

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБЪЕКТИВНОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ МИНИМАЛЬНОЙ ЭРИТЕМНОЙ ДОЗЫ

М.Б. Макматов-Рысь¹, Д.А. Рогаткин¹, М.А. Гуреева², И. Шанта^{3,4},
Б. Фаркаш^{4,5}, П.А. Глазкова¹, Д.А. Куликов^{1,6}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Печский университет, Институт физики, Печ, Венгрия

⁴ Technplus Ltd, Черсегтомай, Венгрия

⁵ Национальный институт спортивной медицины Венгрии, Будапешт, Венгрия

⁶ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
имени Н.А. Семашко, Москва

В настоящее время оценка степени воздействия ультрафиолета (УФ) на организм основана на расчете минимальной эритемной дозы (МЭД). Понятие МЭД неразрывно связано с процессом острого УФ-повреждения кожи, которое сопровождается нарушением целостности эпидермиса и дермы, дермальной вазодилатацией и клинически проявляется эритемой. Оценка МЭД необходима для выбора начальной дозы УФ-фототерапии различных дерматозов, оценки индивидуальной светочувствительности и рисков фотостарения.

Между тем, определение МЭД в клинической практике чаще всего проводят визуально. Традиционная оценка МЭД – это субъективный, неточный, плохо воспроизводимый и не поддающийся количественной оценке метод. Кроме того, для определения МЭД необходимо предварительное УФ-облучение кожи, а ожидание результатов фототестирования занимает 24 часа. Неточное определение МЭД может привести к выбору неправильной дозировки УФ-облучения, что приводит к различным осложнениям.

Сегодня существует ряд неинвазивных методов, позволяющих сделать оценку МЭД более объективной и точной. Однако эти методы имеют ряд ограничений: сложность в освоении, отсутствие стандартизации процесса записи данных и оценки результатов. Большинство методик основано на оценке субъективных параметров УФ-эритемы, а не ее объективных патофизиологических критериях. Кроме того, доступные технологии до сих пор не позволяют оценить МЭД в первые часы после воздействия УФ-излучения (on-site) или спрогнозировать МЭД без УФ-воздействия.

Ключевые слова: ультрафиолетовая эритема, минимальная эритемная доза, фототестирование, неинвазивные методы, оптическая спектрофотометрия

DOI: 10.52775/1810-200X-2021-91-3-82-101

Введение

Определение реакции кожи на различные дозы ультрафиолетового (УФ)-излучения разных длин волн является актуальной проблемой современной фотобиологии и медицины. На

настоящий момент оценка степени воздействия УФ-облучения на человека и животных основывается на расчете минимальной эритемной дозы. Согласно ряду источников, минимальная эритемная доза (МЭД) – мера УФ-воз-

действия, приводящего к развитию минимально выраженной эритемы с четкими границами на незагорелой коже в течение нескольких часов после воздействия [1–3]. В мировой научной литературе МЭД чаще всего выражают в Дж/м². Важно отметить, что в определении МЭД есть противоречия: на самом деле МЭД не отражает дозу УФ-излучения (т.к. “доза” в физике традиционно измеряется в Грэй (Гр) или Дж/кг) [4], а представляет собой характеристику действующего фактора. Таким образом, учитывая принятые повсеместно единицы измерения (Дж/м²), термин МЭД скорее отражает поверхностную плотность энергии УФ-излучения, которая связана с развитием слабовыраженной эритемы с четкими границами.

Есть и другие неоднозначные моменты: так, понятие МЭД часто используется в медицинских и биологических исследованиях, однако его трактовка от работы к работе значительно варьируется, что затрудняет анализ результатов и методологии. Так, Stern и Urbach (1972) отмечают, что не всегда ясно, относится ли «минимальный» к внешнему виду эритемы или к наименьшему количеству энергии в одной из серии возрастающих доз, вызывающей эритему. Кроме того, в литературе редко указывается время, затраченное для генерации минимальной эритемы, характеристика используемого источника света, расстояние до него [5].

Следует учитывать, МЭД не является стандартной мерой УФ-излучения, а представляет собой сложный параметр, характеризующий изменчивую природу индивидуальной чувствительности к УФ-воздействию. Переменные, влияющие на МЭД, включают характеристики источника излучения, размер облучаемого поля, особенности кожи, такие как количество пигмента, эффект предыдущего УФ-облучения и анатомическая зона, а также факторы наблюдения, такие как время оценки после экспозиции и окружающее освещение [5].

Оценка фоточувствительности с расчетом МЭД широко применяется в клинической и экспериментальной практике. МЭД используется для подбора стартовой дозы УФА и УФБ-излучения при фототерапии различных заболеваний кожи: псориаза, парапсориаза, экземы, атопического дерматита, кожных Т-клеточных лимфом, склеродермии, витилиго [6, 7]. Кроме того, оценка МЭД используется в качестве одного из методов диагностики фоточувствительных дерматозов, таких как порфирии, солнечная крапивница, полиморфный фото-

дерматоз, хронический актинический дерматит и актиническое пруриго [8].

Несмотря на активное развитие медицинской науки, рутинная оценка МЭД в клинической практике до сих пор производится визуально. По мнению многих авторов, это традиционное визуальное определение МЭД является субъективным, неточным, плохо воспроизводимо и не поддается количественной оценке [3, 9, 10]. Например, выявление минимальной эритемы с четкими границами, соответствующей МЭД, представляет трудности у людей с загаром или III–VI фототипом кожи по Фитцпатрику, особенно для неопытного и нетренированного персонала [3, 11]. Ошибки в определении МЭД в свою очередь могут приводить к завышению стартовой дозы УФ-облучения при фототерапии и различным осложнениям [12].

Воздействие избыточной дозы УФ-облучения на пациента ассоциировано с двумя блоками нежелательных эффектов: 1) осложнениями, влияющими на здоровье и 2) экономическими затратами. Согласно некоторым источникам, избыточное УФ-воздействие в краткосрочном периоде может приводить к таким осложнениям как ожоги (в тяжелых случаях – с формированием пузырей), гиперпигментация, сухость (ксероз) и жжение кожи, инфекционные поражения (например, реактивация вирусов герпеса), а в ряде случаев – к утяжелению течения дерматоза [13–16]. В ходе анализа литературы выяснилось, что статистические данные об острых побочных эффектах, связанных с неправильным режимом фототерапии, систематически не анализировались и основываются на разрозненных клинических отчетах. Например, в работе George S. A., Ferguson J. (1992) были описаны 4 клинических случая развития пузырей у пациентов с псориазом, получивших избыточную стартовую дозу узкополостного УФБ-излучения [17].

Возникновение указанных нежелательных реакций может приводить к прерыванию курса фототерапии и дополнительным экономическим затратам из-за увеличения сроков госпитализации и расходов на реабилитацию пациентов.

Исследования показали взаимосвязь между возникновением эритемы и молекулярными изменениями ДНК, что свидетельствует о существовании патогенетической корреляции между ожоговой эритемой (связанной с неправильным определением МЭД) и риском развития злокачественных новообразований кожи в

отдаленном периоде [18]. Однако специфические данные о долгосрочных побочных эффектах, связанных с ошибками во оценке МЭД и неправильным фотодозированием, на настоящий момент не анализировались. Согласно имеющимся общим данным, УФ-терапия ассоциирована с повышенным риском канцерогенеза. Установлено, что ПУВА-терапия (псорален+УФА) связана с повышенным дозозависимым риском немеланомного рака кожи и меланомы, в том числе на необлученных участках кожи [19]. R.S. Stern et al. (1997) в своем исследовании показали, что ПУВА увеличивает риск развития меланомы кожи, у пациентов которые получили более 250 курсов лечения [20].

Более новые методы фототерапии – широкополосная и узкополосная УФБ – считаются более безопасными. В одном из исследований, в котором 3867 пациента (97 % с фототипами I–III кожи) получали узкополосную УФБ-терапию, и наблюдались в течение 5 лет, не было обнаружено достоверной связи между фототерапией и риском развития меланомы и немеланомного рака кожи. Однако было отмечено небольшое увеличение частоты базально-клеточных карцином у пациентов, которые также получали сеансы ПУВА [21]. Тем не менее, эти обнадеживающие результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку медленная эволюция злокачественных опухолей кожи может привести к задержке пика заболеваемости, который еще не достигнут у пациентов, получавших фототерапию. Кроме того, сравнительно небольшие группы больных подвергались воздействию высоких доз узкополосной УФБ терапии в опубликованных на данный момент исследованиях [19, 21].

Таким образом, на современном этапе существует потребность в разработке, стандартизации и введении в клиническую практику объективных методов оценки МЭД, что позволит избежать ошибок в фотодозировании, уменьшить риск острых и отсроченных неблагоприятных явлений. Особенно актуально создание подходов, дающих возможность предиктивно оценить МЭД без предварительного УФ-облучения, что значительно снизит время ожидания результатов фототеста и обеспечит более ранний старт УФ-терапии. Данные методы должны базироваться на количественной и неинвазивной оценке индивидуальных физиологических и оптических характеристик кожи пациента, а также и патофизиологических про-

цессах, происходящих при остром УФ-индуцированном повреждении кожи – УФ-эритеме.

С этой целью в данном обзоре описаны традиционные подходы к расчету МЭД, проанализированы существующие на данный момент методики объективной оценки МЭД и этапы их развития, а также дана характеристика патогенетических процессов, протекающих в коже при остром УФ-повреждении.

Патофизиология и течение острого УФ-повреждения (УФ-индуцированной эритемы)

Формирование и эволюция УФ-индуцированной эритемы являются ключевыми феноменами, которые характеризуют фоточувствительность индивидуума и используются для определения МЭД. Эритема отражает острое УФ-повреждения кожи, при котором происходит поражение ДНК и апоптоз кератиноцитов, активация иммунных клеток, а также вазодилатация дермальных микрососудов, обусловленная действием вазоактивных медиаторов [22].

Механизмы и течение эритемы во многом зависят от длины волны УФ-излучения, воздействующего на кожу. Наибольший интерес представляет изучение патогенеза эритемы, вызванной УФ-излучением в спектральных поддиапазонах УФА ($\lambda=315\text{--}400\text{ нм}$) и УФБ ($\lambda=280\text{--}315\text{ нм}$), которые сегодня широко применяются в фототерапии [23–26]. Для этих диапазонов сегодня создано много различных узко- и широкополосных источников УФ-излучения: ртутные и ксеноновые лампы, светоизлучающие диоды (LED) с центральными длинами волн излучения 305, 315, 365 нм, импульсные эксимерные лазеры длиной волны излучения 308 нм и ряд других.

УФБ-излучение обладает выраженным эритемогенным эффектом. У европейцев МЭД для УФБ в 1000 раз меньше, чем для УФА. Эритема, вызванная УФБ, имеет наибольшую выраженность в течение 6–24 часов [27, 28]. Течение и интенсивность УФБ-индуцированной эритемы зависят от типа кожи по Фитцпатрику, дозы и длины волны УФБ. Например, немедленный эритемный ответ наблюдается только у индивидуумов с фототипом кожи I и II. Suh K. S. et al (2007) исследовали течение эритемы, индуцированной узкополосным УФБ (NB-UVB; 311 нм) и широкополосным УФБ (BB-UVB;

315–400 нм) в дозе 2 МЭД [28]. Они обнаружили, что NB-UVB индуцирует эритему, более слабую по интенсивности и короткую по времени существования по сравнению с BB-UVB (максимальная эритема наблюдалась через 1 и 2 дня, соответственно). У лиц с темной кожей УФ-индуцированная эритема исчезала в течение 1–3 дней, однако при светлой коже она могла длиться 1–2 недели [29].

По сравнению с УФБ, УФ типа А имеет большую длину волны и значительно менее эритемогенен. В нескольких исследованиях сообщалось о двухфазной эритемной реакции в ответ на УФА-облучение. Diffey et al. наблюдали немедленную эритемогенную реакцию, которая подвергалась регрессу через 4 ч, а затем снова усилилась и достигала плато в течение 6–24 ч [30]. Pathak et al описал кратковременный всплеск интенсивности эритемы, который появился в течение нескольких секунд после воздействия УФА, за которым следовала отсроченная эритемная реакция, которая достигла пика за несколько минут–часов после воздействия [31]. Первоначальная эритемная реакция отмечалась только у лиц с I и II фототипом, тогда как отсроченная эритема имела место при всех типах кожи [28].

В других исследованиях сообщалось о монофазной дозозависимой УФА-индуцированной эритеме. Анализируя добровольцев с фототипами кожи II–III, Kaidbey et al наблюдали максимальный эритемный ответ сразу после воздействия, и он не был двухфазным. Исследователи также обнаружили, что при воздействии доз 50 Дж/см² немедленная эритема длилась 24 часа; однако при пороговых эритемогенных дозах 13 Дж/см² эритема исчезла через несколько минут [32].

Морфологические изменения, вызванные острым УФ-воздействием

Морфологические изменения кожи, вызванные воздействием на кожу УФБ и УФА-излучения, имеют свои характерные особенности.

Показано, что через 30 мин после УФБ воздействия в эпидермисе начинают появляться ожоговые клетки (sunburn cells) – дискератотические кератиноциты с темной вакуолированной цитоплазмой и увеличенными ядрами. Они появляются сначала в нижней половине

эпидермиса и через 24 ч после экспозиции присутствуют в верхних слоях. Ожоговые клетки были описаны в качестве одного из самых ранних примеров апоптоза, и наблюдались после действия всех видов УФ [33]. Предполагается, что эти клетки возникают из-за невозможности адекватно восстановить повреждение ДНК или в результате нарушения функций лизосом [34]. Они быстро фагоцитируются окружающими кератиноцитами. Макрофаги также участвуют в фагоцитозе, их количество в коже резко возрастает после УФБ воздействия [35].

Сообщается, что после воздействия УФБ количество резидентных клеток Лангерганса, выявляемых при гистологическом исследовании образцов кожи, окрашенных гематоксилином и эозином, снижалось на 25 % в течение 1 ч. Через 24–72 ч оставалось только 10 % первоначальной популяции клеток Лангерганса [33]. После УФБ-облучения также были зафиксированы изменения в тучных клетках, которые включали присутствие гипогранулированных и дегранулированных клеток и внеклеточных гранул в окружающих тканях. В одной из работ выявлено, что в нижних отделах дермы у безволосых мышей количество тучных клеток прогрессивно нарастало после хронического воздействия УФБ. Кроме того, описано увеличение количества нейтрофилов сразу после УФБ облучения [18]. Нейтрофилы имеют потенциал для усиления физического повреждения, вызванного УФ-светом, поскольку они способны высвобождать различные вещества, включая активные формы кислорода (ROS), которые повреждают мембраны клеток и внутриклеточные структуры [36]. Около 10–15 % УФБ излучения проникает в сосочковый слой дермы и вызывает повреждение стенок сосудов и белков соединительной ткани [37].

При УФА воздействии эпидермальная травма характеризуется спонгиозом кератиноцитов, появлением ожоговых клеток, уменьшением популяции клеток Лангерганса, однако эти феномены менее выражены, чем при действии УФБ [37]. Наблюдается плотная мононуклеарная инфильтрация с небольшим количеством нейтрофилов, которая может распространяться в глубокие слои дермы. Важной особенностью УФА-индуцированного повреждения является выраженная сосудистая травма с эндотелиальным набуханием, экстравазацией эритроцитов и экстравакулярным отложением фибрина [38, 39].

Биохимические изменения, вызванные острым УФ-воздействием

Одним из ключевых событий патогенеза острого УФ-повреждения является прямое воздействие УФ на ДНК кератиноцитов и клеток Лангерганса, что в конечном итоге приводит к их апоптозу и развитию воспаления. Абсорбция УФ-излучения ДНК приводит к формированию пиримидиновых и тиминовых димеров, фотогидратации, сшивке с белками [40]. Повреждающее действие УФ на ДНК было подтверждено в исследовании на южноамериканских опоссумах *Monodelphis domestica*, в котором была продемонстрирована фотореактивация ДНК за счет действия фотолиазы (репарационного фермента ДНК) и уменьшение УФ-эритемы [41]. В других работах использовался репарационный фермент ДНК, специфичный для димеров – эндонуклеаза T4 V (T4N5). Было показано, что применение этого фермента местно в виде липосом уменьшает формирование УФ-индуцированного отека у бесшерстных мышей [42].

Важно отметить, что воздействие УФА и УФБ на ДНК может приводить к мутациям, провоцирующим канцерогенез. Так, характерная для УФБ мутация (С → Т или СС → ТТ) в гене p53 была обнаружена в большинстве актиничных кератозов (АК) и плоскоклеточных карциномах и примерно в половине базальноклеточных карцином (БКК). Данная мутация обуславливает резистентность клеток к апоптозу и к клональному расширению мутированных кератиноцитов [43]. Воздействие УФБ и УФА также может играть роль в развитии меланомы [44, 45]. На модели мыши Noonan et al показали, что меланома, вызванная УФА-излучением, связана с формированием ROS и окислительным повреждением ДНК меланоцитов [44].

Многие авторы отмечают, что развитие УФ-индуцированного повреждения также связано с усиленным образованием активных форм кислорода (ROS) [37, 40]. Считается, что ROS вызывают повреждение молекул ДНК, инициируют перекисное окисление липидов и полимеризацию полисахаридов, влияют на активность ферментов, вызывая в конечном итоге апоптоз клеток [40]. Было показано, что перекисное окисление липидов увеличивает активность ферментов, участвующих в синтезе арахидоновой кислоты (АА) – фосфолипазы А2 (PLA2) в микросомах печени крысы и фосфоли-

пазы С (PLC) в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, лизосомах печени крыс [37].

Вазодилатация является другим ключевым патофизиологическим событием УФ-индуцированного повреждения кожи, и именно она ответственна за формирование клинически определяемой УФ-эритемы. На сегодняшний день считается, что УФ-индуцированное расширение сосудов происходит, главным образом, из-за высвобождения и диффузии вазоактивных медиаторов и, в меньшей степени, из-за прямого повреждающего действия УФ на сосудистую стенку [18]. Предполагается, что на ранних этапах течения УФ-эритемы вазоактивные вещества выделяются в ходе повреждения кератиноцитов, клеток Лангерганса и дегрануляции тучных клеток, а на более поздних – иммунными клетками формирующегося инфильтрата [46, 47]. Постепенная диффузия вазоактивных медиаторов по направлению к сосудам обуславливает развитие отсроченной фазы УФ-эритемы [48].

В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что УФ-индуцированной вазодилатации дермальных сосудов способствует сочетанное действие таких медиаторов как гистамин, простагландины (PG), оксид азота (NO) [18, 37, 49]. В одной из работ было показано, что у морских свинок-альбиносов эритема, наблюдаемая через 120 мин после УФ-облучения депилированной кожи, частично подавлялась антигистаминными препаратами [50]. Обнаружено, что у людей тучные клетки дегранулируют и высвобождают гистамин через 4 ч после воздействия ультрафиолетового света. В то же время, вакуумные волдыри, сформированные в зоне облученной кожи добровольцев, содержали повышенные уровни гистамина [33]. В другой работе были зафиксированы всплески концентрации гистамина в течение 9–15 ч после облучения и их возвращение к исходному уровню через 24 ч [51].

Доказано, что оксид азота (NO) образуется кератиноцитами после облучения УФБ [52]. Такое высвобождение NO является дозозависимым, а кератиноциты конститутивно экспрессируют фермент, необходимый для синтеза NO [53]. У морской свинки применение ингибитора NO синтазы (L-NMMA) привело к возникновению коэффициента защиты от солнца (SPF), равному 8,71. Авторы пришли к выводу, что этот медиатор может быть основной

Таблица 1

Патогенетические механизмы острого УФ-повреждения

Клеточная/органная мишень	Патогенетический механизм, запускаемый УФ	Морфологические признаки
Кератиноциты	<ul style="list-style-type: none"> • Прямое повреждение ДНК • Образование ROS →повреждение ДНК • Активация PLA2 и PLC • Увеличение синтеза PG, NO • Индукция апоптоза 	Спонгиоз кератиноцитов , ожоговые клетки, увеличение толщины эпидермиса
Клетки Лангерганса	<ul style="list-style-type: none"> • Прямое и ROS-опосредованное повреждение ДНК • Индукция апоптоза 	Миграция и прогрессирующее уменьшение популяции клеток Лангерганса
Тучные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение синтеза гистамина, серотонина и TNF-α, интерлейкинов • Дегрануляция 	Увеличение популяции тучных клеток, дегранулированные клетки и внеклеточные гранулы в дерме
Дермальные микрососуды	<ul style="list-style-type: none"> • Прямое повреждение эндотелиоцитов • Вазодилатация в ответ на действие гистамина, NO, PG [диффузия из эпидермиса+выделение медиаторов клетками инфильтрата] 	Расширение просвета сосудов, эндотелиальный отек, экстравазация эритроцитов и экстравазальным отложением фибрина, перивакулярная лейкоцитарная инфильтрация

ROS – активные формы кислорода, PLA2 – фосфолипаза A2, PLC – фосфолипаза C, PG – простагландины, NO – оксид азота

частью интегрированного воспалительного ответа на УФ-излучение, ведущего к вазодилатации и эритеме [18].

Показано, что уровни метаболитов арахидоновой кислоты (AA) простагландина E2 (PGE2), PGD2, PGF2a и 12-НETE увеличивались в вакуумных волдырях здоровых добровольцев сразу после воздействия УФБ (до появления заметной эритемы) и сохранялись в течение 48 ч, причем пиковые концентрации присутствовали на протяжении 18–24 ч. Количество PGD2, простагландина, полученного из тучных клеток, возросло по схеме, аналогичной таковой для PGE2 и PGF2a, полученных из кератиноцитов, что подтверждало вклад мастоцитов в УФБ-индуцированном воспалении. При УФА-воздействии на кожу упомянутые медиаторы достигали максимальной концентрации через 5–9 ч, их уровни уменьшались через 15 ч и возвращались к контрольным значениям через 24 ч [51].

Другие активные вещества, включающие провоспалительные цитокины [интерлейкин (IL)-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, фактор некроза опухолей (TNF)-α, трансформирующий фактор роста (TGF)-Я и др.], нейропептиды и комплемент вносят вклад в сложный механизм на УФ-повреждения, но их роль менее важна. Они отвечают за реализацию иммунного ответа, кото-

рый может быть запущен в пораженной области, путем изменения экспрессии молекул адгезии и цитокинов в резидентных клеточных популяциях и усилен за счет стимуляции различных нерезидентных клеток к миграции в зону УФ-поражения [18].

Ключевые фазы патогенеза острого УФ-повреждения приведены в табл. 1.

Таким образом, УФ-индуцированная эритема характеризуется уникальным патогенезом, отличающим ее от других эритемных реакций. Данный феномен невозможно смоделировать, используя локальное тепловое или химическое воздействие. Например, в отличие от УФ-эритемы, тепловая эритема обладает иной фазовостью: УФ-эритема развивается отсрочено из-за постепенной диффузии в дерме вазоактивных медиаторов, а тепловая гиперемия возникает сразу после воздействия. В ее патогенезе принимает участие нервная регуляция кровотока (начальный пик), и эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) [54, 55].

Особенности патогенеза фотодерматозов

Фоточувствительные дерматозы – это редкие заболевания, при которых УФ-воздействие вызывает аномальные патофизиологиче-

ские реакции. Так, при накоплении в организме эндогенного или экзогенного фотосенсибилизатора УФ-излучение может вызвать выраженное повреждение – фототоксическую реакцию. Фотосенсибилизирующий эффект могут вызывать некоторые лекарственные препараты, продукты каменноугольной смолы, сланцев, нефти, сок некоторых растений, например, зонтичного растения – борщевика, бергамотовое масло и др. Типичным примером эндогенной сенсибилизации являются порфирии – наследственные заболевания или патологии с наследственной предрасположенностью, характеризующиеся нарушением порфиринового обмена и повышенным содержанием в организме порфиринов или их предшественников [56].

В основе патогенеза поздней кожной порфирии лежит недостаточность фермента уропорфириноген-декарбоксилазы. Для заболевания характерны повышения концентрации порфиринов в коже, сыворотке крови, в паренхиме печени железа, сидероз гепатоцитов и клеток Купфера. Накопление порфиринов способствует усилению перекисного окисления липидов под влиянием УФ-облучения, что приводит к образованию ROS и возникновению цепной свободнорадикальной реакции, активному синтезу АА и ее производных – PG и лейкотриенов [57].

Описаны идиопатические фотодерматозы, имеющие не до конца понятный многофакторный патогенез. Полиморфный фотодерматоз (PMLE) является наиболее распространенным фоточувствительным дерматозом с распространенностью 10–20 % в Центральной Европе, Скандинавии и США. Считается, что PMLE реализуется по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV типа). В некоторых очагах PMLE, индуцированных УФ-А, кератиноциты экспрессировали молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая отсутствует в норме [58]. В других работах в биоптатах PMLE папул были обнаружены внутрисосудистые и очаговые периваскулярные отложения фибрина. У нескольких пациентов отмечались сосудистые отложения С3 и иммуноглобулина М (IgM). Эти данные говорят о возможной роли в патогенезе PMLE повреждения сосудов с активацией свертывающего каскада [59].

Считается, что PMLE может быть связан с нарушением функции нейтрофилов. Иммуногистохимический анализ, проведенный Schornagel et al в 2004 г., показал значительное

снижение инфильтрации нейтрофилов в коже PMLE после облучения УФ-В по сравнению со здоровыми субъектами контроля ($p < 0,05$) [60]. Также отмечена сниженная экспрессия TNF- α , IL-4 и IL-10 в УФ-В-облученной коже пациентов с PMLE [61]. Уменьшение уровней этих цитокинов, по-видимому, связано с относительной нейтропенией и является проявлением сниженной миграции клеток Лангерганса.

Факторы, влияющие на фоточувствительность

Фоточувствительность имеет высокую индивидуальную вариабельность. Так, УФ-доза, необходимая для получения минимальной эритемы (МЭД), варьирует в четыре раза среди европейцев [62, 63]. На чувствительность к УФ-воздействию и МЭД влияет множество экзогенных и эндогенных факторов. Показано, что генетические факторы во многом определяют фоточувствительность. Для того чтобы охарактеризовать взаимосвязь чувствительности к УФ-воздействию и наследственные факторы, была создана классификация типов кожи по Фитцпатрику. Она представляет собой шкалу, разработанную для описания реакции кожи на УФ-воздействие и рутинно применяется в клинической и научной сферах [64]. В рамках данной системы принято выделять 6 фототипов кожи, опираясь на цвет кожи, волос и глаз, а также анамнестические данные о том, как часто у опрашиваемого случаются солнечные ожоги и может ли он загорать. Лица с типами кожи I и II легче подвержены солнечным ожогам и практически не могут загорать. Важно отметить, что люди с этими фототипами имеют повышенную заболеваемость раком кожи по сравнению с обладателями типа III и IV, которые легко загорают, реже получают ожоги [65]. Данная закономерность может быть объяснена тем, что более темные типы кожи ограничивают проникновение УФ-излучения и имеют более быстрые темпы восстановления ДНК. Kaidbey et al. показали, что в 5 раз больше УФА и УФБ проникают через эпидермис лиц европейской расы по сравнению с афроамериканцами, в основном из-за увеличенного у них содержания меланина [32]. Halder et al продемонстрировали, что темная кожа пропускает только для 7,4 % УФБ и 17,5 % УФБ по сравнению с гораздо более высокой проникаемостью светлой кожи (24 % УФБ и 55 % УФА) [66]. Чувствительность кожи к

УФ также варьирует в разных участках тела из-за региональных различий в толщине рогового слоя и всего эпидермиса [67]. Другие факторы, такие как пол, возраст, гидратация кожи, наличие загара (или недавние сеансы фототерапии), погодные условия (ветер, осадки), температура кожных покровов и окружающей среды, прием определенных лекарств, оказывают влияние на восприимчивость организма к УФ-излучению (и следовательно влияют на МЭД) [29, 68].

Традиционные подходы к оценке МЭД

Классический способ определения МЭД подробно описан в литературе и применяется в клинической практике. Некоторые детали алгоритма варьируются в разных источниках, однако чаще всего он состоит из следующих этапов [3, 8, 63]:

1. На первом этапе определяется участок кожи, на котором будет проводиться фототестирование. Необходимо выбрать участки, обычно закрытые от солнечного света. Наиболее предпочтительной для оценки МЭД считается кожа туловища, т.к. она более чувствительна к УФ-излучению, чем кожа на конечностях [69].
2. На выбранный участок кожи накладывается специальная пластинка как правило с пятью или шестью квадратными окошками (ячейками), закрытыми непрозрачными заслонками (размер квадрата – 1 см² или 2 см²). Кожа в каждом квадрате будет подвергаться возрастающей дозе УФ-излучения. В некоторых исследованиях используется площадь ячеек 1 см², в то время как в других описаны ячейки 2 см². Считается, что окошки площадью 2 см² более удобны и обеспечивают легкую визуализацию кожи.
3. Начальная доза УФ-излучения и степень ее увеличения будет зависеть от фототипа кожи по Фитцпатрику. Как правило, используются таблицы с дозами из специальных руководств и сопроводительной документации к прибору [70].
4. Все ячейки облучаются стартовой дозой УФ, в зависимости от фототипа кожи испытуемого. Затем окошки последовательно закрываются заслонками, после получения целевой дозы излучения. Таким образом, доза

УФ-излучения в каждом квадрате будет ступенчато увеличивается.

Например, для типа кожи III начальное воздействие NB-UVB на все ячейки будет иметь мощность 200 мДж/см². Далее первое окошко закрывается, т.к. кожа этой зоне получила целевую дозу в 200 мДж/см². Для оставшихся окошек доза постепенно увеличивается с шагом в 100 мДж/см².

5. Визуальный осмотр эритемы производится через 24 часа (22–26 часов). после процедуры если оценивается МЭД.

Современные руководства рекомендуют оценивать эритему визуально с использованием установленной 5-балльной шкалы:

- 0 – нет отличий от окружающей необлученной кожи;
- (+) – едва заметная эритема (диффузная слабо-выраженная эритема без четких границ);
- + – равномерная эритема с резко очерченными границами;
- ++ – яркокрасная эритема с небольшим уплотнением (отеком) при пальпации;
- +++ – яркокрасная эритема и выраженное уплотнение (отек), приподнятый над окружающей кожей.

Рекомендуется, чтобы доза УФ, приводящая к (+) реакции, использовалась в качестве МЭД, поскольку считается, что только эту дозу можно определить с максимальной точностью [62]. Осмотр должен проводиться одним и тем же наблюдателем, работающим в одинаковых условиях освещения, и с пациентом, акклиматизированным к комнатной температуре и сидящим на высоком стуле, чтобы избежать изменений эритемы, возникающих при горизонтальном положении субъекта [8].

Классическая методика субъективной оценки МЭД связана с серьезными погрешностями и неточностями. Одной из основных проблем является вариабельность результатов визуальной оценки разными экспертами-наблюдателями (inter-observer variability). В исследовании Falk M., Ilias M. (2008) согласие между наблюдателями по поводу характеристик УФ-эритемы было превосходным для участков с четкой границей, но для эритем с диффузной или нечеткой границей имели место существенные различия в показаниях [71].

Определение МЭД никогда не может считаться точным из-за наличия шагов дозы от участка к участку кожи при фототестировании – значение МЭД может лежать в промежутке доз между ними [8]. Кроме того, дозы УФ-из-

лучения, используемые в процессе определения МЭД, и их ступенчатое увеличение регламентировано специальными национальными руководствами, данные в которых широко варьируются и не стандартизованы [72]. Следует добавить, что ориентация на систему Фитцпатрика при составлении таблиц с рекомендованными дозами также ведет к погрешностям, т.к. показано, что фототипы не отражают истинную фоточувствительность, а МЭД различается у разных лиц с одинаковым типом кожи [10].

Традиционное оборудование для фототестирования также имеет ряд недостатков. Одним из них является воздействие руки исследователя на поток УФ-облучения во время закрытия заслонок. Кроме того, источник УФ обычно прикладывается к поверхности кожи и никак не закрепляется, поэтому незначительные движения пациента (например, при дыхании) могут привести к смещению устройства. Это в свою очередь способствует менее точной фокусировке источника или облучению соседних областей кожи, не предназначенных для измерения МЭД. Данный классический подход не может использоваться для оценки МЭД у пациентов, находящихся в фототерапевтической кабине [73].

Для упрощения и увеличения точности оценки МЭД были разработаны полуавтоматизированные ручные приборы (semiautomated hand-held devices). Предложено применение пластинок с электрически управляемыми заслонками, которые закрываются в заданные моменты времени [63]. В многих работах описаны портативные устройства, состоящие из источника УФ-излучения, поверх которого располагается пластина с серией окошек, покрытых сетками с разным размером отверстий или УФ-фильтрами. Такая конструкция позволяет добиться разной дозы УФ-излучения в каждой ячейке, что позволяет воздействовать на кожу диапазоном доз при однократном прикладывании прибора [73–75].

Morita A. et al (2009) в своем исследовании сравнили полуавтоматический ручной прибор для оценки МЭД собственной разработки и классический метод фототестирования. МЭД измеряли у 16 пациентов с псориазом, используя как обычное измерительное оборудование, так и разработанное устройство, которое состояло из плоской ручной флуоресцентной лампы NB-UVB (311–313 нм) с фильтрами нейтральной плотности, имеющими различные коэффициенты пропускания от 10 % до 90 %.

Прибор был спроектирован так, чтобы он стабильно располагался на поверхности кожи, предотвращая утечку УФ-излучения в соседние области кожи. Показано, что значения МЭД, полученные двумя методами оказались практически идентичны [73].

В работу Lynch M. et al (2014) были включены 24 пациента, которым планировалась NB-UVB фототерапия. Каждому участнику проводилось МЭД-тестирование с помощью обычного метода (пластинки с окошками) и разработанного авторами автоматизированного прибора, при этом результаты оценивались 4 экспертами. Значения МЭД, полученные при помощи ручного устройства, показали сильную корреляцию с величинами МЭД, вычисленными с использованием стандартного метода ($p < 0,001$; $r = 0,97$). Среднее соотношение значений МЭД, полученных при помощи прибора и традиционным способом, составляло 67 %, а среднее различие между ними составило 165 мДж/см². Тест согласия наблюдателей показал очень высокое значение для обоих методов тестирования МЭД (коэффициент Кронбаха α составил 0,97 для разработанного прибора против 0,93 для классического метода). МЭД, измеренная с помощью полуавтоматического ручного устройства, оказалась ниже, чем при использовании обычной пластинки, что позволяет продлить курс фототерапии на 2–3 процедуры и сделать его более безопасным [74].

Достижения в области объективной неинвазивной оценки МЭД

Для преодоления недостатков традиционных подходов к определению МЭД применяются дополнительные инструментальные методы, преимущественно оптические, поскольку воздействие – оптическое. В литературе упоминается об использовании (или о перспективах использования) следующих объективных оптических неинвазивных методов оценки УФ-эритемы и МЭД:

- ✓ спектрофотометрия;
- ✓ спектроскопия диффузного отражения;
- ✓ лазерная доплеровская флоуметрия (LDF) и лазерная доплеровская визуализация (LDI);
- ✓ отражающая конфокальная микроскопия (ОКМ);
- ✓ оптическая когерентная томография (ОКТ);

✓ измерение трансэпидермальной потери воды (TEWL) и содержания воды (skin water content), а также их комбинаций.

Спектрофотометрия (хромаметрия, колориметрия)

Метод спектрофотометрии используется для оценки цветности кожи в трехмерном режиме. Прибор устроен так, что свет от ксеноновой импульсной лампы освещает круглый участок кожи диаметром 1 см, а отраженный свет расщепляется на 3 цветовых пучка, которые анализируют с целью определения их интенсивности (яркость, L) и цветового компонента (красно-зеленый a и сине-желтый b) [3, 76]. Спектрофотометры адаптированы к системе цветового пространства, рекомендованной в 1976 г. для оценки цвета кожи Commission Internationale l'Eclairage (CIE) [77]. В ней каждому цвету приписывается численная характеристика $L^* a^* b^*$, где L^* – яркость цвета по шкале серого (0–100), a^* – сбалансированное значение между красным и зеленым цветами, b^* – баланс между желтым и синим цветами. Шкала значений a^* хорошо описывает пигментацию и васкуляризацию кожи. Шкала значений b^* хорошо описывает изменение интенсивности пигментации кожи. Помимо трех параметров, упомянутых выше, цветовое отличие (colour difference) ΔE численно представляет разницу между двумя цветами, и ее можно рассчитать с помощью следующей формулы:

$$\Delta E = \sqrt{\Delta L^{*2} + \Delta a^{*2} + \Delta b^{*2}}. \tag{1}$$

Диапазоны указывают степень различий: от 3,0 до 6,0 – заметные различия; от 6,0 до 12,0 – выраженные различия [76, 78].

В работе Heckman C. J. et al (2013), опубликованной в Journal of Visualized Experiments, был подробно описан и визуализирован метод объективной оценки МЭД на основе спектрофотометрии. Авторы отмечали, что увеличение значений параметра a^* при спектрофотометрической оценке облученной кожи соответствует увеличению продолжительности воздействия ультрафиолетового излучения. Разница показателя a^* в зонах интактной (без УФБ облучения) и облученной кожи, равная 2,5, указывает на значительную разницу в выраженности эритемы и может говорить о риске ожога. Авторы рекомендуют прибавить 2,5 к самому низкому значению a^* – все значения параметра, на уровне или выше этого значения, будут

считаться дозами, превышающими МЭД и индуцирующими выраженную эритему. Наименьшее время экспозиции над этим значением будет соответствовать МЭД [3].

Существуют исследования, где рассматривалась потенциальная применимость других спектрофотометрических параметров (L^* и b^*) для объективной оценки МЭД у лиц с более темными фототипами кожи [10, 76, 78, 79]. В исследовании Dornelles S., Goldim J (2004) оценивалось 193 здоровых добровольца (68 % женщин, средний возраст составлял 38 лет), которые были разделены на шесть групп по примерно 30 субъектов, в зависимости от типа кожи. МЭД оценивалась в двух зонах, не подверженных воздействию Солнца (подмышечная область и ягодицы), с использованием источника УФ-Б (0,5 мВт/см²) и пластинки с отверстиями 1 см² с постепенным увеличением дозы. Каждый облученный квадрат оценивался визуально и с помощью спектрофотометра Chromameter Minolta CR 300. Авторы сообщают, что значения МЭД варьировали от 13 до 156 мДж/см²; параметр L^* (яркость) лежал в пределах от 75,96 до 30,15. Была продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между МЭД и L^* в обеих областях ($r=-0,91$, $p<0,05$) [10].

В работе Jeon S. Y. et al (2014) проводили визуальную оценку эритемы и оценивали параметры L^* , a^* , b^* в каждой зоне при помощи спектрофотометра у 25 пациентов с псориазом и 23 больных витилиго, которые проходили фототестирование перед узкополосной УФБ-терапией. Авторы сравнивали значения МЭД, базовые спектрофотометрические значения (L^* a^* b^*) и параметр b^*/L^* для разных типов кожи, а также оценивали корреляцию этих характеристик между собой и взаимосвязь значений a^* и b^*/L^* . Показано, что среди значений L^* , a^* и b^* только значения b^* показали статистически значимое различие между группами типа III и IV ($p=0,003$). Была выявлена положительная корреляция только между значениями МЭД и b^* ($p<0,05$). Среднее значение b^*/L^* в группе с фототипом IV было значительно выше, чем в группе с III фототипа ($p<0,05$). По мнению авторов, более высокие значения b^* в коже типа IV подтверждает более высокое содержание пигмента, а корреляция между значениями МЭД и b^* означает, что выраженная пигментация кожи соотносится с высокой МЭД [76].

По данным ряда авторов, значение L^* (яркость цвета по шкале CIE $L^* a^* b^*$), измеренное

колориметром, имеет выраженную корреляционную связь с МЭД [3]. Kwon I. H. et al (2013) установили, что определение начальной дозы NB-UVB на основе колориметрического значения L^* было сопоставимо по эффективности и безопасности с традиционным методом оценки МЭД для пациентов с фототипом кожи III–V [79].

Gambichler T. et al (2017) применяли колориметрический метод для оценки МЭД УФА1 у 59 человек. Визуальный осмотр эритемы и пигментации, а также измерение параметров L^* и a^* проводились через 10 мин, 2 ч и через 24 ч после облучения УФА. Было установлено, что более 30 % (18 из 59) участников имели высокую УФА1-МЭД (>70 – 130 Дж/см²) у 56 % (33) ее не удалось зафиксировать через 24 ч, а восемь (14 %) имели средние значения МЭД (20–70 Дж/см²). Авторы наблюдали ступенчатое уменьшение значения a^* , оцениваемого в зоне эритемы, соответствующей МЭД, через 10 мин, 2 и 24 ч ($p < 0,001$). Между тем, параметр L^* в этом участке ступенчато возрастал с течением времени ($p < 0,001$) [80].

Спектроскопия диффузного отражения

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что спектроскопия диффузного отражения может использоваться для количественной неинвазивной оценки эритемы, поскольку гемоглобин в кровеносных сосудах поверхностных отделов дермы является основным кожным хромофором зеленого света. В зоне эритемы из-за увеличения содержания крови в субпапиллярном сплетении наблюдается сниженное отражение зеленого света (около 550 нм) по сравнению с нормальной кожей [48, 81]. Позже были опубликованы работы, посвященные применению спектроскопии отражения для объективной оценки МЭД.

В работе Kollias N., Baqer A. (1994) производилась оценка эритемы, индуцированной УФА-излучением или ПУВА (псорален + УФА), методом спектроскопии диффузного отражения у пациентов и здоровых добровольцев с фототипами V и VI. Максимум поглощения оксигемоглобина (577 нм) принимался за меру интенсивности эритемы. Спектры, полученные с участков кожи, подвергшихся воздействию серии доз УФА-излучения, имели одинаковую форму. Было установлено, что доза, необходимая для получения разницы в абсорбции между 577 нм и 630 нм, равной 0,05, хорошо соотносится с МЭД для УФА. Спектроскопиче-

ские измерения применимы при определении МЭД или МФД у субъектов с темной кожей: у лиц с фототипами V или VI позволяет обнаружить и оценить эритему после УФА и ПУВА-воздействий, дифференцируя ее от меланина, даже когда эритема слабо различима [82].

Tejasvi T., Sharma V.K. (2007) в своем исследовании сравнивали классическую визуальную оценку и объективное определение МЭД при помощи спектроскопии отражения у 41 пациента индийской популяции (III–V фототип). В работе применялся Deraspectrometer® (Cortex Technology, Дания) – ручной узкополосной спектроскоп, в котором диоды излучают свет на двух определенных длинах волн: 568 нм (зеленый) и 655 нм (красный). Прибор измеряет поглощенный и отраженный свет на зеленой и красной длинах волн для определения уровней оксигемоглобина и меланина соответственно. В ходе исследования на коже пациентов закреплялась пластина с 8 окошками 2 см², производилось УФА-облучение в диапазоне доз 250–1500 мДж/см², а через 24 ч осуществлялась визуальная и объективная оценка МЭД. По итогам исследования МЭД варьировала от 500 до 1100 мДж/см², медиана МЭД составляла 1000 мДж/см², не было обнаружено статистически значимых различий между значениями МЭД, полученными при помощи визуальной оценки и Deraspectrometer® [11].

Лазерная доплеровская флоуметрия и лазерная доплеровская визуализация

Метод LDF основан на регистрации доплеровского сдвига частоты оптического излучения на движущихся форменных элементах крови при зондировании поверхности биоткани *in vivo* низкоинтенсивным лазерным излучением. LDF достаточно давно применяется в научной практике для оценки сосудистых изменений, индуцированных УФА-излучением. Froedin T. с коллективом в своей работе показали, что степень выраженность УФА-индуцированной эритемы, оцененная визуально, коррелирует с увеличением кровотока в сосудах кожи, зарегистрированным при помощи LDF [83]. Andersen P. H. et al при помощи LDF продемонстрировали максимальное увеличение кровотока через 8 и 24 ч после в зависимости от дозы УФА-облучения [84]. В дальнейшем разработка лазерной доплеровской визуализации (LDI) позволила улучшить метод за счет возможности анализа большего участка кожи, неинвазивности исследования, высокой точности и прогностиче-

ской информативности. Так, LDI позволяет проводить бесконтактное наблюдение за микроциркуляторным руслом на площади 100 см², с глубиной зондируемого слоя до 2 мм, одномоментной видеозаписью исследования и возможностью измерений сразу в нескольких близлежащих точках.

Ряд авторов, используя LDI, обнаружили положительную связь между уровнем дермальной микроперфузии и УФ-облучением кожи [9, 85]. В литературе накоплен опыт применения LDI для объективизации оценки МЭД. Falk M., Pias M. (2008) сообщают о успешном применении LDI при фототестировании для оценки “спорных” участков эритемы с нечеткими и размытыми границами [71]. Wilhelm K. P., Kaspar K. (2001) и Huang M. W., Lo P. Y., Cheng K. S. (2010) использовали LDI для оценки эритемы и определения МЭД через 24 ч после УФБ-облучения [9, 86].

O’Doherty J. et al (2011) считают, что недавно разработанная технология визуализации жизнеспособности тканей (TiVi) может стать надежной, легко применимой альтернативой LDI при оценке минимальной эритемы. Данные TiVi получают быстрее, чем данные LDI, и с более высоким пространственным разрешением 100 мкм вместо 1 мм [87].

Другие методы

Согласно современным источникам, высокотехнологичные оптические методы такие, как отражающая конфокальная микроскопия (ОКМ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), используются для оценки изменений кожи при УФ-воздействии и потенциально могут применяться для объективной оценки МЭД [9, 88, 89].

ОКМ является методом оптической диагностики, в ходе которого для трехмерной визуализации слоев кожи (от рогового слоя эпидермиса до сосочкового слоя дермы) используется диодный лазер. Устройство состоит из лазера с длиной волны в 830 нм и объектива с 30-кратным увеличением, позволяющего получать снимки кожи высокого разрешения, с помощью которых можно изучать ее морфологические особенности: определить толщину эпидермиса и рассмотреть особенности расположения кератиноцитов, визуализировать включения меланина [9, 90]. Ulrich et al (2009) отмечают, что конфокальная микроскопия полезна для неинвазивной оценки динамических изменений кожи после острого УФ-облучения.

Авторы сообщают, что подобно гистопатологии, конфокальная микроскопия позволяет охарактеризовать ожоговые клетки, спонгиоз кератиноцитов, вазодилатацию и образование микровезикул как признаки острого ультрафиолетового повреждения кожи [89]. Между тем, у данного метода есть ограничения – небольшая глубина проникновения (0,2 мм), поэтому оценка процессов, происходящих в глубоких слоях кожи, невозможна.

Huang M. W., Lo P. Y. (2010) методом конфокальной микроскопии зафиксировали снижение яркости базального слоя эпидермиса через 24 ч после УФ-воздействия на кожу предплечья 10 добровольцев. Однако не было обнаружено дозозависимого эффекта и изменений толщины рогового слоя. Авторы полагают, что любое незначительное движение испытуемых могло помешать тонким измерениям ОКМ. Временное потемнение базального слоя может быть связано с быстрой пролиферацией кератиноцитов, богатых супрануклеарными капсулами меланина после воздействия ультрафиолета [9].

Ряд авторов сообщает, что метод ОКТ позволяет количественно характеризовать увеличение толщины эпидермиса, дермальный отек и степень вазодилатации [88].

В недавней работе Vertin C. et al (2016) предложена методика стандартизации оценки МЭД с использованием инновационной системы анализа изображений. Система объективного определения МЭД включает камеру, соединенную с черной трубкой, которые применяют для получения изображений с поверхности кожи, а также специально разработанное программное обеспечение для анализа этих изображений: оценке формы, размера и цвета облученных УФ зон. Система оценки МЭД была апробирована в ходе двух исследований: первое было разработано для оценки корреляции между мнениями трех оценивающих экспертов, визуально определяющих МЭД у пяти субъектов, которых облучали УФ с предварительным нанесением одного из трех продуктов для защиты за солнца (SPF 6, SPF 30 и SPF 50+); второе исследование анализировало корреляцию данных, полученных от одного эксперта, с результатами, полученными другим оценивающим экспертом с помощью разработанной системы. Результаты первого исследования показали существенные различия между мнениями экспертов, при этом коэффициент Коэна (каппа) был низким – 0,59 (относительная погреш-

ность 19,7 %). По итогам второго исследования, рассматривавшего взаимосвязь между показаниями эксперта и данными, скорректированными новым устройством оценки МЭД, показана хорошая корреляционная связь (каппа 0,75 и относительная погрешность 9,61 %) [12].

Сравнительные исследования

Особенный интерес представляют сравнительные исследования, где анализируются разные методы объективной оценки эритемы и МЭД с целью поиска наиболее точного и применимого подхода. Однако, на сегодняшний день доступно лишь небольшое количество подобных работ.

В одном из таких исследований было произведено сравнение точности визуальной оценки, LDF, спектрорадиометра, двухканального эритемометра (skin erythema meter) и хромаметра Minolta при измерении эритем, индуцированных аппликацией 250 ммоль бензойной кислоты, 10 ммоль никотината в вазелине, а также УФ-облучением. Для всех приборов была обнаружена корреляция между визуальной оценкой и объективно измеренными значениями, но LDF продемонстрировала более низкие измеряемые параметры при оценке для УФ-эритем по сравнению с другими методами. LDF продемонстрировала менее повторяемые результаты по сравнению с другими подходами при оценке умеренной и выраженной УФ-эритемы [91].

Wilhelm K. P., Kaspar K. (2001) использовали визуальную оценку, LDI, колориметрию для определения МЭД, с последующим расчётом коэффициента защиты от солнца (SPF) для четырех солнцезащитных кремов. SPF определялось как отношение доз, необходимых для индукции МЭД на обработанной продуктом и необработанной коже. Измерения проводились на коже спины 10 добровольцев. Для колориметрического определения эритемы использовался Chromameter CR 300 (Minolta, Osaka, Japan). Порог для колориметрии был выбран в соответствии с рекомендациями COLIPA как увеличение параметра покраснения $\Delta\alpha^*=2,5$. Для бесконтактных перфузионных измерений кожного кровотока применялся прибор LDI высокого разрешения (HR-LDI, Lisca, Linköping, Sweden). По итогам работы, для HR-LDI, уровень базальной перфузии +1 SD (стандартное отклонение) всех базальных измерений определялся как пороговый показатель, соответствующий МЭД. Меньшие пороги перфузии, ко-

торые необходимы для обнаружения субэритемных ответов, не были подкреплены однозначными данными. Все три метода, визуальная оценка, колориметрия и HR-LDI, были связаны с аналогичными величинами МЭД и SPF для тестовых продуктов с разбросом <5 % между методами. Метод HR-LDI показал наименьшую вариацию среднего SPF. Однако ни один из инструментальных методов не привел к увеличению чувствительности определения SPF по сравнению с визуальным подсчетом [86].

Huang M. W., Lo P. Y. (2010) применяли для объективной оценки МЭД методы хромаметрии, LDI, ОКМ, TEWL и мексаметрии. Ладонные поверхности предплечий здоровых добровольцев ($n=20$) облучались в 2 областях (диаметром 20 мм) УФБ в дозе 100 мДж/см² и 200 мДж/см², изменения производились до УФ-воздействия и через 24 ч после него. Результаты показали, что спектрофотометрический параметр a^* дает наиболее достоверную информацию и может быть внесен в математическую модель для прогнозирования МЭД. При этом МЭД, вычисленная на основе данных хромаметрии была ниже, чем при визуальной оценке на 10 мДж/см² (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,758$) [9].

Bodekaer M. et al. (2013) использовали прибор для определения содержания воды (skin water content) MoistureMeterD (Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Finland) и спектроскоп Optimizer (UV-Optimize, Chromo-Light, Espergaerde, Denmark) у 17 добровольцев для оценки эритемы после УФБ облучения. Было обнаружено, что соотношение между субъективными визуальными оценками (по 5-балльной шкале) и объективными измерениями эритемы является линейным ($R^2=0,482$, $p<0,0001$). Выявлена положительная корреляция между субъективной градацией эритемы и показателями содержания воды (коэффициент Спирмена = 0,414, $p<0,0001$). Содержание воды в зонах эритемы, визуально оцененных как 2+ и 3+, значительно отличалось от менее ярких зон ($p<0,0001$). Кроме того, отмечена линейная зависимость между объективными измерениями эритемы при помощи спектроскопии отражения и показателями содержания воды ($R^2=0,241$, $p<0,0001$). Таким образом, была показана позитивная корреляция показателей, полученных при помощи этого метода и данных объективных и субъективных методов оценки эритемы [92].

Ограничения описанных методов и исследований

Несмотря на определенные достижения в области объективной оценки УФ-эритемы и МЭД, описанные выше оптические методы имеют ряд ограничений. Метод LDF, например, сам по себе не очень точный для базового теста без функциональных проб и имеет слабую воспроизводимость результата [93]. Высокотехнологичные подходы, такие как ОКМ, ОКТ и LDI, являются дорогостоящими и лишь немногие лаборатории могут быть оборудованы данными приборами. Кроме того, все эти методы сложны в освоении и требуют высокой квалификации персонала.

Важно отметить, что опубликованные на настоящий момент работы посвящены преимущественно поиску взаимосвязи объективных оптических данных и субъективных визуальных характеристик эритемы (цвет, четкость границ, очертания) и не дают вклад в дальнейшее понимание патофизиологических этапов развития острого УФ-индуцированного поражения кожи. По данным литературы, для оценки УФ-эритемы и МЭД редко применялся комплексный оптический анализ – авторы, как правило, использовали один из оптических методов. Еще одним серьезным ограничением существующих методов оценки МЭД является необходимость предварительного УФ-облучения и большое время ожидания результатов теста – появления слабовыраженной эритемы.

В ходе анализа литературы, между тем, не было обнаружено публикаций, посвященных предиктивному определению (прогнозированию) МЭД без УФ-воздействия на основании объективных физиологических, биохимических или оптических параметров индивидуума. Представляется обоснованным, что ответ кожи и ее сосудистой системы на УФ-облучение должен определяться индивидуальными особенностями ее строения и биохимического состава, что в целом должно отражаться и на оптических характеристиках кожи – спектральных коэффициентах поглощения, рассеяния, флюоресценции. Их предварительное измерение, не исключено, может позволить предсказать МЭД без тестового облучения, поэтому научные исследования в этом направлении могут оказаться очень перспективными.

Заключение

По результатам анализа литературы можно сделать вывод, что благодаря развитию медицинских и биофизических технологий, в научной и клинической практике стал доступен ряд объективных и неинвазивных методов, помогающих увеличить точность оценки эритемы и МЭД. Однако, ни один из этих подходов пока не стандартизован и не внесен в мировые руководства. Отсутствуют четкие протоколы интерпретации результатов, некоторые из перечисленных технологий сложны в освоении и дорогостоящи. Кроме того, пока не удастся неинвазивно оценить МЭД в кратчайшие сроки (первые часы после УФ-облучения) – как правило, приходится дожидаться формирования клинически заметной эритемы. Тем более, нет методов, предсказывающих МЭД на основе предварительных измерений каких-либо биофизических и оптических характеристик кожи пациента, хотя логика причинно-следственных связей развития эритемы при взаимодействии УФ-излучения и кожи позволяет прогнозировать такую возможность.

Таким образом, актуально проведение дальнейших исследований в этом направлении, использование комплексных подходов с параллельным применением нескольких взаимодополняющих объективных методик, стандартизация диагностических протоколов. Перспективной является разработка метода немедленного (on-site) определения МЭД, базирующегося на оценке физиологических и оптических особенностей кожи пациента, и не требующего предварительного тестового УФ-облучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lucas R., McMichael T., Smith W., Armstrong B. K. P-U. Public Health and the Environment World Health Organization Geneva 2007. World Heal Oranization. 2007. http://www.who.int/uv/health/solaruvrad-full_180706.pdf. Accessed August 6, 2018.
2. Stern W, Urbach F. The diagnostic significance of the minimal erythema dose. Arch Dermatol.

1972. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/532616>. Accessed June 29, 2018.
3. Heckman CJ, Chandler R, Kloss JD, Benson A., Rooney D., Munshi T., et al. Minimal Erythema Dose (MED) testing. *J Vis Exp*. 2013;(75):e50175. DOI:10.3791/50175.
 4. Belisario JC. Threshold erythema dose of roentgen rays. *Arch Derm Syphilol*. 1942;45(4):641. DOI:10.1001/archderm.1942.01500100002001.
 5. Diffey BL, Jans̄n CT, Urbach F, Wulf HC. The standard erythema dose: a new photobiological concept. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13(1-2):64-6. DOI:10.1111/j.1600-0781.1997.tb00110.x.
 6. Hoenigsmann H, Elmets CA, Krutmann J, eds. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. DOI:10.1007/978-3-540-36693-5.
 7. Lee H, Chu H, Oh SH. Investigation of suitable starting doses of narrowband UVB in Asian vitiligo patients: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):894-7. DOI:10.1111/jdv.13933.
 8. Faurschou A, Wulf H. European Dermatology Guideline for the photodermatoses, Phototesting. *EDF Guidel dermatology Eur ABW* 2009;(2001):334-6.
 9. Cheng KS, Huang MW, Lo PY. Objective assessment of sunburn and minimal erythema doses: Comparison of noninvasive *in vivo* measuring techniques after UVB irradiation. *EURASIP J Adv Signal Process*. 2010;2010(1):483562. DOI:10.1155/2010/483562.
 10. Dornelles S, Goldim J, Cestari T. Determination of the Minimal Erythema Dose and Colorimetric Measurements as Indicators of Skin Sensitivity to UV-B Radiation. *Photochem Photobiol*. 2004;79(6):540. DOI:10.1562/YG-03-08.1.
 11. Tejasvi T, Sharma VK, Kaur J. Determination of minimal erythemal dose for narrow band-ultraviolet B radiation in north Indian patients: comparison of visual and Deraspectrometer readings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(2):97-9. DOI:10.4103/0378-6323.31893.
 12. Bertin C, Nollent V, Nkengne A, Oun E, Tokgoz-Engrand S, Mojon A. Standardisation of minimal erythematous dose reading and assessment: a new system. *Ski Res Technol*. 2016;22(4):423-9. DOI:10.1111/srt.12282.
 13. George SLSA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(2):101-5. DOI:10.1080/095466301317085390.
 14. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):343-50. DOI:10.1046/j.1365-2230.2001.00828.x.
 15. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114-35. DOI:10.1016/j.jaad.2009.08.026.
 16. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):125-33. DOI:10.1007/s40257-016-0176-6.
 17. George SA, Ferguson J. Lesional blistering following narrow-band (TL-01) UVB phototherapy for psoriasis: a report of four cases. *Br J Dermatol*. 1992;127(4):445-6. DOI:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00470.x.
 18. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: Immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol*. 2001;79(6):547-68. DOI:10.1046/j.1440-1711.2001.01047.x.
 19. Valejo Coelho MM, Apetato M. The dark side of the light: Phototherapy adverse effects. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):556-62. DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.05.005.
 20. Stern RS, Nichols KT, Vaekevae LH. Malignant Melanoma in Patients Treated for Psoriasis with Methoxsalen (Psoralen) and Ultraviolet A Radiation (PUVA). *N Engl J Med*. 1997;336(15):1041-5. DOI:10.1056/NEJM199704103361501.
 21. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):931-5. DOI:10.1111/j.1365-2133.2008.08776.x.
 22. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;195(3):298-308. DOI:10.1016/J.TAAP.2003.08.019.
 23. Farkas A, Kemeny L. Applications of the 308-nm excimer laser in dermatology. *Laser Phys*. 2006;16(5):876-83. DOI:10.1134/s1054660x06050203.
 24. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm)

- in the treatment of vitiligo - A multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;21(7):956-63. DOI:10.1111/j.1468-3083.2007.02151.x.
25. Kemeny L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1205-14. DOI:10.1080/1744666X.2020.1672537.
26. Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of Alopecia Areata with the 308-nm Xenon Chloride Excimer Laser: Case Report of Two Successful Treatments with the Excimer Laser. *Lasers Surg Med.* 2004;34(2):86-90. DOI:10.1002/lsm.20002.
27. Brash DE. Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends Genet.* 1997;13(10):410-4. DOI:10.1016/S0168-9525(97)01246-8.
28. Suh K-S, Roh H-J, Choi S-Y, et al. Long-term evaluation of erythema and pigmentation induced by ultraviolet radiations of different wavelengths. *Ski Res Technol.* 2007;13(2):154-61. DOI:10.1111/j.1600-0846.2007.00213.x.
29. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1):54-64. DOI:10.1039/C2PP25152C.
30. Diffey BL, Farr PM, AM O. Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. *Br J Dermatol.* 1987;117:57. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1987.tb04091.x/full>. Accessed April 17, 2018.
31. Fanselow DL. Photobiology of melanin pigmentation: Dose/response of skin to sunlight and its contents. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5):724-33. DOI:10.1016/S0190-9622(83)70186-6.
32. Kaidbey KH, Kligman AM. The Acute Effects of Long-wave Ultraviolet Radiation on Human Skin. *J Invest Dermatol.* 1979;72(5):253-6. DOI:10.1111/1523-1747.ep12531710.
33. Gilchrest BA, Soter NA, Stoff JS, Mihm MC. The human sunburn reaction: Histologic and biochemical studies. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5(4):411-22. DOI:10.1016/S0190-9622(81)70103-8.
34. Sheehan JM, Young AR. Lysosomes and the Reactions of Skin to Ultraviolet Radiation. *Photochem Photobiol Sci.* 2002;1(6):365-77. DOI:10.1039/b108291d.
35. Cooper KD, Duraiswamy N, Hammerberg C, et al. Neutrophils, Differentiated Macrophages, and Monocyte/Macrophage Antigen Presenting Cells Infiltrate Murine Epidermis After UV Injury. *J Invest Dermatol.* 1993;101(2):155-63. DOI:10.1111/1523-1747.EP12363639.
36. Darr D, Fridovich I. Free Radicals in Cutaneous Biology. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):671-5. DOI:10.1111/1523-1747.EP12374036.
37. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-Induced Inflammation. *J Invest Dermatol.* 1993;100(1):S35-S41. DOI:10.1038/JID.1993.21.
38. Kumakiri M, Hashimoto K, Willis I. Biologic changes due to long-wave ultraviolet irradiation on human skin: Ultrastructural study. *J Invest Dermatol.* 1977;69(4):392-400. DOI:10.1111/1523-1747.ep12510322.
39. Rosario R, Mark GJ, Parrish JA, Mihm MC. Histological changes produced in skin by equally erythemogenic doses of UV-A, UV-B, UV-C and UV-A with psoralens. *Br J Dermatol.* 1979;101(3):299-308. DOI:10.1111/j.1365-2133.1979.tb05623.x.
40. Tedesco AC, Martinez L, Gonzalez S. Photochemistry and photobiology of actinic erythema: Defensive and reparative cutaneous mechanisms. *Brazilian J Med Biol Res.* 1997;30(5):561-75. DOI:10.1590/S0100-879X1997000500002.
41. Ley RD. Photoreactivation of UV-induced pyrimidine dimers and erythema in the marsupial *Monodelphis domestica*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(8):2409-11. DOI: 10.1073/pnas.82.8.2409.
42. Wolf P, Yarosh DB, Kripke ML. Effects of sunscreens and a DNA excision repair enzyme on ultraviolet radiation-induced inflammation, immune suppression, and cyclobutane pyrimidine dimer formation in mice. *J Invest Dermatol.* 1993;101:523-7. DOI:10.1111/1523-1747.ep12365902.
43. Brash DE. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol.* 2006;154 Suppl:8-10. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07230.x.
44. Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun.* 2012;3. DOI:10.1038/ncomms1893.
45. Moan J, Baturaitė Z, Porojnicu AC, Dahlback A, Juzeniene A. UVA, UVB and incidence of cutaneous malignant melanoma in Norway and Sweden. *Photochem Photobiol Sci.*

- 2012;11(1):191-8. DOI:10.1039/C1PP05215B.
46. Walsh LJ. Ultraviolet B irradiation of skin induces mast cell degranulation and release of tumour necrosis factor- α . *Immunol Cell Biol.* 1995;73(3):226-33. DOI:10.1111/j.1440-1711.1995.tb03862.x.
47. Terui T, Takahashi K, Funayama M, et al. Occurrence of neutrophils and activated Th1 cells in UVB-induced erythema. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(1):8-13. DOI:10.1080/000155501750208100.
48. Diffey BL, Farr PM. Quantitative aspects of ultraviolet erythema. *Clin Phys Physiol Meas.* 1991;12(4):311-25. DOI:10.1088/0143-0815/12/4/001.
49. Owen DAA, Poy E, Woodward DF, D. D. Evaluation of the role of histamine h1 and h2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation. *Br J Pharmacol.* 1980;69(4):615-23. DOI:10.1111/j.1476-5381.1980.tb07912.x.
50. Gupta N, Levy L. Delayed manifestation of ultraviolet reaction in the guinea-pig caused by anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol.* 1973;47(2):240-8. DOI:10.1111/j.1476-5381.1973.tb08321.x.
51. Hawk JLM, Black AK, Jaenicke KF, et al. Increased Concentrations of Arachidonic Acid, Prostaglandins E2, D2, and 6-oxo-F1alpha, and Histamine in Human Skin Following UVA Irradiation. *J Invest Dermatol.* 1983;80(6):496-9. DOI:10.1111/1523-1747.ep12535038.
52. Rhodes LE, Belgi G, Parslew R, McLoughlin L, Clough GF, Friedmann PS. Ultraviolet-B-induced erythema is mediated by nitric oxide and prostaglandin E2 in combination. *J Invest Dermatol.* 2001;117(4):880-5. DOI:10.1046/j.0022-202X.2001.01514.x.
53. Deliconstantinos G, Villiotou V, Stravrides JC. Release by ultraviolet B (u.v.B) radiation of nitric oxide (NO) from human keratinocytes: a potential role for nitric oxide in erythema production. *Br J Pharmacol.* 1995;114(6):1257-65. DOI:10.1111/j.1476-5381.1995.tb13341.x.
54. Cracowski J-L, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. *Microcirculation.* 2016;23(5):337-44. DOI:10.1111/micc.12257.
55. Brunt VE, Minson CT. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. *J Appl Physiol.* 2011;111(1):5-7. DOI:10.1152/jappphysiol.00544.2011.
56. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(9):135-41. DOI:10.3238/arztebl.2011.0135.
57. Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis.* 1998;18(1):67-75. DOI:10.1055/s-2007-1007142.
58. Stephansson E, Ros A-M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and OKM5 in UVA- and UVB-induced lesions in patients with lupus erythematosus and polymorphous light eruption. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(6):328-33. DOI:10.1007/BF00371832.
59. Hoenigsmann H. Polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24(3):155-61. DOI:10.1111/j.1600-0781.2008.00343.x.
60. Schornagel IJ, Sigurdsson V, Nijhuis EHJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knol EF. Decreased neutrophil skin infiltration after UVB exposure in patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol.* 2004;123(1):202-6. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.22734.x.
61. Ko W. Differential Expression of Cytokines in UV-B-Exposed Skin of Patients With Polymorphous Light Eruption. *Arch Dermatol.* 2013;140. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480377>. Accessed May 1, 2018.
62. Lock-Andersen J, Wulf HC. Threshold level for measurement of UV sensitivity: Reproducibility of phototest. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996;12(4):154-61. DOI:10.1111/j.1600-0781.1996.tb00192.x.
63. Moseley H, Allan D, Amatiello H, et al. 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):333-50. DOI:10.1111/bjd.13937.
64. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869. DOI:10.1001/archderm.1988.01670060015008.
65. Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, Potten CS, Young AR. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types

- II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol.* 2002;118(5):825-9. DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.01681.x.
66. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer.* 1995;75(2 Suppl):667-73. DOI:10.1016/j.jaad.2005.05.022.
67. Gambichler T, Poppe J, Schropf F. Minimal erythema dose on the buttock and volar forearm in previously UV unexposed Caucasians [12]. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 1999;12(2):193-5. DOI:10.1016/S0926-9959(98)00138-X.
68. Aguilera P, Carrera C, Puig-Butille JA, et al. Benefits of oral Polypodium Leucotomos extract in MM high-risk patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(9):1095-100. DOI:10.1111/j.1468-3083.2012.04659.x.
69. 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):337-9. DOI:10.1111/j.1365-2230.2005.01845.x.
70. Shelk J, Morgan P. Narrow-Band UVB: A Practical Approach. *Dermatology Nurs.* 2000;12(6):407-407. <http://go.galegroup.com/ps/anonymouse?id=GALE%7CA68503734&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=10603441&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>. Accessed April 24, 2018.
71. Falk M, Ilias M, Anderson C. Inter-observer variability in reading of phototest reactions with sharply or diffusely delineated borders. *Ski Res Technol.* 2008;14(4):397-402. DOI:10.1111/j.1600-0846.2008.00305.x.
72. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, Koo JYM. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):411-4. DOI:10.1016/j.jaad.2010.06.002.
73. Morita A, Shintani Y, Nishida E, et al. Feasibility and accuracy of a newly developed hand-held device with a flat-type fluorescent lamp for measuring the minimal erythema dose for narrow-band UVB therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(1):41-4. DOI:10.1111/j.1600-0781.2009.00402.x.
74. 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 Dermatology Venereol.* 2014;28(12):1696-700. DOI:10.1111/jdv.12371.
75. Otman SGH, Edwards C, Gambles B, Anstey A V. Validation of a semiautomated method of minimal erythema dose testing for narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):416-21. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07273.x.
76. Jeon SY, Lee CY, Song KH, Kim KH. Spectrophotometric measurement of minimal erythema dose sites after narrowband ultraviolet b phototesting: Clinical implication of spectrophotometric values in phototherapy. *Ann Dermatol.* 2014;26(1):17-25. DOI:10.5021/ad.2014.26.1.17.
77. Robertson AR. The CIE 1976 Color-Difference Formulae. *Color Res Appl.* 1977;2(1):7-11. DOI:10.1002/j.1520-6378.1977.tb00104.x.
78. Choi K, Kim K, Kim Y. Comparative Study of the Gross Interpretation of Photo-testing and Objective Measurement with Using a Spectrophotometer for Patients with Psoriasis and Vitiligo Treated with Narrow-band UVB. *synapse.koreamed.org.* 2009;21(2):136-41. <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5021/ad.2009.21.2.136&vmode=FULL>. Accessed April 29, 2018.
79. Kwon IH, Kwon HH, Na SJ, Youn JI. Could colorimetric method replace the individual minimal erythema dose (MED) measurements in determining the initial dose of narrow-band UVB treatment for psoriasis patients with skin phototype III-V? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(4):494-8. DOI:10.1111/j.1468-3083.2012.04471.x.
80. Gambichler T, Majert J, Pljakic A, Rooms I, Wolf P. Determination of the minimal erythema dose for ultraviolet A1 radiation. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):238-44. DOI:10.1111/bjd.15245.
81. Farr PM, Diffey BL. Quantitative studies on cutaneous erythema induced by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol.* 1984;111(6):673-82. DOI:10.1111/j.1365-2133.1984.tb14150.x.
82. Kollias N, Baqer A, Sadiq I. Minimum erythema dose determination in individuals of skin type V and VI with diffuse reflectance spectroscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994;10(6):249-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727281>. Accessed April 29, 2018.

83. Frodin T, Molin L, Skogh M. Effects of single doses of UVA, UVB, and UVC on skin blood flow, water content, and barrier function measured by laser-Doppler flowmetry, optothermal infrared spectrometry, and evaporimetry. *Photodermatol*. 1988;5(0108-9684 (Print)):187-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3068642>. Accessed April 30, 2018.
84. Andersen PH, Abrams K, Bjerring P, Maibach H. A time-correlation study of ultraviolet B-induced erythema measured by reflectance spectroscopy and laser Doppler flowmetry. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991;8(3):123-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1804291>. Accessed April 30, 2018.
85. Allias MA, Werdell K, Stuecker M, Anderson C, Salerud EG. Assessment of pigmented skin lesions in terms of blood perfusion estimates. *Ski Res Technol*. 2004;10(1):43-9. DOI:10.1111/j.1600-0846.2004.00052.x.
86. Wilhelm K-P, Kaspar K, Funkel O. Comparison of three techniques for evaluating skin erythema response for determination of sun protection factors of sunscreens: high resolution laser Doppler imaging, colorimetry and visual scoring. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17(2):60-5. DOI:10.1034/j.1600-0781.2001.017002060.x.
87. O'Doherty J, Henricson J, Enfield J, Nilsson GE, Leahy MJ, Anderson CD. Tissue viability imaging (TiVi) in the assessment of divergent beam UV-B provocation. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(2):79-87. DOI:10.1007/s00403-010-1055-2.
88. Gambichler T, Huyn J, Tomi NS, et al. A comparative pilot study on ultraviolet-induced skin changes assessed by noninvasive imaging techniques *in vivo*. *Photochem Photobiol*. 2006;82(4):1103-7. DOI:10.1562/2005-12-21-RA-757.
89. Ulrich M, Rueter C, Astner S, et al. Comparison of UV-induced skin changes in sun-exposed vs. sun-protected skin- preliminary evaluation by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2009;161(Suppl. 3):46-53. DOI:10.1111/j.1365-2133.2009.09449.x.
90. Koller S, Inzinger M, Rothmund M, et al. UV-induced alterations of the skin evaluated over time by reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(8):1061-8. DOI:10.1111/jdv.12284.
91. Lahti A, Kopola H, Harila A, Myllyl R, Hannuksela M. Assessment of skin erythema by eye, laser Doppler flowmeter, spectroradiometer, two-channel erythema meter and Minolta chroma meter. *Arch Dermatol Res*. 1993;285(5):278-82. DOI:10.1007/BF00371596.
92. Bodeжжр М, Philipsen PA, Karlsmark T, Wulf HC. Good agreement between minimal erythema dose test reactions and objective measurements: An *in vivo* study of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(4):190-5. DOI:10.1111/phpp.12049.
93. Рогаткин Д. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция. Медицинская физика. 2017;7:75-93. [Rogatkin DA. Physical foundations of contemporary optical methods for the study of microhemodynamics *in vivo*. Lecture. Medical Physics. 2017;4:75-93. (In Russian)].

MODERN APPROACHES FOR THE OBJECTIVE ASSESSMENT OF MINIMAL ERYTHEMA DOSE

M.B. Makmatov-Rys¹, D.A. Rogatkin¹, M.A. Gureeva², I. Santa^{3,4},
B. Farkas^{4,5}, P.A. Glazkova¹, D.A. Kulikov^{1,6}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute MONIKI, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³ University of Pécs, Institute of Physics, Pécs, Hungary

⁴ Technoplus Ltd, Cserszegtomaj, Hungary

⁵ National Institute for Sports Medicine in Hungary, Dept. of Dermatology, Budapest, Hungary

⁶ N.A. Semashko National Research Institute", Moscow, Russia

At present, the assessment of the degree of ultraviolet (UV) exposure is based on the calculation of the minimal erythema dose (MED). The concept of MED is inextricably linked to the process of acute UV skin damage, which is accompanied by damage to the structures of the epidermis and dermis, dermal vasodilation, and it manifests clinically in erythema formation. The knowing of the MED value is necessary to choose the starting dose for UV-phototherapy of various dermatoses and to evaluate individual photosensitivity.

Meanwhile, the determination of MED in clinical practice is most often performed visually by naked eye. The traditional assessment of MED is a subjective, inaccurate, poorly reproducible and not quantifiable method. In addition, preliminary UV irradiation is necessary for the estimation of MED and waiting for the results takes 24 hours. Inaccurate determination of MED may lead to the wrong dosing of UV-exposure, which leads to various complications.

Today, there are a number of non-invasive methods that allow making the calculation of the MED more objective and accurate. However, these techniques have a number of limitations: the difficulty in mastering the methods, the lack of standardization of the data recording process and the evaluation of results. The majority of methods are based on the assessment of the subjective parameters of UV erythema, but not its objective pathophysiological criteria. In addition, available technologies still do not allow to estimate the MED in the first hours after UV exposure (on-site) or predict MED without UV exposure.

Key words: *minimal erythema dose, phototesting, non-invasive, reflectance spectroscopy*

E-mail: polinikul@mail.ru