

К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом

А.А. Кубанов, М.Б. Жилова

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

В статье представлены данные литературы по оценке риска канцерогенного действия многокурсового применения методов фототерапии: ПУВА-терапии и УФБ-311 у больных псориазом. Проведен анализ частоты встречаемости злокачественных новообразований кожи (ПКР, БКР, злокачественной меланомы кожи) среди больных псориазом разных популяционных групп с учетом кумулятивных доз облучения и количества процедур.

Ключевые слова: **ПУВА-терапия, УФБ-311, отдаленные побочные эффекты, базальноклеточный рак кожи (БКР), плоскоклеточный рак кожи (ПКР), меланома кожи, немеланомный рак кожи (НМРК).**

Контактная информация: zhilova@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 60—67.

Revisited the potential risks of carcinogenicity of phototherapy in patients with psoriasis

A.A. Kubanov, M.B. Zhilova

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

The article presents published data on the assessment of the risk of carcinogenicity of multiple courses of phototherapy methods such as PUVA therapy and UVB-311 in psoriatic patients. The authors analyzed the incidence of malignant skin neoplasms (squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, malignant skin melanoma) among psoriatic patients from different population groups taking into account the cumulative radiation doses and number of procedures.

Key words: **PUVA therapy, UVB-311, remote side effects, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin melanoma, non-melanoma skin carcinoma.**

Corresponding author: zhilova@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 60—67.

■ Методы фототерапии широко применяются для лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Наиболее эффективными из них признаны ПУВА-терапия (длинноволновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне 320—400 нм в сочетании с применением фотосенсибилизатора) и узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение (УФБ-311) с длиной волны 310—315 нм.

Метод ПУВА-терапии основан на взаимодействии фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения длинноволнового диапазона, УФБ-311 используется без применения фотосенсибилизатора.

В основе терапевтического действия ПУВА-терапии и УФБ-311 лежат антипролиферативный, иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты, развивающиеся за счет подавления синтеза ДНК в эпидермисе и дерме, изменения функции антиген-презентирующих клеток, индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов, стимуляции выработки противовоспалительных цитокинов.

В результате каскада фотохимических реакций нормализуется пролиферация и кератинизация в эпидермисе, уменьшается воспаление в дерме [1—6].

Методы ультрафиолетовой терапии занимают лидирующее положение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Это обусловлено высокой эффективностью, хорошей переносимостью и экономической доступностью методов.

Однако, несмотря на высокую эффективность, вопросы безопасности многокурсового применения разных спектральных диапазонов ультрафиолетового излучения у больных псориазом сохраняют свою актуальность.

Ближайшие побочные эффекты фототерапии характеризуются развитием таких симптомов, как фототоксическая эритема, сухость, зуд кожи, гиперпигментация. Прием пероральных фотосенсибилизаторов может вызывать диспепсические явления (тошноту, боли в эпигастральной области, рвоту), головные боли, головокружение, депрессию. Ближайшие побочные эффекты фототерапии носят временный характер и разрешаются бесследно [7, 8].

Длительное многокурсовое применение фототерапии у больных псориазом приводит к развитию ряда серьезных побочных эффектов. Отдаленные побочные эффекты связаны с кумулятивным действием ультрафиолетового излучения и характеризуются развитием симптомов фотостарения и новообразований кожи.

В отечественной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению данной проблемы. По данным И.Я. Шахтмейстера (1982), анализ отдаленных результатов ПУВА-терапии в течение 4 лет после курсового лечения и поддерживающей терапии не выявил повышения риска новообразований кожи [9]. По результатам наблюдения за больными псориазом, получавшими курсы ПУВА-терапии в течение

5 лет в условиях интенсивной солнечной инсоляции, В.А. Аковбяном также не было выявлено случаев новообразований кожи. Тем не менее автором было указано на необходимость ограничительного режима применения ФХТ в условиях инсоляции [10].

