

УФА-1 терапия локализованной склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи

В.А. Волнухин, В.А. Самсонов

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре проанализированы данные литературы по эффективности, механизмам действия и безопасности УФА-1 терапии локализованной склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения УФА-1 терапии у больных локализованной склеродермией, экстрагенитальным склероатрофическим лихеном, склеродермоподобной формой хронической реакции «трансплантат против хозяина», склередемой взрослых. Данный вид терапии оказывает противовоспалительное и антифиброзное действие, позволяет остановить прогрессирование и уменьшить активность патологического процесса, обладает хорошим профилем эффективности/безопасности.

Ключевые слова: **УФА-1 терапия, УФА-1 излучение, склеродермия, склероатрофический лихен, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», склередема взрослых.**

Контактная информация: volnuhin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 50—68.

UVA-1 therapy of localized scleroderma and other diseases accompanied by skin sclerosis

V.A. Volnukhin, V.A. Samsonov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The review analyzes literature sources related to the efficacy, mechanisms of action and safety of UVA-1 therapy of localized scleroderma and other diseases accompanied by skin sclerosis.

The study results confirm the efficacy of the UVA-1 therapy for patients with localized scleroderma, extragenital lichen sclerosus et atrophicus, sclerodermatous chronic graft-versus-host disease and scleredema adultorum. The therapy has an anti-inflammatory and antifibrotic action, arrests progression and reduces the activity of the disease process, and has a good efficacy and safety profile.

Key words: **UVA-1 therapy, UVA-1 radiation, scleroderma, lichen sclerosus et atrophicus, chronic graft-versus-host disease, scleredema adultorum.**

Corresponding author: volnuhin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 50—68.

■ УФА-1 терапия (ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона, длина волны 340—400 нм) была предложена в дерматологическую практику в конце XX века. В 1981 г. М. Mutzhas и соавт. сообщили о разработке нового аппарата, способного генерировать УФ-излучение в дальней длинноволновой части спектра [1]. Создание аппаратуры, оборудованной специальными лампами, позволило проводить облучение кожи большими дозами УФА-1 света, не вызывающими ожогов.

УФА-1 терапия имеет ряд преимуществ перед другими методами фототерапии. В отличие от средневолнового диапазона УФ-света лучи с длиной волны 340—400 нм способны более глубоко проникать в кожу и тем самым воздействовать на компоненты дермы (дермальные лимфоциты и дендритные клетки, фибробласты, тучные клетки, гранулоциты, экстрацеллюлярный матрикс). В отличие от ПУВА-терапии данный вид лечения не требует использования фотосенсибилизаторов и реже вызывает побочные эффекты.

За последние десятилетия накоплен достаточно большой опыт применения дальнего длинноволнового УФ-света в лечении различных дерматозов. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, касающиеся клинической эффективности, механизмов действия, применяемой аппаратуры, методики проведения и побочных эффектов УФА-1 терапии локализованной склеродермии (ЛС) и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи.

Механизмы действия

В основе лечебного действия УФА-1 терапии лежат иммуномодулирующие, противовоспалительные и антифиброзные эффекты, которые опосредуются через индукцию апоптоза клеток кожи, модуляцию экспрессии клеточных рецепторов, регуляцию продукции цитокинов и других медиаторов межклеточного взаимодействия (табл. 1).

Молекулярные механизмы действия

Образование синглетного кислорода (1O_2). Многие эффекты УФА-1 терапии опосредованы главным образом непрямыми, кислородзависимыми реакциями. Считается, что фундаментальным механизмом действия УФ-излучения дальнего длинноволнового диапазона является образование в коже реактивных форм кислорода, в частности синглетного кислорода (1O_2). Образующийся в процессе облучения синглетный кислород оказывает повреждающее действие на митохондриальные мембраны и является мощным триггерным фактором апоптоза клеток кожи, в первую очередь Т-лимфоцитов.

Установлено, что апоптоз клеток, развивающийся в результате воздействия УФА-1 лучами, отличается от апоптоза, наблюдаемого при УФВ-терапии или ПУВА-терапии, поскольку опосредован механизмами, не требующими синтеза белков. Исследования D.E. Godar показали, что УФА-1 излучение, генерируя образование синглетного кислорода и супероксид-анионов, может вызывать как немедленный (ранний), так и замедленный апоптоз клеток [2, 3]. Первый

Таблица 1 Основные механизмы действия УФА-1 терапии

Молекулярные механизмы действия

Образование синглетного кислорода (1O_2)
Образование циклобутановых пиримидиновых димеров в ДНК
Изомеризация уростроминовой кислоты

Эффекты на клеточном и тканевом уровнях

1. Иммуносупрессивное действие

- индукция апоптоза и элиминации активированных Т- и В-лимфоцитов;
- уменьшение количества клеток Лангерганса и их антигенпрезентирующей функции;
- снижение уровня провоспалительных цитокинов;
- повышение продукции противовоспалительных цитокинов;
- уменьшение количества активированных тучных клеток, подавление их дегрануляции.

2. Антифиброзное действие

- подавление пролиферации и активности фибробластов;
- стимуляция продукции матричных металлопротеиназ;
- подавление синтеза коллагена;
- угнетение синтеза профиброзных цитокинов: уменьшение экспрессии TGF- β_1 и клеточных рецепторов TGF- βR_1 и PDGFR- α , нарушение сигнальных путей TGF- β /SMAD.

3. Стимуляция неоангиогенеза

- угнетение апоптоза эндотелиальных клеток;
- стимуляция неоваскуляризации сосудов.

из них опосредован образованием синглетного кислорода, индуцирующего препрограммированную гибель клеток путем немедленного открытия митохондриальных мегапор, чувствительных к циклоспирину А («S» сайты). Этот механизм апоптоза высокоспецифичен для УФА-1 излучения. Второй механизм апоптоза опосредуется супероксид-анионами путем формирования каналов в мегапорах, не чувствительных к циклоспирину А («P» сайты).

Образование циклобутановых пиримидиновых димеров. На сегодняшний день ключевые молекулы, абсорбирующие УФА-1 свет, окончательно не идентифицированы [4]. Установлена возможность абсорбирования данного диапазона УФ-излучения непосредственно ДНК с последующим образованием циклобутановых пиримидиновых димеров [5].

Изомеризация уроканиновой кислоты. Известно, что уроканиновая кислота является хромофором УФ-света и медиатором вызываемой им иммуносупрессии. УФА-1 излучение, как и УФВ-излучение, может вызывать фотоизомеризацию *транс*-уроканиновой кислоты в *цис*-форму. Согласно данным L. Skov и соавт., облучение УФА-1 светом кожи здоровых добровольцев в разовой дозе 3 МЭД в 2,5 раза увеличивало содержание *цис*-уроканиновой кислоты в отделяемом, полученном из скарификатов кожи [6]. Однако P. McLoone и соавт. показали, что наибольшей способностью стимулировать в коже человека фотоизомеризацию *транс*-уроканиновой кислоты в *цис*-форму обладает УФВ-излучение (280—320 нм), тогда как излучение на длине волны 340 нм стимулирует ее в значительно меньшей степени [7].

Фотобиологические эффекты на клеточном и тканевом уровнях

Иммуносупрессивные и противовоспалительные эффекты. В патогенезе ЛС и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи, важное значение имеют клеточно-опосредованные иммунные реакции, в результате которых в очагах поражения формируется хроническое воспаление. Проведенными исследованиями показано ингибирующее влияние УФА-1 излучения на иммунное воспаление в коже, приводящее к уменьшению количества и функциональной активности иммунных клеток.

Индукция апоптоза T- и B-клеток. Одним из основных механизмов иммуносупрессивного действия УФА-1 света является индукция в коже апоптоза T-лимфоцитов. Так, A. Morita и соавт. показали, что облучение кожи больных atopическим дерматитом высокими разовыми дозами УФА-1 света (130 Дж/см²) приводит к стимуляции апоптоза CD4+ лимфоцитов в дермальных инфильтратах и последующей их элиминации [8]. При исследовании *in vitro* на культурах T-хелперов больных atopическим дерматитом авторы выявили, что УФА-1 излучение инициировало замедленный апоптоз

клеток путем воздействия на систему Fas/Fas-ligand. Активация данной системы была опосредована генерацией УФ-светом синглетного кислорода. В другом исследовании обнаружено, что УФА-1 терапия больных atopическим дерматитом приводит к изменению в дермальных инфильтратах кожи баланса между генами, ингибирующими и стимулирующими апоптоз, в сторону его стимуляции [9]. После курса лечения в биоптатах кожи пациентов выявлено повышение количества p53+ клеток и снижение количества Bcl-2+ клеток. Указанные изменения сопровождались значительным снижением содержания в коже CD3+ клеток.

Известно, что T-клетки более чувствительны к действию ультрафиолета, чем кератиноциты и моноциты. Кроме того, R. Yamauchi и соавт. показали, что трансформированные T-клетки более подвержены апоптозу, индуцируемому УФА-1 излучением, по сравнению с T-клетками здоровых лиц. Так, при облучении УФА-1 светом культур CD4+ лимфоцитов, полученных от больных T-клеточной лейкемией и синдромом Сезари, а также культур T-клеточных опухолей апоптоз клеток развивался в значительно большей степени, чем при воздействии на CD4+ лимфоциты здоровых добровольцев [10]. Апоптоз этих клеток, как и в описанных выше исследованиях, был опосредован генерацией УФ-излучением синглетного кислорода. Согласно данным авторов, программированная гибель опухолевых клеток наблюдалась только при облучении УФА-1 лучами и не выявлялась при воздействии УФВ-излучением с длиной волны 290—320 нм.

В наших исследованиях при лечении больных ЛС низкими и средними дозами облучения обнаружено значительное снижение в периваскулярных инфильтратах кожи количества супрессорно-цитотоксических CD8+ лимфоцитов и клеток, экспрессирующих активационные маркеры CD25 и HLA-DR [11]. M. Polderman и соавт. показали, что облучение *in vitro* циркулирующих мононуклеарных клеток здоровых добровольцев низкими дозами УФА-1 света может вызывать их апоптоз, уменьшать продукцию активированными B-лимфоцитами IgM, IgG, IgA и IgE и способствовать тем самым уменьшению активности иммунного воспаления в коже [12].

Супрессивное действие на дендритные клетки. Результаты ряда исследований свидетельствуют о способности УФА-1 излучения снижать в коже человека, как в эпидермисе, так и в дерме, количество и активность дендритных клеток. J. Grabbe и соавт. при лечении больных atopическим дерматитом высокими дозами УФА-1 излучения (130 Дж/см²) обнаружили уменьшение в коже количества клеток Лангерганса, в том числе внутриэпидермальных IgE+ клеток [13]. Другими авторами выявлено уменьшение под действием данного диапазона ультрафиолета не только количества клеток Лангерганса, но и их антигенпрезентирующей функции [14, 15].

