

6. Reddy V.B., Iuga A.O., Shimada S.G., LaMotte R.H., Lerner E.A. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J. Neuroscience*. 2008; 28(17): 4331—5.
7. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther*. 2010; 23(6): 590—6.
8. Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L., Yin J., Liu X.Y., Chen Z.F. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009; 325: 1531—4.
9. Gobbi P.G., Attardo-Parrinello G., Lattanzio G., Rizzo S.C., Ascari E. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1983; 51(10): 1934—6.
10. Rubenstein M., Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int. J. Dermatol*. 2006; 45(3): 251—6.
11. Karnath B. M. Pruritus: a sign of underlying disease. *Hospital Physician* 2005: 25—9.

Поступила 15.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 615.373:578.245].03:616.5-006.441

## Клинический случай успешного лечения опухолевой стадии грибовидного микоза рофероном А

Е.А. Илюшкина<sup>1</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>1</sup>, Е.М. Лезвинская<sup>2</sup>, Л.Б. Важбин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (зав. — С.К. Кравченко) ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России; <sup>2</sup>ГУЗ Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер (главный врач — Л.Б. Важбин)

*Представлено клиническое наблюдение опухолевой стадии грибовидного микоза у женщины 34 лет, которой проведено лечение в виде монотерапии швейцарским препаратом роферон А. Лечение продолжалось в течение 1 года, в результате чего удалось достичь полной ремиссии, длительность которой составляет более 32 мес. Такой значительный клинический эффект в результате применения только интерферона без химиотерапевтических и кортикостероидных препаратов получен впервые в нашей стране.*

Ключевые слова: грибовидный микоз, лечение, роферон А

### EFFECTIVE ROFERONE A THERAPY FOR THE TUMOR STAGE OF MYCOSIS FUNGOIDES: A CLINICAL CASE

Е.А. Ilyushkina, S.K. Kravchenko, E.E. Zvonkov, E.M. Lezvinskaya, L.B. Vazhbin

*A 34-year old female patient with the tumor stage of mycosis fungoides was treated (monotherapy) with roferone A (Switzerland). The treatment was carried out during 1 year. Complete remission lasting for more than 32 months was attained. This significant clinical effect as a result of interferon monotherapy without chemotherapeutic drugs and corticosteroids was attained for the first time in Russia.*

Key words: mycosis fungoides, therapy, roferone A

В настоящее время развитие первичных лимфопротролиферативных опухолей кожи рассматривается с позиции нарушения механизмов взаимодействия иммунокомпетентных структур кожи при воздействии проонкогенных вирусов. При этом происходит значительный дисбаланс в системе биологических факторов, участвующих в иммунопатогенезе этих заболеваний: цитокинов, факторов роста, адгезивных молекул, интерферонов (ИФН), что приводит к снижению способности иммунокомпетентных клеток осуществлять полноценный противоопухолевый надзор и развитию лимфопротролиферативного процесса.

Основываясь на том, что лимфомы кожи имеют иммунозависимый характер, в последние десятилетия исследователи разных стран изучали возможность использования в лечении больных с данной патологией, кроме традиционных химиотерапевти-

ческих средств и лучевой терапии препаратов иммунорегулирующего действия, в частности ИФН.

Стремительное развитие иммунной биотехнологии в конце XX века позволило синтезировать рекомбинантные интерфероны (ИФН второго поколения), которые, по сути, представляют собой воспроизведенные отдельные типы природных ИФН. В настоящее время в лечении больных лимфомами кожи используют в основном рекомбинантный ИФН $\alpha$ , который в разных странах имеет различные названия: Вилферон («Welcome», Англия), Роферон А («Hoffman la Roche», Швейцария), интрон А («Sherring Plough», США), Ви-ферон, Реаферон (Россия) и др. [1].

Теоретической предпосылкой к применению ИФН в лечении больных лимфомами кожи является их способность оказывать противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие на опухолевый процесс. Противовирусный эффект

Сведения об авторах:

Илюшкина Е.А. — мл. науч. сотр. (eilyushkina@gmail.ru); Кравченко С. К. — канд. мед. наук; Звонков Е.Е. — д-р мед. наук, ст. науч. сотр.; Лезвинская Е.М. — д-р мед. наук, врач; Важбин Л.Б. — главный врач.

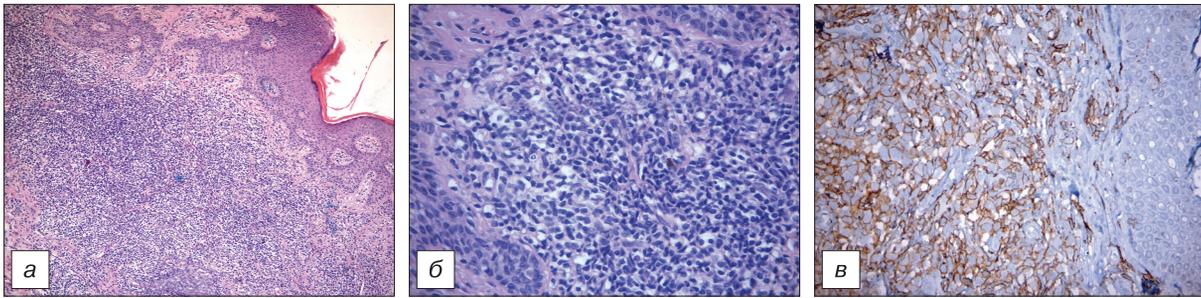


Рис. 1. Грибовидный микоз, III стадия. Гистологический препарат.

*a* — участки деструкции эпидермиса, массивный опухолевый пролиферат в дерме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10.

*б* — мономорфный клеточный состав из пролиферирующих лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

*в* — иммуногистохимическая реакция; большинство клеток пролиферата экспрессируют CD4. Ув. 40.

ИФН обусловлен их способностью ингибировать вирусную репликацию. Известно, что большинство исследователей в качестве этиологического фактора, инициирующего пролиферацию лимфоидной ткани кожи, рассматривают вирусы: для Т-клеточных лимфом — человеческий Т-лимфотропный вирус 1-го типа (HTLV-1), для В-клеточных — вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса 6-го типа и др. Иммунорегуляторные функции ИФН позволяют восстанавливать дефектные механизмы противоопухолевой защиты путем активации антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости, натуральных киллеров и клеток макрофагальной системы [1].

Результаты многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов показали эффективность лечения ИФН больными лимфомами кожи. Большинство исследователей считают предпочтительным применение ИФН<sub>2а</sub> и ИФН<sub>2б</sub>.

При изучении возможности применения отечественных препаратов Виферон и Реаферон установлено их свойство способствовать регрессу очагов у больных на ранних стадиях развития классической формы (эритематозаян и бляшечная) грибовидного микоза. В то же время у больных эритродермической формой грибовидного микоза, синдромом Сезари и на поздних стадиях заболевания, когда процесс представлен опухолевыми очагами, данные препараты оказались малоэффективными [2].

В отделении Гематологического научного центра (ГНЦ) Минздрава России впервые в нашей стране применен роферон А (ИФН<sub>α</sub>) в лечении больных кожными лимфомами на поздних стадиях их развития.

Приводим клиническое наблюдение успешного лечения рофероном А («Hoffman la Roche», Швейцария) больной в опухолевой стадии классической формы грибовидного микоза.

Больная П., 34 года, проживающая в деревне Домодедовского района Московской области, впервые обратилась в Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер (МОККВД) 15.04.09 с жалобами на наличие на коже множественных очагов поражения, вызывающих болезненные ощущения, слабость.

Из анамнеза установлено, что первые проявления заболевания пациентка стала отмечать в 2005 г., когда заметила пятна в области лица. Обратилась к дерматологу по месту жительства, проведенное лечение десенсибилизирующими средствами дало непродолжительный положительный эффект. Однако процесс достаточно быстро стал приобретать распространенный харак-

тер. При повторном обращении к дерматологу поставлен диагноз псориаза. Назначенная врачом терапия не дала положительного результата. Резкое обострение процесса наступило в начале 2007 г., когда больная впервые стала отмечать появление на коже очагов опухолевидного характера. В том же году она родила ребенка, что еще больше обострило течение процесса.

В 2008 г. больная самостоятельно обратилась в НИИ иммунологии, где была рекомендована консультация в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (ЦНИКВИ). При осмотре больной в ЦНИКВИ заподозрена лимфома кожи, в связи с чем была произведена биопсия очага пораженной кожи. Гистологически наблюдались участки деструкции кератиноцитов вплоть до полного некроза эпидермиса в местах изъязвления опухоли. Между инфильтратом и базальной мембраной эпидермиса просматривался свободный полосовидный участок. Почти всю толщу дермы занимал массивный опухолевый лимфоцитарный пролиферат, частично проникающий в ткани подкожно-жировой основы (рис. 1, *a*). В клеточном составе пролиферата преобладали бластные формы с овальными или круглыми ядрами, в которых определялось по 1—2 ядрышка, а также крупные клетки с церебриформными ядрами (рис. 1, *б*). Гистологический диагноз: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, опухолевая стадия.

В последующем больная была направлена на консультацию в ГНЦ с целью проведения дополнительных исследований и лечения. Общий анализ крови: Hb 120 г/л, эр.  $3,5 \cdot 10^{12}/л$ , л.  $9,9 \cdot 10^9/л$ , п. 4,5%, с. 81%, лимф. 7%, мон. 1,5%; СОЭ 51 мм/ч. Трепанобиопсия показала нормобластический тип кроветворения. Признаков лимфопролиферативного процесса не обнаружено. При рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях увеличения лимфатических узлов не выявлено. При УЗИ органов грудной полости увеличения печени и селезенки не обнаружено.

Таким образом, на основании тщательного клинического обследования у больной системное лимфопролиферативное заболевание было исключено.

Результаты повторного гистологического исследования биоптата пораженной кожи с дополнительным иммуногистохимическим анализом позволили подтвердить ранее установленный диагноз Т-клеточной лимфомы кожи, грибовидного микоза, классическая форма, опухолевая стадия.

Гистохимически выявлено, что большинство клеток пролиферата экспрессируют CD4-антиген, что свидетельствовало о преимущественной пролиферации Т-хелперов (рис. 1, *в*). Отмечалась также активная экспрессия злокачественными лимфоцитами маркера Ki-67 (антиген ядер пролиферирующих клеток), что отражало их высокую пролиферативную активность.

В МОККВД больная обратилась, когда диагноз был установлен на основании современных методов



Рис. 2. Больная П. Грибовидный микоз, III стадия.

*a* — очаги поражения на лице, туловище и конечностях; *б* — множественные опухоли с распадом; *в* — редкая локализация опухолевых очагов на ладонях.

обследования. Общее состояние больной было относительно удовлетворительным, она предъявляла жалобы на наличие очагов поражения на коже, боли в опухолевых очагах с признаками распада, слабость.

Кожный статус при осмотре: процесс носил генерализованный характер, представлен множественными очагами поражения в виде бляшек и опухолевых очагов в области туловища и конечностей (рис. 2, *a*). Отметили редкую локализацию опухолей в области ладоней и сводов стоп (рис. 2, *б*). Бляшки были различного размера — от 2—3 до 10 см в диаметре, имели фиолетовый цвет, четкие границы, овальные и округлые очертания, поверхность некоторых бляшек была с признаками гиперкератоза. Опухолевые очаги были в основном размером 5—7 см, сферической формы, их большая часть находилась в состоянии распада, что проявлялось глубокими язвами на их поверхности, покрытыми серозно-гнойными, геморрагическими и некротическими корками. В целом количество опухолевых очагов было столь значительным, что не подлежало подсчету (рис. 2, *в*). При обосновании тактики дальнейшего ведения больной приняли решение направить ее для лечения в ГНЦ.

В ГНЦ рекомендована длительная непрерывная терапия Рофероном А с постепенной эскалацией дозы от 1 000 000 до 5 000 000 ЕД в сутки. Уже спустя 1 мес после начала применения препарата отметили выраженную положительную динамику: опухоли кожи стали более плоскими, пятнисто-бляшечные очаги уменьшились в размере, на местах некоторых из них стала появляться гиперпигментация кожи. Через 3 мес от начала лечения наблюдали полную регрессию очагов. После достижения ремиссии решено постепенно снижать дозу Роферона А до поддерживающей 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю, так как его резкая отмена могла вызвать рецидив заболевания. Длительность поддерживающей терапии составила 12 мес. Побочных эффектов (гриппоподобный синдром, потеря аппетита, повышение показателей ферментов печени и т. д.) не отметили. Через 1 год в



Рис. 3. Та же больная. Через 3 года после окончания лечения; полный регресс очагов поражения.

связи с отсутствием клинических признаков заболевания лечение прекращено. В настоящее время пациентка находится в полной ремиссии, длительность которой составляет 32 мес (рис. 3).

Представленный клинический случай демонстрирует высокую активность Роферона А при лечении грибовидного микоза. Обращает внимание то, что препарат оказался действенным при распространенном опухолевом процессе, когда значительная часть очагов находилась в состоянии распада опухолей. Известно, что ответ на терапию и его длительность напрямую зависят от стадии заболевания. N. Agar и соавт. [3] провели мультивариантный анализ факторов риска прогрессии грибовидного микоза у 1500 больных. Опухолевая стадия (Т3 по TNM-классификации) оказалась одним из показателей, свидетельствующих о плохом ответе на терапию и короткой безрецидивной выживаемости. Медиана общей выживаемости составила всего лишь 4 года при опухолевом поражении по сравнению с 18—28 годами в тех случаях, когда у больных диагностируют пятнисто-бляшечную стадию заболевания. В другом крупном исследовании [4] также получена значимая разница в общей 5-летней выживаемости у больных с пятнисто-бляшечной (80%) и опухолевой (50%) стадией.

Попытки применять ИФНа при опухолевой форме грибовидного микоза проводятся с 1990-х годов. В ряде зарубежных исследований описаны полные ремиссии на поздних стадиях процесса [5]. E. Olsen и соавт. [6] показали, что уровень общего ответа на ИФН не зависит от стадии и составляет 73% при стадии IА—IIА и 60% при стадии IIВ—IV. Результаты всех этих исследований основываются на использовании Роферона А.

Имеют значение также выбор дозы и режим введения препарата. При этом есть сторонники лечения ИФН невысокими дозами длительными курсами [7]. Другие исследователи полагают, что наиболее ощутимый эффект достигается при назначении высоких доз ИФН в течение длительного времени [8]. Так как

большинство исследователей считают более эффективным продолжительное непрерывное лечение, следует назначать максимально переносимую дозу. Диапазон доз составляет от 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю до 9 000 000 ЕД/сут. В ГНЦ применяют от 3 000 000 до 5 000 000 ЕД/сут, так как дальнейшее наращивание дозы приводит к увеличению количества побочных эффектов, таких как выраженный гриппоподобный синдром, потеря аппетита, слабость, депрессия. В представленном клиническом случае отмечался распространенный опухолевый процесс, в связи с чем была назначена максимальная доза Роферона А.

Помимо биологической терапии при опухолевых формах лимфом кожи применяют гормональные кортикостероидные препараты и химиотерапевтические средства. Однако короткое импульсное терапевтическое воздействие при грибковидном микозе дает лишь временный эффект, а постоянное применение химиопрепаратов и гормонов приводит к развитию таких побочных эффектов, как стероидный сахарный диабет, катаракта, и, возможно, к трансформации опухоли в лимфосаркому. Оказывая иммуносупрессивное действие, химиотерапия и глюкокортикоидные препараты (преднизолон) приводят к прогрессированию уже существующего глубокого иммунодефицита у больных с данной патологией и развитию инфекций, иногда имеющих летальный исход. В одном исследовании показано, что эффект ИФНа у первичных больных выше (41%), чем у больных, получавших до этого другие виды лечения (14%) [9]. Поэтому целесообразно в первой линии лечения грибковидного микоза применять именно биологическую терапию в виде ИФН. Назначение препаратов ИФНа является патогенетически и клинически обоснованным.

Таким образом, представленный случай успешного лечения грибковидного микоза в III стадии свиде-

тельствует о возможности назначения Роферона А как базисного в терапии опухолевых форм Т-клеточных лимфом кожи. Терапия ИФН больных с данной патологией является целесообразной и в случаях проведения комплексного лечения, включающего химиотерапевтические препараты и лучевую терапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
2. *Лезвинская Е.М., Григорян С.С.* Интерфероны в комплексной терапии больных злокачественными лимфомами кожи. В сб.: Материалы конференции, посвященной памяти А.Л. Машкиллейсона. М.: 2004: 6—7.
3. *Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S., Mitchell T.J., Cox M., Ferreira S., et al.* Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(31): 4730—9.
4. *Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe R.T.* Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(7): 857—66.
5. *Dreno B., Godefroy W.Y., Fleischmann M., Bureau B., Litoux P.* Low-dose recombinant interferon-alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Br. J. Dermatol.* 1989; 121(4): 543—4.
6. *Olsen E.A., Rosen S.T., Vollmer R.T., Variakojis D., Roenigk H.H. Jr., Diab N., Zeffren J.* Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. 1989; 20(3): 395—407.
7. *Qiu B., Chen M.* Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with low doses of interferon alpha-2b. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1996; 109(5): 404—6.
8. *Olsen E.A., Bunn P.A.* Interferon in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 9(5): 1089—107.
9. *Papa G., Tura S., Mandelli F., Vegna M.L., Defazio D., Mazza P., et al.* Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Br. J. Haematol.* 1991; 79(Suppl. 1): 48—51.

Поступила 12.07.12

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-002-056.43+616.5-003.84+617.741-004.1-056.43]-06:616.517

### Случай сочетания синдрома Андогского и псориаза

*Т.Е. Сухова<sup>1</sup>, В.А. Молочков<sup>1</sup>, Е.С. Снарская<sup>2</sup>, Е.В. Макарова<sup>1</sup>, А.А. Рябцева<sup>3</sup>, Т.В. Белова<sup>3</sup>, О.М. Андрохина<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра дерматологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В.А. Молочков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; <sup>2</sup>кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; <sup>3</sup>отделение офтальмологии (зав. — проф. А. А. Рябцева) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

*Описано сочетание синдрома Андогского и псориаза у пациента 39 лет. Приведены данные литературы (13 литературных источников) по вопросам этиологии и патогенеза синдрома Андогского и его возможным сочетаниям с другими заболеваниями.*

Сведения об авторах:

*Сухова Т. Е.* — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. (tats64@mail.ru); *Молочков В. А.* — д-р мед. наук, проф.; *Снарская Е. С.* — д-р мед. наук, проф.; *Макарова Е. В.* — интерн (vgenya@gmail.com); *Рябцева А. А.* — д-р мед. наук, проф.; *Белова Т. В.* — мл. науч. сотр.; *Андрохина О. М.* — мл. науч. сотр.