В 1990 году В.Н. Завадским был описан случай развития множественного плоскоклеточного рака кожи у больного псориазом эритродермией. По мнению автора, факторами, способствующими образованию опухоли, явились активная солнечная инсоляция, частое использование УФ-терапии, длительный прием цитостатиков, наружное лечение препаратами дегтя и злоупотребление алкоголем [11]. Известно, что в 80-х годах 20 века в СССР активно применялись схемы длительной поддерживающей терапии методом ПУВА на протяжении 1—1,5 лет, что значительно повышало кумулятивную дозу облучения [12]. В 1990 году В.И. Хапиловой и соавт. было проведено ретроспективное исследование отдаленных результатов терапии у 136 больных псориазом. Все пациенты получали лечение различными методами, включая фототерапию, цитостатики, препараты мышьяка, наружно препараты дегтя. У 1 больного была диагностирована кератоакантома, у 3 больных — злокачественные новообразования кожи (у 2 ПКР, у 1 БКР). По данным автора, ни один из 3 пациентов со злокачественными опухолями не получал УФ-терапии [13]. В.А. Молочковым (2003) был описан единичный случай развития гигантской кератоакантомы после проведения курса ПУВА-терапии [14].

Наиболее полно на сегодняшний день изучены отдаленные результаты длительной многокурсовой ПУВА-терапии и средневолновой узкополосной фототерапии в проспективных и ретроспективных исследованиях, проведенных в Европе и США. Подавляющее большинство исследований, касающихся канцерогенного риска ПУВА-терапии, было посвящено изучению риска немеланомных раков кожи (НМРК). Они включали 12 проспективных и 29 ретроспективных исследований. В проспективном исследовании, проведенном в США, оценивались отдаленные результаты многокурсовой ПУВА-терапии у 1380 больных, получавших лечение с 1975 по 2002 год [15—22]. Было установлено, что в данной группе больных наиболее высоким был риск развития плоскоклеточного рака кожи (ПКР), в том числе в областях, не подвергавшихся облучению, включая половые органы. Риск увеличивался линейно с совокупным количеством процедур и сохранялся после окончания терапии [15, 21]. У 237 пациентов из той же когорты, получивших более 300 процедур ПУВА-терапии, отмечалось более чем 100-кратное повышение риска ПКР по сравнению с общей популяцией, риск развития БКР также был выше, чем в популяции [19]. По данным К.А. Katz (2002), в данной группе из 1380 больных после первого эпизода развития НМРК риск рецидива ПКР и БКР составлял 26 и 21% в течение 1 года, 62 и 49% в течение 5 лет и 75 и 61% в течение 10 лет [23].

При дальнейшем катамнестическом наблюдении данной группы из 1380 больных было установлено сохранение риска ПКР среди больных и через 15 лет после прекращения ПУВА-терапии [24]. Кроме того, отмечался дозозависимый риск опухолей половых органов среди мужчин, получавших длительно ПУВА-терапию, а риск инвазивного ПКР мошонки и полового члена был повышен в 81,7 раза по сравнению с общей популяцией [17, 21]. Таким образом, в самом масштабном проспективном исследовании, проведенном у больных псориазом, длительно получавших ПУВА-терапию, было установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи (ПКР) по сравнению с общей популяцией. Риск ПКР повышался с увеличением периода наблюдения, при этом частота развития базальноклеточного рака кожи (БКР) увеличивалась только у тех больных, которые получили более 300 процедур.

Результаты других проспективных исследований, проведенных с 1980 по 1987 год в Европе, оказались противоположными. Через 5—10 лет наблюдений у больных, длительно получавших курсы ПУВА-терапии, не было установлено повышения риска НМРК, включавших ПКР и БКР. Риск развития НМРК был сопоставим с риском в общей популяции даже у тех больных, которые получили кумулятивную дозу УФА-облучения более 3000 Дж/см² [24—27]. В более поздних ретроспективных исследованиях, проведенных европейскими дерматологами, результаты оказались противоречивыми. По данным Bruunzeel [28], было установлено 12-кратное повышение риска ПКР среди 260 больных псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии (средний период наблюдения 12,8 года) по сравнению с общей популяцией. Была выявлена зависимость частоты ПКР от суммарной дозы облучения и возраста начала процедур. По результатам Lindelof, у 4799 больных псориазом (2343 мужчин, 2456 женщин), которые получили многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии с 1974 по 1985 год, отмечался повышенный риск развития ПКР ($p < 0,05$) [29]. В исследовании Hannuksela-Svahn также отмечалось значительное повышение риска ПКР среди пациентов с псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии [30].