Модуляция состояния тучных клеток. Установлено, что иммуномодулирующее действие УФА-1 излучения опосредуется в том числе через влияние на тучные клетки. Так, J. Grabbe и соавт. после курса лечения больных атопическим дерматитом обнаружили статистически значимое уменьшение количества тучных клеток в коже [13]. В исследованиях S. Guhl и соавт. было показано, что восприимчивость этого типа клеток к действию УФ-света зависит от степени их активации, причем при облучении активированных тучных клеток наблюдаются преимущественно иммуносупрессивные эффекты [16, 17]. В частности, при однократном облучении УФА-1 лучами пролиферирующих тучных клеток, полученных от больного мастоцитозом, наблюдалась дозозависимая индукция их апоптоза, тогда как при облучении тучных клеток, выделенных из кожи здоровых добровольцев, апоптоз не развивался [17]. Кроме того, облучение УФА-1 светом активированных тучных клеток приводило к подавлению высвобождения гистамина, причем более значимому, чем при воздействии УФВ-светом [16]. Исследования С. Krönauer и соавт. показали, что УФА-1 излучение способно ингибировать высвобождение гистамина как из тучных клеток, так и из базофилов, тогда как широкополосное УФВ-излучение оказывает ингибирующее действие только на тучные клетки [18].

Регуляция продукции цитокинов и других медиаторов межклеточного взаимодействия. L. Skov и соавт. при облучении УФА-1 светом кожи здоровых добровольцев (разовая доза 3 МЭД) выявили уменьшение продукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), тогда как воздействие УФВ-излучением приводило к повышению его концентрации [6]. В экспериментах, проведенных S. Guhl и соавт., показана способность данного диапазона УФА подавлять секрецию тучными клетками ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ)-6 и -8 [16]. А. Kreuter и соавт. при проведении курса УФА-1 терапии больным ЛС (курс 40 процедур, курсовая доза 800 Дж/см²) выявили после лечения значительное снижение в пораженной коже экспрессии мРНК ИЛ-6 и ИЛ-8, тогда как в видимо здоровой коже их содержание оставалось неизменным [19].

G. von Kobyletzki и соавт. при лечении больных атопическим дерматитом средними дозами УФА-1 излучения (50 Дж/см²) обнаружили наряду с улучшением клинической картины заболевания значительное снижение в крови уровня растворимых рецепторов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также эозинофильного катионного белка, что является косвенным доказательством уменьшения активности эозинофилов и Т-хелперов [20]. Согласно данным А. Szegedi и соавт., УФА-1 терапия больных системной красной волчанкой приводила к уменьшению в циркулирующей крови количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов, продуцирующих интерферон- γ (ИФН- γ) [21].

По мнению N. Smit и соавт., R. Musson и соавт., облучение УФА-1 светом приводит к эффектам, на-

блюдаемым при воздействии ингибиторами кальциневрина, и способно снижать активность кальциневрина в различных клеточных культурах (клетках Т-лимфомы, фибробластах и кератиноцитах кожи, мононуклеарных клетках крови) [22, 23]. Кроме того, в клетках Т-лимфомы и мононуклеарных клетках крови авторами обнаружено уменьшение под действием данного вида облучения содержания ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10, продукция которых контролируется путями Ca²⁺-кальциневрина.

Вместе с тем M. Grewe и соавт. в исследованиях на культурах кератиноцитов человека выявили способность УФА-1 излучения, как и УФВ-света, дозозависимо увеличивать экспрессию мРНК и секрецию белка ИЛ-10, оказывающего супрессивное действие на синтез ИФН- γ и обладающего противовоспалительной активностью [24]. Кроме того, показана способность УФА-1 света модулировать экспрессию кератиноцитами молекул адгезии ICAM-1, участвующих в активации лимфоцитов и их аккумуляции в коже [25].

Антифиброзное действие. Известно, что склероз кожи обусловлен повышенным синтезом и накоплением в дерме коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Именуемые данные литературы свидетельствуют о способности УФА-1 излучения оказывать влияние на процессы формирования склероза в коже, основными механизмами которого являются подавление пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагена, стимуляция продукции матричных металлопротеиназ, модуляция синтеза профиброзных ростовых факторов и цитокинов, регуляция метаболизма протеогликанов.

Подавление пролиферации фибробластов. В исследованиях *in vitro* установлена способность УФА-1 излучения дозозависимо подавлять пролиферацию фибробластов кожи человека [26]. Воздействие высокими дозами (100 Дж/см²) в значительно большей степени ингибировало пролиферацию клеток по сравнению со средними (60 Дж/см²) и низкими (20 Дж/см²) дозами. После облучения авторы наблюдали также значительные изменения морфологии фибробластов, проявлявшиеся набуханием и изменением формы клеток.

Подавление синтеза коллагена. Опубликованы данные об уменьшении под действием УФА-1 света синтеза коллагена *de novo*. M. Mempel и соавт. после курса УФА-1 терапии больных атопическим дерматитом (15 процедур с разовой дозой облучения 50 Дж/см²) обнаружили в пораженной коже значительное уменьшение количества зрелого коллагена I и III типов [27]. Кроме того, после лечения авторы выявили значительное уменьшение как в сыворотке крови, так и в коже пациентов соотношения проколлагенов I (PICP) и III (PIIINP) типов, что свидетельствует о более выраженном уменьшении синтеза коллагена I типа.

L. Yin и соавт. при облучении УФА-1 светом культуры фибробластов кожи здоровых добровольцев

в дозе 30 Дж/см² также обнаружили уменьшение содержания коллагена I типа [28]. М. Ju и соавт. выявили дозозависимое подавление под действием УФА-1 излучения продукции фибробластами человека коллагена и гидроксипролина [26]. Полученные данные были подтверждены в экспериментальной модели склеродермии у мышей.

Стимуляция продукции матричных металлопротеиназ. Известно, что избыточное накопление коллагена в склерозированной коже обусловлено не только повышенным синтезом коллагена, но и уменьшенной продукцией фибробластами интерстициальной коллагеназы (матричной металлопротеиназы 1, MMP-1), участвующей в процессах разрушения коллагеновых волокон.

Исследованиями на культурах фибробластов кожи человека установлено дозозависимое увеличение экспрессии мРНК коллагеназы под действием длинноволнового УФ-излучения [28—31]. Согласно данным G. Herrmann и соавт., облучение УФА-1 светом фибробластов кожи здоровых доноров приводило к значительному увеличению синтеза и секреции матричных металлопротеиназ 1, 2 и 3 (MMP-1, MMP-2, MMP-3), в то время как продукция тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1) оставалась неизменной [32]. Обнаружено, что облучение УФА-1 лучами приводит к повышению продукции фибробластами кожи цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые, в свою очередь, через аутокринные механизмы стимулируют синтез MMP-1 [33, 34]. Важным механизмом, опосредующим индукцию синтеза интерстициальной коллагеназы, является образование в процессе УФА-1 облучения синглетного кислорода [35].

Эти данные нашли подтверждение в исследованиях, проведенных у больных ЛС. Так, С. Gruss и соавт. после курса УФА-1 терапии (24 процедуры с разовой дозой облучения 20 Дж/см²) выявили в биоптатах пораженной кожи больных значительное увеличение экспрессии мРНК и белка коллагеназы [36]. Исследованиями Н. Stege и соавт. при лечении пациентов высокими дозами УФА-1 излучения (130 Дж/см²) наряду с регрессом очагов склеродермии установлено двадцатикратное увеличение уровня мРНК коллагеназы-1 в пораженной коже [37].

Модуляция синтеза профиброзных цитокинов. В формировании фиброза кожи важную роль играют профиброзные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF). Они участвуют в активации и пролиферации фибробластов, стимулируют повышенное образование коллагена и других белков экстрацеллюлярного матрикса, ингибируют матричные металлопротеиназы.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о способности УФА-1 излучения уменьшать синтез профиброзных цитокинов. Так, согласно исследова-

ниям L. Yin и соавт., облучение культуры фибробластов кожи здоровых добровольцев в дозе 30 Дж/см² приводило к снижению на 40% экспрессии мРНК рецепторов II типа TGF- β (TGF- β RII) [28]. Т. Gambichler и соавт. установили, что в облученных УФА-1 светом участках кожи здоровых добровольцев, в отличие от необлученных зон, наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии мРНК и белка TGF- β_1 [38]. Кроме того, после облучения в них значительно уменьшалась экспрессия транскрипционных факторов сигнальных путей TGF- β , таких как Smad 3, Smad 4 и Smad 7. В отличие от воздействия УФА-1 диапазоном облучение кожи УФВ светом с длиной волны 280—320 нм не вызывало какой-либо значимой динамики названных показателей. А. Kreuter и соавт. после курса УФА-1 терапии больных ЛС (40 процедур с дозой облучения 50 Дж/см²) выявили достоверное уменьшение в очагах склеродермии исходно повышенной экспрессии мРНК Smad 7, тогда как в непораженной коже изменения данного транскрипционного фактора были незначительными [39].

В проведенных нами исследованиях в очагах ЛС выявлена повышенная экспрессия на клетках дермы рецепторов I типа трансформирующего фактора роста бета (TGF- β RI) и альфа-рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α) [40]. После курса УФА-1 терапии содержание в коже клеток, экспрессирующих эти рецепторы, достоверно уменьшалось (неопубликованные данные).

Регуляция метаболизма протеогликанов. В двух исследованиях показано влияние УФА-1 излучения на метаболизм протеогликана декорина в коже больных системной и локализованной склеродермией, однако полученные результаты имеют противоречивый характер [41, 42].

Стимуляция неоангиогенеза. Имеются данные о способности УФА-1 излучения уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток и стимулировать неоваскуляризацию [43, 44].

Эффективность лечения

Следует заметить, что большинство исследований по изучению эффективности применения УФА-1 излучения в лечении больных ЛС и другими заболеваниями, сопровождающимися склерозом кожи, являются неконтролируемыми. По всей видимости, трудности в проведении рандомизированных контролируемых исследований связаны с тем, что многие нозологические формы данной группы болезней являются редко встречающейся патологией. Кроме того, до настоящего времени не разработаны универсальные методы оценки активности и тяжести клинических симптомов, наблюдающихся при этих заболеваниях, а также эффективности назначаемой терапии. Тем не менее накопленные данные позволяют рассматривать УФА-1 терапию в качестве одного из эффективных методов

лечения склеротических заболеваний кожи [4, 45]. Результаты основных опубликованных исследований представлены в табл. 2—4.

Локализованная склеродермия

Впервые о лечении больных ЛС методом УФА-1 терапии сообщили в 1995 г. немецкие коллеги [46]. При лечении 10 больных тяжелыми формами заболевания, резистентными к традиционным медикаментозным средствам, низкими дозами УФА-1 света (20 Дж/см²) авторы наблюдали полное разрешение более 80% очагов поражения. Последующие публикации подтвердили перспективность применения данного вида фототерапии у больных ЛС. Проведенными исследованиями показана эффективность лечения заболевания высокими (120—130 Дж/см²), средними (30—70 Дж/см²) и низкими (20 Дж/см²) дозами облучения (табл. 2).

Наиболее выраженный эффект был получен при лечении больных высокими и средними разовыми

дозами облучения [37, 47—53]. Согласно данным Н. Stege и соавт., проведение 30 процедур УФА-1 терапии с разовой дозой 130 Дж/см² у всех наблюдавшихся больных привело к уменьшению плотности пораженной кожи и размеров очагов поражения; у 4 (40%) из 10 пациентов было достигнуто полное разрешение симптомов заболевания [37]. Напротив, при лечении больных низкими дозами облучения (20 Дж/см²) уменьшение размеров и плотности очагов склеродермии авторы наблюдали лишь у 2 из 7 (28,6%) пациентов, а полного регресса не было достигнуто ни в одном случае. Аналогичные данные опубликованы С. Tuchinda и соавт.: терапия больных средними и высокими дозами оказалась эффективной в 72,7 и 70% случаев соответственно, тогда как при лечении низкими дозами улучшение кожного процесса наблюдалось лишь в 46,2% [51].

Вместе с тем рядом авторов получены хорошие и отличные результаты лечения ЛС низкими дозами УФА-1 излучения (см. табл. 2) [46, 54—59]. Показано, что тера-

Таблица 2 Результаты УФА-1 терапии больных локализованной склеродермией

Авторы публикации	Число больных	Разовая/курсовая доза облучения, Дж/см ²	Число процедур	Достигнутый клинический эффект
Терапия высокими и средними разовыми дозами				
H. Stege и соавт. (1997) [37]	10	130/3900	30	+++
N. Camacho и соавт. (2001); M. De Rie и соавт. (2003); C. Andres и соавт. (2010); O. Su и соавт. (2011) [47—50]*	77	30—60/750—1400	19,3—45	+++
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	24	50—120/нд	9—41	++
H. Jacobe и соавт. (2008) [52]	47	50—120/5329**	нд	+ / ++
N. Pereira и соавт. (2012) [53]	18	31**/310—4270	9—60	++
Терапия низкими разовыми дозами				
M. Kerscher и соавт. (1995) [46]; M. Kerscher и соавт. (1998); C. Gruss и соавт. (2001); A. Kreuter и соавт. (2001) [54—56]*	52	20/400—800	24—40	+++
C. Gruss и соавт. (1997) [57]	1†	20/640	32	++
H. Stege и соавт. (1997) [37]	7	20/600	30	+
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	13	20/683,9**	35**	++
B.A. Волнухин и соавт. (2007) [58]	25	20‡/515‡	28‡	+++
A.Л. Бакулев и соавт. (2012) [59]	12	5—40/130—400	20	+++
Сравнение эффективности средних и низких разовых доз				
A. Kreuter и соавт. (2006) [60]				
— терапия средними дозами	18	50/2000	40	+++
— терапия низкими дозами	27	20/800	40	+++
P-G. Sator и соавт. (2009) [61]				
— терапия средними дозами	14	70/2100	30	+++
— терапия низкими дозами	14	20/600	30	+++

Примечание. нд — нет данных; + слабый эффект; ++ умеренный эффект; +++ хороший и/или отличный эффект; — отсутствие эффекта.

* — объединенные данные с одинаковым клиническим эффектом; ** — средние значения; † — больной пансклеротической склеродермией;

‡ — медианы.

пия низкими дозами может быть эффективной как при бляшечной, так и при линейной форме склеродермии, причем как в стадии воспаления (эритемы и отека), так и в стадии склероза [55]. Описан положительный эффект применения низких доз УФА-1 излучения в лечении наиболее тяжелой, пансклеротической формы ЛС [57]. Проведение курса фототерапии, включавшего 32 процедуры с разовой дозой облучения 20 Дж/см² (курсовая доза 640 Дж/см²), способствовало уменьшению уплотнения кожи в очагах поражения, заживлению язвенных дефектов на конечностях, восстановлению движений в коленных суставах. N. Pereira и соавт. при лечении аналогичного пациента средними дозами также наблюдали улучшение состояния кожи [53].

Кроме того, опубликованы результаты двух контролируемых рандомизированных исследований, в которых проведено сравнительное изучение эффективности применения средних и низких доз облучения [60, 61]. В обоих исследованиях статистически значимых различий в динамике клинических симптомов заболевания не выявлено. Вместе с тем P.-G. Sator и соавт. отметили, что уменьшение толщины кожи по данным УЗИ было более выраженным у больных, получавших средние дозы облучения [61].

По данным H. Stege и соавт., P.-G. Sator и соавт., УФА-1 терапия не оказывала системного действия, поскольку при экранировании во время облучения отдельных очагов поражения в них не наблюдалось какой-либо динамики симптомов заболевания [37, 61]. Вместе с тем показано, что данный вид лечения помимо регресса кожных симптомов склеродермии может улучшать движения в суставах [4, 37, 50].

Согласно результатам наших исследований, проведенных в клинике ГНЦДК, УФА-1 терапия с применением низких и средних доз облучения (20—40 Дж/см²) является эффективным методом лечения больных бляшечной и линейной склеродермией [58]. Под действием УФА-1 излучения в очагах склеродермии регрессу подвергаются как эритема, так и индукция кожи, однако противовоспалительный эффект лечения более выражен, чем антифиброзный. По нашим данным, УФА-1 терапия обладает более высокой эффективностью по сравнению с традиционным медикаментозным лечением, включающим применение пенициллина, лидазы, вазоактивных и наружных средств. Положительный эффект наблюдался нами в группе фототерапии у 92% больных, клиническое выздоровление и значительное улучшение — у 52% (в группе медикаментозного лечения — соответственно у 50 и 18%). В исследовании Н. Л. Мурадян при сравнении УФА-1 терапии с ПУВА-терапией установлена эквивалентная эффективность обоих методов фототерапии, однако в группе, получавшей УФА-1 терапию, курсовое количество процедур, длительность лечения и количество побочных эффектов были значительно меньше [62].

Склероатрофический лихен

В нескольких клинических испытаниях отмечен положительный эффект при УФА-1 терапии больных склероатрофическим лихеном (табл. 3). A. Kreuter и соавт. наблюдали почти полное разрешение очагов поражения у 2 больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном после лечения низкими дозами облучения (20 Дж/см²), что было подтверждено данными гистологического исследования и ультразвукового сканирования кожи [63]. Спустя год эта же группа авторов опубликовала результаты терапии 10 больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном, у которых отсутствовал эффект от применения других лечебных средств [64]. В целом по группе после лечения среднее значение общего индекса интенсивности клинических симптомов (склероза, атрофии и депигментации кожи) уменьшилось в 3,3 раза по сравнению с исходным значением. Авторы не выявили корреляции между эффективностью лечения и длительностью заболевания.

C. Tuchinda и соавт. при лечении больных с сочетанным поражением кожи в виде морфеа и склероатрофического лихена наблюдали улучшение кожного процесса лишь в очагах склеродермии, тогда как очаги склероатрофического лихена не подвергались какой-либо динамике [51]. S. Rombold и соавт., проанализировав результаты лечения 10 пациентов, констатировали умеренный и хороший эффект соответственно у 3 и 1 больного, незначительное улучшение — у 4 больных [65]. Мы наблюдали 3 больных экстрагенитальным склероатрофическим лихеном, получавших УФА-1 терапию низкими и средними дозами облучения, у 2 из которых отмечено улучшение кожного процесса, у 1 — эффект отсутствовал (неопубликованные данные).

В одном из исследований была изучена эффективность применения УФА-1 излучения в лечении генитального склероатрофического лихена, резистентного к терапии топическими кортикостероидными средствами [66]. Под наблюдением находились 7 женщин, страдавших тяжелыми формами заболевания, которым проводилось облучение области промежности с режимом 3—5 раз в неделю. Разовые дозы варьировали от 19 до 130 Дж/см², курсовые дозы — от 192 до 2212 Дж/см². В результате лечения у 3 больных достигнуто улучшение, у 2 — незначительное улучшение. Очаги склероза после лечения визуально не изменялись, однако пальпаторно в них отмечалось уменьшение уплотнения кожи.

Системная склеродермия

Результаты ряда клинических неконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности применения УФА-1 излучения в лечении системной склеродермии (табл. 3) [51—53, 65, 67—72]. После курса лечения у больных отмечалось уменьшение

Таблица 3

Результаты УФА-1 терапии больных склероатрофическим лихеном, системной склеродермией, склеродермоподобной формой ХРТПХ, склередемой взрослых, келоидными рубцами

Авторы публикации	Число больных	Разовая/курсовая доза облучения, Дж/см ²	Число процедур	Достигнутый клинический эффект
<i>Склероатрофический лихен</i>				
A. Kreuter и соавт. (2001, 2002) [63, 64]*	12	20/800	40	+++
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	5	нд	нд	—
S. Rombold и соавт. (2008) [65]	10	55,5/1018**	20,7**	+/**
P. Beattie и соавт. (2006) [66]	7 [†]	19—130/192—2212	15—65	+/**
<i>Системная склеродермия</i>				
J. Steger и соавт. (1999), G. von Kobyletzki и соавт. (2000), A. Morita и соавт. (2000), A. Kreuter и соавт. 2004 [67—70], S. Rombold и соавт. (2008) [65], R. Rose и соавт. (2009) [71], A. Tewari и соавт. (2011) [72], N. Pereira и соавт. (2012) [53]*	97	20—60/510—2225	9—50	++
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	12	нд	нд	+
H. Jacobe и соавт. (2008) [52]	35	50—120/5234**	нд	+/**
F. Durand и соавт. (2007) [73]	9	40/1680	42	—
<i>Склеродермоподобная форма ХРТПХ</i>				
M. Grudmann-Kollmann и соавт. (2000) [74]	1	20/600	30	++
H. Ständer и соавт. (2002) [75]	6	20—50/нд	20—30	+++
P. Calzavara Pinton и соавт. (2003) [76]	5	50/750—1650	15—33	+/+++
M. Ziemer и соавт. (2004) [77]	2	10—60/390—1590	20—32	++
T. Wetzig и соавт. (2005) [78]	3	30—60/1600—3500	28—91	+/**
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	1	нд	нд	—
S. Rombold и соавт. (2008) [65]	2	21—41,6/790—1520	19-72	+/-
H. Fassih и соавт. (2009) [79]	2	30—120/800—5235	30—70	+++
<i>Склередема взрослых</i>				
J. Janiga и соавт. (2004) [80]	2	10—20/нд	30—56	+++
B. Eberlein-König и соавт. (2005) [81]	1	50/1750	35	+
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	5	нд	нд	+/**
V. Lewerenz, T. Ruzicka, (2007) [82]	2	90/нд	нд	+/**
S. Rombold и соавт. (2008) [65]	3	57,9"/нд	31,6**	+/**
E. Kroft, E. de Jong, (2008) [83]	3	35—60/1400—1460	нд	+++
N. Thumpimukvatana и соавт. (2010) [84]	2	60/1880—2400	30—40	+/**
C. Kochs и соавт. (2011) [85]	2	20—160/нд	нд	+++
<i>Келоидные рубцы</i>				
P. Asawanonda и соавт. (1999) [86]	1	130/2860	22	++
A. Hannuksela-Svahn и соавт. (1999) [87]	3	100/1500—1800	15—18	—
C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	2	50—130/нд	22/23	+/-

Примечание. [†] — больные генитальным склероатрофическим лихеном. Остальные обозначения см. примечание к табл. 2.

уплотнения пораженной кожи, проявлений склеродактилии и микростомии, восстановление активности движения в суставах. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой французских коллег, при лечении больных акросклерозом с разовой дозой облучения 40 Дж/см² не обнаружено статистически значимого уменьшения склероза кожи [73]. Таким образом, для получения убедительных доказательств эффективности УФА-1 терапии системной склеродермии необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований.

Склеродермоподобная форма хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Положительные результаты получены при УФА-1 терапии больных склеродермоподобной формой хронической реакции «трансплантат против хозяина» (ХРТПХ), являющейся одним из наиболее тяжелых осложнений аллогенной трансплантации костного мозга с высокой частотой смертельных исходов (см. табл. 3). Хроническая реакция развивается спустя 100 дней после трансплантации в результате активации лимфоцитарными антигенами реципиента донорских Т-лимфоцитов. В патологический процесс чаще всего вовлекаются кожа, желудочно-кишечный тракт и печень. У 10% больных ХРТПХ наблюдается склеродермоподобная форма, лечение которой представляет большие трудности в связи с резистентностью к иммуносупрессивным и антифиброзным препаратам.

В 2000 г. M. Grundmann-Kollmann и соавт. описали случай успешного лечения низкими дозами (20 Дж/см²) УФА-1 излучения 42-летнего больного хронической миелоидной лейкемией, у которого после пересадки костного мозга, несмотря на стандартное лечение иммуносупрессивными препаратами (циклоспорином, преднизолоном, микофенолата мофетилом), на нижних конечностях развились склероз кожи и контрактуры в суставах [74]. После проведения 30 процедур авторы отметили регресс склероза кожи и улучшение подвижности в суставах. Спустя 2 года H. Ständer и соавт. опубликовали результаты УФА-1 терапии 6 больных, у которых проводившееся ранее лечение (иммуносупрессивные средства, ПУВА-терапия, фотоферез) оказалось неэффективным [75]. После проведения 20—30 процедур с использованием низких и средних разовых доз облучения (20—50 Дж/см²) у всех больных отмечалось значительное улучшение: уменьшилась индурация кожи, улучшилась подвижность в суставах, имевшиеся эрозии эпителизовались. Аналогичные результаты были получены другой группой авторов: при облучении кожи 5 больных средними дозами (50 Дж/см²) полный регресс очагов поражения наблюдался у 3 пациентов, частичный — у 2 [76]. В участках, не подвергавшихся облучению, какого-либо улучшения не наблюдалось. У всех больных в результате лечения удалось отменить

или снизить дозу применявшихся иммуносупрессивных препаратов.

M. Ziemer и соавт. оценили эффективность применения УФА-1 терапии у 2 детей в возрасте 8 и 11 лет [77]. Облучение проводили малыми и средними дозами, курс составил 20 и 32 процедуры. В результате лечения наблюдалось улучшение кожного процесса и подвижности в суставах; у одного из больных на фоне фототерапии удалось отменить иммуносупрессивные средства. Лечение хорошо переносилось обоими пациентами. Согласно данным ретроспективного анализа T. Wetzig и соавт., при лечении средними дозами 3 больных у одного из них достигнуто улучшение, у 2 — получен частичный эффект [78]. У всех больных проведение фототерапии позволило отменить лечение глюкокортикостероидными препаратами. H. Fassih и соавт. описали хороший результат лечения 2 больных средними и высокими дозами УФА-1 излучения [79]. Один из пациентов ранее получал фотохимиотерапию, которая оказалась недостаточно эффективной.

Вместе с тем имеются данные о неудовлетворительных результатах фототерапии больных ХРТПХ: C. Tuchinda и соавт. при лечении 1 больного не наблюдали какого-либо улучшения кожного процесса [51], S. Rombold и соавт. у 1 больного отметили умеренное улучшение, у 1 пациента — отсутствие эффекта [65].

Наш опыт свидетельствует о положительном влиянии УФА-1 терапии на кожные проявления ХРТПХ. В клинике ГНЦДК под нашим наблюдением находились 3 больных склеродермоподобной формой заболевания. У 2 больных в результате лечения достигнуто улучшение, у 1 пациента эффект отсутствовал (неопубликованные данные).

Коллеги из Великобритании и клиники Мейо (США) рекомендуют использовать УФА-1 терапию в качестве метода первой линии лечения склеродермоподобной формы ХРТПХ [4, 45]. Данный вид лечения обладает меньшим канцерогенным потенциалом по сравнению с ПУВА-терапией и может назначаться больным в случаях отсутствия поражения внутренних органов или незначительного их вовлечения в патологический процесс, а также наличия резистентности к иммуносупрессивной терапии или развития серьезных побочных реакций при ее проведении. Важным достоинством метода является хорошая переносимость лечения пациентами, а также возможность уменьшения на фоне проводимой фототерапии дозы применяемых иммуносупрессивных средств, а следовательно, снижения частоты развития осложнений и побочных реакций.

Склередема взрослых Бушке

Впервые применили метод УФА-1 терапии в лечении склередымы взрослых J. Janiga и соавт. (см. табл. 3) [80]. Авторы наблюдали 2 больных, у которых после облучения пораженной кожи низкими дозами (20 Дж/см²) наступило клиническое разрешение

симптомов заболевания. Положительные результаты были также получены другими авторами. Американские коллеги отметили умеренные (улучшение на 51—75%) и хорошие (улучшение на 76—100%) результаты лечения у 4 из 5 наблюдавшихся больных [51]. В другом исследовании значительное улучшение было достигнуто у 1 пациента, тогда как небольшой эффект констатирован у 2 пациентов [65]. Улучшение различной степени выраженности было отмечено и в ряде других работ [81—85].

Келоидные рубцы

Данные об эффективности лечения келоидных рубцов противоречивы (см. табл. 3). P. Asawanonda и соавт. описали случай успешного лечения высокими дозами облучения (130 Дж/см²) келоидного рубца, сформировавшегося у 37-летнего больного в области груди на месте бывших вульгарных угрей [86]. Воздействию подвергались только две трети рубца, остальная часть рубца служила контролем. В результате лечения как авторы, так и пациент отметили значительное уменьшение плотности и уплощение рубца. Другая группа авторов при лечении высокими дозами 3 больных келоидными рубцами с локализацией на плечах и груди не наблюдала эффекта от проводимой терапии [87]. C. Tuchinda и соавт. при лечении 1 больного высокими разовыми дозами облучения (130 Дж/см²) наблюдали

уплощение келоида, однако лечение другого пациента с использованием средних доз (50 Дж/см²) оказалось неэффективным [51].

Редкие заболевания

Результаты УФА-1 терапии редких заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи, суммированы в табл. 4. По всем приведенным нозологиям опубликованы лишь единичные наблюдения, однако, учитывая их редкую встречаемость, каждый описанный случай представляет ценную информацию для формирования общего представления о протоколах и эффективности лечения этой группы заболеваний.

Эозинофильный фасциит. В двух работах авторами установлена эффективность применения УФА-1 излучения у больных эозинофильным фасцитом: у 1 пациента достигнута клиническая ремиссия (регресс уплотнения кожи и эрозий, восстановление подвижности в суставах нижних конечностей), у 3 — улучшение симптомов заболевания [88, 89]. Однако S. Rombold и соавт. при лечении 1 больной средними дозами облучения не отметили какого-либо улучшения симптомов заболевания [65].

POEMS-синдром. POEMS-синдром — заболевание неизвестной этиологии. Ахроним POEMS обозначает синдромокомплекс, основными проявлениями которого являются полинейропатия (polyneuropathy),

Таблица 4 Результаты УФА-1 терапии больных редкими заболеваниями

Заболевание	Авторы публикации	Число больных	Разовая/курсовая доза облучения, Дж/см ²	Число процедур	Достигнутый клинический эффект
Эозинофильный фасциит	H. Weber и соавт. (2008) [88]	2	60/нд	нд	++/+++
	W. Silny и соавт. (2009) [89]	2	60/1750—1930	31—34	++/+++
	S. Rombold и соавт. (2008) [65]	1	35/350	10	—
POEMS-синдром	M. Schaller и соавт. (2001) [90]	1	30/1050	35	++
Пансклеротическая поздняя кожная порфирия	T. Karamfilov и соавт. (2003) [91]	1	40/1200	30	+
	R. Kafi и соавт. (2004) [92]	1	130/4680	36	+++
	C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	1	нд	нд	—
	S. Rombold и соавт. (2008) [65]	1	54/810	15	+
Нефрогенный системный фиброз	A. Kreuter и соавт. (2008) [93]	3	20—40/800	85—108	++/+/—
	K. Tran и соавт. (2009) [94]	4	30—60/1540—4065	16—55	++
Блеомицин-индуцированная склеродермия	S. Behrens и соавт. (1998) [95]	1	20/нд	нд	—
Склеромикседема	F. Breuckmann и соавт. (2004) [96]	1	50/800	16	—
Липодерматосклероз	C. Tuchinda и соавт. (2006) [51]	1	нд	нд	—

Примечание. Обозначения см. Примечание к табл. 2.

органомегалия (organomegaly), эндокринопатия (endocrinopathy), моноклональная гаммапатия (monoclonal gammopathy) и кожные изменения (skin changes). Возникающие у больных поражения кожи характеризуются склеротическими изменениями, гипертрихозом и гиперпигментацией. Немецкие коллеги описали наблюдение больного синдромом POEMS, у которого курс УФА-1 терапии привел к уменьшению толщины кожи и сгибательных контрактур, увеличению подвижности в суставах конечностей [90].

Пансклеротическая форма поздней кожной порфирии. Т. Karafilov и соавт. описали случай лечения 63-летнего больного поздней кожной порфирией, у которого в связи с длительным (в течение нескольких лет) контактом кожи с органическими растворителями (бензолом и трихлорэтиленом) развилась склеродермия с появлением обширных очагов склероза кожи [91]. Постепенно прогрессируя, очаги склероза кожи трансформировались в пансклеротические очаги поражения. Больному было проведено 30 сеансов УФА-1 терапии средними дозами облучения (40 Дж/см²) в комбинации с медикаментозными средствами (преднизолон 5 мг в сутки, бензатина бензилпенициллин внутримышечно 1 раз в месяц) и физиотерапией (гимнастические упражнения и лимфодренаж). Указанная комплексная терапия позволила остановить прогрессирование патологического процесса, уменьшить склеротические изменения кожи и улучшить движения в суставах кистей.

Нефрогенный системный фиброз. Нефрогенный системный фиброз (син. нефрогенная фиброзирующая дермопатия) — редкое заболевание, развивающееся у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и/или подвергшихся трансплантации почки. Клинически оно характеризуется появлением на коже конечностей и туловища, реже — других участков тела очагов индурации в виде бляшек и подкожных узлов, а также участков гиперпигментации. В патологический процесс могут вовлекаться внутренние органы. R. Kafi и соавт. описали случай успешного лечения методом УФА-1 терапии больной нефрогенным системным фиброзом [92]. После курса фототерапии наблюдалось значительное уменьшение индурации кожи и увеличение подвижности в коленных суставах. Вместе с тем S. Rombold и соавт. [65], A. Kreuter и соавт. [93] констатировали у больных лишь незначительное улучшение кожного процесса, а C. Tuchinda и соавт. [51] эффекта не отметили. В наблюдении K. Tran и соавт. при лечении 4 пациентов уменьшение индурации кожи наблюдалось во всех случаях, улучшение движения в суставах конечностей — у 2 больных [94].

Склеродермия, индуцированная блеомицином. При лечении больного генерализованной склеродермией, развившейся в результате лечения рака яичка блеомицином в комбинации с цисплатином и этопо-

зидом, низкими разовыми дозами УФА-1 излучения (20 Дж/см²) положительного эффекта добиться не удалось [95].

Склеромикседема. F. Breuckmann и соавт. предприняли попытку лечения УФА-1 излучением больной склеромикседомой [96]. Пациентке в течение 5 нед. было проведено 16 сеансов фототерапии с разовой дозой 50 Дж/см², курсовой дозой 800 Дж/см². За период наблюдения авторы не отметили дальнейшего прогрессирования заболевания, однако достичь какого-либо улучшения состояния кожи не удалось.

Липодерматосклероз. Применение УФА-1 терапии при липодерматосклерозе оказалось неэффективным [51].

Отдаленные результаты лечения

В ряде публикаций проанализированы отдаленные результаты УФА-1 терапии заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи.

Локализованная склеродермия. H. Stege и соавт. после окончания курса фототерапии отметили сохранение достигнутого эффекта в течение 3 мес. наблюдения у 60% больных [37], N. Samacho и соавт. констатировали стойкий терапевтический эффект в течение 6—9 мес. у всех наблюдавшихся пациентов [47]. C. Gruss и соавт. наблюдали сохранение достигнутого эффекта в течение 6 мес. у больного пансклеротической склеродермией [57], в течение 2 лет — у 3 больных бляшечной склеродермией, резистентной к другим методам лечения [55]. Согласно данным A. Kreuter и соавт., при лечении 19 детей, страдавших ЛС, терапевтический эффект сохранялся в течение 1 года у всех наблюдавшихся больных [56]. По данным O. Su и соавт., после курса фототерапии обострение заболевания развилось у 5 (14,3%) из 35 пролеченных больных: у 2 пациентов новые очаги поражения появились через 12 мес., у остальных трех — спустя 6, 22 и 24 мес. [50]. C. Tuchinda и соавт. констатировали рецидив заболевания спустя 2 мес. после курса УФА-1 терапии у 2 (5,4%) из 37 больных [51]. В наших исследованиях при изучении отдаленных результатов УФА-1 терапии у 15 больных ухудшение кожного процесса в течение 1 года после окончания лечения отмечено у 4 (26,6%) [58].

Склероатрофический лишай. A. Kreuter и соавт. при наблюдении за 10 больными экстрагенитальным склероатрофическим лишаем в течение 1 года после окончания фототерапии констатировали обострение заболевания у 2 из них (у одного пациента через 1 мес., у второго — через 2 мес.) [64]. Согласно данным P. Beattie и соавт., среди 5 больных генитальным склероатрофическим лишаем, у которых после курса УФА-1 терапии наблюдалось улучшение, обострение заболевания развилось у 2 женщин соответственно через 3 мес. и 1 год после окончания лечения [66].

Системная склеродермия. Согласно данным А. Kreuter и соавт., стойкий эффект после окончания курса фототерапии сохранялся в течение 6 мес. наблюдения у большинства пролеченных больных [70]. R. Rose и соавт. при лечении 5 больных отметили сохранение достигнутого эффекта у 1 пациента в течение 1 года, у 4 — в течение 2 лет наблюдения [71].

Склеродермоподобная форма ХРТПХ. Согласно исследованиям M. Grundmann-Kollmann и соавт., H. Ständer и соавт., M. Ziemer и соавт., достигнутые терапевтические результаты сохранялись у всех пациентов в течение 7—9 мес. наблюдения [74, 77]. По данным P. Calzavara Pinton и соавт., у 3 больных, в результате лечения которых была достигнута ремиссия, полученный результат сохранялся в течение всего периода наблюдения (14—24 мес.) [76]. У 2 пациентов, при лечении которых наблюдался частичный эффект, через 5 мес. возник рецидив заболевания, однако в результате проведения повторного курса фототерапии у них вновь наблюдалось улучшение кожного процесса.

Склередема взрослых. По данным J. Janiga и соавт. [80], C. Tuchinda и соавт. [51], при лечении 7 больных склередемой взрослых достигнутой терапевтический эффект сохранялся в течение 1,5 лет наблюдения у 6 (85,7%) пациентов. У 1 больного обострение развилось через 15 мес. после курса фототерапии. В наблюдении N. Thumpimukvatana и соавт. у 1 больного обострение заболевания развилось через 10 мес. после окончания лечения, у второго больного терапевтический эффект сохранялся в течение 2 лет [84].

Другие заболевания. При лечении больных синдромом РОЕМС, пансклеротической формой поздней кожной порфирии и нефрогенным системным фиброзом достигнутый клинический эффект сохранялся соответственно в течение 6, 5 и 4 мес. наблюдения [90—92]. E. Kroft и соавт. при оценке отдаленных результатов УФА-1 терапии различных заболеваний, сопровождавшихся склерозом кожи, отметили отсутствие ухудшения после лечения в течение 26—46 мес. наблюдения у 6 (60%) из 10 пациентов [97]. Авторы не обнаружили какой-либо зависимости развития обострений от длительности заболевания.

Динамика показателей лабораторной и неинвазивной диагностики

Во многих проведенных исследованиях клиническая эффективность УФА-1 терапии больных склеротическими заболеваниями кожи подтверждена положительной динамикой показателей лабораторных и неинвазивных методов исследования.

Патогистологические изменения кожи. В нескольких работах продемонстрировано нормализующее влияние УФА-1 терапии на патогистологические изменения кожи у больных ЛС [46, 50, 54, 55, 57, 60]. После курса фототерапии в очагах склеродермии на-

блюдалось улучшение общей архитектоники, уменьшение инфильтрации кожи, восстановление нормальной структуры коллагеновых волокон. Однако полная нормализация морфологических нарушений выявлена лишь у части больных. Согласно нашим данным, УФА-1 терапия приводит к улучшению морфологических изменений как в эпидермисе, так и в дерме [58]. В эпидермисе после лечения регрессируют экзоцитоз лимфоцитов, вакуолярная дистрофия базальных кератиноцитов и атрофические изменения; в дерме уменьшаются периваскулярные инфильтраты, частично восстанавливается нормальная структура коллагеновых и эластических волокон, увеличивается количество сосудов и придатков кожи.

Положительная динамика гистологической картины кожи была отмечена также при лечении больных склероатрофическим лихеном [63, 64], склеродермоподобной формой ХРТПХ [74, 76], системной склеродермией [68—70], келоидными рубцами [86].

Ультраструктурные нарушения. Получены данные о положительном влиянии УФА-1 терапии на ультраструктуру коллагеновых волокон в коже больных системной склеродермией [98]. После курса лечения авторы выявили уменьшение, главным образом в сетчатом слое дермы, диаметра широких коллагеновых фибрилл и появление новых, тонких коллагеновых фибрилл.

Показатели иммунного воспаления. Нами у больных ЛС после лечения обнаружено значительное снижение в пораженной коже количества CD8+ лимфоцитов и клеток, экспрессирующих активационные маркеры CD25 и HLA-DR [11]. А. Kreuter и соавт. после фототерапии выявили уменьшение в очагах поражения экспрессии мРНК ИЛ-6 и ИЛ-8 [19]. В то же время А. Morita и соавт. при лечении больных системной склеродермией не обнаружили статистически значимых изменений содержания в сыворотке крови рецепторов ИЛ-2 [69].

Показатели метаболизма компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В двух исследованиях показано значительное увеличение после курса УФА-1 терапии экспрессии мРНК интерстициальной коллагеназы в биоптатах кожи больных ЛС [36, 37]. А. Kreuter и соавт. после лечения выявили в очагах склеродермии достоверное уменьшение исходно повышенной экспрессии мРНК Smad 7 [39]. С. Andres и соавт. при лечении больных ЛС средними дозами облучения обнаружили статистически значимое увеличение выделения с мочой метаболита коллагена деоксиридинолина [49]. Проведенными нами иммуногистохимическими исследованиями после фототерапии установлено уменьшение в очагах ЛС количества клеток, экспрессирующих рецепторы TGF- β RI и PDGFR- α (неопубликованные данные).

А. Kreuter и соавт. обнаружили в процессе лечения повышение продукции интерстициальной коллагена-

зы в дерме больных системной склеродермией [70]. А. Kafi и соавт. после УФА-1 терапии большой нефрогенным системным фиброзом выявили нормализацию в очагах поражения толщины дермы, а также исходно повышенного содержания мРНК проколлагена I и III типов, TGF- β_1 и CTGF [92].

Вместе с тем А. Morita и соавт., исследуя в процессе лечения больных системной склеродермией содержание в сыворотке крови белка проколлагена III типа, не выявили статистически значимых изменений данного показателя [69].

Показатели ультразвукового сканирования кожи. Методом ультразвукового сканирования после курса фототерапии установлено уменьшение толщины и акустической плотности кожи в очагах поражения больных ЛС [37, 46, 49, 50, 54, 56, 57, 59—61], склероатрофическим лихеном [63, 64], системной склеродермией [70], склеродермоподобной формой ХРТПХ [74, 77], склередемой взрослых [81], эозинофильным фасциитом [89]. При лечении келоидных рубцов динамики показателей ультразвукового сканирования кожи не отмечено [87].

Эластичность и твердость кожи. При использовании метода вакуумной кутометрии у больных ЛС [37, 48, 49], системной склеродермией [69, 70] и эозинофильным фасциитом [89] обнаружено увеличение под действием УФА-1 терапии эластичности кожи. Е. Kroft и соавт. в процессе фототерапии больных различными заболеваниями с симптомами склероза кожи выявили с помощью дюрометрического метода статистически значимое уменьшение (в среднем на 26,4%) твердости (плотности) пораженной кожи [97].

Температура кожи. А. Morita и соавт. методом термометрии установили у больных системной склеродермией статистически значимое повышение после курса лечения температуры кожи [69].

Пигментация кожи. F. Wang и соавт., используя метод хромаметрии, продемонстрировали увеличение пигментации кожи у больных различными склеротическими заболеваниями после проведения им курса УФА-1 терапии [103].

Аппаратура. Методика проведения процедур

Аппаратура. В настоящее время в клинической практике применяют два варианта ламп, позволяющих осуществлять УФА-1 терапию. За рубежом используют фототерапевтические системы, оборудованные мощными металлогалогенными лампами и специальными фильтрами, которые позволяют проводить лечение любыми, в том числе высокими, дозами излучения (рис. 1). Однако в РФ эта аппаратура не зарегистрирована. Фототерапию низкими и средними дозами можно также осуществлять на установках, оснащенных флюоресцентными лампами (рис. 2). Однако такая аппаратура имеет некоторые недостатки. Во-первых, меньшая мощность излучения, генери-

руемого флюоресцентными лампами, требует длительного времени экспозиции. Так, при облучении дозами 20—40 Дж/см² продолжительность процедуры составляет 18—35 мин. Некоторые пациенты во время такой процедуры испытывают неудобство от длительного пребывания в кабине в статическом положении. Чтобы избежать этого, мы проводим облучение больных в несколько приемов с пяти- или десятиминутными перерывами для отдыха. Во-вторых, в связи с тем что флюоресцентные лампы наряду с УФ-светом излучают небольшое количество тепла, отдельные больные во время проведения процедур могут испытывать чувство дискомфорта.

Методика проведения процедур. На сегодняшний день методика проведения процедур и параметры дозирования УФА-1 излучения не стандартизованы, поскольку не установлены оптимальные величины разовой дозы облучения, частоты проведения процедур и длительности курса УФА-1 терапии. Кроме того, не выяснено, какой режим проведения процедур является более предпочтительным: длительный курс лечения с использованием низких разовых доз облучения или короткий курс фототерапии высокими разовыми дозами.

В клинической практике УФА-1 терапию заболеваний кожи проводят с использованием низких, средних и высоких разовых доз облучения. Однако до сих пор среди экспертов нет согласия в разграничении диапазонов разовых доз. По нашему мнению, наиболее удачной является градация доз, предложенная Т. Gambichler и соавт., согласно которой низкие дозы соответствуют 10—20 Дж/см², средние дозы — >20—70 Дж/см², высокие дозы — >70—130 Дж/см² [99].

Считается, что при лечении ЛС и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи, применение средних и высоких разовых доз УФА-1 излучения более эффективно, чем использование низких доз. Однако в экспериментальных исследованиях на мышах установлено, что облучение кожи высокими дозами длинноволнового УФ-света может индуцировать развитие рака кожи [100, 101]. В последние годы УФА-1 терапию чаще проводят с использованием низких и средних доз облучения, поскольку они имеют хороший профиль эффективности и безопасности. Процедуры обычно осуществляют с режимом 3—5 раз в неделю. Курс фототерапии включает 30—40 процедур; при раннем прекращении лечения высока вероятность развития рецидива заболевания.

Следует отметить, что в отдельных исследованиях установлено нарастание регресса клинических симптомов заболевания в течение 1 года после окончания УФА-1 терапии [61], хотя в других работах не обнаружено такой динамики [47, 50]. Мы в своей практике наблюдали случаи значительного уменьшения интенсивности симптомов заболевания, в том числе склероза кожи, спустя 6—12 мес.



Рис. 1. Фототерапевтическая установка Sellamed 24000 (позволяет проводить УФА-1 терапию высокими дозами облучения; в РФ не зарегистрирована)



Рис. 2. Ультрафиолетовая кабина Waldmann UV 7001 K (позволяет проводить УФА-1 терапию низкими и средними дозами облучения)

после курса фототерапии, в связи с чем считаем целесообразным оценивать терапевтические результаты не только после лечения, но и спустя 3—6 мес. после его окончания.

Данные о параметрах дозирования излучения лицам с темным и светлым цветом кожи, а также зависимости эффективности УФА-1 терапии от фототипа кожи больных имеют противоречивый характер. Так, H. Jacobe и соавт. при анализе результатов лечения 101 больного различными дерматозами (в том числе 46 больных ЛС и 35 больных системной склеродермией) не выявили зависимости эффективности УФА-1 терапии от фототипа кожи [52]. Эти данные согласуются с результатами исследования M. Ravnbak и H. Wulf, в котором авторы при облучении кожи здоровых добровольцев УФА-1 светом не обнаружили зависимости величины минимальной пигментирующей дозы (minimal pigmentation dose) от степени исходной пигментации кожи [102]. В то же время при воздействии солнечным светом или узкополосным УФВ-излучением у лиц с темным цветом кожи регистрировались более высокие значения минимальной пигментирующей дозы облучения. При этом между фототипом кожи, степенью ее исходной пигментации и минимальной пигментирующей дозой была выявлена линейная корреляция.

Однако результаты исследования C. Tuchinda и соавт. свидетельствуют о значительно меньшей эффективности УФА-1 терапии темнокожих пациентов по сравнению с больными, имевшими светлый тип кожи [51]. При ретроспективном анализе эффективности фототерапии 92 больных различными заболеваниями в 4 медицинских центрах США у пациентов с I—III типом кожи были установлены более высокие результаты лечения, чем у лиц с IV—VI типом кожи.

Заслуживают внимания данные, полученные в исследованиях F. Wang и соавт. [103]. Так, при УФА-1 терапии больных различными склеротическими заболеваниями авторами не выявлено различий в эффективности применения высоких (130 Дж/см^2) и средних (65 Дж/см^2) доз облучения. Вместе с тем в результате проведения фототерапии установлено статистически значимое увеличение пигментации кожи больных, которая нарастала по мере повышения количества процедур. Кроме того, в экспериментах на здоровых добровольцах был продемонстрирован дозозависимый характер пигментации, вызываемой данным диапазоном ультрафиолета. Результаты другой серии исследований показали, что однократное облучение высокими дозами УФА-1 света (110 Дж/см^2) способно вызывать значительное уменьшение в коже здоровых добровольцев экспрессии мРНК проколлагена I типа и

увеличение экспрессии мРНК матричных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-3. В то же время при проведении добровольцам 3 сеансов облучения аналогичными дозами уменьшения экспрессии мРНК проколлагена I типа в коже не наблюдалось, а стимуляция экспрессии мРНК матричных металлопротеиназ была в 3 раза слабее. По мнению авторов, ослабление антифиброзного эффекта, наблюдавшееся в процессе повторных облучений, было обусловлено усилением пигментации кожи под действием УФА-1 света. Эти данные в определенной степени объясняют меньшую эффективность УФА-1 терапии темных кожных больных, выявленную С. Tschinda и соавт. [51], а также более высокие результаты лечения склеротических заболеваний, полученные в европейских исследованиях, по сравнению с результатами американских исследований.

Побочные эффекты

Ранние побочные эффекты. УФА-1 терапия хорошо переносится больными, побочные эффекты развиваются сравнительно редко и обычно не требуют отмены лечения. В процессе лечения могут наблюдаться такие побочные явления, как эритема, зуд, сухость кожи, вторичная пигментация (загар), буллезные высыпания, обострения простого герпеса, болезненность или жжение кожи, полиморфный фотодерматоз [51, 104, 106].

С. Tschinda и соавт. при ретроспективном анализе результатов УФА-1 терапии 92 больных зарегистрировали побочные эффекты у 15% пациентов; эритема наблюдалась у 7,5%, зуд — у 3,2%, болезненность кожи — у 3,2%, жжение кожи — у 2,1% [51]. С. Sacher и соавт. наблюдали случай развития буллезного пемфигоида в процессе УФА-1 терапии у 73-летней больной многоочаговой ЛС [105]. Возникшие пузыри быстро регрессировали после назначения большой иммуносупрессивных средств (азатиоприн в дозе 150 мг/сут. и преднизолон в дозе 100 мг/сут.). Описан случай развития полиморфного фотодерматоза, продолжавшегося в течение 5 нед. после окончания лечения [106].

Мы в своих исследованиях при лечении 25 больных ЛС низкими и средними дозами облучения (20—40 Дж/см²) наблюдали побочные эффекты у 7 (28%) пациентов [58]. Четверо (16%) больных жаловались на появление сухости кожи после процедур фототерапии, 1 (4%) пациент — на чувство жара; у 1 (4%) женщины зафиксирован эпизод повышения артериального давления. У 1 (4%) больной к концу курса фототерапии в очагах склеродермии появились единичные пузыри, которые разрешились после временной отмены процедур. В отдельных случаях у пациентов во время лечения проявились скрытые очаги поражения, которые выглядели в виде пятен коричневого или серо-коричневого цвета. У большинства больных к концу курса облучений формировалась пигментация кожи (загар), исчезающая спустя несколько месяцев после окон-

чания лечения. Вместе с тем следует отметить, что побочные эффекты при проведении УФА-1 терапии развивались в 1,5 раза реже, чем при использовании медикаментозных средств. Кроме того, среди наших пациентов мы ни в одном случае не наблюдали развития эритемы, являющейся одним из наиболее частых побочных эффектов ПУВА-терапии и средневолновой УФ-терапии.

Отдаленные побочные эффекты. К отдаленным последствиям УФА-1 терапии относят возможный риск развития фотостарения и рака кожи.

Фотостарение кожи. Хроническое облучение УФ-светом с длиной волны 340—400 нм, как и другими диапазонами УФ-излучения, может стимулировать преждевременное старение кожи. Следует отметить, что коллагеназа, индуцируемая УФА-1 лучами, является одним из важных факторов, участвующих в механизмах фотостарения кожи.

Канцерогенное действие. Потенциальный риск канцерогенного действия УФА-1 терапии окончательно не установлен. Большинство экспертов считают, что риск развития опухолей кожи при лечении данным методом значительно меньше, чем при ПУВА-терапии, поскольку дальний длинноволновый диапазон ультрафиолета не включает волны 320—340 нм, обладающие более высоким канцерогенным потенциалом. Тем не менее, как и при лечении любым другим методом УФ-терапии, полностью исключить риск канцерогенного действия УФА-1 терапии нельзя.

В экспериментах на животных показана способность УФА-1 света вызывать развитие плоскоклеточной карциномы у безволосых Skh-hr1 мышей-альбиносов [100]. Согласно данным F. de Gruijl и соавт., УФА-1 излучение может вызывать образование карцином, фенотипически аналогичных карциномам, возникающим под действием УФВ-света, однако в их формировании мутации гена белка p53 не принимают участие [107]. Как показали исследования P. Beattie и соавт., облучение кожи здоровых добровольцев УФА-1 светом, в отличие от воздействия УФВ-лучами с длиной волны 311—313 нм, не вызывает значительной экспрессии и активации белка p53 [108].

В большинстве проведенных клинических исследований отсутствуют указания на возникновение опухолей кожи при проведении УФА-1 терапии. Так, E. Kroft и соавт. при оценке отдаленных результатов лечения 10 больных с различными заболеваниями кожи (ЛС, диабетической склеродермой, эозинофильным фасциитом и др.) средними дозами облучения (70 Дж/см²) не отметили развития каких-либо опухолей кожи или признаков актинического повреждения в течение 29—46 мес. наблюдения [97]. В трех ретроспективных исследованиях при наблюдении за 423 пациентами, получившими от 4 до 116 процедур УФА-1 терапии, также не отмечено развития каких-либо отдаленных побочных эффектов [51, 52, 65].

Вместе с тем опубликованы единичные случаи развития опухолей кожи в процессе проведения УФА-1 терапии, которые возникли у больных, получавших другие методы лечения, обладающие канцерогенным потенциалом. В 2001 г. опубликован случай развития меланомы у больной пигментной крапивницей спустя 18 мес. после курса УФА-1 терапии (разовая доза 40 Дж/см², курсовая доза 910 Дж/см²) и 12 мес. после начала лечения ПУВА-ваннами (курсовая доза 214,4 Дж/см²) [109]. В другом наблюдении у 2 больных гемобластозами, осложненными развитием у одного больного эозинофильного фасциита, у другого пациента — лихеноидной формы ХРТПХ, после курса УФА-1 терапии высокими дозами (100 Дж/см²; курсовое количество процедур — соответственно 49 и 69) развилась карцинома из клеток Меркеля [110]. Эти пациенты перед проведением фототерапии на протяжении длительного времени (в течение 2 лет) получали иммуносупрессивные препараты, такие как циклоспорин, метотрексат и преднизолон. По мнению авторов, у больных, получающих длительную иммуносупрессивную терапию, карцинома из клеток Меркеля может возникнуть даже при лечении средними дозами УФА-1 излучения (в том числе после 1 курса фототерапии).

Заключение

Как следует из приведенных выше публикаций, длинноволновая ультрафиолетовая терапия УФА-1 диапазона является эффективным методом лечения заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи. Имеющиеся данные литературы и результаты наших исследований позволяют рассматривать УФА-1 терапию в качестве метода выбора при лечении больных бляшечной, линейной и генерализованной формами локализованной склеродермии, экстрагенитальным склероатрофическим лихеном, склеродермоподобной формой ХРТПХ, склеродемой взрослых.

Данный вид лечения оказывает противовоспалительное и антифиброзное действие, у значительной части больных он позволяет уменьшить активность патологического процесса и остановить прогрессирование заболевания. Основными механизмами действия УФА-1 терапии являются индукция апоптоза Т-клеток, модуляция экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, стимуляция продукции матричных металлопротеиназ, подавление синтеза коллагена и профиброзных цитокинов.

Применение УФ-терапии дальнего длинноволнового диапазона наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания: при наличии эритематозных и/или поверхностных индуративно-склеротических измене-

ний кожи, ограниченных собственно кожей. В случаях формирования глубокого поражения кожи и подлежащих тканей с вовлечением в патологический процесс подкожного жирового слоя, фасций, мышц, костей, а также наличия длительно существующих очагов склероза фототерапия может оказаться неэффективной. Согласно мнению зарубежных коллег, лечение таких больных следует проводить цитостатическими и глюкокортикостероидными препаратами системного действия [111].

УФА-1 терапия хорошо переносится больными и позволяет исключить лекарственную нагрузку на организм, получаемую пациентом при медикаментозном лечении. По своей эффективности она превосходит некоторые медикаментозные средства (топические глюкокортикостероиды, пенициллин, лидазу и др.). Положительное влияние УФА-1 излучения на пораженную кожу больных подтверждено не только клиническими наблюдениями, но и гистологическими, иммуногистохимическими, электронно-микроскопическими, ультразвуковыми и другими методами лабораторной диагностики.

В нескольких исследованиях показана эффективность применения УФА-1 терапии в лечении больных системной склеродермией, келоидными рубцами, эозинофильным фасциитом, пансклеротической формой поздней кожной порфирии, нефрогенным системным фиброзом, синдромом РОEMS. Однако эти данные требуют дополнительного подтверждения. Неудовлетворительные результаты лечения получены у больных склеродермией, индуцированной блеомицином, склеромикседемой и липодерматосклерозом.

Согласно современным представлениям, потенциальный риск канцерогенного действия УФ-излучения с длиной волны 340—400 нм полностью исключить нельзя. В связи с этим при назначении УФА-1 терапии больным необходимо учитывать соотношение ожидаемой пользы и риска побочных эффектов. Кроме того, с осторожностью следует проводить УФА-1 терапию пациентам, получающим длительное лечение иммуносупрессивными средствами.

Несмотря на наличие достаточно большого количества накопленных данных, необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований с целью уточнения показаний к проведению УФА-1 терапии, разработки оптимальных параметров облучения, выяснения механизмов действия, отдаленных результатов и побочных эффектов, а также преимуществ данного метода перед другими методами лечения. ■

Литература

- Mutzhals M.F., Holzle E., Hofmann C. et al. A new apparatus with high radiation energy between 320 and 460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 42—47.
- Godar D.E. Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. *Photochem Photobiol* 1996; 63(6): 825—30.
- Godar D.E. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999; 112(1): 3—12.
- Kerr A.C., Ferguson J., Attili S.K. et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clinical and Experimental Dermatology* 2012; 37: 219—226.
- Tewari A., Sarkany R.P., Young A.R. UVA1 induces cyclobutane pyrimidine dimers but not 6-4 photo-products in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2012; 132(2): 394—400.
- Skov L., Hansen H., Allen M. et al. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor- α in human skin. *Br J Dermatol* 1998; 138(2): 216—220.
- McLoone P., Simics E., Barton A. et al. An action spectrum for the production of cis-urocanic acid in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2005; 124(5): 1071—1074.
- Morita A., Werfel T., Stege H. et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997; 186(10): 1763—1768.
- Breuckmann F., Pieck C., Kreuter A. et al. Opposing effects of UVA1 phototherapy on the expression of bcl-2 and p53 in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2001; 293(4): 178—183.
- Yamauchi R., Morita A., Yasuda Y. et al. Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2): 477—483.
- Volnukhin V.A., Muradyan N.L., Katunina O.R. Characteristics of the phenotypic profile of lymphocytes in the foci of circumscribed scleroderma and its changes in the course of the UVA-1 therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2009; 6: 74—80. [Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Катунина О.Р. Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии. *Вестн дерматол и венерол* 2009; 6: 74—80].
- Polderman M.C., van Kooten C., Smit N.P. et al. Ultraviolet-A (UVA-1) radiation suppresses immunoglobulin production of activated B lymphocytes in vitro. *Clin Exp Immunol* 2006; 145(3): 528—534.
- Grabbe J., Welker P., Humke S. et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 107(3): 419—422.
- Dumay O., Karam A., Vian L. et al. Ultraviolet A1 exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: partial protection by a broad-spectrum sunscreen. *Br J Dermatol* 2001; 144(6): 1161—1168.
- Seité S., Zucchi H., Moyal D. et al. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol* 2003; 148(2): 291—299.
- Guhl S., Stefaniak R., Strathmann M. et al. Bivalent effect of UV light on human skin mast cell-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol* 2005; 124(2): 453—456.
- Guhl S., Hartmann K., Tapkenhinchrichs S. et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(4): 837—844.
- Krönauer C., Eberlein-König B., Ring J., Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol* 2003; 77(5): 531—534.
- Kreuter A., Hyun J., Skrygan M. et al. Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2006; 155(3): 600—607.
- von Kobyletzki G., Pieck C., Höxtermann S. et al. Circulating activation markers of severe atopic dermatitis following ultraviolet A1 cold light phototherapy: eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-4 receptor. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 966—968.
- Szegedi A., Simics E., Aleksza M. et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(7): 925—931.
- Smit N., Musson R., Romijn F. et al. Effects of ultraviolet A-1 radiation on calcineurin activity and cytokine production in (skin) cell cultures. *Photochem Photobiol* 2010; 86(2): 360—66.
- Musson R.E., Mullenders L.H., Smit N.P. Effects of arsenite and UVA-1 radiation on calcineurin signaling. *Mutat Res* 2012; 735(1—2): 32—38.
- Grewe M., Gyufko K., Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol* 1995; 104(1): 3—6.
- Krutmann J., Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol* 1995; 105(1 Suppl): 67S—70S.
- Ju M., Chen K., Chang B., Gu H. UVA1 irradiation inhibits fibroblast proliferation and alleviates pathological changes of scleroderma in a mouse model. *J Biomed Res* 2012; 26(2): 135—142.
- Mempel M., Schmidt T., Boeck K. et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 3: 473—480.
- Yin L., Morita A., Tsuji T. The crucial role of TGF- β in the age-related alterations induced by ultraviolet A irradiation. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 4: 703—705.
- Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A. et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 506—511.
- Petersen M.J., Hansen C., Craig S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992; 99(4): 440—444.
- Yin L., Yamauchi R., Tsuji T. et al. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340—400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2003; 30(3): 173—180.
- Herrmann G., Wlaschek M., Lange T.S. et al. UVA irradiation stimulates the synthesis of various matrix-metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts. *Exp Dermatol* 1993; 2: 92—97.
- Wlaschek M., Bolsen K., Herrmann G. et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived-collagenase by IL-6: a possible mechanism in dermal photodamage? *J Invest Dermatol* 1993; 101: 2: 164—168.
- Wlaschek M., Heinen G., Poswig A. et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 5: 550—556.
- Wlaschek M., Briviba K., Stricklin G.P. et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 2: 194—198.
- Gruss C., Reed J.A., Altmeyer P. et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997; 350: 1295—1296.
- Stege H., Berneburg M., Humke S. et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 6(Pt 1): 938—944.
- Gambichler T., Skrygan M., Tomi N.S. et al. Significant downregulation of transforming growth factor- β signal transducers in human skin following ultraviolet A1 irradiation. *Br J Dermatol* 2007; 156(5): 951—956.
- Kreuter A., Hyun J., Skrygan M. et al. Ultraviolet A1 phototherapy decreases inhibitory SMAD7 gene expression in localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 2006; 298(6): 265—272.
- Volnukhin V.A., Muradyan N.L., Katunina O.R. On the role of pro-fibrous cytokines in the pathogenesis of localized scleroderma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2012; 1: 28—33. [Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Катунина О.Р. О роли профиброзных цитокинов в патогенезе локализованной склеродермии. *Вестн дерматол и венерол* 2012; 1: 28—33].
- Sawada H., Isogai Z., Morita A. Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340—400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases. *BMC Dermatol* 2003; 12: 3: 2.

42. Gambichler T., Skrygan M., Tomi N.S. et al. Differential expression of decorin in localized scleroderma following Ultraviolet A1 irradiation. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(6): 956—959.
43. Trompezinski S., Pernet I., Mayoux C. et al. Transforming growth factor- β 1 and ultraviolet A1 radiation increase production of vascular endothelial growth factor but not endothelin-1 in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2000; 143(3): 539—545.
44. Breuckmann F., Stuecker M., Altmeyer P., Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 2004; 296(5): 235—239.
45. Chavan R., el-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationale and treatment options. *Dermatol Ther* 2011; 24(2): 219—228.
46. Kerscher M., Dirschka T., Volkenandt M. Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995; 346: 28: 1166.
47. Camacho N.R., Sánchez J.E., Martin R.F. et al. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 697—699.
48. De Rie M.A., Enomoto D.N.H., Vries H.J.C., Bos J.D. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast fourier transform method. *Dermatology* 2003; 207: 298—301.
49. Andres C., Kollmar A., Mempel M. et al. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010; 162(2): 445—447.
50. Su O., Onsun N., Onay H.K. et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int J Dermatol* 2011; 50(8): 1006—1013.
51. Tuchinda C., Kerr H.A., Taylor C.R. et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22(5): 247—253.
52. Jacobe H.T., Cayce R., Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008; 159(3): 691—696.
53. Pereira N., Santiago F., Oliveira H., Figueiredo A. Low-dose UVA1 phototherapy for scleroderma: what benefit can we expect? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(5): 619—626.
54. Kerscher M., Volkenandt M., Gruss C. et al. Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1: 21—26.
55. Gruss C.J., Kobyletzki G., Behrens-Williams S.C. et al. Effects of low dose Ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 149—155.
56. Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A. et al. Combined treatment of cal cipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 3: 241—245.
57. Gruss C., Stücker M., Kobyletzki G. et al. Low dose UVA1 phototherapy in disabling pansclerotic morphea of childhood. *Br J Dermatol* 1997; 136(2): 293—294.
58. Volnukhin V.A., Muradyan N.L., Vybornova O.V. i dr. UFA-1 terapiya bol'nykh ogranichennoy sklerodermii. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2007; 6: 4—8. [Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В. и др. УФА-1 терапия больных ограниченной склеродермией. *Вестн дерматол и венерол* 2007; 6: 4—8].
59. Bakulev A.L., Platonova A.N., Rasskazov Y.A., Alipov N.V. Efficiency of UVA1 therapy in complex treatment of chronic dermatosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2012; 4: 64—69. [Бакулев А.Л., Платонова А.Н., Рассказов Я.А., Алипов Н.В. Клиническая эффективность применения УФА-1 терапии в комплексном лечении хронических дерматозов. *Вестн дерматол и венерол* 2012; 4: 64—69].
60. Kreuter A., Hyun J., Stücker M. et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 440—447.
61. Sator P.G., Radakovic S., Schulmeister K. et al. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5): 786—791.
62. Muradyan N.L. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti UFA-1 i PUVA-terapii pri ogranichennoy sklerodermii. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2008; 6: 30—32. [Мурадян Н.Л. Сравнительная оценка эффективности УФА-1 и ПУВА-терапии при ограниченной склеродермии. *Росс журн кожн и венерич болезней* 2008; 6: 30—32].
63. Kreuter A., von Kobyletzki G., Happe M. et al. UVA1-Phototherapie bei Lichen sclerosus et atrophicus. *Hautarzt* 2001; 52: 878—881.
64. Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A. et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 251—255.
65. Rombold S., Lobisch K., Katzer K., et al. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(1): 19—23.
66. Beattie P.E., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(3): 343—347.
67. Steger J.W., Matthews J.H. UVA therapy for scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5 Pt 1): 787.
68. Von Kobyletzki G., Uhle A., Pieck C. et al. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 2: 275—276.
69. Morita A., Kobayashi K., Isomura I. et al. Ultraviolet A1 (340—400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 4: 670—674.
70. Kreuter A., Breuckmann F., Uhle A. et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 740—747.
71. Rose R.F., Turner D., Goodfield M.J., Goulden V. Low-dose UVA1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25(3): 153—155.
72. Tewari A., Garibaldinos T., Lai-Cheong J. et al. Successful treatment of microstomia with UVA1 phototherapy in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27(2): 113—114.
73. Durand F., Staumont D., Bonneville A. et al. Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23(6): 215—221.
74. Grundmann-Kollmann M., Behrens S., Gruss C. et al. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 1): 134—136.
75. Ständer H., Schiller M., Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):799-800.
76. Calzavara Pinton P., Porta F., Izi T. et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica* 2003; 88(10): 1169—1175.
77. Ziemer M., Thiele J.J., Gruhn B., Elsner P. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in two children responds to UVA1 therapy: improvement of skin lesions, joint mobility, and quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(2): 318—319.
78. Wetzig T., Sticherling M., Simon J.C. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(5): 515—519.
79. Fassihi H., Iqbal K., Garibaldinos T. et al. UVA1 phototherapy in the management of sclerodermatous Graft-Versus-Host Disease (GVHD): a report of two cases. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2009; 4: 147—152.
80. Janiga J.J., Ward D.H., Lim H.W. UVA-1 as a treatment for scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 210—211.
81. Eberlein-König B., Vogel M., Katzer K. et al. Successful UVA1 phototherapy in a patient with scleredema adultorum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 2: 203—204.
82. Lewerenz V., Ruzicka T. Scleredema adultorum associated with type 2 diabetes mellitus: a report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 4: 560—561.
83. Kroft E.B.M., de Jong E.M.G.J. Scleredema diabeticorum case series: successful treatment with UV-A1. *Arch Dermatol* 2008; 144: 7: 947—948.
84. Thumpimukvatana N., Wongpraparut C., Lim H.W. Scleredema diabeticorum successfully treated with ultraviolet A1 phototherapy. *J Dermatol* 2010; 37: 12: 1036—1039.
85. Kochs C., Bockmann A., Hanneken S., Neumann N.J. Scleroedema diabeticorum. Erfolgreiche Behandlung mit UV-A1-Phototherapie. *Hautarzt* 2011; 62: 4: 255—257.
86. Asawanonda P., Khoo L.S.W., Fitzpatrick T.B., Taylor C.R. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999; 135: 348—349.
87. Hannuksela-Svahn A., Grandal O.J., Thorstensen T., Christensen O.B. UVA1 for treatment of keloids. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 6: 490.
88. Weber H.O., Schaller M., Metzler G. et al. Eosinophilic fasciitis and combined UVA1 — retinoid — corticosteroid treatment: two case reports. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(3): 304—306.

89. Silny W., Osmola-Mankowska A., Czarnecka-Operacz M. et al. Eosinophilic fasciitis: a report of two cases treated with ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25(6): 325—327.
90. Schaller M., Romiti R., Wollenberg A. et al. Improvement of cutaneous manifestations in POEMS syndrome after UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6): 969—970.
91. Karamfilov T., Buslau M., Dürr C., Weyers W. [Pansclerotic porphyria cutanea tarda after chronic exposure to organic solvents]. *Hautarzt* 2003; 54(5): 448—452.
92. Kafi R., Fisher G.J., Quan T. et al. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140(11): 1322—1324.
93. Kreuter A., Gambichler T., Weiner S.M., Schieren G. Limited effects of UV-A1 phototherapy in 3 patients with nephrogenic systemic fibrosis. *Arch Dermatol* 2008; 144(11): 1527—1529.
94. Tran K.T., Prather H.B., Cockerell C.J., Jacobs H. UV-A1 therapy for nephrogenic systemic fibrosis. *Arch Dermatol* 2009; 145(10): 1170—1174.
95. Behrens S., Reuther T., von Kobyletzki G. et al. [Bleomycin-induced PSS-like pseudoscleroderma. Case report and review of the literature]. *Hautarzt* 1998; 49(9): 725—729.
96. Breuckmann F., Freitag M., Rotterdam S. et al. Immunohistochemical investigations and introduction of new therapeutic strategies in scleromyxoedema: case report. *BMC Dermatol* 2004; 22; 4(1): 12.
97. Kroft E.B.M., van de Kerkhof P.C.M., Gerritsen M.J.P., de Jong E.M.G.J. Period of remission after treatment with UVA-1 in sclerodermic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(7): 839—844.
98. Sakakibara N., Sugano S., Morita A. Ultrastructural changes induced in cutaneous collagen by Ultraviolet A1 and psoralen plus ultraviolet A therapy in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2008; 35(2): 63—69.
99. Gambichler T., Terras S., Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 1(4): 438—454.
100. Sterenborg H.J., van der Leun J.C. Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source. *Photochem Photobiol* 1990; 51(3): 325—330.
101. Rüniger T.M. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(6): 212—216.
102. Ravnbak M.H., Wulf H.C. Pigmentation after single and multiple UV-exposures depending on UV-spectrum. *Arch Dermatol Res* 2007; 299(1): 25—32.
103. Wang F., Garza L.A., Cho S. et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2008; 144(7): 851—858.
104. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148 (4): 626—637.
105. Sacher C., König C., Scharffetter-Kochanek K. et al. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001; 202(1): 54—57.
106. Aljasser M.I., Lui H., Ball N.J., Kalia S. Persistent polymorphous light eruption after ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29(1): 52—54.
107. de Gruij FR. p53 mutations as a marker of skin cancer risk: comparison of UVA and UVB effects. *Exp Dermatol* 2002; 11 Suppl 1: 37—39.
108. Beattie P.E., Finlan L.E., Kernohan N.M. et al. The effect of ultraviolet (UV) A1, UVB and solar-simulated radiation on p53 activation and p21. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 1001—1008.
109. Wallenfang K., Stadler R. [Association between UVA1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma]. *Hautarzt* 2001; 52(8): 705—707.
110. Calzavara-Pinton P., Monari P., Manganoni A.M. et al. Merkel cell carcinoma arising in immunosuppressed patients treated with high-dose ultraviolet A1 (320—400 nm) phototherapy: a report of two cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26(5): 263—265.
111. Kreuter A., Krieg T., Worm M. et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. [AWMF Guideline no. 013/066. Diagnosis and therapy of circumscribed scleroderma]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7 (Suppl 6): 1—14.

 об авторах:

В.А. Волнухин — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.А. Самсонов — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва