедер и у 1 больного — на коже

лица, туловища и верхних конечностей. Эритема развивалась обычно на 5-6 процедуре УФВ-311 терапии через 6–12 часов после облучения. Характеризовалась появлением на непораженных участках кожного покрова очагов умеренной разлитой гиперемии розового цвета, местами обширных, при пальпации отмечалось локальная гипертермия, имело место незначительное кратковременное жжение пораженной кожи. Среднее значение интенсивности эритемы составило $1,3 \pm 0,5$. Во всех случаях эритема ограничивалась только развитием гиперемии кожи без появления пузырей и нарушения общего состояния и разрешалась через 24–48 часов, в среднем составляя $19,5 \pm 6,2$ часа. У 6 больных был 2 тип кожи, у 2 больного — 3 тип. Предыдущее количество курсов УФВ-311 колебалось от 3 до 5. Интенсивность инсоляции была средней — у 6 больных и низкой — у 2 больных. Солнечные ожоги в анамнезе имели 3 больных, в количестве от 1 до 5. Развитие случаев УФ-индуцированной эритемы в анамнезе отмечали 3 больных, количество их колебалось от 2 до 4. Методы иммуносупрессивной терапии (метотрексат, циклоспорин, парентерально глюкокортикостероидные препараты) ранее получали 5 больных. У 2 больных данной группы причиной неэффективности терапии стало развитие эритемы и обострение заболевания, в связи с чем метод был отменен.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что частота УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии у больных псориазом, получавшим многокурсовое лечение, составила 23,5%, при узкополосной (311 нм) фототерапии — 22,7%, ($p > 0,05$), сроки регресса эритемы при ПУВА-терапии составили $66,1 \pm 30,9$ часа, при узкополосной (311 нм) фототерапии — $19,5 \pm 6,2$ часа.

В зависимости от метода фототерапии общая частота развития УФ-индуцированной эритемы среди больных, получавших как однокурсовое так и многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, составила 24,2% ($n=17$), при УФВ-311 терапии — 19,6% ($n=13$), $p > 0,05$.

Среднее значение интенсивности эритемы у 17 больных, получавших ПУВА-терапию, составило $2,0 \pm 0,79$, у 13 больных, получавших УФВ-311 терапию — $1,3 \pm 0,48$ и достоверно различались ($p=0,006$). Сроки регресса эритемы при проведении ПУВА-терапии в обеих группах составили в среднем $59,3 \pm 28,3$ часа, эритемы при узкополосной (311 нм) фототерапии — $20,3 \pm 5,75$ и достоверно различались ($p=0,00003$). Появление пузырей установлено у 17,4% больных имевших фототоксическую эритему при проведении ПУВА-терапии, при проведении узкополосной (311 нм) фототерапии данных эффектов не отмечалось. Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженной фототоксичности и более длительном периоде разрешения эритемы при применении метода ПУВА-терапии по сравнению с узкополосной (311 нм) фототерапией.

4.3. Оценка отдаленных побочных эффектов у больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии

Оценка отдаленных побочных эффектов проводилась у 106 больных псориазом, получавших многокурсовое лечение методами фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и в других лечебных учреждениях дермато-венерологического профиля Российской Федерации с 1980 года по 2014 годы (95 больных получали в настоящее время методы фототерапии и 11 пациентов имели в анамнезе многокурсовую фототерапию). Разные методы фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапии) периодически применяли 35 больным, 20 пациентам — только курсы УФВ-311 терапии, 51 больному многократно использовался метод ПУВА-терапии. В группу сравнения вошли 20 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, впервые получавших курс фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапия) (табл. 16).

Клиническая характеристика больных псориазом, получавших многокурсовую и однокурсовую фототерапию, и частота встречаемости симптомов хронического фотоповреждения кожи

Клинические показатели и симптомы фото повреждения кожи	Больные, получавшие многокурсовую ФТ (n=106)	Больные, получавшие 1 курс ФТ (n=20)
Возраст (лет, M±SD)	48,3±12,5	43,8±11,4
Пол (муж/жен)*	78/28	15/5
Тип кожи*: I и II типы кожи/ III и IV типы кожи	43 63	12 8
Длительность заболевания (лет, M±SD)	23,7±12,4	16,8±11,1†
Лентиго (%)	44,3	0†
Диффузная гиперпигментация (%)	32,0	0†
Каплевидный гипомеланоз (%)	3,9	0
Крапчатая пигментация (%)	2,9	0
Ретикулярный себорейный кератоз (%)	15,5	0
Актинический эластоз (%)	23,3	0†
Телеангиэктазии (%)	6,8	0
Венозные сосудистые пятна (%)	6,7	0

Примечание: * — абсолютное число больных; † — $p < 0,05$.

Для определения частоты встречаемости клинических проявлений фотоповреждения кожи от количества ранее проведенных процедур фототерапии больные были разделены на следующие группы: 1 группа — 33 больных псориазом, получившие 60–100 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапии), 2 группа — 58 больных псориазом, получившие 101–200 процедур, 3 группа — 15 больных псориазом, получившие более 200 процедур. Семейных случаев злокачественных новообразований кожи не было выявлено ни в одном случае. Оценка клинических проявлений длительного фотоповреждения кожи проводилась на областях кожного покрова, закрытых от естественной инсоляции (кожа туловища, плечей, бедер, голеней). Основными критериями фотоповреждения кожи явились следующие признаки: лентиго, актинический эластоз (сухость, наличие морщин, нарушение эластичности), диффузная необратимая гиперпигментация, крапчатая

пигментация, каплевидный гипомеланоз, ретикулярный себорейный кератоз, телеангиоэктазии, венозные озера, злокачественные новообразования кожи.

Среди больных псориазом, длительно получавших курсы фототерапии было 79 мужчин и 27 женщин в возрасте от 28 до 77 лет, средний возраст составил $47,2 \pm 12,34$ года. Длительность заболевания составила от 7 до 66 лет, в среднем составив $21,4 \pm 10,7$ года. По фототипам кожи больные распределились следующим образом: 1 фототип кожи имел 2 больных, 2 фототип — 45 пациентов, 3 фототип — 57, 4 фототип имели 2 больных. Из предшествующих иммуносупрессивных методов терапии длительно кортикостероидные мази применялись у 26 больных, кортикостероидные препараты парентерально — у 10 больных, метотрексат — у 39 больных, циклоспорин — у 10 больных.

Среди сопутствующих заболеваний у больных псориазом преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (у 42 больных) и заболевания желудочно-кишечного тракта (у 30 больных), патология эндокринной системы выявлена у 14 больных, патология мочеполовой системы — у 6 пациентов. Наследственность по псориазу была отягощена у 19 пациентов.

Количество курсов фототерапии составляло от 3 до 30 курсов. Общее количество процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) варьировало от 60 до 630, количество процедур ПУВА-терапии — от 60 до 600, УФВ-311 — от 64 до 300. Суммарные курсовые дозы облучения при ПУВА-терапии составили от 178 Дж/см^2 до 1950 Дж/см^2 , при УФВ-311 от $6,6 \text{ Дж/см}^2$ до 156 Дж/см^2 .

Клиническая характеристика больных псориазом, ранее не получавших методы фототерапии

В группу вошло 20 больных псориазом, из них 15 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 72 лет, средний возраст составил $43,8 \pm 11,4$. По фототипу кожи больные распределялись следующим образом: 1 фототип кожи имели 10% ($n=2$), 2 фототип — 50% ($n=10$), 3 фототип — 25% ($n=5$), 4 фототип- 15% ($n=3$). Длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 25 лет, в среднем

составила $16,8 \pm 11,1$ лет. По интенсивности солнечной инсоляции пациенты распределились следующим образом: высокая интенсивность отмечена у 10% ($n=2$) больных, средняя — у 45% ($n=9$), низкая — у 45% ($n=9$). Солнечные ожоги в течение жизни получали 55% ($n=11$). Семейных случаев меланомы кожи или немеланомных злокачественных поражений кожи не было выявлено ни в одном случае. Наследственность по псориазу была отягощена у 25% больных ($n=5$). Из предшествующих иммуносупрессивных методов терапии длительно кортикостероидные мази применяли 6 больных, кортикостероидные препараты парентерально — 1, метотрексат — 3, циклоспорин — 2 больных. Несколько методов иммуносупрессивной терапии применяли 2 больных.

Клиническая характеристика больных, получивших 60–100 процедур фототерапии

В группу вошло 33 больных псориазом, получивших 60–100 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311). Из них было 26 мужчин и 7 женщин в возрасте от 30 до 70 лет, средний возраст составил $47,2 \pm 11,6$. Длительность заболевания составила $20,2 \pm 8,9$ года. По фототипу кожи больные распределялись следующим образом: 1 фототип кожи имели 6,1% ($n=2$), 2 фототип — 48,5% ($n=16$), 3 фототип — 45,5% ($n=15$), 4 фототип — 3% ($n=1$). По интенсивности солнечной инсоляции пациенты распределились следующим образом: высокая интенсивность отмечена у 24,3% ($n=8$) больных, средняя — у 57,6% ($n=19$), низкая — у 18,1% ($n=6$) больных. Солнечные ожоги в течение жизни получали 75% ($n=25$), из них 30,3% ($n=10$) имели 1 ожог, 6% ($n=2$) — 9 больных, 3 и более ожога — 18,1% ($n=6$). В процессе предыдущих курсов фототерапии УФ-индуцированная эритема отмечалась у 36,4% ($n=12$), из них однократно 30,3% ($n=10$), дважды и более раз — 6% ($n=2$).

Распределение по методам проведенной фототерапии было следующим: 27,3% ($n=9$) получали разные методы фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311), 54,5% ($n=17$) получали только курсы ПУВА-терапии. Общее количество всех курсов фототерапии составило $3,6 \pm 0,9$, общее среднее количество процедур —

67±16,3. Среднее количество курсов ПУВА-терапии в данной группе составило 3,9±1,3, среднее количество процедур ПУВА-терапии — 63,7±26,1.

Клиническая характеристика больных, получивших 101–200 процедур фототерапии

В группу вошло 58 больных псориазом, получивших 101–200 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311). Из них было 45 мужчин и 13 женщин в возрасте от 25 до 71 года, средний возраст составил 47,5±13,2. Длительность заболевания составила 22,6±11,5 года.

По фототипу кожи больные распределялись следующим образом: 1 фототип кожи имели 1,7% (n= 1) больных, 2 фототип — 43,1% (n=25) пациентов, 3 фототип — 55,2 % (n=32) больных, 4 фототип кожи — не встречался. По интенсивности солнечной инсоляции пациенты распределились следующим образом: высокая интенсивность отмечена у 17,2% (n=10) больных, средняя — у 34,5% (n=20), низкая — у 31,1% (n=18) больных. Солнечные ожоги в течение жизни получали 56,9% (n=33), их них 25,9% (n=15) имели 1 ожог, 15,5% (n=9) — 2 ожога, 15,5% (n=9) — 3 и более ожога. В процессе предыдущих курсов фототерапии УФ-индуцированная эритема имела место у 41,3% (n=24), из них однократно 18,9%(n=11), дважды — 17,3% (n=10), 3 и более — 5,2% (n=3).

Распределение по методам проведенной фототерапии было следующим: 43,1 % (n=25) получили разные методы фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311), 37,9% (n=22) получали только курсы ПУВА-терапии, 17,2% (n=13) больных получали только УФВ-311.Общее количество всех курсов фототерапии составило 6,2±1,8, общее среднее количество всех процедур — 134,3±27,5. Среднее количество курсов ПУВА-терапии в данной группе составило 5,4±1,9, среднее количество процедур ПУВА-терапии — 114,4±41,1. Среднее количество курсов УФВ-311 составила 3,7±3,1, среднее количество процедур УФВ/УФВ-311 — 73,4±66,1.

Клиническая характеристика больных, получивших более 200 процедур фототерапии

В группу вошло 15 больных псориазом, получивших более 200 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311). Из них было 7 мужчин и 8 женщин в возрасте от 41 до 73 лет, средний возраст — $53,7 \pm 10,6$. Длительность заболевания составила $36,1 \pm 15,2$ лет. По фототипу кожи больные распределялись следующим образом: 1 фототип кожи не встречался, 2 фототип кожи имели — 33,3% (n=5) пациентов, 3 фототип — 60% (n=9) больных, 4 фототип кожи — 6,7% (n=1).

По интенсивности солнечной инсоляции пациенты распределились следующим образом: высокая интенсивность отмечена у 13,3% (n=2) больных, средняя — у 66,7% (n=10), низкая — у 20% (n=3) больных. Солнечные ожоги в течение жизни получали 53,3% (n=8), из них 6,6% (n=1) имели 1 ожог, 13,3% (n=4) — 2 ожога, 20% (n=3) — 3 и более ожога. В процессе предыдущих курсов фототерапии УФ-индуцированную эритему имели 66,7% (n=10), из них однократно 33,3% (n=5), дважды — 13,3% (n=2), 3 и более — 13,3% (n=2).

Общее количество всех курсов фототерапии составило $17,1 \pm 6,1$, общее среднее количество всех процедур — $342,6 \pm 142,5$. Среднее количество курсов ПУВА-терапии в данной группе составило $14,2 \pm 15,3$, среднее количество процедур ПУВА-терапии — $282,2 \pm 118,2$. Среднее количество курсов УФВ-311 составила $7,1 \pm 6,1$, среднее количество процедур УФВ-311 — $145,1 \pm 141$.

Больным был проведен клинический осмотр кожных покровов с оценкой выраженности признаков хронического фотоповреждения кожи и наличия новообразований кожи. Оценка новообразований кожи первично проводилась с использованием дерматоскопии и при необходимости с последующим гистологическим исследованием.

В группе больных псориазом, получавших 60-100 процедур фототерапии, 63,6% (n=21) получили 60-69 процедур, 36,4% (n=12) получили 70–100 процедур. Среди больных псориазом, получавших 50–100 процедур

фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапия) венозные сосудистые пятна имели 9% (n=3). Других симптомов фотоповреждения кожи выявлено не было.

У больных псориазом, получавших 101–200 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) частота развития лентиго составила 58,6% (n=34), при этом развитие лентиго отмечалось только у больных, получивших 150 и более процедур фототерапии. Диффузная необратимая гиперпигментация отмечалась в 41,4% (n=24), она развивалась у пациентов, получивших не менее 180 процедур фототерапии. Развитие ретикулярного себорейного кератоза было отмечено у 13,8% (n=8), большинство больных отметили появление данного симптома после проведения 150 процедур фототерапии. Явления актинического эластоза кожи, характеризующегося наличием сухости, морщин и снижения эластичности кожных покровов отмечались у 19% (n=11), при этом все больные имели 2 и 3 тип кожи и были старше 60 лет. Телеангиоэктазии развились у 6,9 % (n=4) больных. Каплевидный гипомеланоз имели 3,4% (n=2). Венозные сосудистые пятна имели 6,9% (n=4). Симптомы крапчатой пигментации и признаков злокачественных новообразований не отмечалось ни в одном случае.

В 3 группе у больных псориазом, получавших более 200 процедур фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311) 46,7% (n=7) получили 201–275 процедур фототерапии, 13,3% (n=2) — 300 процедур, 20% (n=3) получили 400 процедур, 13,3% (n=2) – 600 процедур. Кожа большинства больных имела характерную клиническую картину (рис.9,10,11,12). Частота развития лентиго составила 86,6% (n=13), диффузная необратимая гиперпигментация отмечалась в 60% (n=9). Развитие ретикулярного себорейного кератоза было отмечено у 53,3% (n=8). Явления актинического эластоза кожи отмечались у 86,7% (n=13) в возрасте от 44 до 73 лет. Телеангиоэктазии развились у 20 % (n=3) больных. Каплевидный гипомеланоз имели 13,3% (n=2). Венозные сосудистые пятна имели 13,3% (n=2). Симптом крапчатой пигментации отмечались у 20% (n=3), у одного больного (6,7%) развился плоскоклеточный рак кожи.

Таблица 17

Клиническая характеристика больных и частота встречаемости симптомов хронического фотоповреждения кожи в зависимости от количества процедур фототерапии

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

Примечание: 1-я, 2-я и 3-я группы — группы больных, получивших соответственно 60–100, 101–200 и более 200 процедур фототерапии; * — абсолютное число больных; † — $p < 0,05$ при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах; ‡ — $p < 0,05$ при сравнении показателей в 1-й и 3-й группах; § — $p < 0,05$ при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

При сравнительной оценке частоты развития симптомов фотоповреждения кожи среди больных 1 и 2 групп, получивших 60–100 процедур фототерапии и 101–200 процедур, отмечено статистически значимое дозозависимое увеличение частоты развития таких симптомов как лентиго (36,4% и 58,6% соответственно), актинический эластоз (0% и 19%), ретикулярный себорейный кератоз (0% и 13,8%), стойкая гиперпигментация

(0% и 41,4%) (табл. 17). При сравнительной оценке клинических проявления фотоповреждения кожи среди больных 1 группы (60–100 процедур) и 3 группы (более 200 процедур) отмечалось достоверно значимое увеличение частоты следующих симптомов: лентиго (36,4% и 86,6%), актинический эластоз (0% и 86,7%), ретикулярный актинический кератоз (0% и 53,3%), диффузная гиперпигментация (0% и 60%), крапчатая пигментация (0% и 20%), телеангиоэктазии (0% и 20%), $p < 0,05$.

Клинические проявления хронического фотоповреждения у больных 2 группы (101–200 процедур) и 3 группы (более 200 процедур) имели так же существенные различия. Так, частота развития ряда симптомов достоверно увеличивалась: лентиго имели частоту 58,6% и 86,6% соответственно, актинический эластоз 19% и 86,7% соответственно, ретикулярный себорейный кератоз 13,8% и 53,3%, крапчатая пигментация (0% и 20%), $p < 0,05$.

Была проведена оценка клинических симптомов хронического фотоповреждения кожи у 51 больного, получавшего многокурсовую ПУВА-терапию и 20 больных, получавших многокурсовую узкополосную (311 нм) фототерапию (табл.18). Среди больных, получавших ПУВА-терапию, было 38 мужчин и 13 женщин, в возрасте от 38 до 73 лет; 1–2 тип кожи имели 41,2% ($n=21$), 3–4 тип — 58,8% ($n=30$). Длительность заболевания составляла от 7 до 54 лет.

Среди больных, получавших узкополосную (311 нм) фототерапию было 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 32 до 73 лет; 1–2 тип кожи имели 45% ($n=9$), 3–4 тип — 40% ($n=8$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, типам кожи, количеству солнечных ожогов и фототоксических реакций в анамнезе, $p > 0,05$. Количество курсов ПУВА-терапии колебалось от 3 до 22; количество курсов узкополосной (311 нм) фототерапии варьировало от 3 до 15. Количество проведенных процедур ПУВА-терапии составляло от 60 до 600, УФВ-311 терапии — от 60 до 300. Средние значения количества проведенных курсов ПУВА-терапии и УФВ-311 терапии статистически не различались ($p > 0,05$).

Характеристика клинических показателей (M±SD) и частота встречаемости симптомов хронического фотоповреждения кожи у больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию и многокурсовую УФВ-311 терапию

Клинические симптомы	ПУВА-терапия (n=51)	УФВ-311 терапия (n=20)
Мужчин	38	12
Женщин	13	8
Тип кожи		
1–2	21	9
3–4	30	11
Возраст	50,3±11,6	46,7±15,2
Длительность заболевания	26,4±13,07	22,7±12,6
Количество полученных курсов	8,1±4,5	7,0 ±3,04
Количество полученных процедур	163,7±92,9	144,5±65,9
Лентиго %	78,4	0*
Диффузная гиперпигментация %	49	0*
Ретикулярный себорейный кератоз %	11,7	0
Актинический эластоз %	39,2	15*
Каплевидный гипомеланоз %	3,9	0
Крапчатая пигментация %	5,9	0
Телеангиэктазии%	11,7	0
Венозные сосудистые пятна %	9,8	0

Примечание: * p<0,05

Больные псориазом, получавшие многократные курсы ПУВА-терапии имели следующие клинические симптомы хронического фотоповреждения кожи: лентиго — у 78,4%, диффузная необратимая гиперпигментация — у 49%, ретикулярный себорейный кератоз — у 11,7%, актинический эластоз — у 39,2%, каплевидный гипомеланоз — у 3,9%, крапчатая пигментация — у 5,9%, телеангиэктазии — у 11,7%, венозные сосудистые пятна — у 9,8%.

Единственным симптомом хронического фотоповреждения кожи при проведении многокурсовой узкополосной (311 нм) фототерапии было развитие актинического эластоза — у 15%.

При сравнительном анализе частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи были отмечено статистически значимое увеличение

встречаемости лентиго ($p=0,02$), диффузной необратимой гиперпигментации кожи ($p=0,0001$) и актинического эластоза ($p=0,006$) у больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию по сравнению с больными, получавшими многократные курсы узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии.

Суммарные курсовые дозы облучения при ПУВА-терапии в зависимости от количества проведенных процедур (60–100, 101–200, более 200 процедур) лечения были оценены у 51 больного, получавших многокурсовую ПУВА-терапию. 20 пациентов получили 60–100 процедур, 18 больных 101–200 процедур, 13 больных — более 200 процедур ПУВА-терапии. Отмечалась достоверно значимая разница в суммарной дозе облучения у больных получивших 60–100 процедур и 101–200 процедур и больными, получившими 101–200 процедур и 200–600 процедур, $p<0,01$ (табл. 19).

Таблица 19

Сравнительный анализ кумулятивных доз облучения при проведении многокурсового лечения методом ПУВА-терапии у больных псориазом

	1 группа 60–100 процедур (n=20)	2 группа 101–200 процедур (n=18)	3 группа 201–600 процедур (n=13)
Кумулятивная доза ПУВА-терапии (Дж/см ²)	188,3±47,2	324±122,1†	1140±559‡§

Примечание: † — $p<0,05$ при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах; ‡ — $p<0,05$ при сравнении показателей в 1-й и 3-й группах; § — $p<0,05$ при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

Выявленные закономерности развития основных клинических симптомов хронического фотоповреждения кожи, ассоциированные с кумулятивной дозой УФА облучения при ПУВА-терапии, позволили установить показатели, которые, на наш взгляд, можно рассматривать в качестве факторов риска развития отдаленных побочных эффектов многокурсовой фототерапии, что следует учитывать в повседневной клинической практике. К ним относятся проведение более 200 процедур ПУВА-терапии и общая кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии более 1100 Дж/см².

Клинические проявления хронического фотоповреждения кожи у больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию



А



Б

Рисунок 9 — Лентиго у больного С., 48 лет, получившего 230 процедур фототерапии

А — Клинические проявления: на левой голени имеются множественные, неравномерно окрашенные пятна коричневого и темно-коричневого цвета неправильной и овальной формы, с четкими границами, диаметром до 1–1,5 см. Б — Дерматоскопическая картина.

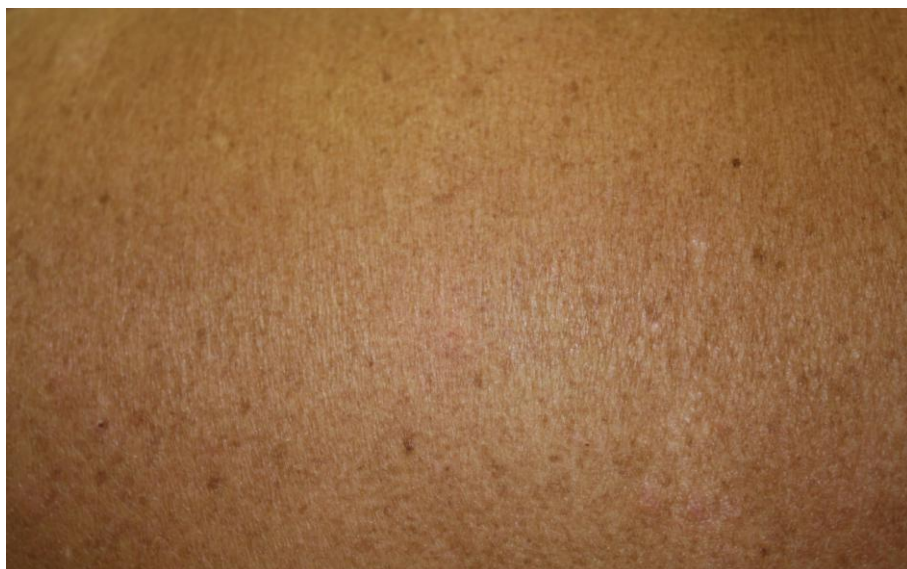


Рисунок 10 — Диффузная гиперпигментация у больной Г., 58 лет, получившей 200 процедур фототерапии: кожа спины имеет коричневый цвет с бронзовым оттенком



Рисунок 11 — Актинический эластоз у больного Л., 65 лет, получившего 300 процедур фототерапии: кожа правого плеча выглядит морщинистой и дряблой, с сероватым оттенком, наблюдается ксероз и уменьшение эластичности кожи



А.



Б.

Рисунок 12 — Проявления фотоповреждения кожи у больного Х., 72 лет, получившего 220 процедур фототерапии

А — Ретикулярный себорейный кератоз: на коже спины имеются плотные папулы желтовато-коричневого цвета с бородавчатой поверхностью и роговыми кистами, которые формируются на месте лентиго. Б — Каплевидный гипомеланоз: на коже туловища наблюдаются мелкопятнистые очаги депигментации кожи с четкими контурами, округлой формы, диаметром от 0,2 до 0,5 см, не сливающимися между собой.

Приводим *клиническое наблюдение №1.*

Пациент П., 73 лет. Диагноз: «Распространенный псориаз, прогрессирующая стадия».

Анамнез заболевания. Болен с 7 летнего возраста, когда впервые появились высыпания на коже в/части головы. В течение 14 лет патологический процесс носил ограниченный характер. В возрасте 21 года высыпания распространились по всему кожному покрову. В 1961 году обратился в ЦНИКВИ, был установлен диагноз: «Распространенный псориаз, прогрессирующая стадия». С 1961 г. по 1976 гг. ежегодно направлялся на стационарном лечении, где проводилась дезинтоксикационная и наружная терапия с хорошим терапевтическим эффектом. С 1977 по 2003 год ежегодно в стационаре ГНЦДК получал курсы общей ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора (22 курса), в 2004-2005 гг. были проведены 2 курса узкополосной средневолновой фототерапии. Общее количество процедур ПУВА-терапии составила около 500, кумулятивная доза облучения 1950 Дж/см². Общее количество процедур УФВ-311 составило 45, суммарная доза облучения — 36,9 Дж/см². Помимо методов фототерапии проводилась дезинтоксикационная, противовоспалительная, наружная терапия (препараты салициловой кислоты, нафталана, дегтя). В результате проводимых курсов лечения с применением ПУВА-терапии отмечался полный регресс псориатических высыпаний на коже. Продолжительность ремиссии составляла около 1 года.

В 2006 году в связи с очередным обострением заболевания пациент был госпитализирован в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Анамнез жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия 2 стадия, 2 степени, риск 3. Стеатоз печени. Дискинезия желчевыводящих путей.

Локальный статус при поступлении в стационар: кожный процесс носил распространенный характер. Локализовался на коже в/части головы, туловища, плечей, предплечий, бедер и голеней. На коже в/части головы, заушных областей имелись множественные воспалительные бляшки розового цвета с умеренной инфильтрацией, на поверхности высыпаний отмечалось пластинчатое шелушение. На коже туловища, преимущественно передней брюшной стенки, спины, пояснично-крестцовой области визуализировались множественные бляшки розового цвета, диаметром от 5 см до 10 см, сливающиеся между собой, с умеренной и выраженной инфильтрацией и

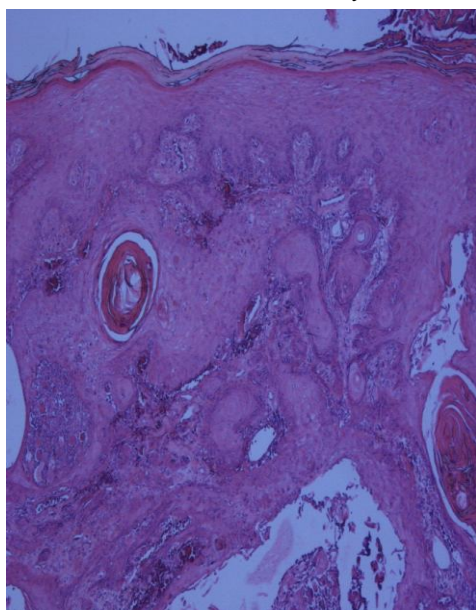
пластинчатым шелушением. На коже верхних и нижних конечностей определялись множественные папулы и бляшки розового цвета с четкими границами диаметром от 1 см до 5 см, с умеренной и выраженной инфильтрацией, на поверхности высыпаний отмечалось пластинчатое шелушение. Псориатическая триада положительная. Индекс PASI составил 18,3. Видимо здоровая кожа туловища, плечей, предплечий, кистей, бедер, голени с признаками ксероза, шероховатая, морщинистая, визуализируются множественные лентицинозные элементы светло и темно-коричневого цвета а диаметром от 0,7 см до 1,5 см неправильной формы, участки диффузной гиперпигментации. На коже передней брюшной стенки отдельные мелкие пигментные пятнистые образования черного цвета с синюшным оттенком до 4 мм в диаметре (крапчатая пигментация кожи). На коже верхней трети правого предплечья визуализируется единичное новообразование в виде бляшки розового цвета диаметром около 1 см, округлой формы, плотно-эластической консистенции с выраженным гиперкератозом, в центральной части определяется западение. С учетом клинко-anamnestических данных больному П. был поставлен предварительный диагноз: «Кератоакантома». Было проведено хирургическое иссечение новообразования в пределах здоровой кожи с последующим гистологическим исследованием.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, КСР на сифилис, ИФА на ВИЧ, вирусы гепатита В и С — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови: АЛТ -22,1 МЕ/л, АСТ — 25,6 МЕ/л, общий белок — 75 г/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л, триглицериды — 0,77 ммоль/л, холестерин 3,6 ммоль/л, билирубин общий — 29,1 мкмоль/л, билирубин прямой — 7,19 мкмоль/л, креатинин — 78,8 мкмоль/л, мочевины — 3,84 ммоль/л.

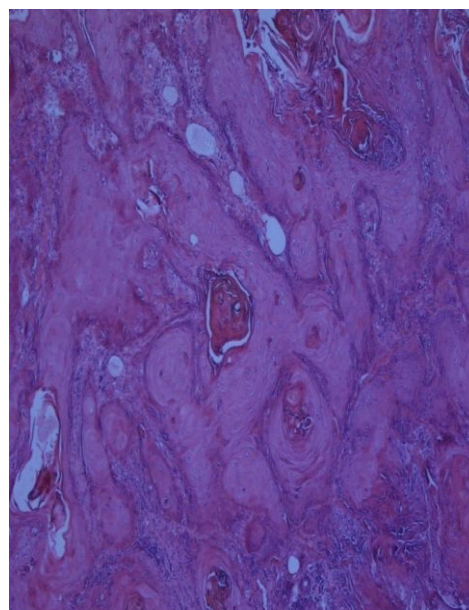
Результаты гистологического исследования биоптата (рис. 13.): опухоль представлена пластами многослойного плоского эпителия с ороговением и формированием множественных «жемчужин». Отмечается умеренно выраженный клеточный полиморфизм, атипия, единичные митозы, в том числе патологические. В строме выраженная инфильтрация. По краю резекции комплексов опухолевой ткани не выявлено. Заключение: Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Больной консультирован онкологом по месту жительства, признаков прогрессирования онкологического заболевания не выявлено.

Проведенная терапия по поводу основного заболевания: гемодез 400,0 в/в кап. №5, супрастин 1табл. 1р/д 10 дней, капотен 1/2 табл. 1р/д длительно. Наружная терапия: 2% серно-салициловая мазь, 2%, 10% салициловая мазь, мазь Локоид, 5%, 10%, 30% нафталановая мазь, 2%, 5%, 10% крем с

мочевинной. В результате проведенной терапии отмечался регресс более 90% псориатических высыпаний на коже туловища и конечностей. Больной выписан из стационара со значительным улучшением. Рекомендовано динамическое наблюдение у онколога.



а



б

Рисунок 13 — Пласты многослойного плоского эпителия с ороговением и формированием множественных «жемчужин». Отмечается умеренно выраженный клеточный полиморфизм, атипия, единичные митозы, в том числе патологические. В строме выраженная инфильтрация.

Окраска гематоксилином и эозином (а,б – ×50)

В марте 2007 года в связи с очередным обострением основного заболевания больной П. был госпитализирован в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Индекс PASI до лечения составил 20,4. На момент осмотра новообразований кожи не выявлено. Проведенная терапия: гемодез 400,0 в/в кап. №8, метотрексат 10–20 мг еженедельно №3, тавегил 1 табл. 1 р/д 10 дней, фенозепам 1 табл 1 р/д 10 дней, Силимар 1 табл 3 р/д 20 дней, Капотен 1/2 табл. 1р/д постоянно. Наружная терапия: 2% серно-салициловая мазь, 2%, 10% салициловая мазь, мазь локоид, 5%, 10% нафталановая мазь, 2%, 5%, 10% крем с мочевиной. Выписан со значительным улучшением.

В январе 2008 года в связи с очередным обострением псориаза больной П. был госпитализирован в отделение клинической дерматологии ГНЦДК. Больной предъявлял жалобы на наличие множественных высыпаний на коже туловища и конечностей, а также на появление отдельных новообразований

кожи. Новообразования развились около 8 месяцев назад на коже нижних конечностей.

При осмотре: на коже туловища, предплечий, бедер и голени имеются множественные воспалительные папулы и бляшки ярко-розового цвета диаметром от 1 см до 15 см, сливающиеся между собой, с четкими границами, умеренной и выраженной инфильтрацией и мелкопластинчатым шелушением. Псориатическая триада положительная.

На коже передней поверхности средней трети левого бедра и передней поверхности средней трети правого голени визуализируются два новообразования, возвышающиеся над уровнем кожи, полусферической формы, розового цвета, плотноэластической консистенции, с небольшим западением в центре и размерами 0,7 см и 1 см в диаметре. С целью верификации диагноза было проведено хирургическое удаление образований в пределах здоровой кожи с последующим гистологическим исследованием.

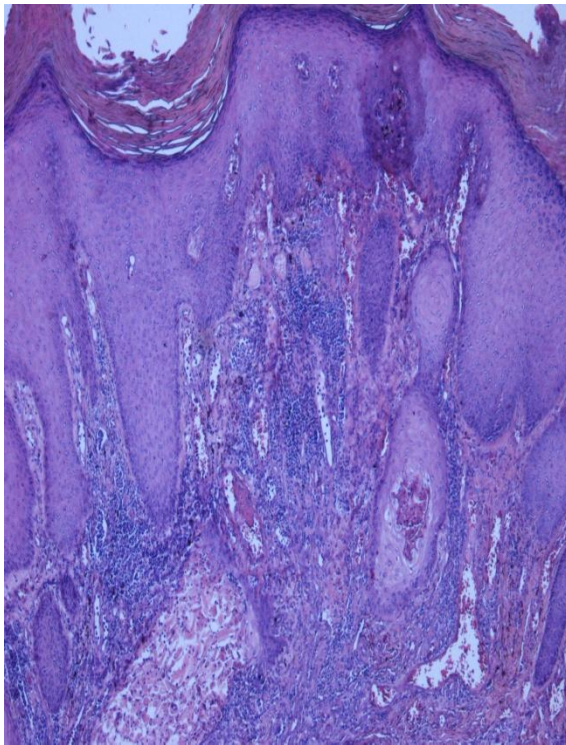
Результаты гистологического исследования (рис. 14).

При гистологическом исследовании опухоль была представлена утолщенными, пластами анаплазировавшего многослойного плоского эпителия, в супрабазальных отделах или в центральной части которых был резко выражен акантолиз. При этом опухоль сохраняла способность к ороговению, имелись участки дискератоза с образованием типичных «роговых жемчужин», клеточной атипией, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромией ядер. Митотическая активность клеток опухоли была умеренно выражена, встречались единичные митозы. Заключение: акантолитическая форма высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака.

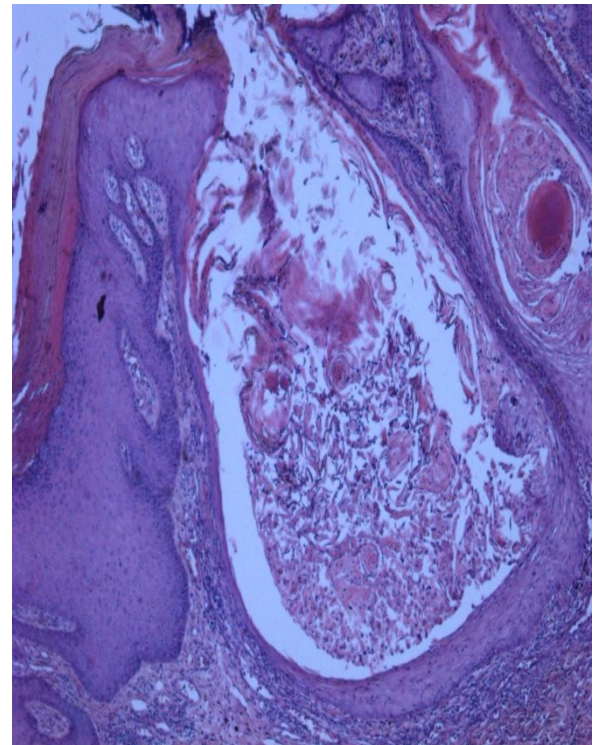
Акантолитический плоскоклеточный рак кожи (АПКР) составляет 2–4% от всех форм ПКР и локализуется на открытых участках тела, подверженных УФ-облучению (кожа лица, шеи, ушей). Клинически акантолитический ПКР мало отличается от других форм ПКР. В прогностическом плане эта форма менее благоприятна по сравнению с типичной формой высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака: частота метастазирования АПКР составляет от 3% до 10%, смертность — от 3% до 19% (Cassarino D.S., 2006).

При обследовании у онколога по месту жительства у больного П. признаков метастазирования не выявлено.

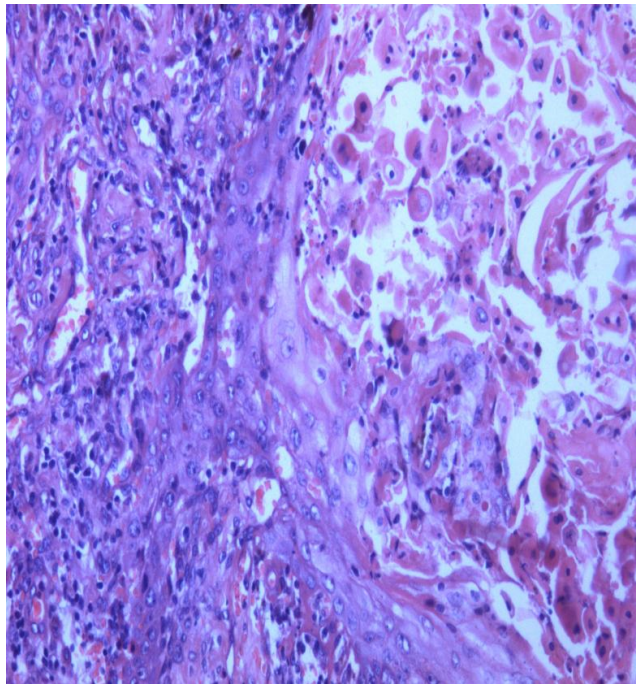
При последующих госпитализациях в стационар с 2009 года по 2011 годы новых случаев или рецидива опухоли не отмечалось. Пациенту проводилось курсовое лечение с применением синтетического ретиноида ацитретина, десенсибилизирующей терапии, антигистаминных препаратов, наружной терапии с хорошим клиническим эффектом.



a



б



с

Рисунок 14 — Анаплазированный многослойный плоский эпителий, в супрабазальных отделах или в центральной части которых резко выражен акантолиз. Участки дискератоза с образованием типичных «роговых жемчужин», клеточной атипией, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромией ядер

Окраска гематоксилином и эозином (а, б — $\times 50$, с — $\times 200$)

Таким образом, у больного П. на фоне длительной иммуносупрессии кожи в результате многокурсового воздействия методом ПУВА-терапии и последующего УФВ 311 отмечалось развитие высокодифференцированного ороговевающего рака кожи. После хирургического удаления опухоли последующее курсовое лечение псориаза проводилось с применением антиметаболического препарата метотрексат, который так же может использоваться при лечении отдельных форм ПКР (Schornagel J.H., 1995). Через год у больного был диагностирован новый случай плоскоклеточного рака кожи, что согласуется с данными зарубежных авторов, отмечающих повышенный риск развития повторных случаев ПКР после многокурсовой ПУВА-терапии (Katz K.A., 2002). Особенностью данного случая является развитие другого гистологического варианта ПКР с более высокой вероятностью метастазирования.

Клиническое наблюдение №2.

Пациентка Г., 53 года. Диагноз: «Псориаз обыкновенный, прогрессирующая стадия».

Анамнез заболевания: Больная псориазом 35 лет. Первые высыпания появились на коже лба и груди. Обратилась в КВД по месту жительства, где был поставлен диагноз «Псориаз обыкновенный, ограниченная форма». Была назначена наружная терапия с временным положительным эффектом. Через 3 года процесс принял распространенный характер. С 1983 по 1996г. в КВД по месту жительства получала препарат метотрексат перорально по 2,5 мг 3 раза в день в течение 10 дней каждые 7–10 месяцев, отмечался кратковременный положительный эффект. В июне 1996 года получала лечение методом ЭИФТ (экстракорпоральная иммунофармакотерапия с диуцифоном), после чего началось обострение кожного процесса с развитием генерализованного поражения кожных покровов, нарушением общего состояния (повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов). Был назначен преднизолон в дозе 25 мг/сутки, ежедневно, с положительным эффектом (длительность терапии преднизолоном неизвестна). В 1997 году обратилась в ЦНИКВИ, был проведен курс общей ПУВА-терапии (№20). Отмечалось полное разрешение высыпаний. Период ремиссии составил 12 месяцев. В течение 10 лет периодически получала курсы ПУВА-терапии, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую, наружную терапию с положительным эффектом. Длительность ремиссий достигала 7–8 месяцев. В 2008 году при проведении очередного курса общей ПУВА терапии с 3 капсулами оксоралена на 10 процедуре у пациентки возникла фототоксическая реакция (через 6 часов после процедуры отмечался подъем

температуры до 37,3° С, озноб, жжение кожи, появилась разлитая эритема на коже туловища и верхних конечностей). Процедуры были отменены. Было проведено 3 инфузии преднизолона в дозе 60 мг/сутки в/в. После разрешения островоспалительных явлений пациентке был назначен неотигазон в дозе 30 мг/сутки в течение 5 недель с последующей отменой.

Анамнез жизни: Росла и развивалась соответственно возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Детские инфекции. Наследственность не отягощена.

Локальный статус: Кожный процесс носит распространенный характер, процесс локализован на коже волосистой части головы, грудной клетки, передней брюшной стенки, верхних и нижних конечностей. Представлен множественными папулами и бляшками ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, диаметром от 0,5 до 5 см с четкими границами, покрытыми серебристыми чешуйками. На коже туловища, бедер, плеч, голеней имеются признаки хронического фотоповреждения кожи: множественные пигментированные пятнистые элементы от 0,3 см до 0,8 см, коричневого цвета, округлой или полигональной формы (веснушки и лентиго), отмечается выраженная сухость кожных покровов туловища и конечностей, эластичность и тургор снижены, множественные телеангиоэктазии кожи туловища, предплечий, бедер, участки диффузной гипо и гиперпигментации кожи туловища и конечностей. На коже спины, передней брюшной стенки имеются множественные пигментные образования до 0,3 см в диаметре насыщенно-черного цвета, полигональной формы не возвышающиеся над уровнем кожи (крапчатая пигментация кожи). Учитывая длительное многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, изменение чувствительности к методу с развитием фототоксической эритемы, признаков выраженного хронического фотоповреждения кожи (лентиго, актинический эластоз, диффузная необратимая гиперпигментация, крапчатая пигментация кожи) методы фототерапии были отменены с пожизненным запретом.

Клиническое наблюдение №3.

Больной Ж., 73 лет. Диагнозом: «Псориаз обыкновенный, прогрессирующая стадия» находился на стационарном лечении в ГНЦДК в 2014 году.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 1974 года, когда впервые на коже подошв отметил появление единичных высыпаний. Обратился к дерматовенерологу по месту жительства, был выставлен диагноз: «Псориаз», проведено лечение наружными средствами (название указать не может) с полным регрессом высыпаний. В течение 20 лет отмечалась ремиссия

заболевания. В 1994 году пациент отметил обострение заболевания с распространением на кожу туловища и конечностей. Лечился амбулаторно. В 1995, 1997, 2000, 2003, 2008, 2010 гг. получал курсовое лечение с применением УФВ-311 терапии (по 20 процедур на курс) в различных учреждениях. Всего было проведено 6 курсов, количество процедур №120. Ремиссия после курса УФ-терапии составляла в среднем 8 месяцев. Пациент отмечает пребывание на морских курортах 2 раза в год, степень естественной инсоляции со слов больного — высокая. В декабре 2011 года пациент обратился в «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» по поводу появления новых высыпаний на коже волосистой части головы, нижних конечностей, было проведено 12 процедур узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с кратковременным положительным эффектом. В 2012 году в условиях стационара НИИ Иммунологии был проведен курс плазмафереза (количество процедур больной указать не может) с улучшением. В феврале 2014 года пациент обратился с жалобами на сохраняющиеся высыпания в «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», было проведено следующее лечение: эссенциале 5,0 в/в №5, цетиризин перорально, дезинтоксикационная и наружная терапия с кратковременным положительным эффектом.

В марте 2014 года в связи с сохраняющимися высыпаниями обратился в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, был госпитализирован в стационар.

Локальный статус: Высыпания локализованы на коже туловища, верхних и нижних конечностей. На коже туловища имеются умеренно инфильтрированные воспалительные бляшки розового цвета, с четкими границами, размерами от 1 до 3 см в диаметре, со среднепластинчатым шелушением на поверхности высыпаний. На коже верхних и нижних конечностей, преимущественно предплечий, коленных суставов, голени, отмечаются множественные бляшки ярко-розового цвета, размерами от 2 до 7 см в диаметре, с умеренно выраженной инфильтрацией и мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Псориазическая триада положительная. Была проведена дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая и наружная терапия с полным регрессом псориазических высыпаний.

После регресса псориазических высыпаний на коже левого предплечья визуализируется пятнистое меланоцитарное образование неправильной формы черно-коричневого цвета, размерами 1,5 см на 2,0 см, с неравномерной пигментацией. С целью верификации диагноза было проведено хирургическое иссечение меланоцитарного новообразования в пределах здоровых тканей с захватом до 7 мм по краям и до 1,5 см в глубину. Результаты гистологического

исследования: В препарате: полнослойный биоптат кожи с участком подкожно-жирового слоя. В центре биоптата внутри эпидермиса обнаруживаются гнездовые скопления из атипичных эпителиоидноклеточных меланоцитов. В прилегающих участках биоптата наблюдается лентигинозная меланоцитарная дисплазия. Вокруг сосудов поверхностного сплетения небольшая полиморфноклеточная инфильтрация. Наблюдается умеренно выраженная базофильная деструкция коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы. Заключение: выявленные изменения наблюдаются при поверхностно распространяющейся меланоме на фоне лентигинозной меланоцитарной дисплазии (рис. 15).

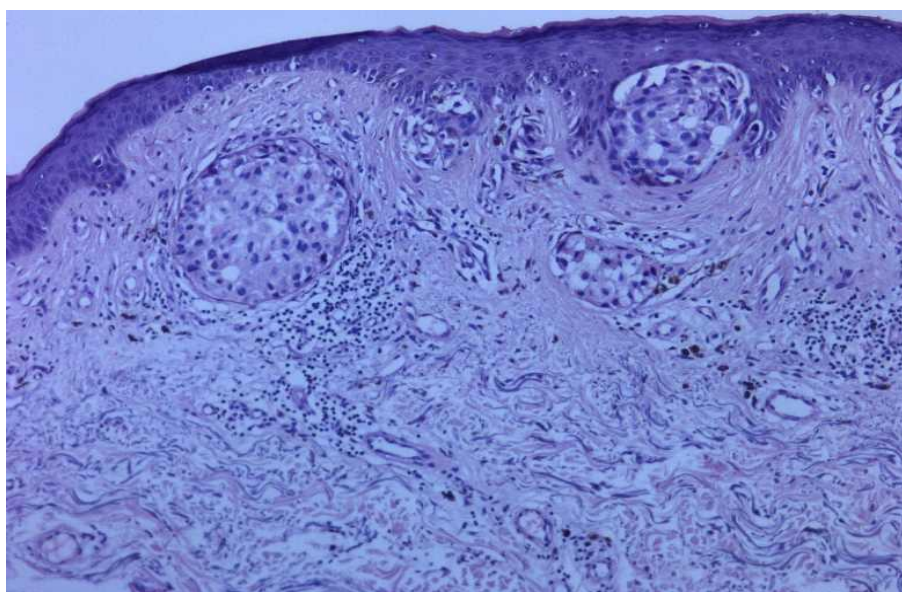


Рисунок 15 — Патологические изменения при меланоме кожи, развившейся у больного псориазом, получавшего многокурсовую УФВ-311 терапию

В связи с установлением диагноза: «Поверхностно распространяющаяся меланома» больной направлен на консультацию к онкологу. Признаков метастазирования заболевания не установлено. Лечение не проводилось.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что при длительной многокурсовой фототерапии отмечается развитие и прогрессирование симптомов фотоповреждения кожи у большинства больных. Наиболее ранними клиническими симптомами, развивающимися в результате

проведения 100 процедур фототерапии явились симптомы нарушения пигментообразования в виде появления веснушек. По мере увеличения количества процедур (от 101 до 200) клинические проявления фотоповреждения прогрессировали у большинства больных. Увеличивалась частота развития лентиго, развивались симптомы актинического эластоза и отмечалось формирование ретикулярного себорейного кератоза. Было установлено увеличение частоты развития телеангиэктазий, венозных сосудистых пятен.

При значительном количестве процедур (от 201 до 600) отмечено дальнейшее достоверно значимое прогрессирование ряда симптомов тяжелого фотоповреждения кожи (нарушения пигментообразования, актинического эластоза, ретикулярного себорейного кератоза) у большинства больных, а также развитие всех других клинических симптомов хронического фотоповреждения. Наиболее серьезным осложнением многокурсовой фототерапии явилось развитие плоскоклеточного ороговевающего рака кожи у больного П. Данный больной имел большинство других признаков выраженного фотоповреждения кожи, включающих лентиго, диффузную гиперпигментацию, кератоз, актинический эластоз, телеангиэктазии, крапчатую пигментацию кожи. Больному П., а так же четырем пациентам, ранее получавшим длительные курсы фототерапии и имевшим симптомы тяжелого фотоповреждения кожи, было принято решение о пожизненном запрете на дальнейшее лечение ультрафиолетовым облучением.

При оценке причинных факторов развития злокачественной меланомы кожи у больного, получившего 132 процедуры УФВ-311 терапии и имевшего в анамнезе интенсивную солнечную инсоляцию преобладающим является высокая степень естественной солнечной инсоляции. Таким образом, основываясь на полученных результатах, установлено дозозависимое фотоповреждение структур кожи с формированием характерных клинических симптомов. Установлено, что начальные проявления фотоповреждения кожи при проведении курсового лечения методами фототерапии в виде развития

веснушек после проведения 60–100 процедур фототерапии. Развитие лентиго, ретикулярного себорейного кератоза, диффузной гиперпигментации, актинического эластоза отмечалось у больных, получивших более 150-180 процедур. При этом признаки актинического эластоза преобладали у больных, получивших более 200 процедур фототерапии независимо от возраста (от 44 до 73 лет). Развитие наиболее редко встречающегося симптома — крапчатой пигментации кожи было отмечено у 3 больных с разным количеством процедур фототерапии (от 200 до 600), что свидетельствует в пользу различия фенотипических особенностей фотоповреждения кожи у больных псориазом. Следует отметить необходимость индивидуализации подхода к ведению больных распространенными и тяжелыми формами псориаза, получающими фототерапию. Этот подход включает в себя документальную фиксацию вида фототерапии, общего количества процедур, кумулятивной дозы облучения, полученных пациентом и оценку степени выраженности клинических проявлений хронического фотоповреждения кожи как предикторов потенциального канцерогенеза.

Наиболее ранними клиническими симптомами фотоповреждения кожи является симптомы нарушения пигментообразования (веснушки/лентиго), которые развиваются в результате проведения не менее 60–100 процедур фототерапии.

После проведения 101–200 процедур фототерапии у больных псориазом отмечалось развитие и достоверно значимое увеличение частоты встречаемости симптомов фотоповреждения кожи по сравнению с больными псориазом, не получавшими фототерапию: лентиго (69%), актинический эластоз (19%), ретикулярный себорейный кератоз (13,8%), диффузная гиперпигментация (41,4%).

После проведения более чем 200 процедур фототерапии у больных псориазом отмечалось достоверно значимое увеличение частоты развития симптомов фотоповреждения кожи по сравнению с больными псориазом, получившими 101–200 процедур: лентиго (100%), актинический эластоз

(86,7%), ретикулярный себорейный кератоз (53,3%), крапчатая пигментация (20%).

Оценка клинических симптомов (лентиго, актинический эластоз, ретикулярный себорейный кератоз, диффузная гиперпигментация) у больных псориазом, получающих многокурсовую фототерапию позволяет объективно оценить степень УФ-индуцированного повреждения кожи.

Для статистического расчета риска развития злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, длительно получавших методы фототерапии были использованы данные государственной медицинской статистики по форме №7 за 2012 г. Используются данные Росстата о распределении умерших от злокачественных новообразований по полу (форма №5). В качестве показателей заболеваемости использовался «грубый» показатель на 100 000 населения (Каприн А.Д, и др., 2012) (табл. 20).

Таблица 20

Злокачественные новообразования кожи

Локализация, нозологическая форма	
ОБА ПОЛА («ГРУБЫЕ» ПОКАЗАТЕЛИ НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ)	
Кожа (без меланомы)	39,64

Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.

Отношение рисков развития НМРК в группе больных псориазом обоих полов (n=82), длительно получающих ПУВА-терапию составило RR= 23,3; 95%CI (3,3;172), $\chi^2=17,4$; p=0,03. За статистический критерий взята нижняя граница доверительного 95% интервала. Риск развития НМРК у больных псориазом обоих полов оказался повышен в 3 раза.

Однако, учитывая развитие единичного случая ПКР у больного псориазом, получавшего многокурсовую ПУВА-терапию необходимо дальнейшее наблюдение за данной категорией пациентов.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЭКЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ИХ АНАЛИЗ

5.1. Анализ распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) у больных псориазом

Анализ частоты распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК был проведен у 80 больных псориазом и 20 здоровых добровольцев. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований у больных псориазом в функционально значимом участке гена *XPD* были обнаружены следующие нуклеотидные замены: в позиции 35931 (*AC/AA/CC*) генотип *CC* встречался у 8 больных псориазом (10%), генотип *AA* — у 33 пациентов (41,25%) и гетерозиготный генотип *AC* — у 39 (48,75%). Не обнаружены нуклеотидные замены в позиции 6491 (*GG/AA*).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XPC* у больных псориазом были выявлены нуклеотидные замены в позициях 32724 (*CC/AA*), 32864 (*TT/CC*), 32828 (*CC/GC*), 33343 (*TT/TA/AA*) и 33350 (*AA/AG/GG*), в том числе:

- у 23 больных (28,75%) обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32724 *C>A*, соответствующая гомозиготному генотипу *AA*; у 57 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *CC* (71,25%).
- у 2 больных (2,5%) обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32864 *T>C*, соответствующая гетерозиготному генотипу *CT* (аллели *C* и *T*); у 78 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *TT* (97,5%)
- у 7 больных (8,75%) обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32828 *C>G*, соответствующая гетерозиготному генотипу *GC* (аллели *C* и *G*); у 73 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *CC* (91,25%);

- у 2 больных (2,5%) обнаружена замена нуклеотидов в позиции 33343 $T>A$, соответствующая гомозиготному генотипу AA (два аллеля A); у 78 пациентов регистрировался гомозиготный генотип TT (97,5%);

- у 3-х больных (3,75%) обнаружена замена нуклеотида в позиции 33350 $A>G$, соответствующая гомозиготному генотипу GG (два аллеля G); у 77 регистрировался гомозиготный генотип AA (96,25%);

При секвенировании функционально значимого участка гена *XPF* у больных псориазом были обнаружены следующие нуклеотидные замены в позициях 27945 ($TT/TC/CC$) и 28095 (GG/AG). У 24 больных (30%) в позиции 27945 обнаружена замена нуклеотидов 27945 $T>C$ (гомозиготный генотип CC), у 8 больных обнаружена замена нуклеотидов 27945 $T>C$ (гетерозиготный генотип TC) (10%), у 55 регистрировался гомозиготный генотип TT (68,75%).

У одного больного (1,25%) обнаружена нуклеотидная замена в позиции 28095 $G>A$, гетерозиготный генотип AG (аллели GG , AG), у 79 пациентов регистрировался гомозиготный генотип GG (98,75%);

При секвенировании функционально значимого участка гена *ERCC1* у 32 больных обнаружены нуклеотидные замены в позиции 19007 $T>C$: гомозиготный генотип CC (9/80; 11,25%), гетерозиготный генотип TC (39/80; 48,75%), гомозиготный генотип TT (32/80; 40%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XRCC1* у 7 пациентов регистрировались нуклеотидные замены в позиции 28152 $G>A$, гомозиготный генотип AA (8,75%); у 24 пациентов выявлен гомозиготный генотип GG (30%), у 48 — гетерозиготный генотип GA (60%).

В результате молекулярно-генетических исследований, проведенных у здоровых добровольцев, было установлено наличие нуклеотидных замен в позиции 6491 (GG/AA) гена *XPD*: у 2 (10%) диагностирован генотип AA , у 18 (90%) — генотип GG . Нуклеотидные замены в позиции 35931 ($AC/AA/CC$) были обнаружены со следующей частотой: у 4 человек (20%) — замена нуклеотидов 35931 $A>C$ соответствующая гомозиготному генотипу CC (или двум аллелям C); у 8 пациентов (40%) — гомозиготный генотип AA и у 8 человек (40%) — гетерозиготный генотип AC .

У 7 (35%) добровольцев была обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32724 гена *XPC* (генотип *AA*), у 13 — гомозиготный генотип *CC* (65%). Не обнаружено нуклеотидных замен в позиции 32864 гена *XPC*.

У 5 добровольцев была обнаружена замены нуклеотидов в позиции 33343: гетерозиготный генотип *TA* (25%) и гомозиготный генотип *TT* (75%). У 7 добровольцев обнаружена замена нуклеотидов в позиции 33350 (у 6 (30%) человек — гетерозиготный генотип *AG*; у 1 (5%) — гомозиготный генотип *GG*; у 13 (65%) — гомозиготный генотип *AA*).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XPF* были обнаружены замены нуклеотидов в позиции 27945: у 6 (30%) — гетерозиготный генотип *TC* и у 1 (5%) — гомозиготный генотип *CC*; 5,0%, у 13 (65%) регистрировался гомозиготный генотип *TT*. У одного человека (5,%) была обнаружена замена нуклеотидов в позиции 28095 *XPF* (гетерозиготный генотип *AG*), у 19 (95%) — гомозиготный генотип *GG*.

При секвенировании функционально значимого участка гена *ERCC1* у 8 здоровых добровольцев были обнаружены нуклеотидные замены в позиции 19007 *T>C*: гомозиготный генотип *CC* у 3 (15%); гетерозиготный генотип *TC* у 9 (45%), гомозиготный генотип *TT* — у 8 (40%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XRCC1* у 4 (20%) человек регистрировалась нуклеотидная замена в позиции 28152 *G>A* (гомозиготный генотип *AA*; у 7 (35%) выявлен гомозиготный генотип *GG* и у 9 (45%) — гетерозиготный генотип *GA*.

В результате сравнения результатов секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК в группах больных псориазом и здоровых добровольцев не было установлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов гена *XPB* в позиции 6491, гена *XPB* в позиции 35931: гена *XRCC1*, гена *ERCC1* в позиции 19007.

Анализ генотипа гена *XPC* выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов между больными псориазом и здоровыми добровольцами в двух положениях пятнадцатого экзона гена *XPC*: в положении 33343 и 33350. При этом у больных псориазом наблюдалось достоверно более

высокая в сравнении с лицами контрольной группы частота гомозиготного генотипа *TT* в позиции 33343 гена *XPC* (OR=13; 95% CI 2,3–73,36; $\chi^2=12,44$; $p<0,0001$). У здоровых лиц отмечалось достоверно значимо более высокая частота гетерозиготного генотипа *TA* в позиции 33343 гена *XPC*, в то время как у больных псориазом данный генотип вообще не регистрировался (OR=0,02; 95% CI 0,02–0,33; $P<0,0001$).

Кроме этого, у больных псориазом отмечалась достоверно более высокая в сравнении с лицами контрольной группы частота гомозиготного генотипа *AA* в позиции 33350 гена *XPC* (OR=13,82; 95% CI 3,16–60,39; $\chi^2=17,36$; $p=0,00039$). У здоровых лиц отмечено достоверное более высокая в сравнении с больными псориазом частота генотипа *AG* (у больных псориазом данный генотип вообще не регистрировался) (соответственно 30% против 0%; (OR=0;01 95% CI 0,0–0,26; $p=0,00032$). Сравнительный анализ частот полиморфизмов гена *XPC* в позиции 32724, гена *XPC* в позиции 32864, гена *XPC* в позиции 32828, гена *XPF* в позиции 27495, гена *XPF* в позиции 27095 у больных псориазом и здоровых лиц не выявил существенных различий.

Таким образом, при проведении анализа нуклеотидной последовательности генов *XPD*, *XPC*, *XPF*, *ERCC1* и *XRCC1*, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом и здоровых добровольцев были обнаружены следующие полиморфные варианты: 35931 *A>C XPD*; 32724 *C>A XPC*; 32864 *T>C XPC*, 32828 *C>G XPC*, 33343 *T>A XPC*, 33350 *A>G XPC*,; 27945 *T>C*, 28095 *G>A XPF*; 19007 *T>C ERCC1* и 28152 *G>A XRCC1*. У больных псориазом достоверно значимо были выявлено преобладание следующих генотипов: генотип *TT* гена *XPC* в позиции 33343 и генотип *AA* гена *XPC* в позиции 33350. Полученные данные, возможно, могут свидетельствовать о возможном участии гена *XPC* в развитии псориаза, что требует дальнейшего изучения. Результаты секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК, у больных псориазом и здоровых добровольцев приведены в таблице 21.

Таблица 21

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом и здоровых добровольцев, %

Группы пациентов и результаты сравнения групп	Гены										
	Ген <i>XPD</i>		Ген <i>XPC</i>					Ген <i>XPF</i>		Ген <i>ERCC1</i>	Ген <i>XRCC1</i>
	6491 GG/AA	35931 AC/AA/CC	32724 CC/AA	32864 TT/CT	32828 CC/GC	33343 TT/AA	33350 AA/GG/AG	27945 TT/CC/TC	28095 GG/AG	19007 TT/TC/CC	28152 GG/GA/AA
Больные псориазом	GG: 80/80 100%	AC: 39/80 48,75%	CC: 57/80 71,25%	TT: 78/80 97,5%	CC: 73/80 91,25%	TT: 78/80 97,5%	AA: 77/80 96,25%	TT: 48/80 60%	GG: 79/80 98,75%	TT: 32/80 40%	GG: 24/80 30%
	AA: 0/80 0%	AA: 33/80 41,25%	AA: 23/80 28,75%	CT: 2/80 2,5%	GC: 7/73 8,75%	AA: 2/80 2,5%	GG: 3/80 3,75%	CC: 24/80 30%	AG: 1/80 1,25%	TC: 39/80 48,75%	GA: 48/80 60%
		CC: 8/80 10%				TA: 0/80 0%	AG: 0/80 0%	TC: 8/80 10%		CC: 9/80 11,25%	AA: 7/80 8,75%
Здоровые добровольцы	GG: 18/20 90%	AC: 8/20 40%	CC: 13/20 65%	TT: 20/20 100%	CC: 19/20 95%	TT: 15/20 75%	AA: 13/20 65%	TT: 13/20 65%	GG: 19/20 95%	AA: 8/20 40%	GG: 7/20 35%
	AA: 2/20 10%	AA: 8/20 40%	AA: 7/20 35%	CT: 0/20 0%	GC: 1/20 5,0%	AA: 0/20 0%	GG: 1/20 5%	CC: 1/20 5%	AG: 1/20 5%	GA: 9/20 45%	GA: 9/20 45%
		CC: 4/20 20%				TA: 5/20 25%	AG: 6/20 30%	TC: 6/20 30%		GG: 3/20 15%	AA: 4/20 20%

В результате сопоставления данных секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК в группах больных псориазом и здоровых добровольцев не было установлено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов *AA* (OR=0,05; 95% CI 0–1; p=0,038) и *GG* (OR=21,76; 95% CI 1–472,5; p=0,038) гена *XPB* в позиции 6491 (табл. 22).

Таблица 22

Частота генотипов полиморфизма *A>G* гена *XPB* в позиции 6491

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма <i>A>G</i> гена <i>XPB</i> в позиции 6491		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип <i>AA</i>	0/0,0	2/0,1	0,0384	0,05 (0,0-1)
Генотип <i>GG</i>	80/1	18/0,9		21,76 (1-472,53)

Не различались и частоты генотипов гена *XPB* в позиции 35931: генотип *AA* (OR=1,05; 95% CI 0,39–2,86; p=0,44); генотип *AC* (OR=1,43; 95% CI 0,53–3,86), генотип *CC* (OR=0,44; 95% CI 0,12–1,66; p=0,44) (табл. 23).

Таблица 23.

Частота генотипов полиморфизма *A>C* 35931 гена *XPB*

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма <i>A>C</i> 35931 гена <i>XPB</i>		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип <i>AA</i>	33/0,4125	8/0,40	0,4493	1,05 (0,39–2,86)
Генотип <i>AC</i>	39/0,4875	8/0,40		1,43 (0,53–3,86)
Генотип <i>CC</i>	8/0,1	4/0,2		0,44 (0,12–1,66)

Не установлено различий в частоте встречаемости и генотипов гена *XRCC1*: генотип *AA* (OR=0,05; 95%CI 0,01–0,48; p=0,50); генотип *AG*

(OR=2,69; 95% CI 0,99–7,31; p=0,50); генотип GG (OR=0,8; 95% CI 0,28–2,24; p=0,50) (табл. 24).

Таблица 24

Частота генотипов полиморфизма G>A 28152 гена XRCC1

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма G>A 28152 гена XRCC1		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип AA	1/0,012	4/0,2	0,5056	0,05 (0,01 – 0,48)
Генотип AG	55/0,688	9/0,45		2,69 (0,99 – 7,31)
Генотип GG	24/0,3	7/0,35		0,8 (0,28 – 2,24)

Сравнительный анализ полиморфизмов гена ERCC1 в позиции 19007 не выявил существенных различий в частоте встречаемости генотипов CC (OR=0,72; 95% CI 0,18–2,94); TC (OR=1,16; 95% CI 0,43–3,11); TT (OR=1,0; 95% CI 0,37–2,72; p=0,8894).

Анализ генотипа гена XPC выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов между больными псориазом и здоровыми добровольцами в двух положениях пятнадцатого экзона гена XPC: в положениях 33343 и 33350. При этом у больных псориазом наблюдалось достоверно более высокая в сравнении с лицами контрольной группы частота гомозиготного генотипа TT в положении 33343 гена XPC (OR=13; 95% CI 2,3–73,36; $\chi^2=12,44$; p<0,0001). У лиц контрольной группы отмечалось достоверно значимо более высокая частота гетерозиготного генотипа TA в позиции 33343 гена XPC, в то время как у больных псориазом данный генотип вообще не регистрировался (OR=0,02; 95% CI 0,02–0,33; p<0,0001). (табл. 25).

Таблица 25

Частота генотипов полиморфизма T>A 33343 гена XPC

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма T>A 33343 гена XPC		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип AA	2/0,025	0/0,0	<0,0001	1,31 (0,06–28,27)
Генотип TA	0/0,0	5/0,25		0,02 (0,00–0,33)
Генотип TT	78/0,975	15/0,75		13,0 (2,30–73,36)

Кроме этого, у больных псориазом отмечалась достоверно более высокая в сравнении с лицами контрольной группы частота гомозиготного генотипа AA в позиции 33350 гена XPC (OR=13,82; 95% CI 3,16–60,39; $\chi^2=17,36$; $p=0,00039$). У лиц контрольной группы отмечено достоверное более высокая в сравнении с больными псориазом частота генотипа AG (у больных псориазом данный генотип вообще не регистрировался) (соответственно 30% против 0%; (OR=0;01 95% CI 0,0–0,26; $p=0,00032$). (табл. 26).

Таблица 26

Частота генотипов полиморфизма A>G 33350 гена XPC

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма A>G 33350 гена XPC		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип AA	77/0,9625	13/0,65	0,0003	13,82 (3,16–60,39)
Генотип AG	0/0,0	6/0,3		0,01 (0,0–0,26)
Генотип GG	3/0,0375	1/0,05		0,74 (0,07–7,52)

Сравнительный анализ частот полиморфизмов гена XPC в положении 32724 не выявил существенных различий у генотипа CC (OR=1,33; 95% CI

0,47–3,77; $p=0,50$) и *AA* генотипа ($OR=0,75$; 95% CI 0,27–2,12; $p=0,59$) (табл. 27).

Таблица 27

Частота генотипов полиморфизма *C>A* 32724 гена *XPC*

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма <i>C>A</i> гена 32724 <i>XPC</i>		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип <i>AA</i>	23/0,2875	7/0,35	0,5941	0,75 (0,27–2,12)
Генотип <i>CC</i>	57/0,7125	13/0,65		1,33 (0,47–3,77)

Оценка распределения частот генотипов полиморфного локуса гена *XPC* в положении 32864 также не выявила различий у больных псориазом и здоровых лиц: по генотипу *TT* ($OR=0,77$; 95% CI 0,04–16,58; $p=1$), генотипу *TC* ($OR=1,31$; 95% CI 0,04–16,58; $p=1$) (табл. 28).

Таблица 28

Частота генотипов полиморфизма *T>C* 32864 гена *XPC*

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма <i>T>C</i> 32864 гена <i>XPC</i>		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип <i>TC</i>	2/0,025	0/0,0	1	1,31 (0,06–28,27)
Генотип <i>TT</i>	78/0,975	20/1		0,77 (0,04–16,58)

Сравнительный анализ частот полиморфизмов гена *XPC* в положении 32828 не выявил существенных различий у генотипа *CC* ($OR=0,55$; 95% CI 0,06–4,74; $p=1$) и *GG* ($OR=1,82$; 95% CI 0,21–1,82; $p=1$) (табл. 29).

Таблица 29

Частота генотипов полиморфизма C>G 32828 гена XPC

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма C>G 32828 гена XPC		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип CC	73/0,9125	19/0,95	1	0,55 (0,06–4,74)
Генотип CG	7/0,0875	1/0,05		1,82 (0,21–15,72)

Оценка распределения частот генотипов полиморфного локуса 27495T>C гена XPF между группами больных псориазом и контролем не обнаружила достоверные отличия: у больных псориазом наблюдалась частота полиморфизма 27495T>C, соответствующего гомозиготному генотипу CC в положении 27495 гена XPF (OR=8,14; 95% CI 1,03–64,34; $\chi^2=5,33$; p=0,020). У лиц контрольной группы частота гетерозиготного генотипа TC в положении 27495 гена XPF (OR=0,26; 95% CI 0,08–0,86; P=0,02). Частота встречаемости генотипа TT в обеих группах не различалась (OR=0,81; 95% CI 0,29–2,24; P=0,02) (табл. 30).

Таблица 30

Частота генотипов полиморфизма T>C 27945 гена XPF

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма T>C гена XPF 27945		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип CC	24/0,3	1/0,05	0,02	8,14 (1,03 – 64,34)
Генотип CT	8/0,1	6/0,3		0,26 (0,08 – 0,86)
Генотип TT	48/0,6	13/0,65		0,81 (0,29 – 2,24)

Оценка распределения частот генотипов полиморфного локуса 27095 $T>C$ гена *XPF* между группами больных псориазом и контролем не выявила различий генотипов *AG* (OR=0,24; 95% CI 0,01–4,02; $p=0,36$), *AA* (OR=0,25; 95% CI 0,0–13,22; $p=0,36$) (табл. 31).

Таблица 31

Частота генотипов полиморфизма $G>A$ 28095 гена *XPF*

Генотипы	Частота генотипов полиморфизма $G>A$ 28095 гена <i>XPF</i>		p	OR (CI 95%)
	Псориаз (n=80) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Генотип <i>AA</i>	0/0,0	0/0,0	0,3616	0,25 (0,0–13,22)
Генотип <i>AG</i>	1/0,0125	1/0,05		0,24 (0,01–4,02)
Генотип <i>GG</i>	79/0,9875	19/0,95		4,16 (0,25–69,53)

Таким образом, при проведении анализа нуклеотидной последовательности генов *XPB*, *XPC*, *XPF*, *ERCC1* и *XRCC1*, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, у больных псориазом и здоровых добровольцев были обнаружены следующие полиморфные варианты: 35931 $A>C$ *XPB*; 32724 $C>A$ *XPC*; 32864 $T>C$ *XPC*, 32828 $C>G$ *XPC*, 33343 $T>A$ *XPC*, 33350 $A>G$ *XPC*; 27495 $T>C$, 28095 $G>A$ *XPF*; 19007 $T>C$ *ERCC1* и 28152 $G>A$ *XRCC1*.

Проведенный анализ ассоциации полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК показал, что гомозиготный генотип *TT* гена *XPC* в позиции 33343 гомозиготный генотип *AA* гена *XPC* в позиции 33350 достоверно чаще встречаются у больных псориазом, чем у здоровых, в то время как у здоровых отмечена более высокая частота гетерозиготного генотипа *TA* гена *XPC* в позиции 33343, гетерозиготного генотипа *AG* гена *XPC* в позиции 33350.

5.2. Ассоциация полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК больных псориазом (*XPC*, *XPB*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) с частотой развития ближайших и отдаленных побочных эффектов фототерапии у больных псориазом, получающих методы фототерапии

С целью изучения взаимосвязи генетического полиморфизма системы эксцизионной репарации ДНК с развитием УФ-индуцированной эритемы при проведении многокурсовой фототерапии было проведено изучение частоты встречаемости нуклеотидных замен у больных с указанием на развитие эритемы и без нее. Из 80 больных, которым было проведено исследование полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК, 56 получали многокурсовую фототерапию. Из них у 25 больных отмечалось неоднократное развитие эритемы при проведении фототерапии, у 31 больного при проведении курсов фототерапии эритема не развивалась.

У больных, имевших указание на развитие УФ-эритемы, отмечалось следующее распределение по фототипам кожи: 1 фототип кожи установлен у 1 больного, 2 фототип кожи — у 13, 3 фототип кожи — у 9, 4 фототип кожи — у 2. У больных, не имевших эритемы при проведении фототерапии, отмечалось следующее распределение по типам кожи: 1 фототип кожи не встречался, 2 фототип кожи имели 7 больных, 3 фототип кожи — 17, 4 фототип кожи — 6.

В результате проведенных исследований установлено статистически значимое преобладание генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945 среди больных, у которых отсутствовали указания на развитие эритемы по сравнению с больными, у которых эритема не развивалась (38,7%; 8%); OR=13,38; 95% CI 2,61–68,57; $\chi^2 = 12,7$; p=0,0004. Частота встречаемости генотипа *TT* гена *XPF* в позиции 27945 у больных, имевших указания на развитие эритемы в процессе фототерапии была статистически значимо выше (OR=0,22; 95% CI 0,05–0,88; $\chi^2=5,03$; p=0,03). Следует учитывать, что следствием полиморфизма гена *XPF* в позиции 27945 является

синонимическая аминокислотная замена *T* на *C* в белке *XPF*. Следовательно, влияние данной замены на функцию кодируемого белка может происходить на уровне транскрипции. Наличие достоверной ассоциации генотипа *CC* гена *XPF* в положении 27945 (полиморфизм *T>C*) с отсутствием развития эритемы у больных псориазом может свидетельствовать о возможной протективной роли данного генотипа в отношении развития эритемы у больных псориазом при проведении им фототерапии и может быть учтено при выборе метода терапии.

С целью изучения возможной ассоциации между симптомами хронического фотоповреждения кожи и генетическим полиморфизмом системы эксцизионной репарации ДНК было проведено сопоставление данных секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК у больных с симптомами хронического фотоповреждения кожи и больных, у которых эти признаки не встречались. У больных псориазом, длительно получающих фототерапию, наиболее часто встречающимися симптомами хронического фотоповреждения кожи были: лентиго ($n=42$), необратимая стойкая гиперпигментация ($n=25$), себорейный кератоз ($n=8$).

Частота генотипа *TT* гена *XPF* в позиции 28945 у больных с лентиго составила 66,7% (28/42), не имевших лентиго 7,8% (11/14), $p=0,05$; частота генотипа *CC* была 30,9% (13/42) и 21,4% (3/14) соответственно, $p>0,05$.

Частота встречаемости генотипа *TT* гена *ERCC1* в позиции 19007 у больных, имевших лентиго составила 38,1% (16/42), без лентиго 64,2% (9/14), $p>0,05$. Генотип *TC* встречался у 52,4% (22/42) больных, имевших лентиго и у 28,6% (4/14) — без лентиго, $p>0,05$.

Таблица 32

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом, имевших УФ-индуцированную эритему при проведении фототерапии и не имевших УФ-индуцированную эритему при проведении фототерапии (%)

Группы пациентов и результаты сравнения групп	Гены										
	Ген <i>XPD</i>		Ген <i>XPC</i>					Ген <i>XPF</i>		Ген <i>ERCC1</i>	Ген <i>XRCC1</i>
	6491 GG/AA	35931 AC/AA/CC	32724 CC/AA	32864 TT/CT	32828 CC/GC	33343 TT/AA	33350 AA/GG/AG	27945 TT/CC/TC	28095 GG/AG	19007 TT/TC/CC	28152 GG/GA/AA
Больные псориазом, не имевшие УФ-эритему n=31	GG: 100% 31/31	AC: 67,8% 21/31	CC: 71% 22/31	TT: 100% 31/31	CC: 93,5% 29/31	TT: 100% 31/31	AA: 100% 31/31	TT: 61,3% 19/31	GG: 100% 31/31	TT: 41,9% 13/31	GG: 29% 9/31
	AA: 0% 0/31	AA: 32,2% 10/31	AA: 29% 9/31	CT: 0% 0/31	GC: 6,45% 2/31	AA: 0% 0/31	GG: 0% 0/31	CC: 38,7% 12/31	AG: 0% 0/31	TC: 51,6% 16/31	GA: 71% 22/31
		CC: 0% 0/31				TA: 0% 0/31	AG: 0% 0/31	TC: 0% 0/31		CC: 0% 0/31	AA: 0% 0/31
Больные псориазом, имевшие УФ-эритему n=25	GG: 100% 0/25	AC: 40% 10/25	CC: 76% 19/25	TT: 100% 25/25	CC: 92% 23/25	TT: 100% 25/25	AA: 100% 25/25	TT: 88% 22/25	GG: 96% 24/25	TT: 48% 12/25	GG: 16% 4/25
	AA: 0% 0/25	AA: 48% 12/25	AA: 24% 6/25	CT: 0% 0/25	GC: 8% 2/25	AA: 0% 0/25	GG: 0% 0/25	CC: 8% 2/25	AG: 4% 1/25	TC: 40% 10/25	GA: 72% 18/25
		CC: 12% 3/25				TA:	AG:	TC: 4% 1/25		CC: 12% 3/25	AA: 12% 3/25

Генотип *AA* гена *XPD* (23экзон) у больных, имевших лентиго, имели 33,3% (14/42), без лентиго — в 42,8% (6/14). Генотип *AC* отмечался у 57,1% (24/42) и 42,8% (6/14) соответственно. Нуклеотидную замену, соответствующую генотипу *CC*, имели 9,5% (4/42) и 14,3% (4/14) соответственно, $p>0,05$.

Генотип *GA* гена *XRCC1* (экзон10) имели 71,4% ($n=30$) с лентиго и 78,5% ($n=11/14$) без лентиго. Генотип *GG* гена *XRCC1* (экзон10) имели 26,1% ($n=11/42$) и 21,4% (3/14) соответственно, $p>0,05$.

Таким образом, не обнаружено взаимосвязи между развитием лентиго и нуклеотидными заменами генов эксцизионной репарации ДНК.

У пациентов с диффузной необратимой гиперпигментацией полиморфные варианты генов *XPD 6491*, *XPC 32864*, *XPC 33343*, *XPC 33350*, *XPF 28095* не встречались.

Частота генотипа *TT* гена *XPF* в позиции 27945 у больных с диффузной стойкой гиперпигментацией составила 72% (18/25), без гиперпигментации — 67,7% (21/31); генотип *CC* этого гена имели 28% (7/25) и 29% (9/31) соответственно. Достоверных различий в генотипах не отмечалось.

Генотип *TT* гена *ERCC1* (экзон 4) имели 32% (8/25) больных с гиперпигментацией и 54,8% (17/31) больных без гиперпигментации; генотип *TC* — 56% (14/25) и 38,7% (12/31); генотип *CC* — 12% (3/25) и 6,5% (2/31) больных соответственно, $p>0,05$.

У больных с диффузной стойкой гиперпигментацией генотип *AA* гена *XPD* (экзон 23) встречался у 24% (6/25) больных с гиперпигментацией и у 45,1% (14/31) больных без данного симптома; генотип *AC* имели 68% (17/25) и 41,9% (13/31); генотип *CC* — 8% (2/25) и 12,9% (4/31) соответственно, $p>0,05$.

Частота генотипа *GG* гена *XRCC1* в позиции 28152 у больных с гиперпигментацией составила 40% (10/25), без этого признака — 16,1% (5/31); $OR=3,47$; 95% CI 1–12,07; $\chi^2 = 4,02$; $p=0,02$.

Была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа *GA* гена *XRCC1* в позиции 28152 у больных, не имеющих гиперпигментацию, по сравнению с больными, имеющими данный признак (83,9%; 26/31 и 56%; 14/25) ($OR=0,24$; 95% CI 0,07–0,85; $\chi^2 = 35,27$; $p=0,03$). Данное обстоятельство может свидетельствовать об участии гена *XRCC1* в регуляции пролиферации меланоцитов при длительном применении методов фототерапии. Наличие ассоциации генотипа *GG* гена *XRCC1* в позиции 28152 с развитием диффузной стойкой гиперпигментации у больных псориазом, получавших в течение жизни многокурсовую фототерапию и достоверно значимого отсутствия данного признака у больных с генотипом *GA*, может свидетельствовать о генетической предрасположенности лиц с данным генотипом к развитию диффузной стойкой гиперпигментации.

У пациентов с себорейным кератозом полиморфные варианты генов *XPD6491*, *XPC32864*, *XPC 33343*, *XPC 33350*, *XPF28095* не встречались.

Частота генотипа *TT* гена *XPF* в позиции 27945 у больных себорейным кератозом составила 75% ($n=6$), без актинического кератоза — 68,75% ($n=33$); генотип *CC* этого гена имели 25% ($n=2$) и 29,1% ($n=14$) соответственно.

Генотип *TT* гена *ERCC1* в позиции 19007 (экзон 4) имели 37,5% ($n=3$) больных с актиническим кератозом и 45,8% ($n=22$) больных него; генотип *TA* имели 50% ($n=4$) и 45,8% ($n=22$); генотип *CC* — 12,5% ($n=1$) и 8,3% ($n=4$) больных соответственно.

У больных с себорейным кератозом генотип *AA* гена *XPD* в позиции 35931 (экзон 23) встречался у 37,5% ($n=3$) больных и у 35,4% ($n=17$) больных без данного симптома; генотип *AC* соответственно имели 50% ($n=4$) и 54,1% ($n=26$); генотип *CC* 12,5% ($n=1$) и 10% ($n=51$) соответственно. Частота генотипа *GG* гена *XRCC1* в позиции 28152 у больных себорейным кератозом составила 12,5% ($n=1$), без этого признака — 27,1% ($n=13$), частота генотипа *GA* составила 75% ($n=6$) и 72,9% ($n=35$) соответственно. Статистический анализ по сравниваемым группам пациентов, у которых

развился себорейный кератоз, и у которых данный признак не определялся, не проводился ввиду малого количества наблюдений.

Таким образом, ассоциаций полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК и частотой развитием лентиго и себорейного кератоза установлено не было ($p > 0,05$). Вместе с тем была отмечена достоверно более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа *GA* гена *XRCC1* в позиции 28152 у больных не имеющих диффузную необратимую гиперпигментацию по сравнению с больными имеющими данный признак с генотипом *GG* (83,9%; 26/31 и 56%; 14/25) ($OR=0,24$; 95% CI 0,07–0,85; $\chi^2=35,27$; $p=0,03$). Полученные данные могут свидетельствовать об участии гена *XRCC1* в регуляции пролиферации меланоцитов при длительном применении методов фототерапии.

5.3. Результаты поиска мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) в коже больных псориазом после однокурсового и многокурсового лечения методами фототерапии

С целью поиска возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) были исследованы образцы крови (до лечения) и биоптаты кожи после лечения у 80 больных псориазом после однократного курса и многокурсового лечения методами фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапия). Однократный курс фототерапии был проведен 24 больным, многокурсовое лечение получили 56 больных.

Результаты статистического анализа показали, что больные псориазом, получавшие однокурсовое лечение методами фототерапии статистически значимо не отличалась по возрасту, полу, длительности заболевания и типам кожи от группы больных, получавших многокурсовую фототерапию ($p > 0,05$).

В результате секвенирования, полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК, полученные из биообразцов крови сравнивались с

полиморфными вариантами генов *XP*, полученных из биоптатов кожи (без псориатических высыпаний, при наличии с признаками хронического фотоповреждения) после проведенного однокурсового или многокурсового лечения.

В результате проведенных молекулярно-генетических исследований у больных псориазом до лечения (исследование образцов крови) генотип *GG* гена *XPB* в позиции 6491 был установлен у 100% (n=80) больных.

В функционально значимом участке генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931 был обнаружен у 8 больных псориазом (10,0%); у остальных пациентов генотипы в данной позиции распределялись следующим образом: гомозиготный генотип *AA* — у 33 пациентов (41,25%) и гетерозиготный генотип *AC* — у 39 (48,75%).

При секвенировании гена *XPC* в позиции 32724 у 23 больных (28,75%) была установлен генотип *AA*, у 58 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *CC* (71,25%).

Генотип *CT* гена *XPC* в позиции 32864 был установлен у 2 больных (2,5%), у 78 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *TT* (97,5%).

Наличие гетерозиготного генотипа *GC* гена *XPC* в позиции 32828 было отмечено у 7 больных (8,75%), у 73 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *CC* (91,25%).

Генотип *AA* гена *XPC* в позиции 33343 был установлен у 2 больных псориазом (2,5%), у 78 больных регистрировался гомозиготный генотип *TT* (97,5%).

Гомозиготный генотип *GG* гена *XPC* в позиции 33350 был установлен у 3 (3,75%) больных, у 77 пациентов регистрировался гомозиготный генотип *AA* (96,25%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XPF* у больных псориазом были обнаружены нуклеотидные замены:

- в позициях 27945 (*TT/TC/CC*) и 28095 (*GG/AG*). При этом у 24 больных псориазом (30%) в позиции 27945 обнаружена замена нуклеотидов

27945 T>C (гомозиготный генотип *CC*), у 8 больных обнаружена замена нуклеотидов 27945 T>C (гетерозиготный генотип *TC*) (10%), у остальных пациентов регистрировался гомозиготный генотип *TT* (48/80; 60%);

- у одного больного (1,25%) обнаружена нуклеотидная замена в позиции 28095G>A, гетерозиготный генотип *AG* (аллели *GG*, *AG*), у остальных пациентов регистрировался гомозиготный генотип *GG* (79/80; 98,75%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *ERCC1* у 32 больных псориазом были обнаружены нуклеотидные замены в позиции 19007 T>C: гомозиготный генотип *GG* (9/80; 11,25%), гетерозиготный генотип *GA* (39/80; 48,75%) у остальных пациентов регистрировался гомозиготный генотип *TT* (32/80; 40%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XRCC1* у одного пациента регистрировалась нуклеотидная замена в позиции 28152 G>A, гомозиготный генотип *AA* (1,25%); у остальных пациентов выявлен гомозиготный генотип *GG* (24/80; 30%) и гетерозиготный генотип *GA* (55/80; 68,75%).

После курса обнаруженные нуклеотидные замены выявлялись у больных псориазом при исследовании биоптатов кожи с той же частотой, что и до лечения, различий в частоте выявляемых полиморфизмов не было также выявлено между группами больных псориазом, получивших однокурсовое лечение и многокурсовую фототерапию.

Полученные данные свидетельствовали об отсутствии возникновения клинически значимых мутаций в генах эксцизионной репарации ДН у больных псориазом после проведенной терапии методами ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии.

Проведение больным псориазом однократных и многократных курсов ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии 311 нм не вызывало у них клинически значимых мутаций генов эксцизионной репарации ДНК в коже.

5.4. Результаты секвенирования генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) больных псориазом, здоровых добровольцев и больных злокачественной меланомой кожи

В исследование вошли 80 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получающих методы фототерапии, 24 больных со злокачественной меланомой кожи и 20 здоровых добровольцев. Все обследуемые лица относились к русской этнической группе.

С целью изучения молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи были изучены и сопоставлены частоты распределения нуклеотидных замен функционально значимых участков генов эксцизионной репарации ДНК (16 экзона гена *XPC* в позициях 32724, 33343, 32828, 33350, 32864; 9 экзона гена *XPD* в позиции 6491; 23 экзона гена *XPD* в позиции 35931; 11 экзона гена *XPF* в позициях 28095, 27945; 4 экзона гена *ERCC1* в позиции 19007; 10 экзона гена *XRCC1* в позиции 28152 у всех обследуемых лиц. В качестве биоматериала для исследования использовались биообразцы цельной крови.

Статистический анализ проводился с использованием критерия χ^2 связи с наличием в исследовании множественных сравнений (до 4) и относительно небольшой выборки, α -уровень значимости для p был снижен до $0,05/4=0,0125$ (поправка Бонферрони).

Среди больных псориазом было 54 мужчин и 26 женщин. Средний возраст пациентов составлял $49,1 \pm 15,6$ лет. Все пациенты имели вульгарную форму псориаза. Значение индекса PASI составляло от 10,6 до 35. Средняя продолжительность заболевания составила $24,5 \pm 12,8$ года. По фототипам кожи больные псориазом распределились следующим образом: 1 фототип кожи имели 3,7% ($n=3$), 2-й — 51,25% ($n=41$), 3-й — 42,5% ($n=34$), 4-й — 2,5% ($n=2$). Высокой степени солнечной инсоляции подвергались 18,75% ($n=15$), средней — 48,75% ($n=39$), низкой — 20% ($n=16$). Солнечные ожоги отмечали в анамнезе 37 (46,3%) больных псориазом. Среди больных

псориазом было 23 больных, впервые получавших фототерапию (ПУВА-терапия или УФВ-311) и 57 больных, получавших многокурсовое лечение методами фототерапии. 53 больным проводился курс ПУВА-терапии, 17 больных получали УФВ-311). При многокурсовом применении количество курсов фототерапии варьировало от 3 до 15. Все больные псориазом на момент осмотра не имели признаков злокачественных новообразований кожи и семейных случаев меланомы кожи.

В исследование были включены 24 больных со злокачественной меланомой кожи, имевших различные стадии заболевания (у 5 больных — T2aN0M0, у 6 больных — T3bN0M0, у 5 больных — T3bN1M0, у 3 больных — T3aN2M0, у 5 больных — T3bN3M0). Все пациенты находились на лечении в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования. Семейных случаев меланомы кожи у наблюдаемых пациентов выявлено не было. По формам заболевания отмечалось следующее распределение: поверхностно-распространяющаяся форма — у 14, узловатая — у 3, лентиго-меланома — у 7. Локализация первичной злокачественной опухоли была следующая: кожа лица — у 20,8% (n=5), кожа шеи — у 25% (n=6), кожа предплечий — у 29,2% (n=7), кожа туловища — у 8,3% (n=2), кожа голени — у 16,7% (n=4). Все опухоли были пигментообразующими.

Среди обследуемых больных со злокачественной меланомой кожи было 15 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 12,3$. Преобладающими возрастными группами дебюта заболевания были группы 50-59 лет — у 6 пациентов и 60–69 лет — у 9 пациентов. По фототипам кожи больные распределились следующим образом: 1 фототип кожи был у 2 больных (8,3%), 2 тип кожи у 12 (54,1%), 3 тип — у 9 (37,5%), 4 тип кожи не встречался. Интенсивность солнечной инсоляции была высокой у 16,6% (n=4) больных, средней — у 58,3% (n=14) и низкой — у 25% (n=6). Солнечные ожоги в течение жизни имели 50% (n=12) больных.

В группу сравнения было включено 20 добровольцев, не имевших признаков злокачественных новообразований кожи и семейных случаев меланомы кожи. Из них было 14 мужчин и 6 женщин в возрасте от 26 до 60 лет (средний возраст $45,3 \pm 12,3$). 1 фототип кожи был у 5% (n=1), 2-й — у 55% (n=11), 3-й — у 40% (n=8), 4-й не встречался. Интенсивность естественной инсоляции была высокой у 25% (n=5), средней — у 55% (n=11), низкой — у 20% (n=4). Солнечные ожоги имели 12 здоровых лиц.

Достоверно значимых различий в обследуемых группах по возрасту, полу, основным типам кожи, интенсивности солнечной инсоляции не отмечалось ($p > 0,05$, t-критерий Стьюдента).

Результаты изучения частоты распределения нуклеотидных замен генов эксцизионной репарации ДНК у больных злокачественной меланомой кожи.

В результате проведенных молекулярно-генетических исследований у 24 больных злокачественной меланомой кожи нуклеотидных замен гена *XPD* в позиции 6491 (GG/AA) выявлено не было.

В функционально значимом участке 23 экзона гена *XPD* замена нуклеотидов 35931A>C, соответствующая гомозиготному генотипу CC (или двум аллелям C), была обнаружена у 14 больных (58,3%) — у остальных пациентов генотипы в данной позиции распределялись следующим образом: гомозиготный генотип AA — у 3 пациентов (12,5%) и гетерозиготный генотип AC — у 7 человек (29,17%). При секвенировании функционально значимого участка гена *XPC* у больных псориазом были обнаружены нуклеотидные замены в позициях 32724 (CC/AA), 32864 (TT/CC), 32828 (CC/GC), 33343 (TT/TA/AA) и 33350 (AA/AG/GG):

- у 7 больных (29,17%) была обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32724 C>A, соответствующая гомозиготному генотипу AA (или двум аллелям A); у 17 (70,83%) пациентов регистрировался гомозиготный генотип CC;

- у 4 больных (16,67%) была обнаружена замена нуклеотидов в позиции 32828 $C>G$, соответствующая гетерозиготному генотипу GC (аллели C и G); у 20 (83,33%) регистрировался гомозиготный генотип CC .

В позиции 33343 $T>A$, нуклеотидная замена, соответствующая гомозиготному генотипу TA была выявлена у 6 больных (25%); у 18 (75%) регистрировался гомозиготный генотип TT .

В позиции 32864 $T>C$ у 22 пациентов регистрировался гомозиготный генотип TT (91,67%), у 2 гомозиготный генотип CC (8,3%).

В позиции 33350 $A>G$ нуклеотидная замена, соответствующая генотипу AG установлена у 6 больных (25%), у 16 регистрировался гомозиготный генотип AA (66,7%) и у 2 — гомозиготный генотип GG (8,3%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XPF* у больных злокачественной меланомой кожи была обнаружена нуклеотидная замена в позиции 27945 ($TT/TC/CC$), соответствующая гетерозиготному генотипу TC у 15 (62,5%), гомозиготный генотип CC установлен у 1 (4,17%), гомозиготный генотип TT — у 8 (33,3%).

Нуклеотидная замена в позиции 28095 $G>A$ соответствующая гетерозиготному генотипу AG была выявлена у 3 больных (12,5%), генотип AA — у 1 (4,17%), у остальных пациентов регистрировался гомозиготный генотип GG (20/24; 83,3%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *XRCC1* у 5 (20,8%) больных была обнаружена нуклеотидная замена в позиции 28152 $A>G$, гомозиготный генотип GG — у 7 (29,2%) — гетерозиготный генотип GA , у 12 пациентов регистрировался гомозиготный генотип AA (50%).

При секвенировании функционально значимого участка гена *ERCC1* в позиции 19007 $T>C$ у 3 пациентов выявлен гомозиготный генотип CC (20,83%), у 6 (25%) — гетерозиготный генотип TC , у 13 (54,2%) — гомозиготный генотип TT .

Таблица 33

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом и больных злокачественной меланомой кожи, %

Группы пациентов и результаты сравнения групп	Гены										
	Ген <i>XPD</i>		Ген <i>XPC</i>					Ген <i>XPF</i>		Ген <i>ERCCI</i>	Ген <i>XRCCI</i>
	6491 GG/AA	35931 AC/AA/CC	32724 CC/AA	32864 TT/CT	32828 CC/GC	33343 TT/AA	33350 AA/GG/AG	27945 TT/CC/TC	28095 GG/AG	19007 TT/TC/CC	28152 GG/GA/A A
Больные псориазом N=80	GG: 80/80 100%	AC: 39/80 48,75%	CC: 57/80 71,25%	TT: 78/80 97,5%	CC: 73/80 91,25%	TT: 78/80 97,5%	AA: 77/80 96,25%	TT: 48/80 60%	GG: 79/80 98,75%	TT: 32/80 40%	GG: 24/80 30%
	AA: 0/80 0%	AA: 33/80 41,25%	AA: 23/80 28,75%	CT: 2/80 2,5%	GC: 7/73 8,75%	AA: 2/80 2,5%	GG: 3/80 3,75%	CC: 24/80 30%	AG: 1/80 1,25	TC: 39/80 48,75%	GA: 48/80 60%
		CC: 8/80 10%				TA: 0/80 0%	AG: 0/80 0%	TC: 8/80 10 %		CC: 9/80 11,25%	AA: 7/80 8,75%
Больные меланомой кожи N=24	GG: 24/24 100%	AC: 7/24 29,17%	CC: 17/24 70,83%	TT: 22/24 91,67%	CC: 20/24 83,33%	TT: 18/24 75%	AA: 16/24 66,67%	TT: 8/24 33,33%	GG: 20/24 83,3%	TT: 8/20 40%	GG: 5/24 20,83%
		AA: 3/24 12,5%	AA: 7/24 29,17%	CT: 2/24 8,83%	GC: 4/24 16,67%	AA: 0/24 0%	GG: 2/24 8,33%	CC: 1/24 4,17%	AG: 3/24 12,5%	TC: 9/20 45%	GA: 7/24 29,17%
		CC: 14/24 58,33%				TA: 6/24 25%	AG: 6/24 25%	TC: 15/24 62,5%	AA: 1/24 4,17%	CC: 3/20 15%	AA: 12/24 50%

Было проведено статистическое сравнение частот встречаемости между группами малой выборки с использованием критерия χ^2 . В связи с наличием в исследовании множественных сравнений (до 4) и относительно небольшой выборки, α -уровень значимости для p был снижен до $0,05/4=0,0125$ (поправка Бонферрони). При сравнительном анализе частоты встречаемости полиморфизмов гена *XPD* в позиции 35931 было установлено достоверно значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *CC* гена *XPD* в позиции 35931 у больных меланомой кожи по сравнению с больными псориазом (OR=12,6; 95% CI 4,23–37,54; $p<0,0001$) и здоровыми добровольцами (OR=5,6; 95% CI 1,43–21,89; $p=0,006$) (табл. 34).

Таблица 34

Частота аллелей и генотипов полиморфизма А>С гена *XPD* 35931

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов полиморфизма А>С 35931 гена <i>XPD</i>		p	OR (CI 95%)
	Меланома (n=24) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Аллель А	13/0,271	24/0,6	0,0024	0,25 (0,1–0,61)
Аллель С	35/0,729	16/0,4		4,04 (1,65-9,91)
Генотип АА	3/0,125	8/0,40	0,006	0,21 (0,05–0,96)
Генотип АС	7/0,292	8/0,40		0,62 (0,18–2,17)
Генотип СС	14/0,583	4/0,2		5,6 (1,43–21,89)
Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов полиморфизма А>С 35931 гена <i>XPD</i>		p	OR (CI 95%)
	Меланома (n=24) абс. значение/частота	Псориаз (n=80) абс. значение/частота		
Аллель А	13/0,271	105/0,656	<0,0001	0,19 (0,1–0,4)
Аллель С	35/0,729	55/0,434		5,14 (2,51–10,51)
Генотип АА	3/0,125	33/0,4125	<0,0001	0,2 (0,06–0,74)
Генотип АС	7/0,292	39/0,4875		0,43 (0,16–1,16)
Генотип СС	14/0,583	8/0,1		12,6 (4,23–37,54)

Не установлено различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов гена *ERCC1* в позиции 19007 (*TT/TC/CC*) у больных злокачественной меланомой кожи по сравнению с больными псориазом и здоровыми лицами.

Сравнительный анализ аллелей и генотипов генов *ERCC1* в позиции 19007, *XRCC1* в позиции 28152, *XPC* в позиции 32724, 32864, 32828, *XPF* в позиции 27095 не выявил существенных различий в частоте встречаемости полиморфизмов у больных меланомой кожи по сравнению с больными псориазом и здоровыми лицами.

Анализ полиморфных вариантов гена *XPC* в позиции 32724, 32864, 32828 так же не выявил статистически значимых различия в распределении частот генотипов между больными меланомой и здоровыми, больными псориазом и меланомой кожи.

При сравнительном анализе полиморфизмов гена *XPC* в позиции 33343 у больных псориазом и меланомой кожи гетерозиготный генотип *AG* у больных псориазом не встречался, тогда как у больных меланомой кожи он выявлялся в 25% случаев, $p < 0,0001$. Аналогичные данные были получены при сравнительном анализе полиморфных вариантов гена *XPC* в позиции 33350: гетерозиготный генотип *AT* у больных псориазом не регистрировался, тогда как у больных меланомой кожи он встречался в 25%, $p < 0,0001$. Полученные результаты ввиду отсутствия вышеуказанных генотипов у больных псориазом не позволяют рассматривать полиморфизмы *AG* гена *XPC* в позиции 33343 и *AT* гена *XPC* в позиции 33350 в качестве потенциальных маркеров канцерогенного риска у больных псориазом.

При сравнительном анализе полиморфизмов гена *XPF* в позиции 27945 у больных меланомой кожи была установлена достоверно более высокая в сравнении с больными псориазом частота встречаемости гомозиготного генотипа *TC* ($OR=15$; 95% CI 4,8–45,2; $p < 0,0001$). У здоровых лиц и больных меланомой кожи различий в частоте данного генотипа не отмечалось ($OR=3,98$; 95% CI 1,1–13,6; $p=0,0586$) (табл. 35).

Наиболее существенным результатом нашего исследования явилось выявление генотипа *CC* гена *XPD* в позиции *35931*, который преобладал у больных меланомой кожи по сравнению с больными псориазом ($p=0,006$) и здоровыми лицами и генотипа *TC* гена *XPF* в позиции *27945*, который достоверно чаще встречался у больных меланомой кожи по сравнению с больными псориазом, $p<0,0001$.

Таблица 35
Частота аллелей и генотипов полиморфизма *T>C* гена *XPF 27945*

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов полиморфизма <i>T>C 27945</i> гена <i>XPF</i>		p	OR (CI 95%)
	Меланома (n=24) абс. значение/частота	Здоровые (n=20) абс. значение/частота		
Аллель <i>C</i>	17/0,354	8/0,2	0,1546	2,19 (0,83 – 5,81)
Аллель <i>T</i>	31/0,646	32/0,8		0,46 (0,17 – 1,21)
Генотип <i>CC</i>	1/0,042	1/0,05	0,0586	0,83 (0,05 – 14,11)
Генотип <i>CT</i>	15/0,625	6/0,3		3,89 (1,10 – 13,76)
Генотип <i>TT</i>	8/0,333	13/0,65		0,27 (0,08 – 0,94)
Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов полиморфизма <i>T>C</i> гена <i>XPF 27945</i>		p	OR (CI 95%)
	Меланома (n=24) абс. значение/частота	Псориаз (n=80) абс. значение/частота		
Аллель <i>C</i>	17/0,354	56/0,35	1	1,02 (0,52 – 2,0)
Аллель <i>T</i>	31/0,646	104/0,65		0,98 (0,5 – 1,93)
Генотип <i>CC</i>	1/0,042	24/0,3	<0,0001	0,1 (0,01 – 0,79)
Генотип <i>TC</i>	15/0,625	8/0,1		15,0 (4,98 – 45,2)

Полученные нами результаты об ассоциации полиморфизма *A>C* гена *XPD* в позиции *35931* (*XPD /ERCC2 SNP rs13181*) с риском развития меланомы кожи подтверждается данными метаанализа зарубежных авторов (Zhu H.L. et al., 2014). При этом частота распределения полиморфизмов данного гена имеет существенные различия в разных популяционных группах.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ БЕЗОПАСНОСТИ МНОГОКУРСОВОЙ ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

6.1. Определение взаимосвязи клинических, анамнестических и молекулярно-генетических факторов с частотой развития ближайших и отдаленных побочных эффектов фототерапии у больных псориазом

Основным ближайшим побочным эффектом фототерапии является развитие УФ-индуцированной эритемы. Оценивались взаимосвязь клинических, анамнестических и молекулярно-генетических факторов с двумя критериями: развитием эритемы при проведении текущего курса фототерапии и эпизодами УФ-индуцированной эритемы в анамнезе. Установлена обратная корреляционная связь между развитием эритемы на текущем курсе лечения и типом кожи ($r=-0,47$; $p<0,05$), в частности отмечено повышение риска фототоксичности у больных со светочувствительной кожей (1 и 2 тип). Такие фенотипические признаки как цвет глаз, волос не влияли на данный показатель.

Частота ранее развивавшихся случаев УФ-индуцированной эритемы у больных псориазом, длительно получавших курсы фототерапии, коррелировала с длительным наружным или парентеральным применением кортикостероидных препаратов ($r=0,4$; $p<0,05$). Полученные данные подтверждаются результатами статистического анализа. Среди больных псориазом, получавших текущий курс фототерапии (ПУВА-терапия, УФВ-311 терапия) 32 пациента ранее длительно (от 2 месяцев до 1 года) применяли наружно и парентерально кортикостероидные препараты. Частота развития УФ-эритемы в общей группе составила 22% ($n=30$). Развитие УФ-эритемы среди больных, ранее длительно получавших глюкокортикостероидные препараты отмечалось у 21(70%), эритема не развивалась у 9 (30%), $p<0,05$.

При оценке влияния анамнестических и клинических факторов на развитие УФ-индуцированной эритемы (длительность заболевания, наличие

солнечных ожогов, их количество, количество ранее проведенных курсов ПУВА-терапии и УФВ-311 терапии, количество процедур ПУВА-терапии и УФВ-311 терапии) статистически значимых результатов не выявлено.

В результате проведенного статистического анализа установлено негативное влияние на эффективность фототерапии длительного предшествовавшего применения глюкокортикостероидных препаратов. У 28 больных с недостаточным эффектом от лечения ($\Delta\text{PASI}<75$) ранее длительно применяли глюкокортикостероидные препараты 18 (64,2%) больных, у 108 больных с выраженным клиническим эффектом $\Delta\text{PASI}\geq 75$ только у 14 (13%), $p<0,01$. Полученные данные подтверждаются результатами корреляционного анализа: установлена отрицательная корреляционная связь величины индекса PASI после лечения с количеством случаев УФ-эритемы в анамнезе ($r=-0,67$, $p=0,006$).

Наиболее часто встречающимися клиническими признаками развития отдаленных побочных эффектов фототерапии разных спектральных диапазонов были лентиго, себорейный кератоз и диффузная необратимая гиперпигментация кожи. Для оценки факторов влияющих на развитие отдаленных побочных эффектов ультрафиолетовой терапии (ПУВА-терапии и УФВ-311 терапии) был проведен корреляционный анализ фенотипических, клинических и молекулярно-генетических показателей и вышеуказанных признаков хронического фотоповреждения кожи у 56 больных средне-тяжелыми и тяжелыми формами псориаза, получавшими многокурсовую фототерапию (табл. 36).

Значимо влияли на риск развития себорейного кератоза количество случаев УФ-эритемы в анамнезе ($r=0,4$; $p<0,05$), развитие эритемы в процессе текущей фототерапии ($r=0,47$; $p<0,05$), наличие в анамнезе солнечных ожогов ($r=0,48$; $p<0,05$), количество солнечных ожогов в анамнезе ($r=0,6$; $p<0,05$). Так же выявлена прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и себорейными кератозом ($r=0,49$; $p<0,05$). Кроме того развитие себорейного кератоза значимо коррелировало с общим количеством курсов

ПУВА-терапии ($r=0,66$; $p<0,05$), общим количеством процедур ПУВА-терапии ($r=0,66$; $p<0,05$), общим количеством курсов УФВ-311 ($r=0,5$; $p<0,05$), общим количеством процедур УФВ-311 ($r=0,55$; $p<0,05$). Ассоциаций между фенотипическими признаками (типом кожи, цветом глаз, волос) и развитием себорейного кератоза не установлено. Была изучена возможная ассоциация частоты развития лентиго, диффузной стойкой гиперпигментации кожи и себорейного кератоза у больных, получавших методы фототерапии и с полиморфизмами генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPV*, *XRCC1*, *ERCC1*), однако достоверно значимых показателей корреляционной зависимости выявлено не было.

Кроме того, была оценена связь ближайших побочных эффектов и эффективности методов фототерапии. Корреляционный анализ выявил в у больных, получавших УФВ-311 нм терапию корреляционную связь количества случаев УФ-эритемы в анамнезе с общим количеством ранее полученных курсов ($r=0,81$; $p<0,001$) и общим количеством ранее полученных процедур фототерапии ($r=0,80$; $p<0,001$), а также прямую корреляционную связь тяжести клинических проявлений с длительностью заболевания ($r=0,66$; $p=0,002$). У больных, длительно получавших ПУВА-терапию, установлена корреляционная связь количества случаев УФ-эритемы в анамнезе с общим количеством ранее полученных курсов ПУВА-терапии ($r=0,36$; $p=0,002$). В группе больных с недостаточным эффектом терапии $\Delta\text{PASI}<75$ установлена прямая корреляция эффективности фототерапии с типом кожи ($r=0,61$, $p=0,013$). На основании полученных данных определены факторы, влияющие на эффективность и безопасность методов фототерапии у больных псориазом:

У больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, при длительном наружном или парентеральном использовании кортикостероидных препаратов отмечается повышение риска развития УФ-индуцированной эритемы. Наличие УФ-индуцированной эритемы в анамнезе

у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза снижает эффективность фототерапии.

Таблица 36

Корреляционный анализ длительности фототерапии и симптомов хронического фотоповреждения кожи

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кол-во курсов фототерапии	1	0,78	0,37	0,41*	0,22	0,40	0,08	0,11	0,20	0,52
Кол-во процедур фототерапии	0,78*	1	0,41*	0,41*	0,21	0,38	0,12	0,10	0,20	0,48*
Лентиго	0,37*	0,41*	1	0,51*	0,13	0,32	0,10	0,12	0,2	0,41*
Диф. гиперпигментация	0,41*	0,41*	0,51*	1	0,13	0,57	0,20	0,14	0,23	0,56*
Крапчатая пигментация	0,22	0,21	0,13	0,13	1	0,08	0,39	0,18	0,18	0,31
Себ. рет. кератоз	0,40*	0,38*	0,32	0,57*	0,08	1	0,32	0,31	0,41	0,65
ПКР	0,08	0,12	0,10	0,20	0,39*	0,32*	1	-0,03	-0,03	0,09
Венозные сосудистые пятна	0,11	0,10	0,12	0,14	0,18	0,31*	-0,03	1	0,84	0,30
Телеангиэктазии	0,20	0,20	0,20	0,23	0,18	0,41*	-0,03	0,84*	1	0,40*
Актинический эластоз	0,52*	0,48*	0,41*	0,56*	0,31*	0,65*	0,09	0,30	0,40*	1

Примечание * $p < 0,05$

1 — количество курсов фототерапии; 2 — количество процедур фототерапии; 3 — лентиго; 4 — диффузная необратимая гиперпигментация; 5 — крапчатая пигментация; 6 — ретикулярный себорейный кератоз; 7 — ПКР; 8 — венозные озера; 9 — телеангиэктазии; 10 — актинический эластоз.

Установлена прямая корреляционная связь между количеством процедур фототерапии и развитием лентиго ($r=0,41$; $p < 0,05$), диффузной гиперпигментацией ($r=0,41$; $p < 0,05$), ретикулярным себорейным кератозом ($r=0,38$; $p < 0,05$), актиническим эластозом ($r=0,48$; $p < 0,05$). Наличие прямой корреляционной связи между развитием крапчатой пигментации кожи и плоскоклеточным раком кожи ($r=0,39$; $p < 0,05$) свидетельствует в пользу рассмотрения данного клинического симптома в качестве маркера повышенного риска злокачественной трансформации при длительном применении методов фототерапии.

Таким образом, на основании выявленных факторов риска развития побочных эффектов и злокачественной меланомы кожи при проведении многокурсовой фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм

фототерапии) больных псориазом разработаны критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии и паспорт больного, получающего фототерапию.

Критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза

1. Общее количество полученных процедур ПУВА-терапии не более 200.
2. Кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии не более 1100 Дж/см²
3. Отсутствие признаков хронического фотоповреждения кожи (лентиго, актинического эластоза, себорейного ретикулярного кератоза, диффузной необратимой гиперпигментации, крапчатой пигментации кожи).
4. Наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии.
5. Наличие генотипов *AA* и *AC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи.

ПАСПОРТ БОЛЬНОГО, ПОЛУЧАЮЩЕГО ФОТОТЕРАПИЮ

ФИО _____

ДАТА РОЖДЕНИЯ _____

№АМБУЛАТОРНОЙ КАРТЫ ИЛИ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ _____

ДИАГНОЗ _____

ДАТА НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ _____

КОЛИЧЕСТВО РАНЕЕ ПОЛУЧЕННЫХ КУРСОВ ФОТОТЕРАПИИ:

ПУВА-ТЕРАПИЯ _____

СФТ _____

УЗКОПОЛОСНАЯ СРЕДНЕВОЛНОВАЯ ФОТОТЕРАПИЯ (311 нм) _____

ЛЕЧЕНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ СВЕТОМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 308 нм _____

Даты курса фототерапии									
Метод фототерапии									
Количество полученных процедур на курс									
Курсовая доза облучения (Дж/см ²)									
Развитие на курсе лечения эритемы (интенсивность и сроки регресса)									
Симптомы хронического фотоповреждения кожи (лентиго, эластоз и др.)									
Примечание									

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз остается одной из наиболее актуальных проблем в современной дерматологии, что обусловлено значительной распространенностью заболевания, хроническим, зачастую тяжелым течением, значительным снижением качества жизни больных. Распространенность псориаза составляет от 0,91% до 8,5% (Parisi R., 2013). Дерматоз ассоциирован с рядом сердечно-сосудистых, метаболических и аутоиммунных заболеваний, у 30% больных развивается псориатический артрит (Griffiths C. et al., 2007).

Среди средств базисного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза значительное место отводится методам фототерапии. В настоящее время наиболее широкое распространение получили методы узкополосной средневолновой (311 нм) фототерапии и ПУВА-терапии.

Воздействие терапевтических спектров ультрафиолетового облучения на кожу вызывает ряд фотобиологических эффектов, наиболее важными из которых являются иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие. Рецидивирующий характер течения заболевания подразумевает многокурсовое применение указанных методов.

Однако, несмотря на высокую эффективность, длительное цитотоксическое и иммуносупрессивное действие методов фототерапии на кожу повышает риск развития побочных эффектов и осложнений (De Gruijl F.R. et al., 2001; Barysch M.J. et al., 2010).

В современной литературе широко обсуждается проблема потенциальной канцерогенности методов фототерапии при многокурсовом применении. Известно, что ультрафиолетовое излучение обладает мутагенным действием на ДНК клетки, что может способствовать развитию злокачественных новообразований. (Ravanat J.L., 2001; Barysch M.J. et al., 2010; Syed D.N. et al., 2015). По данным Studniberg H.M. (1993), среди

больных псориазом, имевших низкую кумулятивную дозу облучения при проведении ПУВА-терапии ни в одном случае не было зарегистрировано случаев развития злокачественных новообразований кожи. В исследовании *Osmanovic A. (2013)* у больных псориазом, получивших более 100 процедур УФВ/УФВ-311 риск развития злокачественных опухолей кожи увеличивался пропорционально количеству ранее проведенных процедур.

Интенсивность ультрафиолетового облучения, кумулятивная доза облучения и наличие ожогов считаются основными факторами риска развития меланомы кожи (*Tabenkin H. et al., 1999; Brenner A.V. et al., 2002; Moan J. et al., 2008; Gandini S. et al., 2011; Garbe C. et al., 2012; Rastrelli M., 2014*).

Сегодня в мировой литературе широко обсуждается проблема риска развития злокачественных новообразований кожи при проведении длительного многокурсового лечения методами фототерапии (*Rigel D.S. et al., 2010; Gandini S. et al., 2011; Archier E. et al., 2012*).

Проведенный в работе анализ данных литературы свидетельствует о дозозависимом повышении риска развития злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии. Однако, не установлены предельно допустимые дозы спектральных диапазонов УФ-излучения, обеспечивающие безопасное применение методов, не определены возможные факторы риска развития опухолей кожи.

Важнейшим механизмом защиты организма от развития злокачественных новообразований кожи является система эксцизионной репарации ДНК, удаляющая мутации, возникающие под влиянием ультрафиолетового излучения (*Kabir Y., 2015*). Снижение функциональной способности к репарации ДНК является одним из факторов, предрасполагающим к возникновению опухолей кожи (*Frederick G.D. et al., 1994; Moraes M.C. et al., 2012*).

Многочисленными исследованиями были установлены полиморфные варианты генов эксцизионной репарации ДНК, ассоциированные с риском развития ряда злокачественных опухолей, в том числе меланомы кожи у больных разных популяционных групп (Qiao Y., 2002, Han J., 2005; Applebaum K.M., 2007; Paszkowska-Szczur K., 2013; Zhu H.L., 2014).

Предполагается, что функциональная активность системы эксцизионной репарации ДНК модулируется генетическими полиморфизмами генов эксцизионной репарации ДНК и таким образом влияет на генетическую восприимчивость к развитию злокачественных новообразований. Все вышеизложенное определяет актуальность проведения данного исследования.

Целью работы явилось выявление факторов риска развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии (ПУВА-терапии, УФВ-311 терапии) больных псориазом на основании анализа клинико-anamnestических данных и полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК.

В основу работы положены результаты комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования 147 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами бляшечного псориаза, получавших однокурсовое или многокурсовое лечение методами фототерапии (ПУВА-терапия или УФВ-311). В группы сравнения вошли 24 больных злокачественной меланомой кожи и 20 здоровых добровольцев.

Для достижения цели исследования была проведена сравнительная оценка клинической эффективности методов фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при однокурсовом и многокурсовом применении, определены возможности ротации метода ПУВА-терапии на метод узкополосной (311 нм) фототерапии при среднетяжелом течении, оценены ближайшие и отдаленные эффекты методов фототерапии. Для выявления возможной фотоадаптации к методам фототерапии при многократном

применении проведен сравнительный анализ динамики клинической эффективности последних 4 курсов фототерапии.

В работе проводились исследования полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPB*, *XRCC1*, *ERCC1*) у больных псориазом и оценивалось влияние различных спектральных диапазонов ультрафиолетового облучения на развитие возможных мутаций указанных генов в коже. Были проанализированы полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом и больных злокачественной меланомой кожи и определены молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития меланомы кожи у больных псориазом, получающим фототерапию.

Для изучения нуклеотидных замен генов эксцизионной репарации ДНК применены современные методы исследования: выделение ДНК из биоптатов кожи и образцов крови, ПЦР для амплификации ДНК, электрофоретическое разделение продуктов амплификации ДНК, секвенирование ДНК.

В результате проведенных исследований методом статистического анализа было установлено, что эффективность методов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза не снижается при многокурсовом применении. Эффективность (Δ PASI ≥ 75) ПУВА-терапии при однокурсовом и многокурсовом применении составила 84,2% и 82,3%, эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии — 77,3 и 75%, $p > 0,05$.

Для оценки эффективности лечения при ротации метода ПУВА-терапии на узкополосную (311 нм) фототерапию у больных среднетяжелыми формами псориаза оценивались значения Δ PASI у 20 больных, получивших курсовое лечение методом УФВ-311терапии и имевших в анамнезе многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии и 26 больных, получивших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии.

С целью оценки эффективности лечения с применением метода узкополосной (311 нм) фототерапии проводился сравнительный анализ эффективности метода при многокурсовом применении у 20 больных среднетяжелыми формами псориаза.

Установлено сохранение высокого терапевтического эффекта ($\Delta\text{PASI} \geq 75$) у 80% больных среднетяжелыми формами бляшечного псориаза при ротации метода ПУВА-терапии на узкополосную (311 нм) фототерапию сравнительно с больными среднетяжелым псориазом, получавших ранее многокурсовую ПУВА-терапию, ($p=0,70$). Обязательным условием сохранения эффективности лечения является объективная оценка тяжести и степени выраженности инфильтрации псориатических высыпаний перед назначением терапии.

Отмечено сохранение высокого терапевтического потенциала узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза при многокурсовом применении у 80% пациентов ($\Delta\text{PASI} \geq 75$).

С целью изучения динамики терапевтической эффективности при многокурсовом применении различных методов фототерапии и развития возможной фотоадаптации к многократно проводимому методу лечения был проведен сравнительный анализ среднего количества процедур и оценка эффективности (ΔPASI) терапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза в течение последних 4 курсов. У больных среднетяжелыми формами псориаза ($n=20$) при ротации ПУВА-терапии на УФВ-311 для достижения терапевтического эффекта потребовалось большее количество процедур УФВ-311 ($23,75 \pm 3,33$) чем при проведении ПУВА-терапии ($18,7 \pm 2,29$, $19,1 \pm 1,74$ - $19,9 \pm 2,08$), $p < 0,05$.

Среди больных со среднетяжелым течением псориаза ($n=26$), получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, среднее количество проведенных процедур в течение последних 4 курсов ПУВА-терапии, существенно не различалось ($18,96 \pm 1,9$ и $18,88 \pm 1,72$; $19,15 \pm 2,07$; $18,7 \pm 2,2$), $p > 0,05$.

У больных со среднетяжелым течением псориаза, получавших многокурсовое лечение методом УФВ-311 терапии (n=20) среднее количество процедур в течение последних 4 курсов так же статистически не имело различий ($20,7 \pm 2,29$; $20,06 \pm 2,37$; $21,0 \pm 2,29$; $21,15 \pm 1,89$), $p > 0,05$.

Оценка сравнительной эффективности (Δ PASI) лечения у больных среднетяжелым псориазом при ротации ПУВА-терапии на метод узкополосной (311 нм) фототерапии показала отсутствие статистически значимых различий в эффективности УФВ-311 терапии (Δ PASI $82,82 \pm 17,23\%$) и ранее проведенных курсов ПУВА-терапии (Δ PASI $90,9 \pm 6,85\%$; $91,1 \pm 5,34\%$ и $89,95 \pm 7,58\%$), $p > 0,05$.

У больных среднетяжелыми формами псориаза, получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии, так же сохранялся высокий терапевтический эффект независимо от количества ранее проведенных курсов ПУВА-терапии. Среднее значение Δ PASI текущего курса составило $91,93 \pm 20,59\%$; эффективность предыдущих курсов ПУВА-терапии составляла $93,65 \pm 7,02\%$; $93,03 \pm 7,53\%$; $91,7 \pm 8,48\%$ соответственно, $p > 0,05$.

Аналогичные результаты были получены и в отношении метода узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелым течением псориаза. Среди больных, получающих многокурсовое лечение методом УФВ-311 терапии эффективность текущего курса (Δ PASI) составила $83,69 \pm 10,87\%$; эффективность предыдущих курсов УФВ-311 терапии - $83,35 \pm 9,69\%$; $81,95 \pm 8,30\%$; $82,82 \pm 8,2\%$ соответственно, $p > 0,05$.

С целью изучения развития возможной фотоадаптации к многократно проводимым курсам ПУВА-терапии у 25 больных с тяжелым течением псориаза ($PASI > 20$) проводилась оценка эффективности терапии (Δ PASI) в течение последних 4 курсов фототерапии. Показатель эффективности текущего курса Δ PASI составил $82,94\%$, предыдущих курсов - $87,6\%$; $88,6\%$; $86,9\%$ соответственно. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в эффективности ПУВА-терапии при многокурсовом применении, $p > 0,05$.

При оценке частоты развития ближайших побочных эффектов у больных псориазом, получающих разные методы фототерапии установлено, что частота развития УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии при УФВ-311 терапии не различалась (24,2%, и 19,6%, $p>0,05$). Среднее значение интенсивности эритемы и сроки регресса эритемы при проведении ПУВА-терапии достоверно превышали аналогичные показатели при проведении узкополосной (311 нм) фототерапии ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженной фототоксичности при применении ПУВА-терапии и дают основания считать применение узкополосной (311 нм) фототерапии более безопасным.

В процессе исследования установлены наиболее часто встречающиеся клинические признаки хронического фотоповреждения кожи у 106 больных псориазом, длительно получавших фототерапию: лентиго у 65% ($p=0,0003$), диффузная необратимая гиперпигментация у 32% ($p=0,001$) и актинический эластоз 23,3% ($p=0,01$). Реже были отмечены ретикулярный себорейный кератоз (15,5%), каплевидный гипомеланоз (3,9%), телеангиэктазии 6,8%), венозные сосудистые пятна (6,7%) и крапчатая пигментация (2,9%).

Автором было выявлено дозозависимое увеличение частоты встречаемости всех изученных симптомов фотоповреждения по мере увеличения количества процедур. Наиболее ранними клиническими симптомами, возникающими уже после проведения 60-100 процедур фототерапии, являлись нарушения пигментации в виде лентиго (36,4%). При увеличении общего количества процедур, полученных больными в процессе лечения до 101-200 и более 200 процедур наблюдалось статистически значимое увеличение частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи: лентиго (58,6% и 86,6%), диффузной необратимой гиперпигментации (41,4% и 60%), крапчатой пигментации (0% и 20%), ретикулярного себорейного кератоза (13,8% и 53,5%), актинического эластога (19% и 86,7%), телеангиэктазий (6,9% и 20%), $p<0,05$.

Установлено развитие наиболее редко встречающегося симптома – стойкой крапчатой пигментации кожи у 2,9% больных, получивших от 200 до 600 процедур фототерапии. У 1 больного псориазом, длительно получавшего методы фототерапии (22 курса ПУВА-терапии, 2 курса УФВ-311 терапии) развился плоскоклеточный ороговевающий рак кожи.

Проведено изучение частоты развития клинических симптомов хронического фотоповреждения кожи у 51 больного, получавшего только многокурсовую ПУВА-терапию и 20 больных, получавших многокурсовую узкополосную (311 нм) фототерапию. У больных, получавших многокурсовую ПУВА-терапию установлено статистически значимое увеличение частоты развития лентиго (78,4% и 0%), $p=0,02$; диффузной гиперпигментации кожи (49% и 0%), $p=0,0001$; актинического эластоза (39,2% и 15%), $p=0,006$; по сравнению с пациентами, получавшими многократные курсы узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии. Полученные результаты объективно свидетельствуют о более тяжелом фотоповреждающем действии ПУВА-терапии и более высоком потенциале безопасности узкополосной (311 нм) фототерапии.

Сравнивались суммарные курсовые дозы облучения в зависимости от количества проведенных процедур ПУВА-терапии (60–100 процедур, 101–200 процедур, более 200 процедур). Установлено, что среднее значение суммарной кумулятивной дозы общего УФА облучения у больных, получивших 60-100 процедур ПУВА-терапии ($188,3 \pm 47,3$ Дж/см²), достоверно значимо отличалось от суммарных доз больных, получавших 101–200 процедур ($324 \pm 122,1$ Дж/см²) и 201–600 процедур (1140 ± 559 Дж/см²), $p < 0,01$. Так же существенной была разница между кумулятивными дозами облучения среди больных получивших 101–200 процедур и 201–600 процедур, $p < 0,01$.

Изучение полиморфизмов генов эксцизионной системой репарации ДНК позволило установить особенности генетического полиморфизма у больных псориазом и здоровых добровольцев российской популяции. У

больных псориазом и здоровых добровольцев были обнаружены следующие полиморфные варианты: 35931A>C гена *XPD*; 32724C>A, 32864T>C, 32828C>G, 33343T>A, 33350A>G гена *XPC*; 27945T>C, 28095G>A гена *XPF*; 19007T>C гена *ERCC1* и 28152G>A гена *XRCC1*.

В результате проведенного исследования установлены генетические детерминанты, ассоциированные с риском развития УФ-эритемы: генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945 преобладал у больных без УФ-эритемы, тогда как генотип *TT* гена в позиции 27945 был значимо ассоциирован с повышенным риском развития УФ-эритемы. Следствием полиморфизма в положении гена *XPF* в позиции 27945 является синонимическая аминокислотная замена серина на серин в белке *XPF*. Следовательно, если данный полиморфизм достоверно ассоциирован с повышенной фоточувствительностью, то влияние данной замены на функцию кодируемого белка может происходить на уровне транскрипции. Наличие достоверной ассоциации генотипа *CC* в положении гена *XPF* в позиции 27945 (полиморфизм *T>C*) с отсутствием развития УФ-эритемы у больных псориазом может свидетельствовать о возможной протективной роли данного генотипа в отношении развития эритемы у больных псориазом при проведении им фототерапии и может быть учтено при выборе метода терапии.

При оценке взаимосвязи полиморфизма генов эксцизионной репарации ДНК с клиническими симптомами хронического фотоповреждения кожи, установлено наличие ассоциации генотипа *GG* гена *XRCC1* в позиции 28152 (exon10) с развитием диффузной необратимой гиперпигментации у больных псориазом, получавших многокурсовую фототерапию и достоверно значимого отсутствия данного признака у больных с генотипом *GA*, что может свидетельствовать о генетической предрасположенности лиц с данным генотипом к развитию данного симптома.

В результате поиска возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPD*, *XPF*, *XRCC1*, *ERCC1*) у 80 больных псориазом после однократного курса и многокурсового лечения методами фототерапии

(ПУВА-терапии, УФВ-311 терапии) не было различий в частоте выявляемых полиморфизмов в крови и коже, что свидетельствует об отсутствии возникновения клинически значимых мутаций в генах эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом после проведенной терапии.

Следующий этап исследования был посвящен изучению возможных молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом, получающих фототерапию. Отмечено достоверно значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *CC* гена *XPB* в позиции 35931 у больных злокачественной меланомой кожи по сравнению с больными псориазом (OR=12,6; 95% CI 4,23–37,54; $p<0,0001$) и здоровыми добровольцами (OR=5,6; 95% CI 1,43–21,89; $p=0,006$). Полученные нами результаты об ассоциации полиморфизма *A>C* гена *XPB* в позиции 35931 (*XPB /ERCC2 SNP 13181*) с риском развития меланомы кожи подтверждается данными метаанализа зарубежных авторов (Mocellin S. et al., 2009). При этом частота распределения полиморфизмов данного гена имеет существенные различия в разных популяционных группах (Kertat K. et al., 2008; Zhu H.L. et al., 2014).

У больных меланомой кожи установлена достоверно более высокая в сравнении с больными псориазом частота встречаемости гомозиготного генотипа *TC* гена *XPF* в положении 27945 (OR=15; 95% CI 4,8–45,2; $p<0,0001$). У здоровых лиц и больных меланомой различий в частоте данного генотипа не отмечалось (OR=3,98; 95% CI 1,1–13,6; $p=0,0586$).

В этой связи представляется перспективным применение технологий детекции молекулярно-генетических предикторов риска развития злокачественных новообразований кожи, в том числе, меланомы. Создание тест-систем, позволяющих определять указанные генотипы методами ПЦР-анализа позволит осуществлять скрининговое обследование, в том числе больным псориазом, получающих лечение методами фототерапии в специализированных лечебных учреждениях дермато-венерологического профиля.

В результате изучения влияния молекулярно-генетических, клинических и анамнестических факторов на риск развития ближайших и отдаленных побочных эффектов методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) методом корреляционного анализа было установлено наличие обратной корреляционной зависимости фототипа кожи с развитием УФ-эритемы на текущем курсе лечения ($r=-0,47$; $p<0,05$).

Установлена прямая корреляционная связь между длительным наружным или парентеральным применением кортикостероидных препаратов и повышением риска УФ-эритемы при проведении курсов фототерапии ($r=0,4$; $p<0,05$). Отмечено наличие обратной корреляционной зависимости величины индекса PASI после лечения и частотой УФ-эритемы в анамнезе ($r=-0,67$, $p=0,006$). Показана прямая корреляционная зависимость между недостаточным эффектом фототерапии Δ PASI <75 и длительным применением наружно или парентерально кортикостероидных препаратов ($r=0,32$; $p<0,05$) и метотрексата ($r= 0,38$; $p<0,05$).

На основании полученных данных определены факторы, влияющие на эффективность и безопасность методов фототерапии у больных псориазом: - у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при длительном наружном или парентеральном использовании кортикостероидных препаратов отмечается повышение риска развития УФ-индуцированной эритемы при проведении курсов фототерапии;

- длительное применение кортикостероидных препаратов (наружно или парентерально) снижает эффективность фототерапии;
- наличие УФ-эритемы в анамнезе у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза снижает эффективность фототерапии.

При оценке взаимосвязи длительности фототерапии и развитием симптомов хронического фотоповреждения кожи установлена прямая корреляционная связь между количеством процедур фототерапии и частотой развития лентиго ($r=0,41$; $p<0,05$), диффузной необратимой

гиперпигментации ($r=0,41$; $p<0,05$), ретикулярного себорейного кератоза ($r=0,38$; $p<0,05$), актинического эластоза ($r=0,48$; $p<0,05$).

Установлена прямая корреляционная связь между развитием крапчатой пигментации кожи и плоскоклеточным раком кожи ($r=0,39$; $p<0,05$), что свидетельствует в пользу рассмотрения данного клинического симптома в качестве маркера повышенного риска злокачественной трансформации при длительном применении методов фототерапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлен комплекс молекулярно-генетических и клинических факторов, значимо влияющих на риск злокачественной трансформации кожи у больных псориазом.

Выявление факторов риска позволит определять тактику дальнейшего ведения пациента с возможностью прекращения курсового лечения методами фототерапии и переводом пациента на другие методы лечения.

Определение критериев безопасности применения различных спектральных диапазонов ультрафиолетового облучения дает возможность обоснованного подхода к выбору метода терапии и возможной ротации методов.

Проведение указанных мероприятий позволит избежать развития серьезных осложнений, эффективно и безопасно проводить лечение с применением методов фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) осуществить индивидуальный подход к назначению метода лечения, определению продолжительности курсового лечения.

Проведенные в диссертационной работе исследования являются основанием для развития нового направления в дерматовенерологии — дифференцированного подхода к назначению многокурсовой фототерапии у больных псориазом на основании оценки индивидуального риска развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи.

ВЫВОДЫ

1. При многократном применении методов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза эффективность лечения по мере увеличения количества курсов не снижается. У больных среднетяжелыми формами псориаза, длительно получавших ПУВА-терапию, возможна ротация на метод узкополосной (311 нм) фототерапии при сохранении высокой терапевтической эффективности у 80% больных.

2. Наиболее частым ближайшим побочным эффектом ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии является развитие эритемы во время проведения курса лечения. Частота развития эритемы при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии не различается (24,2%, 19,6%, $p>0,05$). Интенсивность эритемы и сроки ее разрешения при проведении узкополосной (311 нм) фототерапии достоверно ниже ($p<0,05$), чем при ПУВА-терапии.

3. Многокурсовая фототерапия псориаза приводит к дозозависимому повышению частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи ($p<0,05$). Проведение многокурсовой ПУВА-терапии вызывало развитие лентиго у 78,4% больных, актинического эластоза — у 39,2%, ретикулярного себорейного кератоза — у 11,7%, диффузной необратимой гиперпигментации — у 49%, крапчатой пигментации — у 5,9%, телеангиэктазий — у 11,7%, венозных сосудистых пятен — у 9,8%. Многокурсовая узкополосная (311 нм) фототерапия приводила к развитию только актинического эластоза, который встречался у 15% больных.

4. У больных псориазом и здоровых добровольцев обнаружены следующие полиморфные варианты генов эксцизионной репарации ДНК: 35931A>C гена *XPD*; 32724C>A, 32864T>C, 32828C>G, 33343T>A, 33350A>G гена *XPC*; 27945T>C, 28095G>A гена *XPF*; 19007T>C гена *ERCC1*

и $28152G>A$ гена *XRCC1*. ПУВА-терапия и узкополосная (311 нм) фототерапия не вызывают развития клинически значимых мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPF*, *XPB*, *XRCC1*, *ERCC1*) в коже больных как при однокурсовом, так и при многокурсовом применении.

5. У больных псориазом выявлены полиморфные варианты генов эксцизионной репарации ДНК, ассоциированные с риском развития УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии: предиктором высокого риска является генотип *TT* гена *XPF* в позиции 27945, предиктором низкого риска — генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945. Установлена ассоциация риска развития диффузной необратимой гиперпигментации с гетерозиготным генотипом *GG* гена *XRCC1* в позиции 28152.

6. Молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом являются генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945. Предиктором повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у здоровых лиц является генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931.

7. На основании анализа факторов риска развития побочных эффектов разработаны критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии больным псориазом: общее количество полученных процедур ПУВА-терапии не более 200, кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии не более 1100 Дж/см², отсутствие симптомов хронического фотоповреждения кожи, наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии, а также наличие генотипов *AA* и *AC* гена *XPB* в позиции 35931 и генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением больным псориазом методов фототерапии с целью определения предикторов риска развития побочных эффектов и злокачественной меланомы кожи рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований следующих полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК: *T>C* гена *XPF* в позиции 27945 и *A>C* гена *XPB* в позиции 35931.

2. В случаях выявления генотипа *CC* гена *XPB* в позиции 35931 и/или генотипа *TC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированных с повышенным риском развития меланомы кожи, проведение ПУВА-терапии или узкополосной (311 нм) фототерапии не рекомендуется.

3. В случаях выявления генотипа *TT* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с высоким риском развития УФ-индуцированной эритемы при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии, курсовое лечение необходимо проводить с осторожностью, используя невысокие разовые дозы и щадящий режим облучения.

4. У больных среднетяжелыми формами псориаза предпочтительным является применение метода узкополосной (311 нм) фототерапии, обладающего большей безопасностью, по сравнению с ПУВА-терапией.

5. Больных, получающих многокурсовую фототерапию, необходимо информировать о возможности развития у них симптомов хронического фотоповреждения кожи. В случаях выявления крапчатой пигментации дальнейшее проведение фототерапии не целесообразно в связи с возможностью развития неоплазии.

6. Для учета общего количества процедур и кумулятивной дозы облучения рекомендуется ведение паспорта больного, получающего фототерапию, с указанием ФИО больного, даты проведения курса лечения,

метода фототерапии, курсового количества процедур и курсовой дозы облучения.

7. При проведении фототерапии необходимо учитывать данные анамнеза о длительности предшествующего лечения глюкокортикостероидными препаратами ввиду повышенного риска развития УФ-индуцированной эритемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аковбян В.А. Обоснование ограничительного режима ФХТ псориаза в условиях экологической инсоляции // Вестн. дерматол. и венерол. — 1987. — №7. — С. 40–42.
2. Бабаянц Р.С. Лечение псориаза методом фотохимиотерапии (ПУВА) / Р.С. Бабаянц, В.В. Владимиров, Е.П. Куликова, Г.С. Паничкина // Вестн. дерматол. и венерол. — 1980. — №10. — С. 4–7.
3. Бутарева М.М. Узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2006. — 136 с.
4. Василенко Н.Л. Ферменты прямой, эксцизионной и коррекционной репарации высших и низших организмов и их биологическая роль / Н.Л. Василенко, Г.А. Невинский // Молекул. биол. — 2003. — Т. 37. — С. 944—960.
5. Владимиров В.В. Изменения эпидермиса при поздних рецидивах псориаза после фотохимиотерапии / В.В. Владимиров, И.А. Казанцева, И.Я. Шахтмейстер, В.И. Приблудный // Вест. дерматол. и венерол. — 1981— №10. — С. 4–7.
6. Владимиров В.В. О принципах фотохимиотерапии и определении начальной дозировки длинноволновых ультрафиолетовых лучей при лечении методом фотохимиотерапии (ПУВА) // Вестн. дерматол. и венерол. — 1981. — №1. — С. 19–24.
7. Владимиров В.В. Тактика ведения больных псориазом при лечении методом фотохимиотерапии // Вестн. дерматол. и венерол. — 1983. — №7. — С. 55–57.
8. Владимиров В.В. Эффективность и обоснование применения фотохимиотерапии с учетом новых данных по патогенезу псориаза: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1985. — С. 40–58.
9. Владимиров В.В. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова, И.Г. Черемухина,

- В.В. Владимирова, О.Н. Курьянова, Е.В. Владимирова // Вестн. дерматол. и венерол. — 2004. — №4. — С. 29–32.
10. Вольф К. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац и др. — М., 2012. — Т.1. — С. 181; 1153.
 11. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — №2.
 12. Завадский В.Н. Множественный плоскоклеточный рак кожи у больного псориазической эритродермией / В.Н. Завадский, А.А. Есенин // Вестн. дерматол. и венерол. — 1982. — №2. — С. 65–66.
 13. Знаменская Л.Ф. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л.Ф.Знаменская, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова, А.А. Минева // Вестн. дерматол. и венерол. — 2012. — №5. — С. 20–29.
 14. Каламкарян А.А. Первый опыт фотохимиотерапии больных псориазом в СССР / А.А. Каламкарян, Г.И. Марзеева, В.Н. Мордовцев, И.А. Чистякова, М.М. Кирсанова // Вестн. дерматол. и венерол. — 1979. — №1. — С. 7–12.
 15. Катунина О.Р. Роль Толл-подобных рецепторов в развитии иммунного воспаления у больных псориазом // Сб. науч. раб. XI Всеросс. съезда дерматовенерологов и косметологов. — 9–12 ноября. 2010 г. — Екатеринбург, 2010. — С. 51–52.
 16. Кондратьева Н.Н. Эффективность узкополосной средневолновой фототерапии в сочетании с цитостатической терапией при псориазе / Н.Н. Кондратьева, Я.А. Рассказов, А.Л. Бакулев // Саратовский науч.—мед. журнал. — 2012. — Т. 8. — №2. — С. 627–630.
 17. Кубанова А.А. Эффективность применения ацитретина (неотигазона) в терапии больных тяжелыми формами псориаза / А.А. Кубанова, М.Б. Жилова, А.В. Резайкина // Вестн. дерматол. и венерол. — 2000. — №3. — С. 54–56.

18. Ланцов В.А. Репарация ДНК и канцерогенез: универсальные механизмы репарации у про- и эукариот и последствия их повреждения у человека // Молекул. биол. — 1998. — Т. 32. — С. 757–772.
19. Марзеева Г.И. Эффективность фотохимиотерапии при псориазической эритродермии / Г.И. Марзеева, Л.Я. Трофимова, М.М. Кирсанова // Вестн. дерматол. и венерол. — 1982. — №6. — С.8–12.
20. Молочков В.А. Случай развития гигантской кератоакантомы после ПУВА—терапии / В.А. Молочков, Ж.С. Кунцевич // Клин. дерматол. и венерол. — 2003. — №4. — С.20–21.
21. Мордовцев В.Н. Изучение популяционной частоты псориаза / В.Н. Мордовцев, А.С. Сергеев, П.М. Алиева // Вестн. дерматол. венерол. —1982. — №7. — С. 8–12.
22. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. — М: Высшая школа, 2001. — 234 с.
23. Скрипкин Ю.К. К вопросу о клинической эффективности и частоте осложнений при фотохимиотерапии больных хроническими дерматозами / Ю.К. Скрипкин, В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1983. — №2. — С. 8–11.
24. Скрипкин Ю.К. Основные методы лечения больных псориазом / Ю.К. Скрипкин, А.А. Каламкарян, А.Ш. Мандель, Г.Г. Тимошин // Вестн. дерматол. и венерол. — 1987. — №7. — С. 22–27.
25. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА—терапии при псориазе: Дис. канд. мед. наук. — М., 2008.
26. Сорокина Е.В. Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — Т. 60. — №2. — С. 15.
27. Талыбова А. М. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 124 с.
28. Тимошин Г.Г. Фотохимиотерапия больных псориазом в сочетании с наружным использованием фотосенсибилизирующих средств /

- Г.Г.Тимошин, М.В.Мошнин // Вестн. дерматол. и венерол. — 1982. — №6. — С. 13–15.
29. Хапилова В.И. Материалы к отдаленным результатам лечения больных псориазом / В.И. Хапилова, Л.Я. Трофимова, Г.М. Большакова // Вестн. дерматол. и венерол. — 1990. — №5. — С. 12–13.
30. Чиссов В.И. Злокачественные образования в России в 2007 г. Заболеваемость и смертность / В.И. Чиссов и др. — М., 2008. — 35 с.
31. Шахтмейстер И.Я. Влияние фотохимиотерапии на митотический режим при псориазе / И.Я. Шахтмейстер, И.А. Казанцева, А.А. Каламкарян и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1980. — №4. — С. 4–7.
32. Шахтмейстер И.Я. Опыт фотохимиотерапии псориаза в сочетании с гипербарической оксигенацией / И.Я. Шахтмейстер, В.П. Саврасов // Вестн. дерматол. и венерол. — 1987. — №7. — С. 35–36.
33. Шахтмейстер И.Я. Опыт химиофотохимиотерапии псориаза / И.Я. Шахтмейстер, М.Ф. Писаренко, О.Я. Каухова, Б.П. Базаров // Вестн. дерматол. и венерол. — 1982. — №10. — С. 7–9.
34. Шахтмейстер И.Я. Отдаленные результаты ПУВА—терапии у больных псориазом / И.Я. Шахтмейстер, М.Ф. Писаренко, В.В. Владимиров и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1982. — №12. — С. 7–9.
35. Abdel-Malek Z.A. Stepping up melanocytes to the challenge of UV exposure / Z.A. Abdel-Malek, A.L. Kadekaro, V.B. Swope // *Pigment. Cell Melanoma Res.* — 2010. — Vol. 23. — P. 171–186.
36. Abdullah A.N. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy — a 10-year follow-up study / A.N. Abdullah, K. Keczkes // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1989. — Vol. 14. — P. 421–424.
37. Ahmad A. Mislocalization of XPF, ERCC1 nuclease contributes to reduced DNA repair in XP-F patients / A. Ahmad, J.H. Enzlin, N.R. Bhagwat et al. // *PLoS Genet.* — 2010. — Vol. 6, n.3. — P. e1000871.
38. Albanesi C. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes / C.Albanesi, O.De Pità, G. Girolomoni // *Clinics in Dermatology.* — 2007. — Vol. 25, n.6. — P. 581–588.

39. Almutawa F. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis./ F. Almutawa, N. Alnomair , Y. Wang , I. Hamzavi, H.W. Lim. // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2013— Vol. 14 (2). — P. 87–109.
40. Andrés R.M. NF- κ B and STAT3 Inhibition as a Therapeutic Strategy in Psoriasis: In Vitro and In Vivo Effects of BTH / R.M. Andrés, M. Montesinos, P. Navalón et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2013. — Vol. 133. — P. 2362–2371.
41. Angel P. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology / P. Angel, A. Szabowski, M. Schorpp-Kistner // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20. — P. 2413–2423.
42. Applebaum K.M. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire / K.M. Applebaum, M.R. Karagas, D.J. Hunter et al. // *Environ Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115, n.8. — P. 1231–1236.
43. Aragane Y. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L / Y. Aragane, D. Kulms, D. Metze et al. // *J. Cell. Biol.* — 1998. — Vol. 140. — P. 171–182.
44. Archier E. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review / E. Archier, S. Devaux, E. Castela et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2012. — Vol. 26, Suppl. 3. — P. 22–31.
45. Asadullah K. IL-0 is a keycytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach / K. Asadullah, W. Sterry, K. Stephanek et al. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 783–794.
46. Askling J. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data / J. Askling, K. Fahrback, B. Nordstrom et al. // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* — 2011. — Vol. 20. — P. 119–130.
47. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis // *Reumatismo.* — 2007. — Vol. 59, Suppl. 1. — P. 40–45.
48. Baccarelli A. XPD gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk / A. Baccarelli,

- D. Calista, P. Minghetti et al. // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90. — P. 497–502.
49. Baliwag J. Cytokines in psoriasis / J. Baliwag, D.H. Barnes, A. Johnston // *Cytokine.* — 2015. — Vol. 73, n.2. — P. 342–350.
50. Baran R. Psoriasis of the nails // *Presse Med.* — 2014. — Vol. 43,n.11. — P. 1251–1259.
51. Barysch M.J. Vitamin D, ultraviolet rays and skin cancer / M.J. Barysch, L. Feldmeyer, H. Bischoff-Ferrari et al. // *Rev. Med. Suisse.* — 2010. — Vol. 6, n.246. — P. 884–885.
52. Beani J.C. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology / J.C. Beani, M. Jeanmougin // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2010. — Vol. 137, n.1. — P. 21–31.
53. Beddingfield F. The melanoma epidemic: res ipsa loquitur // *Oncologist.* — 2003. — Vol. 8. — P. 459–465.
54. Berneburg M. Photoimmunology, DNA repair and photocarcinogenesis / M. Berneburg, J. Krutmann // *J Photochem Photobiol B.* — 2000. — Vol. 54, n.2–3 — P. 87–93.
55. Berneburg M. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB / M. Berneburg, M. Röcken, F. Benedix // *Acta Derm. Venereol.* — 2005. — Vol. 85, n.2. — P. 98–108.
56. Bettelli E. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- κ to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells / E. Bettelli, M. Dastrange, M. Oukka // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, n.14. — P. 5138–5143.
57. Bilaç C. Chronic actinic damage of facial skin / C. Bilaç , M.T. Şahin , F. Öztürkcan // *Clin. Dermatol.* 2014.— Vol. 32 (6). —P. 752–762.
58. Black R.J. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data / R.J. Black, A.T. Gavin // *Br. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 566–567.
59. Botta E. Analysis of mutations in the XPD gene in Italian patients with trichothiodystrophy: site of mutation correlates with repair deficiency, but

- gene dosage appears to determine clinical severity / E. Botta, T. Nardo, B.C. Broughton et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63. — P. 1036–1048.
60. Bowden N.A. Nucleotide excision repair gene expression after Cisplatin treatment in melanoma / N.A. Bowdwn, K.A. Ashton, K.A. Avery-Kiejda et al. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70. — P. 7918–7926.
 61. Bradford P.T. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair / P.T. Bradford, A.M. Goldstein, D. Tamura et al. // *J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 48, n.3. — P. 168–176.
 62. Brem R. XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells / R. Brem, J. Hall // *Nucleic Acids Research.* — 2005. — Vol. 33. — P. 2512–2520.
 63. Brenner A.V. Instrumental measurements of skin color and skin ultraviolet light sensitivity and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in an Italian population / A.V. Brenner, J.H. Lubin, D. Calista, M.T. Landi // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 156. — P. 353–362.
 64. Broughton B.C. Molecular and cellular analysis of the DNA repair defect in a patient in xeroderma pigmentosum complementation group D who has the clinical features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome / B.C. Broughton, A.F. Thompson, S.A. Harcourt et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 56. — P.167–174.
 65. Broughton B.C. Mutations in the xeroderma pigmentosum group D DNA repair/transcription gene in patients with trichothiodystrophy / B.C. Broughton, H. Steingrimsdottir, C.A. Weber, A.R. Lehmann // *Nat. Genet.* — 1994. — Vol. 7. — P. 189–194.
 66. Broughton B.C. Two individuals with features of both xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy highlight the complexity of the clinical outcomes of mutations in the XPD gene / B.C. Broughton, M. Berneburg, H. Fawcett et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 2539–2547.
 67. Bruynzeel I. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non—melanoma skin cancer / I. Bruynzeel, W. Bergman,

- H.M. Hartvelt et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1991. — Vol. 124, n.1. — P. 49–55.
68. Bui J.D. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? / J.D. Bui, R.D. Schreiber // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 203–208.
69. Bulat V. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses / V. Bulat, M. Situm, I. Dediol et al. // *Coll. Antropol.* — 2011. — Vol. 35, Suppl. 2. — P. 147–151.
70. Bulliard J.L. Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern sun exposure in New Zealand // *Int. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 85. — P. 627–632.
71. Caldecott K.W. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase β and possibly poly(ADP-ribose)polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular “nick-sensor” in vitro / K.W. Caldecott et al. // *Nucleic Acid Research.* — 2003. — Vol. 34, n.22. — P.4387–4394.
72. Cassarino D.S. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification-part one / D.S.Cassarino, D.P.Derienzo, R.J. Barr // *J. Cutan. Pathol.* — 2006. — Vol. 33. — P. 191–206.
73. Ceovif R. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients / R. Ceovif, A. Pasif, J. Lipozencif et al. // *Coll. Antropol.* — 2007. — Vol. 31. — P. 551–556.
74. Chamoun A. Psoriasis and depression / A.Chamoun, L.Goudetsidis, F.Poot et al. // *Rev. Med. Brux.* — 2015. — Vol. 36, n.1. — P. 23–28.
75. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // *J. Autoimmun.* — 2010. — Vol. 34. — P. 314–321.
76. Chen X. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis / X. Chen, M. Yang, Y. Cheng et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 10. — Art. CD009481.
77. Chen Y.-J. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan // Y.-J. Chen, C.-Y. Wu, T.-J. Chen et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2011. — Vol. 5. — P. 84–91.

78. Chuang T.Y. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients / T.Y. Chuang, L.A. Heinrich, M.D.Schultz et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1992. — Vol. 26. — P. 173–177.
79. Coimbra S. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen—ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy / S.Coimbra, H.Oliveira, F.Reis et al // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 163, n. 6. — P. 1282–1290.
80. Courdavault S. Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations / S.Courdavault, C.Baudouin, M.Charveron // *DNA Repair.* — 2005. — Vol. 4. — P. 836–844.
81. Cox N.H. Cutaneous and ocular side—effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study / N.H. Cox, S.K. Jones, D.J. Downey et al. // *Br. J. Dermatol.* —1987. — Vol. 116. — P. 145–152.
82. Curtis J.R. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents / J.R. Curtis, F. Xie, L. Chen et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, n.8. — P. 1401–1406.
83. Czarnecka-Operacz M. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis — the updated knowledge / M. Czarnecka-Operacz, A.Sadowska-Przytocka // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2014. — Vol. 31, n.6. — P. 392–400.
84. Das R.P. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis / R.P. Das, A.K. Jain, V. Ramesh // *Indian J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 7–12.
85. Davies J.R. Development and validation of a melanoma risk score based on pooled data from 16 case-control studies / J.R Davies , Y.M. Chang , D.T. Bishop , B.K. Armstrong, V. Bataille , W. Bergman // *Cancer Epidemiol Biomarkers PreVol.* —2015— Vol. 24 (5).— P. 817–24
86. 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. — Vol. 149, n.3. — P. 669–672.

87. De Groot M. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate / M. De Groot, M.B. Teunissen, D.I. Picavet et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 158, n.6. — P. 1401.
88. De Gruijl F.R. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer / F.R.De Gruijl, H.J.van Kranen, L.H.Mullenders // *J. Photochem. Photobiol.* — 2001. — Vol. 63, n.1—3. — P. 19–27.
89. Dehesa L. The use of cyclosporine in dermatology / L. Dehesa, A. Abuchar, A. Nuno-Gonzalez et al // *J. Drugs. Dermatol.* — 2012. — Vol. 11, n.8. — P. 979–987.
90. DeSilva B. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis / B. DeSilva, R.C. McKenzie, A. Hunter, M. Norval // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomedicine.* — 2008. — Vol. 24, n.5. — P. 268–269.
91. Devary Y. NF-kB activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal / Y. Devary, C. Rosette, J.A. Di Donato, N. Karin // *Science.* — 1993. — Vol. 261. — P. 1442–1445.
92. Diamantino F. Future perspectives in the treatment of psoriasis: news in biological therapies / F. Diamantino, A. Ferreira // *Acta Med. Port.* — 2011. — Vol. 24, n.6. — P. 997–1004.
93. Dong Y. Comprehensive assessment of the association of ERCC2 Lys751Gln polymorphism with susceptibility to cutaneous melanoma / Y. Dong, L. Zhuang, W. Ma // *Tumour Biol.* — 2013. — Vol. 34, n.2. — P. 1155–1160.
94. Drane P. Selective regulation of vitamin D receptor—responsive genes by TFIID / P. Drane, E.Compe, P. Catez et al // *Molec. Cell.* — 2004. — Vol. 16. — P. 187–197.
95. Duarte I. What is the most common phototherapy prescription for psoriasis: NB-UVB or PUVA? Prescription behavior / I. Duarte, J.A. Cunha, R.B. Bedrikow, R. Lazzarini // *Ann. Bras. Dermatol.* — 2009. — Vol. 84. — P. 244–248.

96. Duffy D.L. Psoriasis in Australian twins / D.L. Duffy, L.S. Spelman, N.G. Martin // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — Vol. 29, n.3. — P. 428–434.
97. Dunn G.P. The three Es of cancer immunoediting / G.P. Dunn, L.J. Old, R.D. Schreiber // *Annu. Revol. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 329–360.
98. Dybdahl M. Low DNA repair is a risk factor in skin carcinogenesis: a study of basal cell carcinoma in psoriasis patients / M. Dybdahl, G. Frenzt, U. Vogel et al. // *Mutat. Res.* — 1999. — Vol. 433. — P. 15–22.
99. Elango T. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients / T.Elango, H.Dayalan, P. Gnanaraj et al // *Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 14. — P. 431–437.
100. Elder J.T. The genetics of psoriasis / J.T. Elder et al. // *Arch. Dermatol.* — 1994. — Vol. 130, n.2. — P. 216–224.
101. El-Domyati M. Evaluation of apoptosis regulatory proteins in response to PUVA therapy for psoriasis / M. El-Domyati, N.H. Moftah, G.A. Nasif et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 2013. — Vol. 29, n.1. — P. 18—26.
102. El-Gabalawy H. Epidemiology of immunemediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities / H. El-Gabalawy, L.C. Guenther, C.N. Bernstein // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 85. — P. 2–10.
103. Erkin G. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque / G. Erkin, Y. Uğur, C. K.Gürer et al. // *J. Cutan. Pathol.* — 2007. — Vol. 34, n.3. — P. 213–219.
104. Eskelinen A, Halme K, Lassus A et al. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA // *Photodermatol.* — 1985. — Vol. 2. — P. 10–14.
105. Ferguson J. The use of narrowband UV-B (tube lamp) in the management of skin disease // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135, n.5. — P. 589–590.
106. Ferrandiz C., Bordas X., Garcia-Patos V et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — Vol. 15. — P. 20–23.

107. Fisher G.J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging / G.J. Fisher, S. Kang, J. Varani et al. // Arch. Dermatol. — 2002. — Vol. 138. — P. 1462–1470.
108. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin type I through VI (Editorial) // Arch. Dermatol. — 1988. — Vol. 124. — P. 869–871.
109. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial / M. Flytström, B. Stenberg, A. Svensson, I.M. Bergbrant // Br. J. Dermatol. — 2008. — Vol. 158. — P. 116–121.
110. Fousteri M. Transcription—coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: Molecular mechanisms and biological effects / M. Fousteri, L.H. Mullenders // Cell. Res. — 2008. — Vol. 18. — P. 73–84.
111. Frederick G.D. Structural and mutational analysis of the xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene / G.D. Frederick, R.H. Amirkhan, R.A. Schultz, E.C. Friedberg // Hum. Mol. Genet. — 1994. — Vol. 3. — P. 1783–1788.
112. Frenzt G. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study / G. Frenzt, J.H. Olsen // Br. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 140, n.2. — P. 237–242.
113. Furuhashi T. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis / T. Furuhashi, C. Saito, K. Torii et al. // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, n.1. — P. 54895.
114. Galimova E.S. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis / E.S. Galimova, V.L. Akhmetova, E.K. Khusnutdinova // Genetika. — 2008. — Vol. 44. — P. 513–522.
115. Galvan-Banqueri M. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison / M. Galvan-Banqueri, G.R. Marin, R.B. Santos, P.F.J. Bautista // J. Clin. Pharm. Ther. — 2013. — Vol. 38, n.2. — P. 121–130.
116. Gandini S. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma / S. Gandini, P. Autier, M. Boniol // Prog. Biophys. Mol. Biol. — 2011. — Vol. 107, n.3. — P. 362–366.

117. Gao R. Are race-specific ERCC1 haplotypes in melanoma cases versus controls related to the predictive and prognostic value of ERCC1 N118N? / R. Gao, K.M. Reece, T. Sissung et al // *BMJ Open*. — 2013. — Vol. 3, n.1. — P. 002030.
118. Garbe C. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline / C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild et al. // *Eur. J. Cancer*. — 2012. — Vol. 48. — P. 2375–2390.
119. Gillitzer R. Differential expression of GRO-alpha and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo / R. Gillitzer, U. Ritter, U. Spandau et al // *J. Invest. Dermatol.* — 1996. — Vol. 107. — P. 778–782.
120. Girolomoni G. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17 / G. Girolomoni, U. Mrowietz, C. Paul // *Br. J. Dermatol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 717–724.
121. Goeckerman W.H. Treatment of psoriasis // *North. West. Med.* — 1925. — Vol. 24. — P. 229–231.
122. Gómez-Díaz B. Analysis of ERCC1 and ERCC2 gene variants in osteosarcoma, colorectal and breast cancer / B. Gómez-Díaz, M. De La Luz Ayala-Madriral, M. Gutiérrez-Angulo et al // *Oncol. Lett.* — 2015. — Vol. 9, n.4. — P. 1657–1661.
123. Goode E.L. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk / E.L. Goode, C.M. Ulrich, J.D. Potter // *Cancer Epidemiol. Biomarkers PreVol.* — 2002. — Vol. 11, n.12. — P. 1513–1530.
124. Göring H.D. In memoriam: Niels Ryberg Finsen // *Hautarzt*. — 2004. — Vol. 55, n.8. — S.753–755.
125. Gottlieb A.B. Psoriasis comorbidities / A.B. Gottlieb, C. Chao, F. Dann // *J. Dermatol. Treat.* — 2008. — Vol. 19. — P. 5–21.
126. Green C. 311 nm UVB phototherapy an effective treatment for psoriasis / C. Green, J. Ferguson, T. Lakshmiopathi, B.E. Johnson // *Br. J. Dermatol.* — 1988. — Vol. 119, n.6. — P. 691–696.
127. Griffiths C. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.Griffiths, J. Barker // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 263–271.

128. Griffiths C.E. ACCEPT Study Group Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis / C.E. Griffiths, B.E. Strober, P. van de Kerkhof et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, n.2. — P. 118–128.
129. Gritiyarangsana P. Cutaneous carcinoma and PUVA lentiginos in Thai patients treated with oral PUVA / P. Gritiyarangsana, J. Sindhavananda, P. Rungrairatanaroj et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 1995. — Vol. 11. — P. 174–177.
130. Grivennikov S.I. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection / S.I. Grivennikov, M. Karin // *Curr. Opin. Genet. DeVol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 65–71.
131. Gruber R. An appraisal of oral retinoids in the treatment of pachyonychia congenital / R. Gruber, M. Edlinger, R.L. Kaspar et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2012. — Vol. 66. — P. 193–199.
132. Gudjonsson J.E. Psoriasis: epidemiology / J.E. Gudjonsson, J.T. Elder // *Clin. Dermatol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 535–546.
133. Gupta A.K. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A. A case report and the experience of the PUVA follow—up study / A.K. Gupta, R.S. Stern, N.A. Swanson, T.F. Anderson // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1988. — Vol. 19. — P. 67–76.
134. Gupta R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R.Gupta, M.G.Debbaneh, W.Liao // *Curr. Dermatol. ReP.* — 2014. — Vol. 3, n.1. — P. 61–78.
135. Han J. Genetic variation in XPD, sun exposure, and risk of skin cancer/ J. Han, G.A. Colditz, J.S. Liu, D.J. Hunter // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. PreVol.* — 2005. — Vol. 14, n.6. — P. 1539–1544.
136. Hannuksela–Svahn A. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA / A. Hannuksela-Svahn, E. Pukkala, L. Koulu et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 694–696.
137. Hannuksela-Svahn A. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish Patients / A. Hannuksela-Svahn, E. Pukkala, E. Laara et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — Vol. 114. — P. 587–590.

138. Hannuksela-Svahn A. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis / A. Hannuksela-Svahn, B.Sigurgeitsson, E. Pukkala et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 141. — P. 497–501.
139. Hearn R.M. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy / R.M. Hearn, A.C. Kerr, K.F. Rahim et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 931–935.
140. Henseler T. Risk of skin tumors in psoralen and ultraviolet A treated patients / T.Henseler, E.Christophers // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 1984. — Vol. 66. — P. 217–219.
141. Henseler T. Skin tumors in the European PUVA study / T. Henseler, E. Christopher, H. Honigsmann et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1987. — Vol. 16. — P. 108–111.
142. Heydendael Vol. M. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis / V.M. Heydendael, P. I.Spuls, B.C.Opmeer et al. // *N. Eng.l J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 658–665.
143. Holm R.P. Skin cancer prevention and screening // *S. D. Med.* — 2015. — Vol. 75, n.7. — P. 79–81.
144. Honigsmann H. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA) / H. Honigsmann, K. Wolff, F. Gschnait et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1980. — Vol. 3. — P. 406–414.
145. Hu J. Nucleotide excision repair in human cells: fate of the excised oligonucleotide carrying DNA damage in vivo / J. Hu, J.H. Choi, S.Gaddameedhi et al // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, n.29. — P. 20918—20926.
146. Ibbotson S.H. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report / S.H. Ibbotson, D. Bilsland, N.H. Cox et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 283–297.
147. Ibuki Y. Radiation sources providing increased UVA/UVB ratios attenuate the apoptotic effects of the UVB waveband UVA-dose-dependently in

- hairless mouse skin / Y. Ibuki, M. Allanson, K.M. Dixon, V.E. Reeve // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 2236–2244.
148. Jankovic S. Risk factors for psoriasis: A case-control study / S. Jankovic, M. Raznatovic, J. Marinkovic et al. // *J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 36, n.6. — P. 328–334.
149. Ji J. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden / J. Ji, X. Shu, K. Sundquist et al. // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 100, n.9. — P. 1499–1502.
150. Jiang J. Polymorphisms of DNA repair genes: ADPRT, XRCC1, and XPD and cancer risk in genetic epidemiology / J. Jiang, X. Zhang, H. Yang, W. Wang // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 471. — P. 305–333.
151. Jiang X. Expression of tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 mRNA in peripheral blood mononuclear cells negatively correlates with disease severity in psoriasis vulgaris / X. Jiang, H. Tian, Y. Fan et al. // *Clin. Vaccine. Immunol.* — 2012. — Vol. 19, n.12. — P. 1938–1942.
152. Johnson R. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes / R. Johnson, L. Staiano-Coico, L. Austin et al. // *Photochem. Photobiol.* — 1996. — Vol. 63. — P. 566–571.
153. Johnson-Huang L.M. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques / L.M.Johnson-Huang, M.Suárez-Fariñas, M.Sullivan-Whalen et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2010. — Vol. 130, n.11. — P. 2654–2663.
154. Kabir Y. DNA repair enzymes: an important role in skin cancer prevention and reversal of photodamage — a review of the literature / Y. Kabir, R. Seidel, B. Mcknight, R. Moy // *J. Drugs Dermatol.* — 2015. — Vol. 14, n.3. — P. 297–303.
155. Katz K.A. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet a light-treated psoriasis patients / K.A. Katz, I. Marcil, R.S. Stern et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 118. — P. 1038–1043.
156. Kertat K. The Gln/Gln genotype of XPD codon 751 as a genetic marker for melanoma risk and Lys/Gln as an important predictor for melanoma

- progression: a case control study in the Swedish population / K. Kertat, I.Rosdahl, X.F.Sun et al // *Oncol. ReP.* — 2008. — Vol. 20, n.1. — P. 179–183.
157. Khan I.U. Modulation of interferon-gamma-induced HLA-DR expression on the human keratinocyte cell line SCC-13 by ultraviolet radiation / I.U. Khan, K.D. Boehm. C.A. Elmetts // *Photochem. Photobiol.* — 1993. — Vol. 57, n.2. — P. 285–290.
 158. Kim J. The immunopathogenesis of psoriasis / J. Kim, J.G. Krueger // *Dermatol. Clin.* — 2015. — Vol. 33, n.1. — P. 13–23.
 159. Kim J.-K. Contrasting structural impacts induced by cis-syn cyclobutane dimer and (6–4) adduct in DNA duplex decamers: Implication in mutagenesis and repair activity / J.-K. Kim, D. Patel, B.-S. Choi // *Photochem. Photobiol.* — 1995. — Vol. 62. — P. 44–50.
 160. Kircik L. UNITE Study Group Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes / L. Kircik, J. Bagel, N. Korman et al. // *J. Drugs. Dermatol.* — 2008. — Vol. 7, n.3. — P. 245–253.
 161. Kleijer W.J. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystroph / W. Kleijer, V. Laugel, M. Berneburg, T. Nardo, H. Fawcett, A. Gratchev // *DNA Repair (Amst).* — 2008. — Vol. 7(5). — P. 744–50.
 162. Kobayashi T. Mutations in the XPD gene leading to Xeroderma pigmentosum symptoms / T. Kobayashi, I. Kuraoka, M. Saijo et al. // *Hum. Mutat.* — 1997. — Vol. 9. — P. 322–331.
 163. Koo J.Y. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the US // *J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 723–733.
 164. Krueger J.G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J.G. Krueger, A. Bowcock // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, Suppl. 2. — P. 30–36.
 165. Krueger J.G. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of

- intraepidermal T cells / J.G. Krueger, J.T. Wolfe, R.T. Nabeja et al. // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 182. — P. 2057–2068.
166. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1–23.
167. Krutmann J. Modulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in human keratinocytes by ultraviolet (UV) radiation / J. Krutmann, U. Trefzer // *Springer Semin Immunopathol.* — 1992. — Vol. 13, n.3–4. — P. 333–344.
168. Kuper J. In TFIIH, XPD helicase is exclusively devoted to DNA repair / J. Kuper, C. Braun, A. Elias et al. // *PLoS Biol.* — 2014. — Vol. 12, n.9. — P. 1001954.
169. Kurd S.K. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004 appears / S.K.Kurd, J.M.Gelfand // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 60. — P. 218–224.
170. Lagerwerf S. DNA damage response and transcription. // S. See comment in PubMed Commons below Lagerwerf, M.G. Vrouwe, RM Overmeer, MI Fousteri, LH Mullenders // *DNA Repair (Amst).* — 2011. — Vol. 10 (7). — P. 743–50.
171. Langan S.M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom / S.M. Langan, N.M. Seminara, D.B. Shin et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132, n.3, Pt 1. — P. 556–562.
172. Lapolla W. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment / W.Lapola, B.A.Yentzer, J.Bagel et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2011. — Vol. 64. — P. 936–949.
173. Lassus A. PUVA treatment and skin cancer: a follow-up study / A. Lassus, T. Reunala et al. // *Acta Derm. Venereol. (Stockh).* — 1981. — Vol. 61. — P. 141.
174. Lee C.S. A review of acitretin for the treatment of psoriasis / C.S. Lee, K. Li // *Expert. Opin. Drug. Saf.* — 2009. — Vol. 8, n.6. — P. 769–779.

175. Lee E. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature / E. Lee, J. Koo, T. Berger // *Int. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 44, n.5. — P. 355–360.
176. Lee M.S. Lung Cancer. Polymorphisms in ERCC1 and ERCC2/XPD genes and carcinogen DNA adducts in human lung / M.S. Lee, C.Y. Liu, L. Su, D.C. Christiani // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2015. — Vol. 89, n.1. — P. 8–12.
177. Lee SC, Koo JYM. Cyclosporine / S.C.Lee, J.Y.M.Koo // *Comprehensive dermatologic drug therapy* / ed. Wolverton S.E. — Saunders Elsevier, 2007. — Vol. 11. — P. 220–237.
178. Lehmann A.R. Xeroderma pigmentosum / A.R. Lehmann, D. McGibbon, M. Stefanini // *Orphanet. J. Rare. Dis.* — 2011. — Vol. 6. — P. 70.
179. Lehmann P. Phototherapy in the era of biological // *Hautarzt.* — 2013. — Vol. 64, n.5. — S.345–348.
180. Leonardi-Bee J. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: Systematic review and Meta-analysis / J. Leonardi-Bee, T. Ellison, F. Bath-Hextall // *Arch. Dermatol.* — 2012. — Vol. 148. — P. 939–946.
181. Lever L.R. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients / L.R. Lever, P. M.Farr // *Br. J. Dermatol.* — 1994. — Vol. 131. — P. 215–219.
182. Li C. Genetic variants of the ADPRT, XRCC1 and APE1 genes and risk of cutaneous melanoma / C. Li, Z.Liu, L.E. Wang et al. // *Carcinogenesis.* — 2006. — Vol. 27, n.9. — P. 1894–1901.
183. Li W. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis / W. Li, J. Han, H.K. Choi, A.A. Qureshi // *Am. J. Epidemiol.* — 2012. — Vol. 175. — P. 402–413.
184. Lim H.W. UV radiation exposure on skin cells // *Photodermatology* / H.W. Lim, H. Honigsman, J.L. M.Hawk, eds. — New York: Informa Healthcare, 2006. — P. 41–50.
185. Lim J.L. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients / J.L. Lim, R.S. Stern // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — Vol. 124. — P. 505–513.

186. Lima E. A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis / E.A. Lima, M.A. Lima // *An. Bras. Dermatol.* — 2011. — Vol. 86, n.6. — P. 1151–1158.
187. Lindelof B. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA / B. Lindelof, B. Sigurgeirsson, E. Tegner et al. // *Arch. Dermatol.* — 1992. — Vol. 128. — P. 1341–1344.
188. Lindelof B. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study / B. Lindelof, B. Sigurgeirsson, E. Tegner et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 141. — P. 108–112.
189. Lindskov R. Skin carcinomas and treatment with photochemotherapy // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*. — 1983. — Vol. 63. — P. 223–226.
190. Liu G.Y. Relationship between nucleotide excision repair gene ERCC1 and resistance to cisplatin in ovarian cancer / G.Y. Liu, Q.X. Qu, R.R. Mi, J. Qi // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* — 2008. — Vol. 30, n.3. — P. 184–187.
191. Liu J. XPD localizes in mitochondria and protects the mitochondrial genome from oxidative DNA damage / J. Liu, H. Fang, Z. Chi et al. // *Nucleic Acids. Res.* — 2015. — Vol. 43, n.11. — P. 5476–5488.
192. Liu L. Navigating the nucleotide excision repair threshold / L. Liu, J. Lee, P. Zhoi // *J. Cell. Physiol.* — 2010. — Vol. 224, n.3. — P. 585–589.
193. Liu Y. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis / Y. Liu, J.P. Gong, W.F. Li // *Chin. Med. Sci. J.* — 2014. — Vol. 29, n.3. — P. 131–138.
194. Lock-Andersen J. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma / J. Lock-Andersen, K.T. Drzewiecki, H.C. Wulf // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*. — 1999. — Vol. 79. — P. 74–80.
195. London R.E. The structural basis of XRCC1-mediated DNA repair // *DNA Repair (Amst.)*. — 2015. — Vol. 30. — P. 90–103.
196. Lowes M.A. Pathogenesis and therapy of psoriasis / M.A. Lowes, A.M. Bowcock, J.G. Krueger // *Nature.* — 2007. — Vol. 445, n.7130. — P. 866–873.

197. Lynde C.W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2014. — Vol. 71, n.1. — P. 141–150.
198. Levy N. XRCC1 is phosphorylated by DNA-dependent protein kinase in response to DNA damage / N. Levy et al. // *Nucleic Acids Research.* — 2006. — Vol. 34, n.1. — P. 32–41.
199. Maier H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients / H. Maier, M. Schemper, B. Ortel et al. // *Dermatology.* — 1996. — Vol. 193. — P. 185–191.
200. Man I. The photocarcinogenic risk of narrowbandUVB (TL—01) phototherapy: early follow-up data / I. Man, I.K. Crombie, R.S. Dawe et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 152. — P. 755–757.
201. Manandhar M. The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products / M. Manandhar, K.S. Boulware, R.D. Wood // *Gene.* — 2015. — Vol. 569, n.2. — P. 153–161.
202. Mantovani A. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill // *Nature.* — 2008. — Vol. 454. — P. 436–444.
203. Margolis D. The malignancy associated with psoriasis / D. Margolis, W. Bilker, S. Hennessy et al. // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137. — P. 778–783.
204. Marteijn J.A. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing / J.A. Marteijn, H. Lans, W. Vermeulen, J.H. Hoeijmakers // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2014. — Vol. 15, n.7. — P. 465–481.
205. Martin D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2013. — Vol. 133, n.1. — P. 17–26.
206. Matsumoto S. Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein / S. Matsumoto, E.S. Fischer, T. Yasuda et al // *Nucleic. Acids. Res.* — 2015. — Vol. 43, n.3. — P. 1700–1713.
207. Matsumura Y. Characterization of molecular defects in Xeroderma pigmentosum group F in relation to its clinically mild symptoms /

- Y.Matsumura, C.Nishigori, T.Yagi et al // *Hum. Mol. Genet.* — 1998. — Vol. 7. — P. 969–974.
208. Mc Laughlin M. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis / M. Mc Laughlin, A. Ostör // *Practitioner.* — 2014. — Vol. 258, n.1777. — P. 21–24.
209. McClure S.L. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque—type psoriasis / S.L. McClure, J. Valentine, K.B. Gordon // *Drug. Saf.* — 2002. — Vol. 25, n.13. — P. 913–927.
210. McDaniel L.D. XPF/ERCC4 and ERCC1: their products and biological roles / L.D. McDeniel, R.A. Schultz // *AdVol. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 637. — P. 65–82.
211. McKenna K.E. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis / K.E. McKenna, C.C. Patterson, J. Handley et al // *Br. J. Dermatol.* — 1996. Vol. 134. — P. 639–642.
212. McLoone P. Decrease in langerhans cells and increase in lymph node dendritic cells following chronic exposure of mice to suberythemal doses of solar simulated radiation / P. McLoone, G.M. Woods, M. Norval // *Photochem. Photobiol.* — 2005. — Vol. 81. — P. 1168–1173.
213. Mehlis S. From laboratory to clinic: rationale for biologic therapy / S. Mehlis, K.B. Gordon // *Dermatol. Clin.* — 2004. — Vol. 22. — P. 371–377.
214. Mehta N.N. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events / N.N. Mehta, Y. Yu, R. Pinnelas et al. // *Am. J. Med.* — 2011. — Vol. 124. — P. 8775.
215. Menter A. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial / A. Menter et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2008. — Vol. 58, n.1. — P. 106–115.
216. Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents / A. Menter, N.J. Korman, C.A. Elmetts et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 61. — P. 451–485.

217. Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy / A. Menter, N.J. Korman, C.A. Elmetts et al. // *J. Am Acad. Dermatol.* — 2010. — Vol. 62. — P. 114–135.
218. Miller S.A. Dynamics of pigmentation induction by repeated ultraviolet exposures: Dose, dose interval and ultraviolet spectrum dependence / S.A. Miller, S.O. Coelho, B.Z. Zmudzka et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 921–930.
219. Moan J. Ultraviolet radiation and malignant melanoma / J. Moan, A.C. Porojnicu, A. Dahlback // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 624. — P. 104–116.
220. Mocellin S. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis / S. Mocellin, D. Verdi, D. Nitti // *Carcinogenesis.* — 2009. — Vol. 30, n.10. — P. 1735–1743.
221. Moorchung N. Expression of tumor necrosis factor- α and nuclear factor-kappaB/RelA and the pathogenesis of psoriasis / N. Moorchung, B. Vasudevan, N.S. Mani, R. Verma // *Ind. J. Pathol. Microbiol.* — 2014. — Vol. 57, n.2. — P. 205–208.
222. Moraes M.C. DNA repair mechanisms protect our genome from carcinogenesis / M.C. Moraes, J.B. Neto, C.F. Menck // *Front. Biosci.* — 2012. — Vol. 17. — P. 1362–1388.
223. Mortel M.R. Prospective new biologic therapies for psoriasis and psoriatic arthritis / M.R. Mortel, J. Emer // *J. Drugs. Dermatol.* — 2010. — Vol. 9, n.8. — P. 947–958.
224. Müller-Hermelink N. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis / N. Müller-Hermelink, H. Braumüller, B. Pichler et al. // *Cancer. Cell.* — 2008. — Vol. 12. — P. 507–518.
225. Nakachi K. Perspectives on cancer immunoepidemiology / K. Nakachi, T. Hayashi, K. Imai, Y. Kusunoki // *Cancer. Sci.* — 2004. — Vol. 95. — P. 921–929.

226. Naldi L. Epidemiology of psoriasis // *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. — 2004. — Vol. 3. — P. 121–128.
227. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies // *Clin. Dermatol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 88–92.
228. Naldi L. Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis. Evidence from an Italian case—control study / L.Naldi, L.Chatenoud, A.Belloni et al. // *Dermatology*. — 2008. — Vol. 216, n.2. — P. 125–130.
229. Nast A. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris-methods report / A. Nast, S. Rosumeck, A. Sammain et al // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* — 2011. — Vol. 9, Suppl. 2. — S.64–84.
230. Neimann A.L. The epidemiology of psoriasis / A.L. Neimann, S.B. Porter, J.M. Gelfand // *Expert. Revol. Dermatol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 63–75.
231. Nelson H.H. The XRCC1 Arg399Gln Polymorphism, Sunburn, and Non-melanoma Skin Cancer Evidence of Gene-Environment Interaction / H.H. Nelson, K.T. Kelsey, L.A. Mott, M.R. Karagas // *Cancer. Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 152.
232. Nestle F.O. Mechanisms of disease: psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, n.5. — P. 444–509.
233. Nestor M.S. The incidence of nonmelanoma skin cancers and actinic keratoses in South Florida / M.S. Nestor, M.B. Zarraga // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* — 2012. — Vol. 5. — P. 20–24.
234. Neuner P. Cytokine release by peripheral blood mononuclear cells is affected by 8-methoxypsoralen plus UV-A / P. Neuner, B. Charval, R. Knobler et al. // *Photochem. Photobiol.* — 1994. — Vol. 59. — P. 182–188.
235. Nickoloff B.J. Cracking the cytokine code in psoriasis // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 242–244.
236. Nickoloff B.J. Immunopathogenesis of psoriasis / B.J.Nickoloff, J.-Z.Qin, F.O. Nestle // *Clin. Revol. Allergy. Immunol.* — 2007. — Vol. 33, n.1–2. — P. 45–56.

237. Nijsten T.E. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study / T.E. Nijsten, R.S. Stern // *J. Am. Acad. Dermatol.* —2003. — Vol. 49. — P. 644–650.
238. Nishisgori C. Current concept of photocarcinogenesis // *Photochem. Photobiol. Sci.* — 2015, Jul 15.
239. Norris D.A. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes / D.A. Norris, M.B. Lyons, M.H. Middleton et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 1990. — Vol. 95, n.2. — P. 132–138.
240. Oliveira C. Assessment of the XPC (A2920C), XPF (T30028C), TP53 (Arg72Pro) and GSTP1 (Ile105Val) polymorphisms in the risk of cutaneous melanoma C.Oliveira, J.A.Rinck-Junior, G.J.Lourenço et al // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 139, n.7. — P. 1199–1206.
241. Ortiz N.E. Acitretin / N.E. Ortiz, R.I. Nijhawan, J.M. Weinberg // *Dermatol. Ther.* — 2013. — Vol. 26, n.5. — P. 390–399.
242. Osmanovic A. The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB Therapy / A. Osmanovic, M. Gillstedt, A.M. Wennberg, O. Larkö // *Acta Derm. Venereol.* — 2013. — Vol. 93. — P. 1753.
243. Ozdemir M. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis / M. Ozdemir, B. Engin, I. Baysal, I. Mevlitoğlu // *Acta Derm. Venereol.* — 2008. — Vol. 88, n.6. — P. 589–593.
244. Parisi R. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths, D.M. Ashcroft // *J. Invest. Dermatol.* — 2013. — Vol. 133, n.2. — P. 377–385.
245. Park H.Y. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis / H.Y. Park, M. Kosmadaki, M. Yaar, B.A. Gilchrest // *Cell. Mol. Life Sciences.* — 2009. — Vol. 66, n.9. — P. 1493–1506.
246. Parrish J.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light / J.A. Parrish, T.B. Fitzpatrick, L. Tanenbaum, M.A. Pathak // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — Vol. 291, n.23. — P. 1207–1211.

247. Pasić A. The genetics of psoriasis-selected novelties in 2008 / A. Pasić, J. Lipozencić, R. Ceović, J. Kostović // *Acta Dermatovenerol Croat.* — 2009. — Vol. 17, n.3. — P. 76–81.
248. Pasker de Jong P. C. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature / P.C. Pasker de Jong, G. Wielink, P. G. van der Valk, G.J. van der Wilt // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135, n.7. — P. 834–840.
249. Pastuła A. Myeloid-erived suppressor cells: a doubleedged sword? / A.Pastuła, J.Marcinkiewicz // *Int. J. Exp. Pathol.* — 2011. — Vol. 92. — P. 73–78.
250. Paszkowska-Szczur K. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk / K. Paszkowska-Szczur, R.J. Scott, P. Serrano-Fernandez, A. Mirecka // *Int. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 133, n.5. — P. 1094–1100.
251. Patel R.Vol. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy / R.V. Patel, L.N. Clark, M. Lebwohl, J.M. Weinberg // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 60, n.6. — P. 1001–1017.
252. Peng Q. Association between XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis / Q.Peng, S.Li, X.Lao et al // *Medicine (Baltimore).* — 2014. — Vol. 93, n.29. — P. 330.
253. Picot E. Treatment of psoriasis with a 311 nm UVB lamp / E. Picot, L. Meunier, M.L. Picot-Deheze et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1992. — Vol. 127. — P. 509–512.
254. Pilkington T. Acitretin: A review of its pharmacology and therapeutic use / T.Pilkington, R.N.Brogden // *Drugs.* — 1992. — Vol. 43. — P. 597–627.
255. Pinto-Almeida T. Biologic therapy for psoriasis — still searching for the best target / T. Pinto-Almeida, T. Torres // *An. Bras. Dermatol.* — 2014. — Vol. 89, n.2. — P. 365–367.
256. Piskin G. Clinical improvement in chronic-plaque type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers-IL-12, IL-18, and IL-23 / G. Piskin, U. Tursen, R.M. Sylva-Steenland et al // *Exp. Dermatol.* — 2004. — Vol. 13. — P. 764–772.

257. Pouplard C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / C. Pouplard, E. Brenaut, C. Horreau et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2013. — Vol. 27, Suppl 3. — P. 36–46.
258. Povey J.E. DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma / J.E. Povey et al. // *Carcinogenesis.* — 2007. — Vol. 28, n.5 — P. 1087–1093.
259. Prinz J.C. From bench to bedside-translational research in psoriasis // *J. Eur. Ac. Dermatol. Venereol.* — 2010. — Vol. 24, suppl 6. — P. 1–4.
260. Prizment A.E. Association between psoriasis and incident cancer: the Iowa's Women's Health Study / A.E. Prizment, A. Alonso, A.R. Folsom et al. // *Cancer. Causes. Control.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1003–1010.
261. Prodanovich S. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality / S. Prodanovich, R.S. Kirsner, J.D. Kravetz et al // *Arch. Dermatol.* — 2009. — Vol. 145, n.6. — P. 700–703.
262. Qiao Y. Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes / Y. Qiao, M.R. Spitz, H. Shen et al. // *Carcinogenesis.* — 2002. — Vol. 23. — P. 295–299.
263. Qiao Y. Rapid assessment of repair of ultraviolet DNA damage with a modified host-cell reactivation assay using a luciferase reporter gene and correlation with polymorphisms of DNA repair genes in normal human lymphocytes / Y. Qiao, M.R. Spitz, Z. Guo et al. // *Mutat. Res.* — 2002. — Vol. 509. — P. 165–174.
264. Rabe J.H. Photoageing: mechanisms and repair / J.H. Rabe, A.J. Mamelak, P. J.S. McElgunn et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1–19.
265. Rachakonda T.D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T.D. Rachakonda, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2014. — Vol. 70, n.3. — P. 512–516.
266. Racz E. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis / E. Racz, E.P. Prens // *Dermatol. Clin.* — 2015. — Vol. 33, n.1. — P. 79–89.

267. Ramos J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer / J. Ramos, J. Villa, A. Ruiz et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers PreVol.* — 2004. — Vol. 13. — P. 2006–2011.
268. Rass K. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer / K. Rass, J. Reichrath // *AdVol. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 624. — P. 162–178.
269. Rastrelli M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification / M. Rastrelli, S. Tropea, C.R. Rossi, M. Alaibac. // *In Vivo.* — 2014. — Vol. 28 (6). — P. 1005–1011.
270. Ravanat J.L. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components / J.L. Ravanat, T. Douki, J. Cadet // *Photochem. Photobiol B.* — 2001. — Vol. 63. P. 88–102.
271. Ravić-Nikolić A. Systemic photochemotherapy decreases the expression of IFN- γ , IL-12p40 and IL-23p19 in psoriatic plaques / A. Ravić-Nikolić, G. Radosavljević, I. Jovanović et al. // *Eur. J. Dermatol.* — 2011. — Vol. 21, n.1. — P. 53–57.
272. Ravnbak M.H. Pigmentation after single and multiple UV—exposures depending on UV-spectrum / M.H. Ravnbak, H.C. Wulf // *Arch. Dermatol. Res.* — 2007. — Vol. 299. — P. 25–32.
273. Rees J.L. The Genetics of Sun Sensitivity in Humans // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75. — P. 739–751.
274. Reich K. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials / K. Reich, A.D. Burden, J.N. Eaton, N.S. Hawkins // *Br. J Dermatol.* — 2012. — Vol. 166, n.1. — P. 179–188.
275. Reshad H. Cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA / H. Reshad, F. Challoner, D.J. Pollock et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1984. — Vol. 110. — P. 299–305.
276. Ricceri F. ERCC1 haplotypes modify bladder cancer risk: a case-control study / F. Ricceri, S. Guarrera, C. Sacerdote et al. // *DNA Repair (Amst).* — 2010. — Vol. 9, n.2. — P. 191–200.

277. Richard E.G. Phototherapy, psoriasis, and the age of biologics / E.G. Richard, H. Hönigsmann // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 2014. — Vol. 30, n.1. — P. 3–7.
278. Richard M. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidencebased recommendations based on systematic review and expert opinion / M. Richard, T. Barnetche, C. Horreau et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2013. — Vol. 27, Suppl 3. — P. 2–11.
279. Richardson S.K. Update on the natural history and systemic treatment of psoriasis / S.K. Richardson, J.M. Gelfand // *Adv. Dermatol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 171–196.
280. Rigel D.S. Epidemiology of melanoma // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2010. — Vol. 29, n.4. — P. 204–209.
281. Rijken F. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoageing of human skin / F. Rijken, R.C. Kiekens, P. L. Bruijnzeel // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 152. — P. 321–328.
282. Rim J.H. Positive effect of using calcipotriol ointment with narrow-band ultraviolet B phototherapy in psoriatic patients / J.H. Rim, Y.B. Choe, J.I. Youn // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 2002. — Vol. 18, n.3. — P. 131–134.
283. Rodenas J.M. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population / J.M. Rodenas, M. Delgado-Rodriguez, M.T. Herranz, S.Serrano // *Cancer Causes and Control.* — 1996. — Vol. 7. — P. 275.
284. Rogers F.A. Triplex-induced DNA damage response / F.A. Rogers, M.K. Tiwari // *Yale J. Biol. Med.* — 2013. — Vol. 86, n.4. — P. 471–478.
285. Ros A.M. Long-term photochemotherapy for psoriasis: a histopathological and clinical follow—up study with special emphasis on tumour incidence and behavior of pigmented lesions / A.M. Ros, G. Wennersten, B. Lagerholm // *Acta Derm. Venereol.* — 1983. — Vol. 63, n.3. — P. 215–221.
286. Ruka W. Melanomas of skin in adults / W. Ruka, Z.I. Nowecki, P. Rutkowski. — London: Medipage, 2005.

287. Ruland J. Transducing signals from antigen receptors to nuclear factor kappa B / J. Ruland, T.W. Mak // *Immunol. Revol.* — 2003. — Vol. 193. — P. 93–100.
288. Rüniger T.M. Comparison of DNA damage responses following equimutagenic doses of UVA and UVB: a less effective cell cycle arrest with UVA may render UVA-induced pyrimidine dimers more mutagenic than UVB-induced ones / T.M. Rüniger, B. Farahvash, Z. Hatvani, S.Rees // *Photochem. Photobiol. Sci.* — 2012. — Vol. 11, n.1. — P. 207–215.
289. Runger T.M. How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 2103–2105.
290. Sahoo G.S. Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: A review / G.S. Sahoo et al. // *J. Dermatol. Sci.* — 2004. — Vol. 35, n.3. — P. 171–179.
291. Santonocito C. Polymorphisms in base excision DNA repair genes and association with melanoma risk in a pilot study on Central-South Italian population / C. Santonocito, M. Scapaticci, R. Penitente et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — Vol. 413, n.19–20. — P. 1519–1524.
292. Sarkar R. Acitretin in dermatology / R. Sarkar, S. Chugh, V.K. Garg // *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2013. — Vol. 79, n.6. — P. 759–771.
293. Saurat J.H. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) / J.H. Saurat, G. Stingl, L. Dubertret et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 158. — P. 558–566.
294. Schmidlin K. Cancer, a disease of aging — part 1 / K.Schmidlin, A.Spoerri, M. Egger et al. // *Swiss. Med. Wkly.* — 2012. — P. 142.
295. Schmitt I. Psoralen-protein photochemistry — the forgotten field / I. Schmitt, S. Chimenti, F. Gasparro // *J. Photochem. Photobiol, B.* — 1995. — Vol. 27. — P. 101–105.
296. Schopf R.E. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab / R.E. Schopf, H. Aust, J. Knop // See comment in PubMed Commons below *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 46, n.6. — P. 886–891.

297. Schornagel J.H. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. / J.H. Schornagel, J. Verweij, P.H. de Mulder, F. Cignetti // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13, n.7. — P. 1649–1655.
298. Seite S. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study / S. Seite, H. Zucchi, D. Moyal et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 291–299.
299. Setlow R.B. Evidence that xeroderma pigmentosum cells do not perform the first step in the repair of ultraviolet damage to their DNA / R.B. Setlow, J.D. Regan, J. German et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1969. — Vol. 64. — P. 1035–1041.
300. Shabgah A. Interleukin-17 in human inflammatory diseases / A. Shabgah, E. Fattahi, Z. Fatemeh // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2014. — Vol. 31, n.4. — P. 256–261.
301. Shah P. Molecular regulation of UV-induced DNA repair / P. Shah, Y.Y. He // *Photochem. Photobiol.* — 2015. — Vol. 91, n.2. — P. 254–264.
302. Shi T.Y. Association between XPF polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis / T.Y. Shi, J. He, L.X. Qiu et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, n.7. — P. 38606.
303. Sijbers A.M. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease / A.M. Sijbers, W.L. de Laat, R.R. Ariza et al. // *Cell.* — 1996. — Vol. 86. — P. 811–822.
304. Singh J.A. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview / J.A. Singh, G.A. Wells, R. Christensen et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 2. — Art. CD008794.
305. Singh T.P. 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder / T.P. Singh, M.P. Schön, K. Wallbrecht et al. // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, n.12. — P. 7257–7267.

306. Singh T.P. 8-Methoxypsoralen plus UVA treatment increases the proportion of CLA⁺ CD25⁺ CD4⁺ T cells in lymph nodes of K5.hTGFβ1 transgenic mice / T.P. Singh, M.P. Schön, K. Wallbrecht, P. Wolf // *Exp. Dermatol.* — 2012. — Vol. 21, n.3. — P. 228–230.
307. Smith A.G. Melanocortin-1 receptor signaling markedly induces the expression of the NR4A nuclear receptor subgroup in melanocytic cells / A.G. Smith, N. Luk, R.A. Newton et al. // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 12564–12570.
308. Sjerobabski-Masnec I. Photoaging. / I. Sjerobabski-Masnec, S. Poduje. // *Coll. Antropol.* 2008. — Vol. 32 (2).— P. 177–180.
309. Sjerobabski-Masnec I. Skin aging. /. I. Sjerobabski-Masnec , M. Situm // *Acta Clin Croat.* 2010. — Vol. 49 (4). — P. 515–518.
310. Sobell J.M. Management of moderate to severe plaque psoriasis (part I): clinical update on antitumor necrosis factor agents / J.M. Sobell, R.E. Kalb, J.M. Weinberg // *J. Drugs. Dermatol.* — 2009. — Vol. 8, n.2. — P. 147–154.
311. Solinas G. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation / G. Solinas, G. Germano, A. Mantovani, P. Allavena // *J. Leukoc. Biol.* — 2009. — Vol. 86. — P. 1065–1073.
312. 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.
313. 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. — P. 61–67.
314. Stern R.S. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study// *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1093–1097.
315. Stern R.S. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA

- follow-up study / R.S. Stern, K.T. Nichols, L.H. Vakeva // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1041–1045.
316. Stern R.S. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment / R.S. Stern, R. Lange // *J. Invest. Dermatol.* — 1988. — Vol. 91. — P. 120–124.
317. Stern R.S. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study / R.S. Stern, E.J. Liebman, L. Vakeva // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 1278–1284.
318. Stern R.S. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction / R.S. Stern, T. Nijsten, S.R. Feldman et al. // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* — 2004. — Vol. 9. — P. 136.
319. Stern R.S. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA) A meta-analysis / R.S. Stern, E.J.Lunder // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol.134, n.12. — P. 1582–1585.
320. Stern R.S. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study / R.S. Stern, N. Laird // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 2759–2764.
321. Stern R.S. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis / R.S. Stern, S. Bagheri, K. Nichols et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 47. — P. 33–39.
322. Stern R.S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2001. — Vol. 44, n.5. — P. 755–761.
323. Strohal R. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence / R. Strohal, S. Chimenti, G.A. Vena, G. Girolomoni // *J. Dermatol. Treat.* — 2013. — Vol. 24, n.3. — P. 199–208.
324. Studniberg H.M. PUVA, UVB, psoriasis, and nonmelanoma skin cancer / H.M. Studniberg, P. Weller // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993.— Vol. 29 (6).— P. 1013–1022.

325. Sturgis E.M. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. / E.M. Sturgis, E.J. Castillo, L. Li et al. // *Carcinogenesis*. — 1999. — Vol. 20, n.11. — P. 2125–2129.
326. Sugasawa K. UV-induced ubiquitylation of XPC complex, the UV-DDB-ubiquitin ligase complex and DNA repair // *J. Mol. Histol.* — 2006. — Vol. 37. — P. 189–202.
327. Sugiyama H. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation / H. Sugiyama, R. Gyulai, E. Toichi et al. // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 164–173.
328. Sweeney C.M. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis / C.M. Sweeney, A.M. Tobin, B. Kirby // *Arch. Dermatol. Res.* — 2011. — Vol. 303, n.10. — P. 691–705.
329. Syed D.N. MicroRNAs and photocarcinogenesis / D.N. Syed, R.K. Lall, H. Mukhtar // *Photochem. Photobiol.* — 2015. — Vol. 91, n.1. — P. 173–187.
330. Szponar-Bojda A. Melanoma and other malignant skin cancers in psoriatic patients treated with phototherapy. Role of the p16 protein in psoriasis / A. Szponar-Bojda, A. Pietrzak, A. Sobczynska-Tomaszewska et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2012. — Vol. 50. — P. 491–496.
331. Tabenkin H. A case-control study of malignant melanoma in Israeli Kibbutzin / H. Tabenkin, A. Tamir, A.D. Sperber et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* — 1999. — Vol. 1. — P. 154–157.
332. Takayama K. Defects in the DNA repair and transcription gene ERCC2 in the cancer-prone disorder xeroderma pigmentosum group D / K. Takayama, E.P. Salazar, A.R. Lehmann et al. // *Cancer. Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 5656–5663.
333. Takayama K. DNA repair characteristics and mutations in the ERCC2 DNA repair and transcription gene in a trichothiodystrophy patient / K. Takayama, D.M. Danks, E.P. Salazar et al. // *Hum. Mutat.* — 1997. — Vol. 9. — P. 519–525.
334. Tanew A. Nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy treatment of psoriasis. An 8-year followup study / A. Tanew,

- H. Honigsmann, B. Ortel et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1986. — Vol. 15. — P. 960–965.
335. Tang Q. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation / Q. Tang, J.A. Bluestone // *Nat. Immunol.* — 2008. — Vol. 9, n.3. — P. 239–244.
336. Tirode F. Reconstitution of the transcription factor TFIIH: assignment of functions for the three enzymatic subunits, XPB, XPD, and cdk7 / F. Tirode, D. Busso, F. Coin, J.-M. Egly // *Mol. Cell.* — 1999. — Vol. 3. — P. 87–95.
337. Tomescu D. Nucleotide excision repair gene XPD polymorphisms and genetic predisposition to melanoma / D. Tomescu, G. Kavanagh, T. Ha et al. // *Carcinogenesis.* — 2001. — Vol. 22. — P. 403–408.
338. Tonel G. Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells — recent insights into psoriasis pathogenesis / G. Tonel, C. Conrad // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2009. — Vol. 41, n.5. — P. 963–968.
339. Torinuki W. Incidence of skin cancer in Japanese psoriatic patients treated with either methoxsalen phototherapy, Goeckerman regimen, or both therapies. A 10-year follow up study / W. Torinuki, H. Tagami // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1988. — Vol. 18. — P. 1278–1281.
340. Torres S.M. DNA repair variants, indoor tanning, and risk of melanoma / S.M. Torres, L. Luo, J. Lilyquist et al. // *Pigment Cell Melanoma Res.* — 2013. — Vol. 26, n.5. — P. 677–684.
341. Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2001. — Vol. 26 (7). — P. 573–577.
342. Tsai T.F. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan / T.F. Tsai, T.S. Wang, S.T. Hung et al. // *J. Dermatol. Sci.* — 2011. — Vol. 63, n.1. — P. 40–46.
343. Tse D. Polymorphisms of the NER pathway genes, ERCC1 and XPD are associated with esophageal adenocarcinoma risk / D. Tse, R. Zhai, W. Zhou et al. // *Cancer Causes Control.* — 2008. — Vol. 19, n.10. — P. 1077–1083.
344. Uehara Y. XPC is involved in genome maintenance through multiple pathways in different tissues / Y. Uehara, H. Ikehata, M. Furuya et al. // *Mutat. Res.* — 2009. — Vol. 670, n.1–2. — P. 24–31.

345. Van Hoffen A. Transcription-coupled repair removes both cyclobutane pyrimidine dimers and 6–4 photoproducts with equal efficiency and in a sequential way from transcribed DNA in xeroderma pigmentosum group C fibroblasts / A. Van Hoffen, J. Venema, R. Meschini et al. // *EMBO J.* — 1995. — Vol. 14. — P. 360–367.
346. Van Weelden H. A new development in UVB phototherapy of psoriasis / H. Van Weelden, H.B. De La Faille, E. Young, J.C. Van der Leun // *Br. J. Dermatol.* — 1988. — Vol. 119, n.1. — P. 11–19.
347. Wang H.T. Melanocytes are deficient in repair of oxidative DNA damage and UV-induced photoproducts / H.T. Wang, B. Choi, M.S. Tang // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107. — P. 12180–12185.
348. Wang X.W. The XPB and XPD DNA helicases are components of the p53-mediated apoptosis pathway / X.W. Wang, W. Vermeulen, J.D. Coursen et al. // *Genes. DeVol.* — 1996. — Vol. 10, n.10. — P. 1219–1232.
349. Warmuth I. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor / I. Warmuth, Y. Harth, M.S. Matsui et al. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 374–376.
350. Weatherhead S.C. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation / S.C. Weatherhead, P. M.Farr, D. Jamieson et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2011. — Vol. 131, n.9. — P. 1916–1926.
351. Weichenthal M. Phototherapy: how does UV work? / M. Weichenthal, T. Schwartz // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 2005. — Vol. 21, n.5. — P. 260–266.
352. Weir H.K. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020 / H.K. Weir, T.D. Thompson, A. Soman et al. // *Cancer.* — 2015. — Vol. 121, n.11. — P. 1827–1837.
353. Weischer M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study / M. Weischer, A. Blum, F. Eberhard et al. // *Acta Derm. Venerol.* — 2004. — Vol. 84. — P. 370–374.
354. Welfare T.N. Cancer Incidence in Sweden 2010 // Official Statistics database of Sweden 2010–2011. — 2011—Vol. 12. — P. 15.

355. Wiegand U.W. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate / U.W. Wiegand, R.C. Chou // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1998. — Vol. 39. — S. 25–33.
356. Winsey S.L. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer / S.L. Winsey, N.A. Haldar, H.P. Marsh et al. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 5612–5616.
357. Winsey S.L. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer / S.L. Winsey, N.A. Haldar, H.P. Marsh et al. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 5612–5616.
358. Xing D.Y. Association of genetic polymorphisms in the DNA repair gene XPD with risk of lung and esophageal cancer in a Chinese population in Beijing / D.Y. Xing, J. Qi, W. Tan et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2003. — Vol. 20, n.1. — P. 35–38.
359. Xu Y. Oxidative inhibition of receptortype protein—tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes / Y. Xu, Y. Shao, J.J. Voorhees et al. // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281. — P. 27389–27397.
360. Yélamos O. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis / O. Yélamos, L. Puig // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 11, n.5. — P. 553–563.
361. Yin Z. Association between polymorphisms in DNA repair genes and survival of non-smoking female patients with lung adenocarcinoma / Z. Yin, B. Zhou, Q. He et al. // *BMC Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — P. 439.
362. You Y.H. Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells / Y.H. You, D.H. Lee, J.H. Yoon et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 44688–44694.
363. Yu H.P. Polymorphisms in the DNA repair gene XPD and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma / H.P. Yu, X.L. Wang, X. Sun et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2004. — Vol. 154, n.1. — P. 10–15.
364. Zamarron B.F. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression / B.F. Zamarron, W. Chen // *Int. J. Biol. Sci.* — 2011. — Vol. 7. — P. 651–658.

365. Zhou L. Quantitative assessment of the association between XPC Lys939Gln polymorphism and cutaneous melanoma risk / L. Zhou, Y. Lu, G. Yang, J. Wu // *Tumour Biol.* — 2014. — Vol. 35, n.2. — P. 1427–1432.
366. Zhu H. Genetic polymorphisms of xeroderma pigmentosum group D and prostate cancer risk: a meta-analysis / H. Zhu, S. Cao, Y. Liu et al // *J. Cancer. Res. Ther.* — 2013. — Vol. 9, n.2. — P. 187–192.
367. Zhu H.L. XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and susceptibility to skin cancer: a meta-analysis of 17 case-control studies / H.L. Zhu, J.M. Bao, P.X. Lin et al. // *Asian. Pac. J. Cancer. PreVol.* — 2014. — Vol. 15, n.16. — P. 6619–6625.
368. Zumsteg A. Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis / A. Zumsteg, G. Christofori // *Curr. Opin. Oncol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 60–70.