Большинство других ретроспективных европейских исследований, опубликованных до 1990 года, не выявили какого-либо влияния ПУВА-терапии на риск развития злокачественных новообразований кожи [31—39].

Однако по мере увеличения периода наблюдения (с 1992 по 1996 год) ряд европейских исследователей подтвердили повышение риска развития НМРК, связанного с ПУВА-терапией [41—45]. В исследовании Bruunzeel (1991) были оценены результаты долгосрочных наблюдений по риску развития злокачественных и доброкачественных новообразований кожи у паци-

ентов с псориазом, получавших длительно ПУВА-терапию. Средний период между началом ПУВА-терапии и диагностикой первой злокачественной опухоли кожи составил 6,0 лет для ПКР и 4,7 года для БКР. Среди доброкачественных новообразований кожи были выявлены актинический кератоз и кератоакантома [40].

Существенную роль в повышении риска новообразований кожи играет кумулятивная доза облучения. Так, по данным T.I. Chuang [46], среди 492 больных псориазом, которые получили курсы ПУВА-терапии с 1975 по 1989 год, повышенный риск НМРК отмечался при высокой кумулятивной дозе облучения (> 1000 Дж/см²).

При изучении риска канцерогенеза кожи у больных, получавших так называемые низкие дозы ПУВА-терапии (< 100 процедур или 1000 Дж/см²) и высокие дозы ПУВА-терапии (> 200 процедур или 2000 Дж/см²), риск развития плоскоклеточного рака кожи в 14 раз был выше у больных, получивших более 200 процедур [18].

Оценивая результаты 30-летнего наблюдения (1975—2005 гг.) за больными, длительно получавшими ПУВА-терапию, R.S. Stern (2012) установил статистически значимое увеличение риска развития ПКР и БКР. По мнению автора, применение более 350 процедур ПУВА-терапии значительно повышает риск ПКР, воздействие менее 150 процедур ПУВА-терапии относительно безопасно, риск ПКР при проведении многокурсового лечения методом ПУВА-терапии следует учитывать при определении выбора этого метода терапии по отношению к другим видам лечения тяжелых форм псориаза [47].

Риск развития злокачественной меланомы кожи

Впервые исследование, посвященное изучению риска развития меланомы кожи у больных, длительно получавших ПУВА-терапию, было проведено в США в 1988 году. 10-летний период наблюдения за больными не выявил увеличения риска развития меланомы кожи [48]. Однако через 15 лет после начала лечения заболеваемость меланомой кожи у больных псориазом оказалась значительно выше, чем в общей популяции соответствующего возраста. Также была выявлена значительная связь между большим количеством процедур ПУВА-терапии (минимум 250) и повышением риска развития меланомы кожи [49]. Через 19 лет от начала наблюдения было установлено двукратное повышение риска развития меланомы среди пациентов, получавших 200 и более процедур ПУВА-терапии, и риск повышался, если с периода первой процедуры прошло более 15 лет [20]. В то же время ни в одном из отдельных европейских исследований не было выявлено увеличение риска меланомы кожи у пациентов, получающих длительные курсы ПУВА-терапии. Lindeloef (1999) изучал риск развития меланомы кожи у 4799 больных псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии. Исследование включало

2343 мужчин и 2456 женщин, средний период наблюдения составил 15,9 года для мужчин и 16,2 года для женщин. У 1038 больных период наблюдения составил более 19 лет. Было диагностировано развитие 15 случаев меланомы кожи, что статистически не отличалось от частоты развития меланомы в популяции. Однако следует учесть, что 1/5 исследуемых больных получили ПУВА-ванны, канцерогенный эффект которых не доказан, кроме того, режимы проведения процедур в Европе и США имели существенные различия по разовым и суммарным дозам облучения [29].

В популяционном когортном исследовании, проведенном Chen (2011), было выявлено повышение риска развития меланомы кожи среди 3686 больных псориазом по сравнению с 20 000 случайно выбранных пациентов, не страдающих псориазом, сопоставимых по полу и возрасту. Не было установлено значительной разницы в частоте развития меланомы кожи у пациентов, получавших фототерапию, по сравнению с больными псориазом, получавшими только наружную терапию [42].

Масштабное исследование по оценке риска развития злокачественных опухолей кожи было проведено в 2001 году у 5867 больных псориазом, получавших различные методы терапии. Оценивались риски развития опухолей всех локализаций у больных, получавших ПУВА-терапию, ПУВА-ванны, УФБ, метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, другие цитостатики, препараты мышьяка, рентгеновское облучение кожи. У больных, получавших ПУВА-терапию, отмечалось повышение риска развития ПКР, тогда как риск развития меланомы и БКР установлен не был. Применение различных методов терапии псориаза не было ассоциировано и с повышением риска развития новообразований внутренних органов [51].

В другом исследовании, проведенном K. MacKenna и соавт., оценивался риск злокачественных новообразований кожи у 245 больных псориазом, получавших ПУВА-терапию с 1979 по 1991 год. Средний период наблюдения составил 9,5 лет. Не было зарегистрировано ни одного случая злокачественной меланомы кожи [43].

В Дании было проведено общенациональное исследование риска развития злокачественных опухолей в когорте пациентов с псориазом, получавших фототерапию. Длительность наблюдения составила в среднем 9,3 года. НМПК развился у 196 из 795 пациентов, кроме того, было установлено незначительное повышение заболеваемости меланомой кожи у женщин, получавших длительные курсы ПУВА-терапии [52]. По данным Hannuksela-Svahn (1999), не было отмечено повышения риска развития меланомы кожи у 158 больных псориазом, получавших общие ПУВА-ванны с 8-МОП с 1979 по 1992 год [30]. Также не был повышен риск меланомы кожи у 944 шведских и финских больных, получавших ПУВА-ванны с триоксаленом [53]. Среди 15 858 пациентов, госпитализированных

в Швеции в 1965—2004 годы, с медианой наблюдения 10 лет заболеваемость меланомой кожи не увеличивалась, однако было установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи [54].

В системном обзоре литературы, посвященном оценке риска развития злокачественных новообразований кожи у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при длительном применении методов фототерапии, R. Patel и соавт. указывают на повышение риска развития ПКР и меланомы кожи при долгосрочном использовании метода ПУВА-терапии и отсутствие риска развития злокачественных новообразований при применении средневолнового диапазона широкого и узкого спектров. Тем не менее авторы указывают на тот факт, что большинство проведенных в мире исследований, посвященных этому вопросу, не рандомизированы, количество больных в них невелико и нет оценки отдаленного периода более 15 лет [55].

Оценивая риск развития меланомы у больных, получающих различные методы ультрафиолетовой терапии, следует обратить внимание и на наличие других факторов риска. Независимыми факторами риска развития меланомы являются различные фенотипические признаки: фототип, возраст, склонность к ожогам, наличие злокачественного новообразования кожи в анамнезе, количество и структура невусов, их локализация. По данным D. Whiteman, относительный риск развития меланомы (95% CI) в возрастной группе 50—59 лет составлял 1,0; в 60—69 лет — 1,2 (0,4—3,9); в 70—79 лет — 0,8 (0,2—3,0); в 80 лет — 0,7 (0,1—3,7). Частота развития меланомы на коже туловища составляла 1,0; на лице и шее — 2,7 (0,9—8,1); на коже верхних конечностей — 1,2 (0,3—4,9); на коже нижних конечностей — 2,1 (0,6—7,5). При наличии в анамнезе солнечных ожогов кожи без последующей пигментации частота развития меланомы соответствовала 1,0; при ожогах с последующей пигментацией — 3,8 (0,4—34,6); при ожогах с последующей десквамацией эпидермиса — 4,6 (0,5—41,6). При наличии 0—1 невусов относительный риск развития меланомы составлял 1,0; при наличии 2—9 невусов — 1,0 (0,3—3,6); при наличии 10—24 невусов — 0,3 (0,1—1,4); при наличии 25 невусов — 0,3 (0,1—1,5) [56].

Таким образом, результаты многочисленных исследований по оценке риска немеланомных и меланомных новообразований кожи при длительной ПУВА-терапии оказались неоднозначными. Однако большинство исследователей сходятся во мнении о наличии канцерогенного эффекта ПУВА-терапии при длительном применении.

Отдаленные побочные эффекты УФБ/УФБ-311-терапии

В статье приведены результаты исследований потенциальной канцерогенности методов средневолновой ультрафиолетовой терапии: УФБ и УФБ-311.

Систематический обзор литературы с метаанализом всех имеющихся доказательств, опубликованных в европейских дерматологических научных журналах за период с 1980 по 1996 год, касающихся количественной оценки частоты НМРК у больных псориазом, получавших УФБ-терапию (от 100 до 500 процедур), не выявил значимого повышения риска развития НМРК [57].

По результатам 11 проспективных и ретроспективных исследований с 1966 по 2002 год E. Lee и J. Коо провели анализ развития риска новообразований кожи при проведении УФБ-терапии. В 10 из них не было выявлено повышенного риска злокачественных новообразований кожи, ассоциированных с УФБ-излучением. Только в одном исследовании установлено повышение риска развития рака половых органов в результате длительного применения УФБ-терапии. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод о том, что лечение методом УФБ-терапии не увеличивает риск развития новообразований кожи за период наблюдения более 25 лет [58].

В исследовании Osmanovic (2014) оценивался канцерогенный риск у 162 больных псориазом, получивших более 100 процедур УФБ/УФБ-311. У 8 из них был диагностирован НМРК, однако не было статистически достоверной разницы между частотой злокачественных новообразований кожи у больных псориазом и в общей популяции. Тем не менее отмечена корреляция между частотой НМРК, количеством процедур УФБ и возрастом больных [59].

Канцерогенный риск узкополосной средневолновой фототерапии был изучен в четырех ретроспективных исследованиях, проведенных в Европе. Weischer (2004) исследовал частоту опухолей кожи у 126 больных псориазом, получавших УФБ-311-терапию с 1994 по 2000 год в Германии. У одного пациента развилась меланома кожи в течение первого года лечения, однако других случаев опухолей кожи выявлено не было [60]. В шотландском исследовании у 1908 пациентов с псориазом, получавших УФБ-311 в течение 4 лет, не было увеличения случаев ПКР, однако наблюдалось незначительное увеличение частоты БКР, который развился у 10 пациентов ($p < 0,05$) [61]. В исследовании R. Black (2006) в Северной Ирландии среди 484 пациентов, получавших УФБ-311 при различных заболеваниях кожи, включая псориаз, риск развития злокачественных новообразований кожи повышен не был [62]. В масштабном шотландском исследовании оценивалось влияние УФБ-311-терапии на риск развития злокачественных опухолей кожи у 3886 больных, из которых 352 пациента получили 100 и более процедур. Не было отмечено связи между УФБ-311-терапией и риском развития опухолей кожи за период с медианой наблюдения 5,5 лет. Тем не менее незначительный рост частоты базальноклеточного рака кожи был установлен среди больных, получавших как УФБ-311, так и ПУВА-терапию [63].

В исследовании J. Lim и R. Stern (2005) у больных, ранее получавших ПУВА-терапию, при проведении УФБ-терапии (более 300 процедур) отмечалось достоверное повышение риска плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи. В том же исследовании не было установлено никакой разницы в риске развития НМРК у пациентов, которые получили 100—299 процедур УФБ-терапии, по сравнению с теми, кто получил 1—99 процедур [64]. Длительное воздействие методом УФБ-терапии (≥ 300 процедур) повышало риск развития опухолей половых органов у мужчин, получавших фототерапию без экранирования половых органов [65].

Следует отметить, что все исследования по изучению канцерогенного риска УФБ и УФБ-311 имели ограниченную выборку и небольшую продолжительность наблюдения, тем не менее по результатам полученных исследований этот вид терапии признан относительно безопасным [66].

В доступной литературе отсутствуют сведения о максимально допустимом количестве процедур УФБ/УФБ-311. Поскольку нет окончательных данных в отношении риска УФБ-индуцированного рака кожи у больных псориазом, максимально допустимое количество курсов данного вида фототерапии должно устанавливаться индивидуально [67].

Другие факторы риска онкогенеза при псориазе

По данным литературы, существует ряд факторов риска, усиливающих канцерогенное влияние ультрафиолетового излучения или выступающих в качестве независимых факторов риска онкогенеза при псориазе. К ним относят фототип кожи, генетическую предрасположенность, лечение иммунодепрессантами, интенсивную солнечную инсоляцию. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие как о противоопухолевом эффекте воспаления в коже, так и о туморогенном эффекте воспалительной реакции при иммунозависимых заболеваниях, включая псориаз [68, 69].

Рак — болезнь старения, и возраст пациентов коррелирует с кумулятивным риском злокачественных опухолей кожи [70—74]. Воздействие активной солнечной инсоляции, наличие 1-го и 2-го фототипа кожи также относят к факторам риска развития опухолей кожи [67, 74]. Курение является независимым фактором риска псориаза и рассматривается как дополнительный фактор риска рака кожи [75].

Установлено повышение риска развития злокачественных опухолей кожи у больных с тяжелыми формами псориаза, что вызывает вопрос, вызвано ли это длительным хроническим воспалением либо терапией иммуносупрессивными препаратами, которые чаще всего используются в терапии тяжелых форм [76, 77]. По данным R.S. Stern (1994), сочетание применения метотрексата и ПУВА-терапии может повышать риск развития ПКР у больных псориазом [78]. По мнению

ряда авторов, повышение риска развития НМРК, в частности плоскоклеточного рака кожи у больных псориазом, может быть связано не только с длительным применением ПУВА-терапии, но и с применением циклоспорина и, возможно, метотрексата [79, 80].

В последние годы проведено значительное количество исследований, посвященных изучению риска канцерогенного действия методов фототерапии у больных псориазом при длительном многокурсовом использовании. Актуальность проблемы обусловлена кумулятивным эффектом ультрафиолетового излучения на кожу, развитием симптомов фотоповреждения, отсутствием четких критериев, определяющих длительности и безопасность применения методов фототерапии у больных псориазом. Проведенный анализ литературных данных указывает на неоднозначность сведений о потенциальной канцерогенности многокурсовой фототерапии у больных псориазом. Тем не менее в большинстве проведенных исследований установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи при длительном применении

ПУВА-терапии. Данные по оценке риска развития БКР и меланомы кожи при многокурсовом применении ПУВА-терапии на данный момент противоречивы. Использование метода УФБ-311 признано относительно безопасным, однако отсутствие долгосрочных результатов наблюдения за больными, длительно получавшими УФБ-311, не позволяет сделать окончательные выводы по данному вопросу.

Сегодня вопросы безопасности длительного применения методов фототерапии у больных псориазом стоят наиболее актуально. Противоречивость данных о потенциальной канцерогенности методов фототерапии свидетельствует в пользу наличия фенотипических и генотипических предикторов, определяющих переносимость и безопасность применения ультрафиолетового излучения у каждого больного. Основываясь на достижениях современной доказательной медицины, необходимо проводить поиск новых молекулярных маркеров, определяющих объективные критерии безопасности использования фототерапии у больных псориазом. ■

Литература

- Tessman J.W., Isaacs S.T., Hearst J.E. Photochemistry of the furan-side 8-methoxy-psoralen-thymidine monoadduct inside the DNA helix. Conversion to diadduct and to pyroneside monoadduct. *Biochemistry* 1985; 24: 1669—1676.
- Neuner P., Charvat B., Knobler R., Kirnbauer R., Schwarz A., Luger T.A., Schwarz T. Cytokine release by peripheral blood mononuclear cells is affected by 8-methoxy-psoralen plus UV-A. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 182—188.
- Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L., Cardinale I., Nabeya-Tsukifuji R., Krueger J.G. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566—571.
- Weichenenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260—266.
- Schwarz T., Luger T.A. Effect of UV irradiation on epidermal cell cytokine production. *J Photochem Photobiol B Biol* 1989; 4: 1—13.
- Kripke M.L., Cox P.A., Alas L.G., Yarosh D.B. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UVB-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7516—7520.
- Lebwohl M., Martinez J., Weber P., De Luca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 469—471.
- Ibbotson S.H., Farr P.M. The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 346—350.
- Shahtmejster I.Ja., Pisarenko M.F., Vladimirov V.V. i dr. Otdalennye rezul'taty PUVA-terapii u bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1982; 12: 7—9. [Шахтмейстер И.Я., Писаренко М.Ф., Владимиров В.В. и др. Отдаленные результаты ПУВА-терапии у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии* 1982; 12: 7—9].
- Akovbjan V.A. Obosnovanie ogranichitel'nogo rezhima FHT psoriaza v uslovijah jekologicheskoj insoljacji. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1987; 7: 40—42. [Аковбян В.А. Обоснование ограничительного режима ФХТ псориаза в условиях экологической инсоляции. *Вестник дерматологии и венерологии* 1987; 7: 40—42].
- Zavadskij V.N., Esenin A.A. Mnozhestvennyj plaskokletochnyj rak kozhi u bol'nogo psoriaticeskogo eritrodermii. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1982; 2: 65. [Завадский В.Н., Есенин А.А. Множественный плоскоклеточный рак кожи у больного псориазической эритродермией. *Вестник дерматологии и венерологии* 1982; 2: 65].
- Marzeeva G.I., Trofimova L.Ja., Kirsanova M.M. Jefferktivnost' fotohimioterapii pri psoriaticeskoi eritrodermii. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1982; 6: 8—12. [Марзеева Г.И., Трофимова Л.Я., Кирсанова М.М. Эффективность фотохимиотерапии при псориазической эритродермии. *Вестник дерматологии и венерологии* 1982; 6: 8—12].
- Hapilova V.I., Trofimova L.Ja., Bol'shakova G.M. Materialy k otdalennym rezul'tatam lechenija bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1990; 5: 12—13. [Хапилова В.И., Трофимова Л.Я., Большакова Г.М. Материалы к отдаленным результатам лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии* 1990; 5: 12—13].
- Molochkov V.A., Kuncевич Zh.S. Sluchaj razvitija gigantskoj keratoakantomy posle PUVA-terapii. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija* 2003; 4: 20—21. [Молочков В.А., Кунцевич Ж.С. Случай развития гигантской кератоакантомы после ПУВА-терапии. *Клиническая дерматология и венерология* 2003; 4: 20—21].
- Stern R.S., Laird N., Melski J., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Bleich H.L. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156—1161.
- Stern R.S., Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 120—124.
- Stern R.S. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1093—1097.
- Stern R.S., Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Archives Of Dermatology* 1998 Dec; Vol. 134 (12), pp. 1582—5.

19. Stern R.S., Liebman E.J., Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278—1284.
20. Stern R.S. PUVA Follow-Up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755—761.
21. Stern R.S., Bagheri S., Nichols K. et al. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 33—39.
22. Nijsten T.E., Stern R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644—650.
23. Katz K.A., Marcil I., Stern R.S. et al. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen+ ultraviolet a light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1038—1043.
24. Honigsman H., Wolff K., Gschnait F. et al. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 406—414.
25. Henseler T., Christophers E. Risk of skin tumors in psoralen- and ultraviolet A-treated patients. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984; 66: 217—219.
26. Henseler T., Christophers E., Honigsman H. et al. Skin tumors in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108—111.
27. Cox N.H., Jones S.K., Downey D.J. et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol* 1987; 116: 145—152.
28. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. "High single-dose" European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55.
29. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E., Larokö O., Johannesson A., Berne B., Ljunggren B., Andersson T., Molin L., Nylanderlundqvist E., Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108—112.
30. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Koulu L., Jansen C.T., Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 1: 694—696.
31. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55.
32. Lassus A., Reunala T., Idänpää-Heikkilä J et al. PUVA treatment and skin cancer: a follow-up study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 61: 141.
33. Lindskov R. Skin carcinomas and treatment with photochemotherapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 223—226.
34. Ros A.M., Wennersten G., Lagerholm B. et al. Long-term photochemotherapy for psoriasis: a histopathological and clinical follow-up study with special emphasis on tumour incidence and behavior of pigmented lesions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 215—221.
35. Reshad H., Challoner F., Pollock D.J. et al. Cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Br J Dermatol* 1984; 110: 299—305.
36. Eskelinen A., Halme K., Lassus A. et al. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol* 1985; 2: 10—14.
37. Torinuki W., Tagami H. Incidence of skin cancer in Japanese psoriatic patients treated with either methoxsalen phototherapy, Goeckerman regimen, or both therapies. A 10-year follow up study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1278—1281.
38. Tanew A., Honigsman H., Ortel B. et al. Non-melanoma skin tumors in long-term photochemotherapy treatment of psoriasis. An 8-year followup study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 960—965.
39. Abdullah A.N., Keczek K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy — a 10-year follow-up study. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 421—424.
40. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55. 145.
41. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E. et al. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1341—1344.
42. Lever L.R., Farr P.M. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 215—219.
43. Mc Kenna K.E., Patterson C.C., Handley J. et al. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 639—642.
44. Gritiyarangsarn P., Sindhavananda J., Rungrairatanaraj P. et al. Cutaneous carcinoma and PUVA lentiginos in Thai patients treated with oral PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995; 11: 174—177.
45. Maier H., Schemper M., Ortel B. et al. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185—191.
46. Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D. et al. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173—177.
47. Stern R.S. PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012 Apr; 66 (4): 553—62.
48. Gupta A.K., Stern R.S., Swanson N.A., Anderson T.F. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A. A case report and the experience of the PUVA follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 67—76.
49. Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041—1045.
50. Chen Y.J., Wu C.Y., Chen T.J. et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 84—91.
51. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Laara E. et al. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish Patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587—590.
52. Frentz G., Olsen J.H. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol* 1999 Feb; 140 (2): 237—42.
53. Hannuksela-Svahn A., Sigurgeirsson B., Pukkala E. et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497—501.
54. Ji J., Shu X., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br J Cancer* 2009 May 5; 100 (9): 1499—502.
55. Patel R.V., Clark L.N., Lebwohl M., Weinberg J.M. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009 Jun; 60 (6): 1001—17.
56. Whiteman D.C., Parsons P.G., Green A. P53 Expression and risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study. *Int. J. Cancer* 1998; 77, 843—848.
57. Pasker-de Jong P.C., Wielink G., Valk P.G., Wilt G.J. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 1999 Jul; 135 (7): 834—40.
58. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005 May; 44 (5): 355—60.
59. Osmancevic A., Gillstedt M., Wennberg A.M., Larkö O. The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jul; 94 (4): 425—30.
60. Weischer M., Blum A., Eberhard F., Rocken M., Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370—374.
61. Man I., Crombie I.K., Dawe R.S. et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755—757.
62. Black R.J., Gavin A.T. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2006; 154: 566—567.
63. Hearn R.M., Kerr A.C., Rahim K.F., Ferguson J., Dawe R.S. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 Sep; 159 (4): 931—5.

64. Lim J.L., Stern R.S. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 505—513.
65. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 114—135.
66. Weischer M., Blum A., Eberhard F. et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm. Venereol* 2004; 84: 370—374.
67. Ibbotson S.H., Bilslund D., Cox N.H., Dawe R.S., Diffey B., Edwards C. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283—297.
68. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008, 454: 436—444.
69. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev* 2010, 20: 65—71.
70. Schmidlin K., Spoerri A., Egger M., Zwahlen M., Stuck A., Clough-Gorr K. Cancer, a disease of aging — part 1. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 0.
71. Schmidlin K., Spoerri A., Egger M., Zwahlen M., Stuck A., Clough-Gorr K. Cancer, a disease of aging — part 2. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 0.
72. Green A., Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356—361.
73. Nestor M.S., Zarraga M.B. The incidence of non-melanoma skin cancers and actinic keratoses in South Florida. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 20—24.
74. Weinstock M.A. The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989; 262: 2138—2140.
75. Leonardi-Bee J., Ellison T., Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: Systematic review and Meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 939—946.
76. El-Gabalawy H., Guenther L.C., Bernstein C.N. Epidemiology of immunemediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl* 2010, 85 (Imid): 2—10.
77. Margolis D., Bilker W., Hennessy S., Vittorio C., Santanna J., Strom B.L. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001, 137: 778—783.
78. Stern R.S., Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73: 2759—2764.
79. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnetche T., Misery L., Richard M., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le-Maitre M., Ortonne J.-P., Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27 (Suppl 3): 36—46.
80. Richard M., Barnetche T., Horreau C., Brenaut E., Pouplard C., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le-Maitre M., Misery L., Ortonne J.-P., Paul C. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidencebased recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27 (Suppl 3): 2—11.

об авторах: ▶

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье