

<https://doi.org/10.25208/vdv1293>

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения

© Жилова М.Б.^{1*}, Городничев П.В.²

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии
603006, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49Г

Фототерапия широко используется для лечения различных хронических заболеваний кожи. Одним из наиболее эффективных методов лечения является узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм (УФБ-311). УФБ-311 применяется при таких иммуноопосредованных заболеваниях, как атопический дерматит, псориаз, витилиго, грибковидный микоз и другие. Несмотря на то что метод был разработан более 30 лет назад, точный механизм его терапевтического действия остается недостаточно изученным. На сегодняшний день большинство эффектов УФБ-311 объясняются его влиянием на иммунные клетки кожи. В обзоре рассмотрены данные о воздействии на основные молекулярные мишени, включая Т-лимфоциты, кератиноциты, клетки Лангерганса, цитокиновый профиль, белки эпидермального барьера. Получены данные об особенностях патогенетического воздействия УФБ-311 на иммунные механизмы патогенеза при атопическом дерматите. Обсуждаются вопросы дозирования путем определения минимальной эритемной дозы (МЭД), фототипа кожи, методология проведения процедур. Определены перспективы дальнейшего изучения фотобиологических аспектов действия УФБ-311.

Ключевые слова: УФБ-311, узкополосная средневолновая фототерапия, фототерапия, атопический дерматит.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Жилова М.Б., Городничев П.В. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):44–53. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1293>



Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation

© Maryana B. Zhilova^{1*}, Pavel V. Gorodnichev²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

² Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Kovalikhinskaya str., 49g, 603006, Nizhny Novgorod, Russia

Phototherapy is widely used to treat various chronic skin diseases. One of the most effective methods of treatment is narrow-band medium-wave ultraviolet radiation with a wavelength of 311 nm (UVB-311). UVB-311 is used for such immune-mediated diseases as atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, mycosis fungoides and others. Despite the fact that the method was developed more than 30 years ago, the exact mechanism of its therapeutic action remains insufficiently studied. To date, most of the effects of UVB-311 are explained by its effect on the immune cells of the skin. This review examines data on the effects on the main molecular targets, including T-lymphocytes, keratinocytes, Langerhans cells, cytokine profile, epidermal barrier proteins. Data on the features of the pathogenetic effect of UVB-311 on the immune mechanisms of pathogenesis in atopic dermatitis were obtained. The issues of dosing by determining the minimum erythemic dose (MED) or skin phototype, methodology of procedures are discussed. Prospects for further study of photobiological aspects of UVB-311 action are determined.

Keywords: UVB-311, narrow-band UVB therapy, phototherapy, atopic dermatitis.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

For citation: Zhilova MB, Gorodnichev PV. Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6): 43–53.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1293>



■ Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера, воспалительной реакцией и дисбиозом микробиоты кожи [1]. В течение последних десятилетий отмечается существенный рост заболеваемости, особенно в развитых странах мира [2].

По данным ВОЗ, АД страдают не менее 230 миллионов человек по всему миру [3]. АД поражает мужчин и женщин всех рас, детей и взрослых, чаще возникает в семьях с другими атопическими заболеваниями [4, 5]. При этом страдают 15–20% детей и 3–4% взрослых [6]. Это приводит к высоким расходам на здравоохранение, а негативное влияние на качество жизни сопоставимо с такой патологией, как сахарный диабет и муковисцидоз [7].

АД имеет многофакторную природу с участием генетических факторов и триггеров окружающей среды. Генетические и экологические факторы взаимодействуют, способствуя различной степени нарушения эпидермального барьера, активации различных популяций Т-клеток и дисбиозу комменсальной микробиоты кожи, вызывающим различные клинические проявления. Заболевание имеет широкий спектр симптомов, ограничивает способность выполнять повседневную работу, вызывая психосоциальные расстройства и стигматизацию. Клинические проявления атопического дерматита зависят от возраста и стадии болезни. У детей раннего возраста преобладают экссудативные проявления, у взрослых наблюдается сдвиг в сторону хронического воспаления с гиперкератозом и лихенификацией. Основное значение среди генетических факторов отдают гену *FLG*, кодирующему белок кожного барьера филаггрин. Филаггрин способствует образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток эпидермиса, предотвращая потерю воды и проникновение аллергенов и микроорганизмов через эпидермис [8]. Популяционная частота встречаемости мутаций гена *FLG* различна. По данным А. Otsuka (2017), около 20–30% пациентов несут нулевую мутацию гена *FLG* [9]. Нарушение кожного барьера является существенным фактором патогенеза и коррелирует с тяжестью данного заболевания [10]. По данным ряда авторов, субклиническая колонизация *S. aureus* наблюдается и в непораженной коже больных, коррелируя с нарушенной барьерной функцией кожи и степенью тяжести заболевания [11, 12].

Одним из ведущих звеньев патогенеза заболевания является иммунное воспаление в коже. В иммунопатогенезе заболевания отмечается стадийное переключение иммунного ответа на раздражитель. При островоспалительном течении в коже больных АД доминируют Th2-лимфоциты, продуцирующие IL-4, IL-13, IL-31. При хроническом течении обнаруживаются более выраженный гиперкератоз и акантоз, при этом сам клеточный инфильтрат состоит из макрофагов, CD4+ и небольшого количества CD8+-клеток. В этой стадии преобладает экспрессия Th1-цитокинов — IFN γ , IL-5, IL-12, IL-22 и одновременно отмечается выраженная инфильтрация кожи эозинофилами. IL-22 индуцирует гиперплазию эпидермиса и ингибирует терминальную дифференцировку кератиноцитов. Выделяемый активированными тучными клетками и базофилами гистамин вызывает зуд кожи [13, 14]. АД имеет ряд общих черт с псориазом, включая активацию Т-клеток

и гиперплазию эпидермиса. Однако существуют и значительные различия. При псориазе преобладает Th1/Th17-путь, при АД — преимущественно Th2 с некоторым компонентом поляризации в Th1.

Современная стратегия терапии АД основана на многоэтапном подходе, направленном на купирование зуда и установление контроля над заболеванием, а выбор лечения основывается в первую очередь на тяжести патологического процесса, с учетом возраста и сопутствующей патологии. Методы терапии включают топические препараты (эмоленты, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), антигистаминные препараты, системные иммунодепрессанты, фототерапию.

Раздел 1

Основные механизмы действия УФБ-311 на кожу

Методы фототерапии получили широкое внедрение в практику лечения атопического дерматита. К ним относят широкополосную средневолновую фототерапию (УФБ) с длиной волны 280–320 нм, узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 310–315 нм (УФБ-311), дальнейшую длинноволновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 340–400 нм (УФА-1), сочетанную (УФАБ) терапию, ПУВА-терапию (320–400 нм). Одним из наиболее распространенных и эффективных методов фототерапии является метод узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФБ-311) [15].

Механизмы действия УФБ-311

В целом иммуномодулирующие свойства УФБ-облучения инициируются каскадом фотохимических реакций, начинающихся с поглощения энергии эндогенными хромофорами, включая ядерную ДНК, транс-урокановую кислоту и компоненты клеточных мембран. Немедленные эффекты однократного воздействия разрешаются через 48–72 часа после облучения. Отсроченные эффекты ультрафиолетового излучения включают ингибирование как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа, что приводит к иммуносупрессии.

Основными механизмами терапевтического действия УФБ при воспалительных заболеваниях кожи принято считать подавление иммунного воспаления в коже путем модуляции продукции цитокинов, индукции апоптоза в Т-клетках, апоптоза в кератиноцитах, подавления разных типов клеточного инфильтрата, ингибирование клеток Лангерганса и макрофагов, повреждение ДНК, повреждения клеточной мембраны, изомеризации хромофоров (урокановая кислота), индукции цитоплазматических факторов транскрипции [16–23].

Следует отметить, что точный механизм терапевтического действия NB-УФБ остается не до конца изученным. При этом большинство исследований механизма УФБ-311 было сосредоточено на изучении влияния на звенья патогенеза при псориазе. Однако метод УФБ-311 эффективен и при других иммуноопосредованных заболеваниях с иным механизмом, в частности, при атопическом дерматите. В настоящем обзоре проведен анализ литературы с целью систематизации современных данных о влиянии ультрафиолетового спектра с длиной волны 311 нм на патологические процессы в коже при атопическом дерматите.

Лучи спектрального диапазона 310–315 нм проникают через эпидермис и в больших дозах могут достигать сосочкового слоя дермы. Однако, учитывая,

что 90% энергии поглощается эпидермисом, основные терапевтические эффекты обусловлены именно воздействием на эпидермальные структуры кожи. По данным ряда исследований, было показано, что УФБ-311 ингибирует пролиферацию и способен индуцировать апоптоз в кератиноцитах человека как *in vitro*, так и *in vivo* [24–29]. Однако при воздействии УФБ-311 необходимая доза для индуцирования апоптоза и гибели клеток при сравнении с воздействием широкополосным ультрафиолетовым излучением оказалась примерно в пять-десять раз выше. По данным Schindl и соавт., значительная степень апоптоза уже наблюдалась при дозах около 800–1000 МДж/см² в зависимости от изучаемых типов клеток и условий облучения [24]. Отдельными авторами было установлено, что апоптотическая доза УФБ-311 была схожа с минимальной эритемной дозой (МЭД) у кавказцев, что указывает на то, что вызванная ультрафиолетовым излучением эритема может быть воспалительной реакцией на появление апоптотических клеток в нативном эпидермисе человека [30]. УФБ и УФБ-311 в эквивалентных дозах MED были одинаково эффективны у здоровых добровольцев в индуцировании экспрессии белков p53 и p16, являющихся регуляторами клеточного цикла, а также апоптоза [31]. Представляет интерес исследование, в котором было отмечено, что однократная низкая доза облучения УФБ-311 (100 и менее мДж/см²) в сочетании с ретиноидами ингибирует рост клеток *in vitro* в значительно большей степени, чем терапия только этими препаратами. Как предположили авторы, этот синергический эффект может быть частично опосредован гепарин-связывающим EGF-подобным фактором роста (НВ-EGF), который регулировался как при облучении УФБ-311, так и при лечении ретиноидами [32]. При исследовании однократного облучения УФБ-311 было отмечено ингибирование роста клеток эпидермиса *in vivo* после дозы, равной или превышающей 200 мДж/см², при этом ингибирование пролиферации кератиноцитов после однократной дозы УФБ-311 длилось менее 48 ч. Авторы отмечают, что для ингибирования кератиноцитов доза должна быть повышена до 400 мДж/см² [32]. Облучение УФБ-311 дозами, индуцирующими апоптоз, сильно меняло морфологию культивируемых кератиноцитов как на поверхности клеток, так и внутриклеточно. Возникла дезинтеграция ядерных и клеточных мембран, вакуолизация цитоплазмы. УФБ-311 также вызывало значительную перестройку цитоскелета, вызывая истончение микрофиламентов и их перераспределение на периферию клетки [29]. Экспериментальные исследования показали, что иммуномодулирующие эффекты фототерапии проявляются через модифицированную экспрессию цитокинов со снижением IL-5, IL-13 и IL-31, индукцией апоптоза Т-клеток и уменьшением количества дендритных клеток. УФБ-311 повреждает ДНК и индуцирует апоптоз эпидермальных Т-лимфоцитов путем активации рецепторов смерти, а также ингибирует высвобождение цитокинов и реакцию Th1 и Th2. Отмечалось снижение экспрессии генов, кодирующих Th2-ассоциированные хемокины и цитокины (IL-13, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22), снижение IL-10 было несущественным. Экспрессия гена IL-22, значительно увеличенная по сравнению с нормальной кожей, достоверно снижалась после УФБ-311 ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК Th1-ассоциированного цитокина IFN- γ и интерферон-индуцированных белков MX-1 и CXCL-10 была

увеличена в коже до лечения, но достоверно значимого снижения после курса УФБ-311 не отмечалось ($p > 0,05$) [16–18, 33, 34].

Разрушение клеточных мембран культивируемых клеток при облучении УФБ-311 характеризовалось значительными изменениями содержания клеточных липидов. По данным S. Mathias (1998), облучение УФБ-311-спектр привело к увеличению выработки керамидов, т. е. липидов, которые считаются преобразователями сигналов различных клеточных стрессоров, включая активные формы кислорода, цитокины, воздействие химиотерапевтических агентов, облучение или экзогенные липополисахариды. Повышенный уровень керамидов способен провоцировать остановку клеточного цикла и/или апоптоз в различных типах клеток, что позволяет авторам предположить, что перепроизводство керамидов после воздействия УФБ-311 может быть еще одним механизмом индукции апоптоза в облученных клетках [35].

Отдельными авторами было высказано предположение, что повышенный синтез керамидов после облучения УФБ-311 в клетках, подвергающихся апоптозу, оказывает положительный эффект в восстановлении аномального липидного состава эпидермиса у пациентов, страдающих атопическим дерматитом или псориазом [36]. Несмотря на то что однократное облучение УФБ-311 увеличило содержание керамидов в эпидермисе только на короткое время, исследователями было высказано предположение, что повторное воздействие УФБ-311 может привести к длительному увеличению содержания керамидов в коже. Следовательно, этот нежелательный эффект с точки зрения отдельных клеток может оказывать положительный терапевтический эффект для пациентов, страдающих определенными заболеваниями кожи [37].

Иммуногистохимическая оценка белков терминальной дифференцировки филагрина (FLG), лорикрина (LOR), инволюкрина (IVL) выявила явное увеличение их экспрессии в кератиноцитах зернистого слоя у пациентов с атопическим дерматитом, которые получали УФБ-311 [34]. Было также показано, что лечение УФБ уменьшает колонизацию золотистого стафилококка в коже пациентов с атопическим дерматитом [38]. Воздействие УФБ-311-излучения снижало выработку суперантигенов и изменяло уровни мРНК антимикробных пептидов [39].

В экспериментальных исследованиях на мышах было показано влияние спектральных диапазонов УФБ и УФБ-311 на уровень клеток Лангерганса, уровень урокановой кислоты, контактную гиперчувствительность в коже и уровень общего IgE в крови. Облучение проводилось три раза в неделю в течение 6 недель в дозе 500 Дж/м² или 1000 Дж/м² методом УФБ или в дозе 3000 Дж/м² УФБ-311. Каждая доза была субэритемной. Количество клеток Лангерганса в эпидермисе было уменьшено более чем на 50% после 2 недель облучения источником УФБ и на 20% после облучения УФБ-311. Продолжающееся облучение в течение 6 недель не привело к дальнейшему снижению числа Лангерганса при воздействии УФБ, но заметно снизилось до 40% при УФБ-311. Воздействие УФБ привело к удвоению толщины эпидермиса в течение 6 недель облучения, в то время как воздействие УФБ-311 не влияло на толщину эпидермиса. Конверсия *транс*- в *цис*-урокановую кислоту наблюдалась с источниками как УФБ, так и УФБ-311. Показатели *цис*-урокановой кислоты стали возвра-

щаться к исходному уровню после 4 недель воздействия УФБ-311, несмотря на продолжающееся облучение. Как наблюдалось после однократного воздействия, реакция контактной гиперчувствительности была значительно снижена после 6 недель облучения УФБ, но не была зависима от УФБ-311, что указывает на отсутствие корреляции между уровнями *цис*-урокановой кислоты и реакцией контактной гиперчувствительности. Общие уровни иммуноглобулина в сыворотке крови оставались неизменными в течение 6 недель облучения УФБ или УФБ-311, но титры IgE значительно увеличивались во всех случаях в первые 2 недели облучения, что указывает на возможный сдвиг к Th2. Таким образом, широкополосное воздействие УФБ вызывало ряд кожных и системных реакций, которые, вероятно, зависимы от дозы, в то время как воздействие УФБ-311 вызывало только некоторые из этих реакций [40].

Ряд авторов указывает на критическую иммунорегуляторную роль клеток Лангерганса в УФБ-311-индуцированном подавлении иммунного ответа в коже. В исследовании на мышах изучались клеточные механизмы УФБ-311-индуцированной иммуносупрессии, включая их влияние на миграцию клеток Лангерганса. Облучение УФБ-311 индуцировало миграцию эпидермальных клеток Лангерганса из кожи к дренированным лимфатическим узлам в зависимости от времени и дозы. Экспериментальное исследование подтвердило, что именно эпидермальные клетки Лангерганса, а не кожные дендритные клетки Langerin+, участвуют в иммуносупрессии под влиянием УФБ-311 [41].

Установлено влияние УФБ-311 на состав клеточного инфилтратата при атопическом дерматите в сосочковой дерме. Сравнительный анализ до и после фототерапии выявил значительное снижение экспрессии генов CD3 и CD8 Т-клеток ($p < 0,001$) и значительное снижение экспрессии генов разных типов дендритных клеток, включая миелоидные (CD11c) ($p < 0,05$), «резидентные» (CD1c)++++)28 ($p < 0,001$), плазмоциттоидные (BDCA-2) ($p < 0,01$) и зрелые (CD83) ($p < 0,01$). Показатели экспрессии генов воспалительных дендритных эпидермальных клеток, зоинофилов (основной основной белок (MBP) и тучных клеток (триптаза) также значительно снижались после УФБ-311 ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) [34].

Безопасность и дозиметрия

УФБ-311-терапия, как правило, считается относительно безопасной и хорошо переносимой. Однако крупные клинические исследования долгосрочной безопасности проводились только у пациентов с псориазом, при этом не установлена частота побочных эффектов из-за отсутствия широких исследований с длительным последующим наблюдением у пациентов с атопическим дерматитом. Ближайшие побочные эффекты воздействия ультрафиолетового излучения развиваются в течение 6–24 часов после воздействия. Наиболее частыми являются эритема, зуд, ксероз кожи, образование пузырей. Другими менее распространенными реакциями являются гипертрихоз, гиперпигментация, полиморфная сыпь на коже и другие проявления фоточувствительности. Отдаленные побочные эффекты характеризуются развитием симптомов фотостарения кожи, риск развития злокачественных опухолей кожи при УФБ-311 не установлен [42, 43].

Как правило, фототерапия при распространенных формах и генерализованном поражении проводится в общей УФ-кабине. Для минимизации неблагоприятных хронических и острых эффектов при облучении всего кожного покрова без ущерба для эффективности лечения требуется точная дозиметрия терапевтического УФ-излучения [44]. Для количественной оценки полученной дозы УФ-излучения используется единица Дж/см² либо в более низких дозах — мДж/см². Термин доза (Дж/см²) определяет отношение энергии ультрафиолетового излучения на единицу площади поверхности в течение определенного промежутка времени, т.е. интенсивности УФ-излучения на поверхность площади за единицу времени. $1 \text{ джоуль} = 1 \text{ Вт/см}^2/\text{секунду}$. Интенсивность излучения на поверхности кожи обычно измеряется в единицах мощности на единицу площади (Вт/см²), при более низких дозах измеряется в мВт/см² [45].

В 2002 г. опубликовано руководство по дозиметрии, в котором обобщен накопленный опыт в том, как наилучшим образом обеспечить точное измерение дозы УФ-излучения [46]. До начала терапии с целью оптимального терапевтического воздействия необходимо определение соответствующей начальной дозы. Это может быть сделано на основании определения фототипа кожи либо путем измерения минимальной эритемной дозы (МЭД). Под минимальной эритемной дозой понимают дозу ультрафиолетового излучения, необходимого для возникновения минимальной эритемы с четкими границами в пределах облученных полей. Дозирование осуществляется методом Горбачева-Дақфельда. МЭД определяют на закрытом от солнца участке кожного покрова, чаще всего области живота, спины, ягодиц либо внутренней поверхности предплечья с фиксированного расстояния от излучателя до облучаемой части тела. Биодозиметр фиксируют на туловище. Поочередно через определенные промежутки времени либо на основании определенной дозы облучения в Дж/см² либо в секундах облучают кожу через шесть отверстий биодозиметра путем открывания заслонкой окошечек. Результат определяется через 24 часа после манипуляции. Минимальной эритемной дозой считается доза УФ-излучения, при которой появилась минимальная эритема с четкими границами. Показано, что минимальная доза эритемы у белых людей варьирует примерно в четыре раза [47]. Вторым вариантом определения начальной дозы облучения является оценка по фототипу кожи. Большинство врачей и исследователей используют простую визуальную оценку 6 фототипов кожи по Т. Фитцпатрику. Эта школа классифицирует тип кожи в соответствии с цветом кожи и ее реакцией на воздействие солнца [48]. Оценка фототипа сочетает в себе два разных типа кожной реакции — образование эритемы и способность загорать — и является субъективной. Ряд авторов подтверждает, что фототип кожи и МЭД коррелируют, хотя и со значительным перекрытием между фототипами [49–52]. В то время как другими авторами не подтверждается надежность определения МЭД как предиктора УФ-индуцированной эритемы [53–55]. Важным требованием для точного определения МЭД является плотное прикосновение контактных отверстий дозиметра к коже. При проведении МЭД необходимо также учитывать, что чувствительность разных участков кожного покрова к ультрафиолетовому излучению у одного человека может различаться примерно в 1,5 раза [56]. А кожа на туловище, как правило,

более чувствительна, чем на конечностях [57]. После определения МЭД начальная доза лечения обычно определяется в диапазоне 50–70% от МЭД. Однако следует учитывать, что регресс высыпаний происходит быстрее на туловище сравнительно с нижними конечностями, что связано с большей толщиной рогового слоя и более высокой степенью пигментации кожи [58]. На важность правильного определения МЭД указывает D.M. Clarkson (2006). Тестирование проводится в проекции максимальной интенсивности ламп, в частности, в области туловища, либо предплечья, либо ягодиц, так как в нижней части кабины интенсивность УФ-ламп падает [59]. По результатам дозиметрии на манекенах было показано, что в общей УФ-кабине большая часть кожного покрова получает 70% максимальной дозы. Более высокие уровни облучения отмечены на наружных поверхностях плеч и предплечий, а также области задней поверхности бедра [59, 60].

При этом отмечено, что физиологические выступы туловища, находящиеся под углом к плоскости ламп, таких как верхние части бедер и плеч, получают меньшие дозы; дозы боковой поверхности туловища могут достигать только 50% от максимальной, поскольку область защищена руками. Такие области, как подмышечные впадины, пах и ладони рук, могут получать только около 30% максимальной дозы [60]. Доза УФ-излучения

для лица снижена у высоких пациентов. Для лучшего поглощения кожей в кабинках для фототерапии используются отражатели, изготовленные из алюминия [61]. Доза, которую пациент получает во время воздействия ультрафиолетового излучения, должна быть как можно ближе к предписанной. Все существующие методики предполагают компетентную калибровку установок фототерапии. Светоотдача и производительность люминесцентных ламп зависят от температуры лампы. По этой причине лампы должны быть включены на достаточное время (обычно около 5 мин), чтобы обеспечить стабилизацию выходного сигнала перед проведением измерений [62]. При определении МЭД необходимым условием является ношение необходимых средств индивидуальной защиты, обеспечивающих надлежащее экранирование открытых участков, включая область головы, шеи, глаз. Как правило, используются спецодежда и перчатки, дополняемые солнцезащитным кремом с высоким коэффициентом защиты [63]. Важным моментом при определении МЭД является выбор оборудования для дозиметрии. В настоящее время используются как непосредственно УФ-кабина или УФ-панель, в которой пациент будет проходить лечение, так и ручные УФ-дозиметры. Отдельные авторы при сравнении определения МЭД полуавтоматизированным ручным прибором и обычным методом МЭД (УФ-непрозрачный шаблон и панель УФБ-люми-

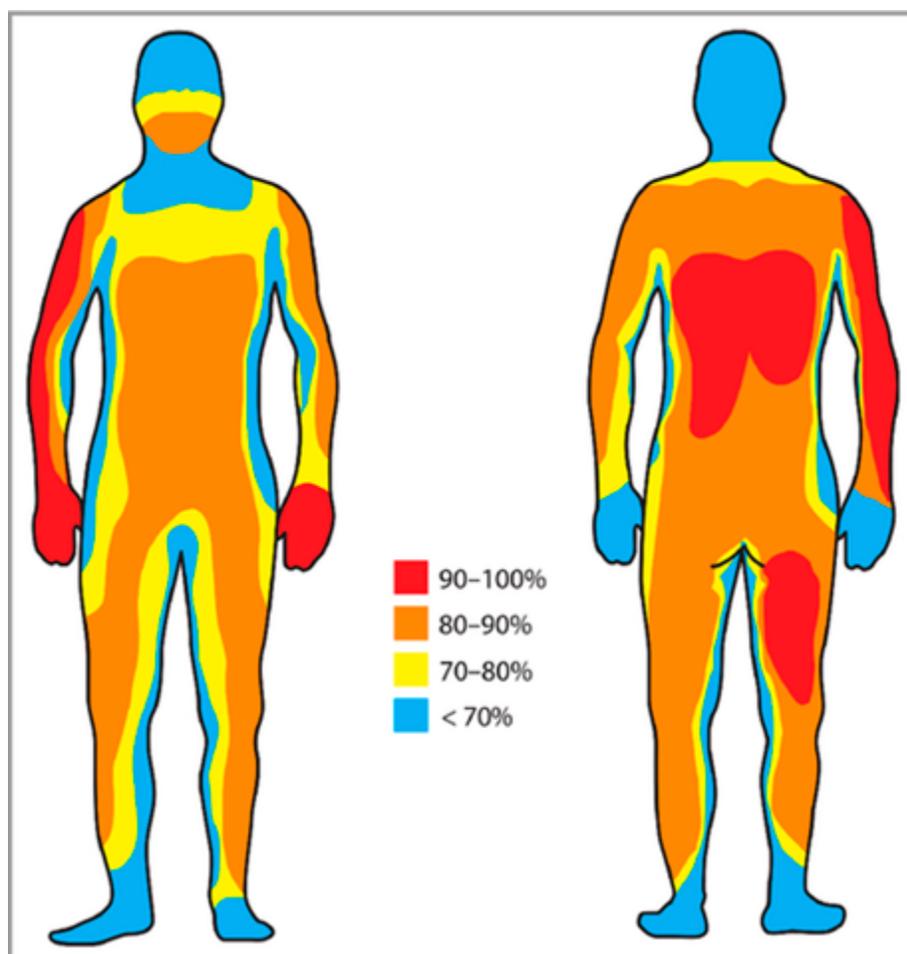


Рисунок. Относительное распределение дозы ультрафиолетового излучения на поверхности манекена (Diffey BL, 1977)

Figure. Relative dose distribution of the ultraviolet ray irradiation on the mannequin surface (Diffey BL, 1977)

несцентных ламп), назначая тот же режим дозирования у 24 пациентов, получавших лечение УФБ-311, показали, что при применении полуавтоматического ручного прибора МЭД была ниже, чем с использованием обычного метода ($P < 0,001$; $r = 0,97$). Средняя разница между методами составила 165 мДж/см², что могло продлить курс лечения на 2–3 процедуры [64]. Особыми вариантами определения МЭД являются клинические случаи, когда МЭД не была выявлена либо все тестовые участки были положительными [65]. Авторы предполагают, что если реакция на самую низкую дозу очень слабая, истинная МЭД не будет намного ниже самой низкой дозы. Если все тестовые участки УФБ-311 отрицательные, то в качестве МЭД рекомендуется использовать самую высокую тестовую дозу облучения. Если все тестовые участки УФБ-311 являются положительными, необходимо исключить ранее не выявленный фотодерматоз.

Влияние измерения МЭД на эффективность лечения неизвестно. В целом начальные дозы, основанные на фототипе кожи, как правило, могут быть слишком низкими для большинства пациентов, чтобы свести к минимуму риск развития эритемы у меньшинства пациентов после первой дозы. В австрийском исследовании сравнивались 2 разные начальные дозы: 35% МЭД против 70% МЭД на разные половины туловища. Авторы этого сравнения пришли к выводу, что, поскольку режим с более низкой начальной дозой был эффективен с медианой всего 4 дополнительных процедуры, не было важного преимущества в использовании более высокой начальной дозы [66]. По результатам исследования A. Drummond (2003) было показано, что при сравнении результатов фототерапии при использовании начальной дозы на основе МЭД и фототипа кожи никаких существенных различий обнаружено не было, но дополнительные факторы, отличные от метода выбора начальной дозы, вероятно, повлияли на результаты лечения [67]. В другом исследовании авторы предположили, что начальная доза на основе определения МЭД может повысить эффективность лечения, при этом потребовалось 26 процедур в группе УФБ-311 при определении начальной дозы на основе МЭД по сравнению со средним значением 29 процедур при начальной дозе на основе фототипа кожи. Средняя разница в количестве процедур составила 3 (от 2 до 8); $P = 0,25$ [68]. Несмотря на длительное использование в практике, до сих пор не определены стандартизированные схемы лечения АД с использованием спектра 311 нм. По мнению ряда авторов, наличие у пациентов АД может быть связано с повышенной фоточувствительностью, либо с более низким порогом эритемы, вызванной УФБ, либо с наличием обоих факторов [69, 70]. Шотландскими авторами было проведено рандомизированное сравнительное исследование группы из 210 больных псориазом, получавших УФБ-311 с режимом 3 раза в неделю. Использовались три методики назначения начальной дозы: начальная доза 70% МЭД, 50% МЭД и фиксированная начальная доза (не основанная на МЭД) для всех пациентов с фототипом кожи от I до IV. Начальная доза на основе фототипа в среднем составила 140 мДж/см². 16 пациентов получали более низкую начальную дозу, чем фиксированная. Из этих 16 пациентов 9 начали лечение с начальной дозы облучения 100 мДж/см², 6 — при 70 мДж/см² и 1 — при 50 мДж/см². У одного пациента с начальной дозой, не основанной на МЭД, было обнаружено, что МЭД ниже самой низкой тестовой дозы (25

мДж/см²), и эта доза вызвала эритему и отек на месте тестирования. Последующее обследование подтвердило у пациента хронический актинический дерматит. Не было обнаружено заметной разницы между группами в изменении PASI от исходного уровня до 15-го посещения лечения ($P = 0,74$) или в изменении PASI от исходного уровня до конца курса лечения ($P = 0,39$). Не было обнаружено заметной разницы между группами в изменении качества жизни, измеренного с помощью PDI ($P = 0,82$). Среднее количество процедур составило 31 процедуру для группы 70% МЭД, 29 — для группы 50% МЭД и 32 для группы начальной дозы, не основанной на МЭД. Что касается анализа количества процедур, авторы не обнаружили существенных различий при анализе на основе каждого протокола. Не было установлено существенной разницы в эффективности между различными режимами начальной дозы, сравниваемыми в этом исследовании. Авторы предположили, что применение начальной более низкой дозы может привести к большей индукции толерантности, что, вероятно, снизит эффективность терапии [71]. В ряде исследований было установлено, что режимы с более низкой интенсивностью: более низкая начальная доза, более низкие дополнительные дозы во время курса или более низкая частота проведения процедур — менее эффективны, чем режимы с более высокой частотой проведения фототерапии [73–76]. В исследовании было сделано заключение о недоказанной пользе более интенсивных режимов 5 раз в неделю ввиду большей частоты развития эритемы [77].

Схемы терапии. В настоящее время схемы лечения АД методом УФБ-311 в мировой практике не установлены. Ведущие национальные общества дерматовенерологов рекомендуют для лечения АД схемы лечения псориаза, используя в качестве начальной дозы 50–70% от МЭД. По данным H. Cameron (2002) и соавт., оптимальной начальной дозой облучения является доза 70% от МЭД, с увеличением на 10–20% при каждом воздействии. При определении МЭД у пациентов с фототипом кожи I и II вводимые дозы составили 25, 50, 70, 100, 140, 200, 280 и 390 мДж/см². Для пациентов с III типом максимальные дозы облучения составили 550 и 770 мДж/см² [77]. Определение МЭД — не единственный фактор, влияющий на терапевтический эффект, но единственный метод, который может выявить случаи повышенной фоточувствительности. Если хотя бы один случай тяжелой эритемы будет предотвращен из-за повышенной фоточувствительности, то проведение МЭД может быть крайне необходимым. С целью лучшей визуализации определение МЭД проводится на наиболее светочувствительных областях тела, включая спину [78, 79].

Заключение

Результаты исследований, приведенные в текущем обзоре, позволили выявить особенности действия УФБ-311 спектра на клеточные мишени у пациентов с атопическим дерматитом. Это подавление пролиферации кератиноцитов, апоптоз Т-лимфоцитов, стимуляция антимикробных пептидов, подавление продукции цитокинов, влияние на барьерную функцию кожи, экспрессию филагрина и других барьерных белков, на продукцию IL-31, вовлеченного в патогенез зуда, воздействие на разные типы клеток воспалительного инфильтрата. При этом индукция апоптоза Т-клеток, по-видимому,

является наиболее важным механизмом иммуносупрессии, вызванной УФБ-311. Важной особенностью механизма действия УФБ-311 является воздействие как на Th1-, так и на Th2-пути, что позволяет использовать метод при любых формах заболевания. Однако, учитывая, что наибольший терапевтический потенциал реализуется через механизмы Th1, целесообразно применять этот метод при хроническом поражении кожи. По данным мировой литературы, отсутствует общепринятая методика расчета начальных доз и режима облучения при АД. Несмотря на большое число исследований, проблеме дозиметрии при atopическом дерматите

до настоящего времени не уделялось должного внимания. Важность понимания целей терапии, правильного подбора начальной и текущих доз облучения, предотвращения нежелательных явлений, в том числе тяжелых фотодерматитов, режима проведения процедур имеет очень важное значение для повышения эффективности и безопасности лечения методом УФБ-311. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение влияния УФБ-311 на новые молекулярные мишени при АД, совершенствование текущей терапии путем минимизации развития нежелательных явлений. ■

Литература/References

- Weidinger S, Beck L, Bieber T, Kabashima K, Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
- Bieber T. How to define atopic dermatitis? *Dermatol Clin.* 2017;35(3):275–281. doi: 10.1016/j.det.2017.02.001.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7:e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803
- Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):180–193. doi: 10.1542/pir.2016-0169
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Drucker AM, Wang AR, Qureshi AA. Research gaps in quality of life and economic burden of atopic dermatitis: the National Eczema Association burden of disease audit. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):873–874. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1978
- Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393
- Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017;278(1):246–262. doi: 10.1111/immr.12545
- Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA, Aoki V. Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol.* 2012;51(6):672–676. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05176.x
- Tot JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkom A, van Buuren EJ, Pacman S. Prevalence and chances of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
- Jinnestål CL, Belfrage E, Bäck O, Schmidtchen A, Sonesson A. Violation of the skin barrier correlates with colonization of *Staphylococcus aureus* and sensitization to skin microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):27–33. doi: 10.1111/ijd.12198
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. *Педиатрия.* 2017.96.2:128–135. [Balabolkin II, Bulgakova VA, Elisееva TI. Atopicheskij dermatit u detej: immunologicheskie aspekty patogeneza i terapii. *Pediatrija.* 2017.96.2:128–135 (In Russ.)]
- Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7
- Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(5):387–401. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017
- Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS, et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med.* 1995;182(6):2057–2068. doi: 10.1084/jem.182.6.2057.
- Schade N, Esser C, Krutmann J. Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci.* 2005;4(9):699–708. doi: 10.1039/b418378a
- Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol.* 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1
- Kasahara S, Aizawa K, Okamiya M, Kazuno N, Mutoh S, Fugo H, Cooper EL, Wago H. UVB irradiation suppresses cytokine production and innate cellular immune functions in mice. *Cytokine.* 2001;14(2):104–111. doi: 10.1006/cyto.2001.0849
- Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B-induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. *Photochem Photobiol.* 2004;79:48–54.
- Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):995–1009. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x
- Wenk J, Brenneisen P, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl Dermatol.* 2001;29:83–94. doi: 10.1159/000060656.
- Schweitzger N, Gruber-Wackernagel A, Reginato E, et al. Levels and function of regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption: relation to photohardening. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):519–526. doi: 10.1111/bjd.13930
- Schindl A, Klosner G, Hönigsmann H, Jori G, Calzavara-Pinton PC, Trautinger F. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies. *J Photochem Photobiol B.* 1998;44(2):97–106. doi: 10.1016/s1011-1344(98)00127-4
- Aufiero BM, Talwar H, Young C, Krishnan M, Hatfield JS, Lee HK, Wong HK, Hamzavi I, Murakawa GJ. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006;82(2):132–139. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011

26. Luo S, Peng Z, Zheng Y, Zhang L, Feng Y, Wang G. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299(8):409–413. doi: 10.1007/s00403-007-0768-3
27. Reich A, Lehmann B, Meurer M, Muller DJ. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy. *Exp Dermatol.* 2007;16(12):1007–1015. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x
28. Reich A, Meurer M, Viehweg A, Muller DJ. Narrow-band UVB-induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol.* 2009;85(1):1–7. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x
29. Reich A, Schwudke D, Meurer M, Lehmann B, Shevchenko A. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e103-10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x
30. Gloor M, Scheroltzke A. Age dependence of ultraviolet light-induced erythema following narrow-band UVB exposure. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 2002, 18, 121–126. 2002;18(3):121–126. doi: 10.1034/j.1600-0781.2002.00756.x
31. Tjioe, M.; Smiths, T.; van de Kerkhof, P.C.M.; Geritsen, M.J.P. The differential effect of broad band vs. narrow-band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. *Exp. Dermatol* 2003, 12, 729–733. 2003;12(6):729–733. doi: 10.1111/j.0906-6705.2003.00057.x
32. Luo S, Peng Z, Zheng Y, Zhang L, Feng Y, Wang G. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299(8):409–413. doi: 10.1007/s00403-007-0768-3
33. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, 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. doi: 10.1084/jem.186.10.1763
34. Tintle S, Shemer A, Suñez-Faricas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):583-93.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
35. Mathias S, Pena LA, Kolesnick RN. Signal transduction of stress via ceramide. *Biochem. J.* 1998;335 (Pt 3)(Pt 3):465–480. doi: 10.1042/bj3350465.
36. Wefers H, Melnik BC, Flür M, Bluhm C, Lehmann P, Plewig G. Influence of UV irradiation on the composition of human stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol.* 1991;96(6):959–962. doi: 10.1111/1523-1747.ep12476124
37. Reich A, Mędrek K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8456–8466. doi: 10.3390/ijms14048456
38. Faergemann J, Larkö O. The effect of UV-light on human skin microorganisms. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(1):69–72.
39. Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Altmeyer P, Kreuter A. Changes of antimicrobial peptide mRNA expression in atopic eczema following phototherapy. *Br J Dermatol.* 2006;155:1275–1278. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07481.x
40. el-Ghorr AA, Norval M, Lappin MB, Crosby JC. The effect of chronic low-dose UVB radiation on Langerhans cells, sunburn cells, urocanic acid isomers, contact hypersensitivity and serum immunoglobulins in mice. *Photochem Photobiol.* 1995;62(2):326–332. doi: 10.1111/j.1751-1097.1995.tb05276.x
41. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci.* 2013;59(1):E1-9.
42. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: Immunological and inflammatory effects. *Immunol. Cell Biol.* 2001;79:547–568. doi: 10.1046/j.1440-1711.2001.01047.x
43. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed. Pap.*2006; 150(1):25–38. doi: 10.5507/bp.2006.003.
44. Amatiello H, Martin CJ. Ultraviolet phototherapy: Review of options for cabin dosimetry and operation. *Phys. Med. Biol.* 2006;51:299–309. doi: 10.1088/0031-9155/51/2/008.3
45. Moseley H, Allan D, Amatiello H, Coleman A, du Peloux Menagé H, Edwards C, Exton LS, Ferguson J, Garibaldinos T, Martin C, Mohd Mustapa MF. Guidelines on the measurement of ultraviolet radiation levels in ultraviolet phototherapy: report issued by the British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group 2015. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):333–350. doi: 10.1111/bjd.13937
46. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al; British Photodermatology Group. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):755–763. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04740.x
47. Lock-Andersen J, Wulf HC. Threshold level for measurement of UV sensitivity: reproducibility of phototest. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12(4):154–161. doi: 10.1111/j.1600-0781.1996.tb00192.x
48. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124:869–871.
49. Alora MB, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13(3):82–84. doi: 10.1111/j.1600-0781.1997.tb00118.x
50. Carretero-Mangolis C, Lim HW. Correlation between skin types and minimal erythema dose in narrowband UVB (TL-01) phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17(5):244–246. doi: 10.1034/j.1600-0781.2001.170508.x
51. Henriksen M, Na R, Agren MS, Wulf HC. Minimal erythema dose after multiple UV exposures depends on pre-exposure skin pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20(4):163–169. doi: 10.1111/j.1600-0781.2004.00104.x
52. Ravnbak MH, Philipsen PA, Wulf HC. The minimal melanogenesis dose/minimal erythema dose ratio declines with increasing skin pigmentation using solar simulator and narrowband ultraviolet B exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):133–137. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00508.x
53. Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984;120:869–873.
54. Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):811–814. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02505.x
55. Cox NH, Farr PM, Diffey BL. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol* 1989;125:1653–1657.
56. Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythema response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *J Invest Dermatol* 2004;123(5):958–964. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23411.x
57. Leslie KS, Lodge E, Garioch JJ. A comparison of narrowband (TL-01) UVB-induced erythema response at different body sites. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(4):337–339. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01845.x
58. Wulf HC, Heydenreich J, Philipsen PA. Variables in full-body ultraviolet B treatment of skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):165–169. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00505.x
59. Clarkson DM, Franks L. The use of a simulated body shape for determination of patient dosimetry within whole body ultraviolet treatment cabinets. *Phys Med Biol* 2006;51(4):N51-8. doi: 10.1088/0031-9155/51/4/N01.
60. Diffey BL, Harrington TR, Davis A. The anatomical distribution of ultraviolet radiation in photochemotherapy. *Phys Med Biol* 1977;22:1014–1016.
61. Grimes DR, Martin CJ, Phanco G. Investigations of cabin design in UV phototherapy. *Med Phys* 2012;39(6):3019–3025. doi: 10.1118/1.4711812

62. Kane R, Sell H. Revolution in Lamps: A Chronicle of 50 Years of Progress. Lilburn, GA: Fairmont Press, 2001.
63. Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151(2):283–297. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x
64. Lynch M, Carroll F, Kavanagh A, Honari B, Collins P. Comparison of a semiautomated hand-held device to test minimal erythema dose before narrowband ultraviolet B phototherapy with the conventional method using matched doses *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1696–1700. doi: 10.1111/jdv.12371.
65. Macfarlane L, Bhojru B, Ibbotson S, Dawe R. Practice when minimal phototoxic and minimal erythema doses are not determinable. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2015;31(4):224–226. doi:10.1111/phpp.12172
66. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):96–100. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02032.x.
67. Drummond A, Torley D, Jamieson CA, Bilisland D. Narrowband ultraviolet B for psoriasis: 'to MED or not to MED', that is the question [abstract]. *Br J Dermatol*. 2003;149(suppl 64):2.
68. Rajpara S, White M. Impact of minimal erythema dose (MED) testing on TL01 treatment: a prospective study [abstract]. *British Photodermatology Group: Summaries of Papers*. *Br J Dermatol*. 2007;157(suppl 1): 134. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07852.x
69. ten Berge O, van Weelden H, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS, Sigurdsson V. Throwing a light on photosensitivity in atopic dermatitis: a retrospective study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):119–123. doi: 10.2165/00128071-200910020-00004.
70. Tajima T, Ibe M, Matsushita T, Kamide R. A variety of skin responses to ultraviolet irradiation in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 1998; 17(2):101–107. doi: 10.1016/s0923-1811(97)00080-7
71. Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):168–174. doi: 10.1001/archdermatol.2010.286
72. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):96–100. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02032.x
73. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol*. 1998;138(5):833–839. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02221.x
74. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol*. 1998;139(3):410–414. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02403.x
75. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized doubleblind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1351–1356. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09212.x
76. Dawe RS. Comparing narrowband ultraviolet B treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1215–1216. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09394.x
77. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):973–978. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04996.x
78. Rees JL, K Waterston, and L Naysmith, Response to Dawe. *Journal of investigative dermatology*. 2005;124(5):1078. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23704.x
79. Waterston K, L Naysmith, and JL Rees, Physiological variation in the erythema response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *Journal of investigative dermatology*. 2004.123(5):958–964. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23411.x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, дизайн, написание статьи, окончательное одобрение рукописи — Жилова М.Б.; анализ литературных данных, анализ полученных результатов, редактирование — Гордничев П.В.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, text writing, approval of the article — Maryana B. Zhilova; Data analysis and interpretation, editing — Pavel V. Gorodnichev.

Информация об авторах

*Жилова Мария Борисовна — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 6103-0456; Email: zhilova@cnikvi.ru

Гордничев Павел Викторович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; e-mail: gorpav@icloud.com

Information about the authors

*Maryana B. Zhilova — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 6103-0456; Email: zhilova@cnikvi.ru

Pavel V. Gorodnichev — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; e-mail: gorpav@icloud.com

Статья поступила в редакцию: 00.00.2021
Принята к публикации: 00.00.2021
Дата публикации: 00.00.2021

Submitted: 00.00.2021
Accepted: 00.00.2021
Published: 00.00.2021