

<https://doi.org/10.25208/vdv16093>



ПУВА-терапия в лечении больных атопическим дерматитом

© Чикин В.В.^{1*}, Карамова А.Э.^{1,2}, Знаменская Л.Ф.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) обладает противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами, что позволяет использовать ее для лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями кожи, в том числе атопическим дерматитом. При этом обобщенные данные о результатах ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом отсутствуют. В связи с этим проведена оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом по данным научной литературы. Поиск литературы проводили с использованием ключевых слов «атопический дерматит» («atopic dermatitis», «atopic eczema»), «ПУВА-терапия» («PUVA therapy»), «фотохимиотерапия» («photochemotherapy») в базах данных научных публикаций PubMed и РИНЦ. Проводили анализ применявшихся методик облучения, а также эффективности и безопасности ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом. Обнаружено 14 публикаций, описывающих результаты 13 исследований, в которых оценивалась эффективность различных методов ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом — фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора, фотохимиотерапии с его наружным применением и ПУВА-ванн. Во всех исследованиях показана эффективность ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом. Тем не менее отмечены ограничения использования этого метода — возможность развития нежелательных явлений, вызванных ультрафиолетовым облучением и приемом фотосенсибилизатора, что требует тщательной оценки соотношения пользы и риска для пациента при назначении ПУВА-терапии больным атопическим дерматитом. Согласно имеющимся данным литературы, ПУВА-терапию следует назначать взрослым пациентам с тяжелым атопическим дерматитом, у которых была недостаточно эффективной иная терапия.

Ключевые слова: атопический дерматит; ПУВА-терапия; фотохимиотерапия

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) Минздрава России в рамках выполнения Государственного задания No 056-00002-23-00 на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.

Для цитирования: Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. ПУВА-терапия в лечении больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(6):13–22.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16093>



<https://doi.org/10.25208/vdv16093>

PUVA photochemotherapy for the patients with atopic dermatitis

© Vadim V. Chikin^{1*}, Arfenya E. Karamova^{1,2}, Lyudmila F. Znamenskaya¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

PUVA therapy (photochemotherapy) has anti-inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects, which makes it possible to use it for the treatment of patients with chronic inflammatory skin diseases, including atopic dermatitis. At the same time, there are no summarized data on the results of PUVA therapy in patients with atopic dermatitis. In this regard, the effectiveness and safety of PUVA therapy in patients with atopic dermatitis was evaluated according to the scientific literature. Literature search was carried out using the keywords “atopic dermatitis” “PUVA therapy”, “photochemotherapy” in the databases of scientific publications PubMed and RSCI. The methods of irradiation used, as well as the effectiveness and safety of PUVA therapy in patients with atopic dermatitis were analyzed. 14 publications were found describing the results of 13 studies that evaluated the effectiveness of various methods of PUVA therapy in patients with atopic dermatitis — photochemotherapy with peroral use of a photosensitizer, photochemotherapy with its topical use, and PUVA baths. All studies have shown the effectiveness of PUVA therapy in patients with atopic dermatitis. Nevertheless, the limitations of using this method are noted — the possibility of the development of adverse events caused by ultraviolet irradiation and taking a photosensitizer, which requires a careful assessment of the benefit-risk ratio for the patient when prescribing PUVA therapy to patients with atopic dermatitis. According to the available literature data, PUVA therapy should be prescribed to adult patients with severe atopic dermatitis who have had insufficiently effective other therapy.

Keywords: atopic dermatitis; PUVA therapy; photochemotherapy

Conflict of interest: authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the study was conducted with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the State task No. 056-00002-23-00 for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025.

For citation: Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF. PUVA photochemotherapy for the patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(6):13–22. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16093>



Введение

Для фототерапии больных атопическим дерматитом может использоваться ультрафиолетовое облучение кожи различных спектров. Один из методов ультрафиолетового облучения кожи — ПУВА-терапию — даже относят к наиболее эффективным методам лечения воспалительных дерматозов [1]. Сущность этого метода состоит в использовании комбинации ультрафиолетового облучения кожи лучами спектра А (УФА) длиной волны 320–400 нм и фотосенсибилизатора, что определяет его название — фотохимиотерапия. УФА-излучение отличается от других областей ультрафиолетового излучения тем, что вследствие наибольших длин волн в спектре глубже проникает в кожу, достигая более глубоких слоев и структур дермы, даже несмотря на меньшую энергию по сравнению с ультрафиолетовыми лучами области В [2].

Фотосенсибилизатор для проведения ПУВА-терапии может назначаться перорально, наружно или использоваться в форме раствора для ПУВА-ванн. Соответственно, различают фотохимиотерапию с внутренним применением фотосенсибилизатора, фотохимиотерапию с его наружным применением и ПУВА-ванны. В качестве фотосенсибилизаторов для ПУВА-терапии используют псоралены. К ним относят природные фототоксичные фурукумарины, которые синтезируются некоторыми растениями. В Российской Федерации в качестве фотосенсибилизатора для проведения ПУВА-терапии применяется лекарственный препарат амми большой плодов фурукумарины, который содержит комплекс веществ, обладающих фотосенсибилизирующим эффектом. В число фурукумаринов, содержащихся в плодах амми большой, входят 5-метоксипсорален (5-метоксифуро-2',3':7,6-кумарин, бергаптен, маюдин), 8-метоксипорален (8-метоксифуро-2',3':7,6-кумарин, ксантотоксин, аммоидин), 5,8-диметоксифуро-2',3':7,6-кумарин (изопимпинеллин), мармезин и прангенин [3, 4].

Псоралены липофильны и после всасывания в кишечнике обратимо связываются с сывороточным альбумином. После первого прохождения через печень они распределяются по всем органам. Псоралены быстро проникают в клетки, где затем встраиваются между парами оснований ДНК [5]. Однако сами псоралены не оказывают терапевтического эффекта, если не активированы УФА-излучением. Без воздействия УФА-излучения их связывание с ДНК и другими биомолекулами кратковременно, они быстро метаболизируются в печени и выводятся с мочой и желчью [2].

Воздействие УФА-лучей на кожу приводит к тому, что псоралены образуют сильные ковалентные связи с парами пиримидиновых оснований, перекрестно связывая соседние нити ДНК, в результате чего образуются циклоаддукты С4. Это приводит к активации сигнального пути р53, остановке клеточного цикла и апоптозу кератиноцитов и лимфоцитов [2, 6–11]. При фотоактивации псораленов в клетках происходят и другие проапоптотические процессы, такие как деполаризация митохондрий, высвобождение цитохрома С, накопление активных форм кислорода и активация каспаз 3 и 9 [12]. Терапевтический эффект ПУВА-терапии связывают также с подавлением экспрессии молекул эндотелиальной адгезии [13] и ингибированием воспалительного сигнального пути ИЛ-23/Th17 [14]. Имеются данные о механизмах терапевтического дей-

ствия ПУВА-терапии при атопическом дерматите. Показано, что она способствует уменьшению толщины эпидермиса, числа мононуклеарных и тучных клеток в дермальном инфильтрате и числа клеток Лангерганса в эпидермисе, а также увеличению водосвязывающей способности рогового слоя [15].

Тем самым ПУВА-терапия оказывает противовоспалительное, иммуносупрессивное и антипролиферативное действие, что обуславливает ее терапевтический эффект при хронических воспалительных заболеваниях кожи. E. Richard (2020) указывает, что ПУВА-терапию использовали для лечения более 30 заболеваний кожи, преимущественно для лечения пациентов с псориазом [2]. При этом отсутствуют обобщенные данные о результатах ПУВА-терапии пациентов с другим часто встречающимся хроническим воспалительным заболеванием кожи — атопическим дерматитом.

В связи с этим **цель данного обзора** — оценить эффективность и безопасность ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом по данным научной литературы. Поиск публикаций проводили с использованием ключевых слов «атопический дерматит» («atopic dermatitis», «atopic eczema»), «ПУВА-терапия» («PUVA therapy»), «фотохимиотерапия» («photochemotherapy») в базах данных научных публикаций PubMed и РИНЦ. В анализ литературы включались публикации, содержащие информацию как о режиме терапии, так и достигнутом терапевтическом эффекте. Проводился анализ использовавшихся методик облучения и результатов проведенного лечения — эффективности и безопасности ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом.

Всего было обнаружено 14 публикаций, описывающих результаты 13 исследований, в которых оценивалась эффективность ПУВА-терапии больных атопическим дерматитом [15–28]. Среди них было 4 публикации, описывающие результаты сравнительных исследований [16, 22, 23, 28], и 10 публикаций, в которых представлены результаты несравнительных исследований [15, 17–21, 24–27]. В 9 публикациях были описаны результаты фотохимиотерапии с пероральным применением фотосенсибилизатора [16–24], в 3 — результаты фотохимиотерапии с местным применением фотосенсибилизатора [15, 25, 26], еще в 2 — эффективность ПУВА-ванн в лечении больных атопическим дерматитом [27, 28].

Эффективность фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора охарактеризована в 3 сравнительных и 6 несравнительных исследованиях, в которые было включено 350 пациентов [16–24], среди них — 77 взрослых и 84 ребенка в возрасте 6 лет и старше, еще 189 пациентов было включено в исследования без уточнения возрастной группы. В 6 исследованиях включались пациенты только с тяжелым атопическим дерматитом [16, 18–22]. В качестве дополнительной характеристики тяжелого атопического дерматита указывали также наличие генерализованных высыпаний или неэффективность ранее проводившейся терапии [16, 18, 20]. Ю.С. Бутов и соавт. (2007) назначали ПУВА-терапию с внутренним применением фотосенсибилизатора пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжелой степеней тяжести с упорным, непрерывно-рецидивирующим течением на фоне традиционной противовоспалительной терапии [23]. E. Sorpi и соавт. (1982) назначали ПУВА-терапию пациентам с легким и тяжелым атопическим дерматитом

[17]. Ю.К. Скрипкин и соавт. (1984) не указали степень тяжести поражения кожи у пациентов, которым проводили ПУВА-терапию с внутренним применением фотосенсибилизатора [24].

Данные об эффективности фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора в лечении больных атопическим дерматитом представлены в трех публикациях, подготовленных исследователями из одного и того же медицинского центра в Японии. В каждой из них описаны результаты несравнительного исследования. В первой публикации представлены результаты наблюдения за 47 подростками и взрослыми, тяжелыми атопическим дерматитом [25]. Позднее были опубликованы результаты наблюдения за 114 взрослыми пациентами и пациентами детского возраста (13 лет и старше), из которых у 88% атопический дерматит был тяжелым [15, 26].

Эффективность ПУВА-ванн была оценена в двух исследованиях, одно из которых было сравнительным, а другое — несравнительным [27, 28]. В эти исследования было включено 47 пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, среди которых — дети в возрасте 12 лет и старше и взрослые.

При проведении ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора использовались различные принципы выбора начальной дозы облучения. Начальная доза могла назначаться с учетом минимальной фототоксической дозы, составляя 70% от нее [16]. Тем не менее D. Atherton и соавт. (1988) обращали внимание на распространенное поражение кожи при тяжелом атопическом дерматите, что не позволяло определять минимальную фототоксическую дозу [20]. В связи с этим в каждом исследовании всем пациентам назначали фиксированную начальную дозу: в Великобритании — 1 Дж/см² [19, 20]; в Японии — 3 Дж/см² [21]; в США — 1,5–3,5 Дж/см² в зависимости от выраженности загара и наличия в анамнезе солнечных ожогов [22]. Фиксированную начальную дозу облучения назначали также Ю.С. Бутов и соавт. (2007), однако ее величина зависела от использовавшегося фотосенсибилизатора [23]. При использовании препарата амми большой плодов фурукумарины начальная доза составляла 1,0–1,7 Дж/см² в зависимости от фототипа кожи, а при использовании 8-метоксипсоралена — 0,6 Дж/см² [23]. Ю.К. Скрипкин и соавт. (1984) назначали начальную дозу облучения в среднем 0,5 Дж/см² [24]. В зависимости от фототипа кожи A. Morris и соавт. (2002) назначали начальную дозу облучения, составляющую 0,5–2,0 Дж/см² [18]. В одной публикации принцип выбора начальной дозы облучения указан не был [17].

По-разному производили увеличение начальной дозы облучения при проведении процедур фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора. S. Tzaneva и соавт. (2002) учитывали появление эритемы и при ее отсутствии дозу облучения поднимали на 20%, а при слабой эритеме — на 10% [16]. На 10–20% повышали дозу облучения A. Morris и соавт. (2002), однако не указывая на связь степени ее увеличения с наличием или выраженностью эритемы [18]. Имеются указания на постепенное повышение дозы облучения через определенные промежутки времени до достижения определенной максимальной дозы, после чего продолжали курс терапии [19, 20]. Дозу облучения могли увеличивать на 0,5–2,0 Дж/см² не чаще 1 раза в неделю до максимальной разовой

15 Дж/см², после чего продолжать лечение до достижения полного или почти полного регресса высыпаний [19, 20]. Повышение дозы облучения на 0,5 или 1 Дж/см² не чаще 1 раза в неделю до достижения максимальной разовой дозы 8 Дж/см² предусматривалось в исследовании, проведенном в Японии [21]. W. Morison и соавт. (1978) с большей частотой — каждую процедуру — увеличивали дозу облучения на 0,5–1,0 Дж/см², указав, что тем самым обеспечивали отсутствие выраженной эритемы [22]. Увеличение дозы облучения каждую процедуру также проводили Ю.С. Бутов и соавт. (2007): на 1,0–1,7 Дж/см² — при использовании аммифурина до достижения максимальной разовой дозы 6,8 Дж/см² и на 0,6 Дж/см² — при использовании 8-метоксипсоралена до достижения максимальной разовой дозы 3,0–3,6 Дж/см² [23]. Ю.К. Скрипкин и соавт. (1984) увеличивали дозу облучения на 0,5 Дж/см² через каждые 2 последующие процедуры до достижения максимальной разовой дозы облучения 8–10 Дж/см² [24]. E. Sopri и соавт. (1982) указали лишь, что дозу облучения повышали постепенно [17].

Для проведения фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора начальная доза облучения определялась как 50% от минимальной фототоксической дозы [15, 25, 26]. При этом начальная доза облучения составила в среднем 1,8 (0,4–5,1) Дж/см² для больных, которым назначали лечение в условиях стационара, и 1,3 (0,4–4,0) Дж/см² для больных, которым назначали лечение в амбулаторных условиях [25]. Было указано, что повышение дозы облучения при проведении фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора осуществляли постепенно, пока не станет очевидным улучшение состояния пациента [25, 26].

Для проведения ПУВА-ванн начальную дозу определяли как 50% от минимальной фототоксической дозы, которая составила 1,1 (0,75–1,5) Дж/см² в одном исследовании и 2 ± 1,4 Дж/см² в другом [27, 28]. Соответственно, начальная доза облучения при проведении ПУВА-ванн составила 0,5 Дж/см² и 1,0 ± 0,7 Дж/см². W. de Kort и N. van Weelden (2000) повышали дозу облучения при проведении ПУВА-ванн по возможности каждую процедуру на 25% до максимальной дозы 12 Дж/см² [27]. M. Der-Petrossian и соавт. (2000) при повышении дозы облучения ориентировались на появление эритемы и фототип кожи пациента [28]. В случае отсутствия эритемы пациентам с I и II фототипами повышали дозу облучения на 15%, пациентам с III фототипом — на 30%, однако при выявлении эритемы дозу не повышали, максимальной дозой облучения стала 3,3 ± 1,7 Дж/см² [28].

Для проведения ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора использовались различные препараты. 5-метоксипсорален назначали в дозе 1,2 мг/кг массы тела за 2 ч до процедуры УФА-облучения [16, 18, 19]. Также за 2 ч до процедуры назначали 8-метоксипсорален, обычно в дозе 0,6 мг/кг, однако его назначали также в дозе 0,5–0,6 мг/кг массы тела или 0,6–0,8 мг/кг [17–24]. Для проведения ПУВА-терапии использовался также препарат амми большой плодов фурукумарины, назначавшийся в дозе 1,2 мг/кг массы тела за 3,0–3,5 ч до процедуры [23].

Для проведения фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора применяли 0,3% мазь 8-метоксипсоралена [15, 25, 26]. Мазь наносили

перед проведением процедур облучения на всю поверхность тела [15, 26].

ПУВА-ванны проводили с использованием раствора 8-метоксипсоралена. W. de Kort и H. van Weelden (2000), использовавшие препарат в концентрации 0,5 мг/л, указали, что проводили процедуры в течение 10 мин [27]. M. Der-Petrossian и соавт. (2000) использовали препарат в концентрации 1 мг/л водопроводной воды с температурой 38 °C [28].

Режимы фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора были различными. Режим терапии с наиболее редким проведением процедур облучения подразумевал выполнение 2 процедур в неделю до наступления значительного улучшения или регресса [18–20]. В большинстве исследований оценивалась эффективность режима терапии с процедурами облучения, которые проводились 3 раза в неделю [17, 19–23]. В режиме 3 процедур в неделю терапия проводилась чаще всего, пока не наступал полный или почти полный регресс высыпаний, однако E. Soppri и соавт. (1982) в этом режиме проводили всего 13–26 процедур, а W. Morison и соавт. (1978) не указали длительность лечения [17, 19–23]. В режиме 3–4 раза в неделю выполняли процедуры ПУВА-терапии Ю.К. Скрипкин и соавт. (1984), указавшие, что в среднем проводили 22–27 сеансов облучения [24]. В одном исследовании оценивалась эффективность ПУВА-терапии больных atopическим дерматитом, проводившейся в режиме 5 облучений в неделю, но длительность курса терапии ограничивалась 3 неделями и, соответственно, проводилось лишь 15 процедур [16].

Процедуры фотохимиотерапии с наружным применением фотохимиотерапии проводили пациентам 1 раз в неделю в амбулаторных условиях и ежедневно — в условиях стационара [15, 25, 26].

При проведении ПУВА-ванн M. Der-Petrossian и соавт. (2000) планировали проведение процедур облучения 3 раза в неделю в течение 6 недель, хотя всего было проведено $17,4 \pm 1,4$ процедуры за $40 \pm 2,8$ дня [28]. В другом исследовании пациентам проводили 30 процедур ПУВА-ванн в режиме 1–3 облучения в неделю, а после проведения в среднем 18,5 (9–28) процедуры всем пациентам процедуры выполняли 1 раз в неделю [27].

По-разному оценивалась выраженность терапевтического эффекта фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора. Один из двух основных вариантов оценки эффективности ПУВА-терапии — оценка терапевтического эффекта или в выбранную точку времени после начала лечения, или после определенного числа проведенных процедур, что было использовано в пяти исследованиях [16, 17, 21, 23, 24]. В трех из них для оценки эффективности лечения оценивали динамику индексов и шкал тяжести atopического дерматита (SCORAD, шкала Саппоро) [16, 21, 23]. В двух исследованиях проводили оценку распределения пациентов по достигнутому эффекту, для чего рассчитывали доли пациентов, достигших ремиссии, значительного улучшения или улучшения [17, 24]. Вторым вариантом оценки эффективности лечения была характеристика времени или числа процедур, потребовавшихся для достижения определенного терапевтического эффекта — ремиссии или практически полной ремиссии [18–20, 22].

Для оценки эффективности фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора опре-

деляли число пациентов, достигших определенного терапевтического эффекта — ремиссии, превосходного, хорошего или незначительного эффекта [15, 25, 26]. Кроме того, оценивали продолжительность достигнутой ремиссии и уменьшение потребности в топических кортикостероидах.

Эффективность ПУВА-ванн оценивалась по уменьшению в процентах показателей исходной тяжести atopического дерматита (индекс SASSAD, распространенность поражения, тяжесть поражения, зуд, ночной сон) [27, 28]. M. Der-Petrossian и соавт. (2000) также оценивали распределение пациентов по выраженности достигнутого терапевтического эффекта [28].

Эффективность ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора

Из 350 пациентов, которые были включены в исследование эффективности ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора, закончили курс лечения 328 (93,7%) человек. Во всех исследованиях была констатирована эффективность этого метода фототерапии в лечении больных atopическим дерматитом (табл. 1).

Значительной была вариабельность кумулятивных доз, полученных пациентами. В исследованиях, где оценивалась эффективность лечения в определенный момент времени, кумулятивные дозы облучения, полученные пациентами, варьировали от $31,8 \pm 6,6$ и $48,1 \pm 21,8$ Дж/см² после 15 процедур в обоих случаях до 146 Дж/см² в исследовании, где курс лечения не превышал 26 процедур [16, 17, 23]. При оценке динамики индексов степени тяжести atopического дерматита было обнаружено ее уменьшение на 51% после 12 процедур, на $54,3 \pm 25,7\%$ — после 15 процедур и на 80% — после 24 процедур [16, 17]. Еще более быстрый и выраженный терапевтический эффект отметили Ю.С. Бутов и соавт. (2007), которые наблюдали уменьшение степени тяжести atopического дерматита после 10 процедур у взрослых на 77,6%, у детей — на 73% [23].

Два исследования, где оценивалось распределение пациентов по выраженности терапевтического эффекта фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора, оказались сопоставимыми по числу пациентов, достигших клинической ремиссии, — 20,0% после 13–26 процедур с кумулятивной дозой 51–146 Дж/см² и 30,0% после 22–27 процедур (без указания кумулятивной дозы) [17, 24]. Результаты, полученные в обоих исследованиях, демонстрируют преобладание пациентов, достигших значительного улучшения, хотя по данным E. Soppri и соавт. (1982) их число составляло 70,0%, а по данным Ю.К. Скрипкина и соавт. (1984) — 36,7% [17, 24]. Аналогичные данные получили Ю.С. Бутов и соавт. (2007), наблюдавшие после 15-й процедуры при средней кумулятивной дозе облучения $31,8 \pm 6,6$ Дж/см² клиническое выздоровление или значительное улучшение у 82% взрослых и 69% детей [23].

При оценке терапевтического эффекта ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора по числу процедур или времени, потребовавшегося для достижения полной или практически полной ремиссии, лишь в трех публикациях были указаны кумулятивные дозы облучения [18–20], причем в двух из трех кумулятивные дозы облучения достигали более высоких значений — 155 Дж/см² (50–590) и 280 Дж/см²

Таблица 1. Результаты исследований эффективности фотохимиотерапии больных atopическим дерматитом с внутренним применением фотосенсибилизатора
Table 1. Results of studies of the effectiveness of photochemotherapy in patients with atopic dermatitis with peroral use of a photosensitizer

Число больных АД		Фотосенсибилизатор	Режим терапии	Кумулятивная доза, Дж/см ²	Эффективность	Ссылка
Включено	Закончили курс					
17 взрослых с тяжелым АД	16	5-метоксипсорален 1,2 мг/кг	5 раз в неделю в течение 3 недель, 15 процедур	48,1 ± 21,8	Уменьшение SCORAD на 54,3 ± 25,7%	[16]
10 взрослых с легким или тяжелым АД	10	8-метоксипсорален 0,6 мг/кг	3 раза в неделю, всего 13–26 процедур	51–146	У большинства (70%) пациентов — значительное улучшение, у 2 (20%) пациентов — полная ремиссия, у 1 (10%) пациента — отсутствие эффекта	[17]
11 взрослых с тяжелым АД	11	8-метоксипсорален или 5-метоксипсорален	2 раза в неделю, 24,7 (18–36) процедуры в среднем за 12 (10–18) недель	47–91	У всех пациентов — регресс или значительное улучшение	[18]
53 ребенка с тяжелым АД	39	8-метоксипсорален 0,6 мг/кг или 5-метоксипсорален 1,2 мг/кг	2 или 3 раза в течение 6–28 недель (в среднем — 9 недель), в среднем 19 (12–84) процедур	280 (180–470)	Почти полный (> 90%) или полный регресс высыпаний у 39 (74%) завершивших курс лечения пациентов. Не завершили курс терапии 14 пациентов	[19]
15 детей с тяжелым АД	14	8-метоксипсорален 0,6 мг/кг	2 или 3 раза в неделю. Время до регресса высыпаний — 12–25 недель (медиана — 16 недель)	50–590 (медиана — 155)	У 14 из 15 — полный или почти полный регресс высыпаний, у 9 из них — полная ремиссия	[20]
113 больных тяжелым АД	111	8-метоксипсорален 0,5–0,6 мг/кг	3 раза в неделю	Через 4 недели — 51,2; через 8 недель — 115,3	Через 4 недели степень тяжести уменьшилась на 51%, через 8 недель — на 80%	[21]
15 детей и взрослых с тяжелым АД	15	8-метоксипсорален 0,6 мг/кг	3 раза в неделю, всего 20–58 процедур	Н/д	Уменьшение тяжести на 99%	[22]
55 больных АД средней и тяжелой степени	52	Аммифурин 1,2 мг/кг массы тела или 8-метоксипсорален по 0,6–0,8 мг/кг	3 раза в неделю	31,8 ± 6,6	К 10-й процедуре у взрослых уменьшение тяжести на 77,6%, у детей — на 73%. После 15-й процедуры ремиссия или значительное улучшение у 82% взрослых и 69% детей	[23]
61 больной нейродермитом	60	8-метоксипсорален 0,6 мг/кг	3–4 раза в неделю. В среднем 22–27 сеансов	Н/д	Ремиссия — у 18 (30,0%) пациентов, значительное улучшение — у 22 (36,7%), улучшение — у 15 (25,0%), отсутствие эффективности — у 5 (8,3%) пациентов	[24]

Примечание. АД — atopический дерматит; Н/д — нет данных.

Note. AD — atopic dermatitis; N/d — no data available.

(180–470), чем при оценке терапевтического эффекта в фиксированный момент времени [19, 20]. Лишь по данным A. Morris и E. Saihan (2002) для достижения регресса высыпаний или значительного улучшения потребовалась кумулятивная доза 47–91 Дж/см², которая

была получена за 24,7 (18–36) процедуры в среднем за 12 (10–18) недель [18]. Достижение почти полного (> 90%) или полного регресса высыпаний при облучениях в режиме 2 или 3 раза в неделю заняло 6–28 недель (в среднем — 9 недель, медиана — 11 недель)

при кумулятивной дозе 280 Дж/см² (180–470) в среднем за 19 (12–84 процедур) и 12–25 недель (медиана — 16 недель) при кумулятивной дозе облучения 155 Дж/см² (50–590) [19, 20]. Уменьшение тяжести atopического дерматита на 99% наблюдалось после 20–58 процедур ПУВА-терапии (кумулятивная доза не указана) [22].

Эффективность фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизаторов

Данные о пациентах, прекративших курс фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизатора, отсутствуют [15, 26]. Полная ремиссия была достигнута у 69,6% пациентов, получавших ПУВА-терапию с наружным применением фотосенсибилизаторов в условиях стационара, и у 41,7% пациентов, которым проводили лечение в амбулаторных условиях [25].

Выраженный терапевтический эффект фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизаторов был отмечен у 81% пациентов в стационарных условиях и у 67% получавших лечение в амбулаторных условиях. При этом длительность ремиссии составила 6,1 месяца у получавших лечение в стационарных условиях и 2,4 месяца у пациентов, которым проводили терапию в амбулаторных условиях. Как хороший был расценен терапевтический эффект у 13% пациентов, которым проводили лечение в условиях стационара, и у 13% пациентов, получавших лечение в амбулаторных условиях. Слабый терапевтический эффект наблюдался у 6% пациентов, получавших лечение в стационарных условиях, и у 8% — в амбулаторных условиях. Отсутствие эффекта наблюдалось только у 12% пациентов, которым проводили лечение в амбулаторных условиях [26]. Кроме того, было отмечено, что при проведении фотохимиотерапии с наружным применением фотосенсибилизаторов у пациентов уменьшилась потребность в топических кортикостероидах с $32,6 \pm 2,9$ до $14,7 \pm 2,1$ г в неделю [15, 26].

Эффективность терапии больных atopическим дерматитом методом ПУВА-ванн

Курс ПУВА-ванн завершили 39 (83,0%) больных atopическим дерматитом из 47. Была отмечена терапевтическая эффективность ПУВА-ванн при atopическом дерматите [27, 28]. В исследовании, в котором пациентам было проведено $17,4 \pm 1,4$ процедуры облучения в режиме 3 процедуры в неделю, а кумулятивная доза облучения составила $48,3 \pm 8,7$ Дж/см², отмечено постепенное нарастание терапевтического эффекта во время курса терапии [28]. Через 2 недели лечения тяжесть atopического дерматита уменьшилась на 32,9%, через 4 недели — на 47,1%, через 6 недель — на 65,7%. Достижение полной ремиссии было отмечено у 20% пациентов, значительное улучшение — у 70%, улучшение — у 10% [28]. В другом исследовании, где оценивалась эффективность 30 процедур ПУВА-ванн, было обнаружено, что в результате проведенного курса лечения распространенность поражения кожи уменьшилась на 75,2%, интенсивность зуда — на 74,0%, выраженность нарушений сна — на 79,0% [27].

Поддерживающая терапия

В двух исследованиях эффективности ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора

предусматривалось проведение поддерживающей терапии. С этой целью A. Morris и E. Saihan (2002) после наступления значительного улучшения или полного регресса высыпаний сокращали частоту облучения сначала до 1 раза в неделю, а затем постепенно уменьшали ее каждые 4–6 недель до минимальной, необходимой для контроля [18]. В результате проведения поддерживающего курса ПУВА-терапии все включенные в исследование 11 пациентов с тяжелым atopическим дерматитом достигли удовлетворительного контроля заболевания. Отмечено, что 2 пациента, получившие в общей сложности соответственно 161 и 135 процедур облучения в режиме по 1 процедуре 2 раза в неделю, находились в состоянии ремиссии на протяжении 37 и 49 месяцев, а остальные 9 пациентов получили в рамках курса поддерживающей ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора в среднем 117 процедур (от 35 до 194) на протяжении в среднем 50 месяцев (14–91) и продолжали ее получать в режиме 1 процедура в среднем за 5 недель (4–8 недель). Эти пациенты продолжали регулярно применять смягчающие средства, время от времени — стероиды местного действия [18].

В другом исследовании после регресса высыпаний продолжали облучение с той же частотой (2 или 3 раза в неделю) обычно в течение 4–6 недель, но не менее 2 и не более 12 недель, а затем постепенно снижали частоту облучений, проведя в общей сложности в среднем 59 (31–176) процедур в среднем за 37 (19–129) недель со средней кумулятивной дозой 1118 (97–3870) Дж/см² [19]. При этом в течение 1 года наблюдения у 69% пациентов сохранялась ремиссия, а у 31% пациентов наступило обострение, хотя у 21,9% оно было легким и требовало только наружной терапии [19].

Нежелательные явления

Наиболее часто у 350 включенных в исследования больных atopическим дерматитом регистрировались нежелательные явления ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов в виде ПУВА-веснушек, появившихся у 20 (5,7%) человек [18, 19]. Пузырные высыпания на ладонях и подошвах были отмечены у 10 (2,9%) пациентов, легкая ладонно-подошвенная эритема — у 9 (2,6%) пациентов [16, 19]. Сообщалось также о развитии у 6 (1,7%) пациентов локализованной эритемы на облученных участках кожи [22]. У 8 (2,3%) пациентов отмечено развитие стрептостафилодермии или фолликулитов [16, 24]; у 5 (1,4%) пациентов — обострение atopического дерматита во время курса ПУВА-терапии [18]. Герпетические поражения кожи зарегистрированы у 5 (1,4%) пациентов, причём у 2 (0,6%) пациентов — с поражением глаз [22]. У небольшого числа больных отмечалась тошнота, появление которой было связано с приемом фотосенсибилизатора [21, 22]. Подногтевые геморрагии возникли у 3 (0,9%) пациентов [22]. По 2 (0,6%) пациента во время курса лечения отметили обострение бронхиальной астмы, усиление зуда и онихолизис [16, 18, 19]. У 2 (0,6%) пациентов отмечено развитие фототоксического дерматита, еще у 2 (0,6%) — усиление эритемы и зуда воспаленных участков кожи [23, 24]. В одной публикации данные о развитии нежелательных явлений не представлены [17].

22 (6,3%) пациента не завершили курс ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора

тора. Причиной прекращения лечения в большинстве случаев были дискомфорт и непереносимость высокой температуры в кабине, что отметили 10 (2,9%) пациентов [19, 20]. 6 пациентов прекратили лечение в связи с отсутствием терапевтического эффекта [16, 19, 21]. У 2 пациентов ПУВА-терапия была прекращена из-за развития фототоксического дерматита, еще у 2 — вследствие усиления эритемы и зуда воспаленных участков кожи [23, 24]. Для двух пациентов причиной прекращения лечения стало большое расстояние от места жительства до места проведения процедур [19].

Отмечено, что в начале курса ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора у 8 (17,0%) из 47 пациентов отмечались случаи развития эритемы, не потребовавшие прекращения лечения [25]. О других нежелательных явлениях ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора не сообщалось.

При проведении ПУВА-ванн наиболее частым нежелательным явлением было обострение атопического дерматита, отмеченное у 4 (8,5%) пациентов [27, 28]. У 1 (2,1%) пациента отмечено появление эритемы на коже, подвергавшейся облучению [28].

Курс ПУВА-ванн не завершили 8 (17,0%) пациентов, среди них были 4 (8,7%) пациента с развившимся обострением атопического дерматита и 1 (2,1%), у которого появилась эритема. Кроме того, 2 (4,3%) пациента прекратили курс ПУВА-ванн по неуказанным причинам, не связанным с проведением исследования, а 1 (2,1%) пациент — из-за использования топических кортикостероидных препаратов, запрещенных протоколом исследования [28].

Обсуждение

Анализ данных литературы демонстрирует высокую эффективность различных вариантов ПУВА-терапии — и с внутренним применением фотосенсибилизатора, и с наружным его применением, и ПУВА-ванн — в лечении больных атопическим дерматитом. Тем не менее различия дизайна исследований эффективности ПУВА-терапии при атопическом дерматите, в которых использовались различные режимы облучения с разными частотой и длительностью курса процедур облучения, с использованием разных фотосенсибилизаторов и оценкой эффективности с учетом различных исходов, делают затруднительным сравнение полученных в этих исследованиях результатов.

В большинстве проведенных исследований оценивалась эффективность фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора, при этом в исследования включались пациенты преимущественно с тяжелым атопическим дерматитом. Ограничения по применению ПУВА-терапии для лечения больных атопическим дерматитом объясняются риском развития нежелательных явлений, в том числе в долгосрочной перспективе. A. Wollenberg и соавт. (2018) указывают на необходимость учитывать риск развития злокачественных новообразований кожи при длительном воздействии ультрафиолетового излучения [29]. Для больных атопическим дерматитом это особенно важно, так как заболевание обычно начинается в детском возрасте. Даже принимая во внимание, что в Российской Федерации применение фотосенсибилизаторов и, следовательно, проведение ПУВА-терапии противопоказано детям, обычно пациентам с атопическим дерматитом такое лечение требуется начиная с молодого возраста.

Другое существенное ограничение для использования фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора для лечения больных атопическим дерматитом — возможность развития у них ассоциированной с атопией катаракты, наличие которой представляет противопоказание к назначению фотосенсибилизатора перорально. Показано, что с развитием катаракты ассоциирован как легкий атопический дерматит (отношение рисков — 1,44 [1,03–2,01]; $p = 0,0343$), так и тяжелый (отношение рисков — 1,81 [1,29–2,54]; $p = 0,0005$) [30]. По имеющимся данным частота развития катаракты у пациентов с атопическим дерматитом составляет 5–38% [31, 32].

Фотосенсибилизатор накапливается в хрусталике, что способствует формированию катаракты. В связи с этим пациентам с атопическим дерматитом для проведения фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизатора необходима консультация врача-офтальмолога с целью выявления катаракты как противопоказания к проведению процедуры. При проведении процедур фотохимиотерапии и после них необходима защита глаз от солнечного излучения [2].

Наружное применение фотосенсибилизатора имеет преимущество в том, что позволяет избежать нежелательных явлений, развитие которых присуще ПУВА-терапии с внутренним применением фотосенсибилизатора, — тошноты и накопления фотосенсибилизатора в хрусталике. Наружное применение также имеет меньшую продолжительность периода фоточувствительности, длящегося примерно 2 ч после применения псоралена. Тем не менее частым осложнением местного применения фотосенсибилизатора для процедур ПУВА-терапии считается развитие фототоксических реакций, которые могут сопровождаться появлением буллезных высыпаний [2]. Фототоксические реакции, возникающие при ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора, как правило, бывают вызваны непреднамеренным воздействием естественного солнечного света на кожные покровы после процедуры [33]. Возможное развитие фототоксических реакций, считаясь существенным недостатком ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора, ограничивает ее применение и обуславливает более редкое ее использование в качестве метода лечения [2]. После процедур ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора защита глаз также необходима, так как присутствие метоксалена в сыворотке крови определяется и после его наружного применения [34].

Заключение

Таким образом, применение ПУВА-терапии для лечения больных атопическим дерматитом сопровождается и ограничивается высокой частотой развития нежелательных явлений. Кроме того, способность фотосенсибилизаторов, используемых для проведения ПУВА-терапии, накапливаться в хрусталике с учетом ассоциации атопического дерматита с развитием катаракты обуславливает необходимость тщательного контроля состояния органа зрения врачом-офтальмологом перед началом каждого курса фотохимиотерапии. Имеющиеся данные демонстрируют, что ПУВА-терапия может применяться в лечении взрослых больных с тяжелым атопическим дерматитом при неэффек-

тивности других методов терапии. Это соответствует мнению европейских экспертов, достигших полного согласия по позиции, изложенной в European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema (2022): «Мы рекомендуем использовать ПУВА-терапию только в том случае,

если предыдущие циклы лечения другими методами фототерапии были неэффективны или когда одобренные (разрешенные) лекарственные препараты противопоказаны, неэффективны или вызвали побочные эффекты» [35]. ■

Литература/References

1. Wolf P. Psoralen-ultraviolet A endures as one of the most powerful treatments in dermatology: reinforcement of this "triple-product" by the 2016 British guidelines. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):11–14. doi: 10.1111/bjd.14341
2. Richard EG. The science and (lost) art of psoralen Plus UVA phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020;38(1):11–23. doi: 10.1016/j.det.2019.08.002
3. Николаева О.Б., Пулькина К.А., Даргаева Т.Д., Сокольская Т.А., Шемерянкина Т.Б. Изучение фурукумаринов плодов амми большой. Башкирский химический журнал. 2010;17(2):149–155. [Nikolaeva OB, Pulykina KA, Dargaeva TD, Sokolskaya TA, Shemeryankina TB. The study of furocoumarins of fructi *Ammi majus*. *Bashkir Chemical Journal.* 2010;17(2):149–155. (In Russ.).]
4. Bartnik M, Mazurek AK. Isolation of methoxyfuranocoumarins from *Ammi majus* by centrifugal partition chromatography. *J Chromatogr Sci.* 2016;54(1):10–16. doi: 10.1093/chromsci/bmv098
5. dos Santos DJ, Eriksson LA. Permeability of psoralen derivatives in lipid membranes. *Biophys J.* 2006;91(7):2464–2474. doi: 10.1529/biophysj.105.077156
6. Laskin JD, Lee E, Laskin DL, Gallo MA. Psoralens potentiate ultraviolet light-induced inhibition of epidermal growth factor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(21):8211–8215. doi: 10.1073/pnas.83.21.8211
7. McEvoy MT, Stern RS. Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis. *Pharmacol Ther.* 1987;34(1):75–97. doi: 10.1016/0163-7258(87)90093-3
8. Stern RS. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;357(7):682–690. doi: 10.1056/NEJMct072317
9. Erkin G, Uğur Y, Güner CK, Aşan E, Korkusuz P, Sahin S, et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol.* 2007;34(3):213–219. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00591.x
10. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2Suppl): S78–86. doi: 10.1016/s0190-9622(03)01139-3
11. Derheimer FA, Hicks JK, Paulsen MT, Canman CE, Ljungman M. Psoralen-induced DNA interstrand cross-links block transcription and induce p53 in an ataxia-telangiectasia and rad3-related-dependent manner. *Mol Pharmacol.* 2009;75(3):599–607. doi: 10.1124/mol.108.051698
12. Viola G, Fortunato E, Ceconet L, Del Giudice L, Dall'Acqua F, Basso G. Central role of mitochondria and p53 in PUVA-induced apoptosis in human keratinocytes cell line NCTC-2544. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;227(1):84–96. doi: 10.1016/j.taap.2007.10.004
13. Laing TJ, Richardson BC, Toth MB, Smith EM, Marks RM. Ultraviolet light and 8-methoxypsoralen inhibit expression of endothelial adhesion molecules. *J Rheumatol.* 1995;22(11):2126–2131
14. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Michaelis K, Rinner B, Mayer G, et al. 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. *J Immunol.* 2010;184(12):7257–7267. doi: 10.4049/jimmunol.0903719
15. Ogawa H, Yoshiike T. Atopic dermatitis: studies of skin permeability and effectiveness of topical PUVA treatment. *Pediatr Dermatol.* 1992;9(4):383–385. doi: 10.1111/j.1525-1470.1992.tb00638.x
16. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Hönigsmann H, et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):655–660. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09514.x
17. Soppi E, Viander M, Soppi AM, Jansén CT. Cell-mediated immunity in untreated and PUVA treated atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1982;79(4):213–217. doi: 10.1111/1523-1747.ep12500063
18. Morris AD, Saihan EM. Maintenance psoralen plus ultraviolet A therapy: does it have a role in the treatment of severe atopic eczema? *Br J Dermatol.* 2002;146(4):705–707. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.46862.x
19. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol.* 1993;129(4):431–436. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03171.x
20. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol.* 1988;118(6):791–795. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb02597
21. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photo-chemotherapy. *J Dermatol.* 2003;30(6):450–457. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00415.x
22. Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1978;98(1):25–30. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07329.x
23. Бутов Ю.С., Мошнина З.И., Кыгова А.А., Поталенко А.А. Лечение атопического дерматита методом ПУВА-терапии с аммифурином. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007;3:22–25. [Butov YuS, Moshnina ZI, Kyagova AA, Potapenko AY. Treatment for atopic dermatitis by PUVA therapy with Ammifurin as a part of PUVA therapy. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases.* 2007;3:22–25. (In Russ.).]
24. Скрипкин Ю.К., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Солопова Е.А., Прохоров А.Ю. О клинической эффективности и месте фотохимиотерапии в комплексном лечении больных нейродермитом. Вестник дерматологии и венерологии. 1984;12:4–6. [Skripkin YuK, Udzhukhu VYu, Korotky NG, Solopova EA, Prokhorov AY. Clinical effectiveness and place of photochemotherapy in combined treatment of patients with neurodermitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1984;12:4–6. (In Russ.).]
25. Yoshiike T, Sindhvananda J, Aikawa Y, Nakajima S, Ogawa H. Topical psoralen photochemotherapy for atopic dermatitis: evaluation of two therapeutic regimens for inpatients and outpatients. *J Dermatol.* 1991;18(4):201–205. doi: 10.1111/j.1346-8138.1991.tb03068.x
26. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. A proposed guideline for psoralen photochemotherapy (PUVA) with atopic dermatitis: successful therapeutic effect on severe and intractable cases. *J Dermatol Sci.* 1993;5(1):50–53. doi: 10.1016/0923-1811(93)90105-x
27. de Kort WJ, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(3):172–174. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00067.x
28. Der-Petrosian M, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with

severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):39–43. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03239.x

29. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

30. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):280–286.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.003

31. Bair B, Dodd J, Heidelberg K, Krach K. Cataracts in atopic dermatitis: a case presentation and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2011;147(5):585–588. doi: 10.1001/archdermatol.2010.411

32. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. Part I: Associated ocular diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):797–805. doi: 10.1007/s40257-019-00455-5

33. Gange RW, Levins P, Murray J, Anderson RR, Parrish JA. Prolonged skin photosensitization induced by methoxsalen and subphototoxic UVA irradiation. *J Invest Dermatol.* 1984;82(3):219–222. doi: 10.1111/1523-1747.ep12260043

34. Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(5Pt1):754–760. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70089-3

35. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904–1926. doi: 10.1111/jdv.18429

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста — В.В. Чикин; концепция и дизайн исследования, редактирование — А.Э. Карамова; проверка интеллектуального содержания — Л.Ф. Знаменская.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, editing — Arfenya E. Karamova; checking critically for important intellectual content — Lyudmila F. Znamenskaya.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2023

Принята к публикации: 14.11.2023

Опубликована онлайн: 18.12.2023

Submitted: 09.10.2023

Accepted: 14.11.2023

Published online: 18.12.2023