

## Современные методы диагностики и лечения Т-клеточной лимфомы кожи

Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

*Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) – клинически и морфологически гетерогенная группа злокачественных опухолей кожи, обусловленных моноклональной пролиферацией в коже клеток лимфоидной ткани. Т-КЛК составляют приблизительно 80% от всех первичных лимфом кожи; на долю лимфом кожи приходится 2% от всех дерматологических заболеваний. В последнее время зафиксирован рост заболеваемости Т-КЛК во всем мире: 3% ежегодно только в США и странах Евросоюза, до 800 новых случаев в год – на территории РФ. Диагностика заболевания вызывает большие затруднения ввиду его способности имитировать другие хронически протекающие дерматозы. В связи с этим были разработаны эффективные методы верификации диагноза. Современные дерматологи располагают широкими возможностями в лечении Т-КЛК, что позволяет выбирать необходимый в каждом конкретном случае метод в зависимости от стадии развития заболевания.*

**Ключевые слова:** Т-клеточная лимфома кожи; диагностика; лечение; иммуногистохимия; полимеразная цепная реакция; ПУВА; эксимерный лазер 308 нм; УФБ-311 нм; экстракорпоральный фотоферез; ретиноиды; кортикостероиды; биологические препараты; циклоспорин А; электронно-лучевая терапия.

*Для цитирования:* Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Современные методы диагностики и лечения Т-клеточной лимфомы кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(5): 4-13.

### MODERN METHODS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA

*Olisova O. Yu., Anpilogova E. M.*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Cutaneous T-cell lymphomas (T-CCL) are a clinically and morphologically heterogeneous group of cutaneous malignant tumors, caused by monoclonal proliferation of lymphoid tissue cells in the skin. They are responsible for about 80% of all primary cutaneous lymphomas, while cutaneous lymphomas are responsible for 2% of all dermatological diseases. The incidence of T-CCL is now increasing all over the world: 3% annual increment only in the USA and EEC countries and up to 800 new cases annually in the Russian Federation. The disease diagnosis is difficult because it imitates other chronic dermatoses. For this reason, effective methods for diagnosis verification are developed. Modern armory of methods for T-CCL treatment allows individual choice of therapy with consideration for disease stage.*

**Key words:** cutaneous T-cell lymphoma; diagnosis; therapy; immunohistochemistry; polymerase chain reaction; PUVA; 308 nm eximer laser; UPB-311 nm; extracorporeal photoforesis; retinoids; corticosteroids; biological preparations; cyclosporin A; electron radiotherapy.

*Citation:* Olisova O. Yu., Anpilogova E. M. Modern methods for diagnosis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(5): 4-13. (in Russian)

Разнообразие клинико-морфологических форм Т-клеточных лимфом кожи (Т-КЛК) и сходство их ранних клинических проявлений с хроническими доброкачественными дерматозами (псориаз, парапсориаз, экзема, атопический дерматит, нейродермит и др.) существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [1]. Иногда врачи не могут распознать Т-КЛК в течение нескольких лет, выставляя

#### Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Анпилогова Екатерина Михайловна, студентка (truelass@hotmail.com).

#### Corresponding author:

Anpilogova Catherine, student (truelass@hotmail.com).

ошибочные диагнозы и, соответственно, назначая неэффективное лечение: нерациональная наружная терапия, физиотерапевтические процедуры (УФО и УВЧ), применение лечебных грязей, сероводородных и радоновых ванн. Так, при первичном посещении доктора на основании клинико-анамнестических данных правильный предварительный диагноз Т-КЛК устанавливается менее чем в 1/3 случаев [2].

С дифференциально-диагностической точки зрения самыми проблематичными являются эритродермические варианты течения экземы, псориаза и атопического дерматита у пожилых людей. Клинические симптомы этих заболеваний (например, интенсивный зуд, инфильтрация кожи, лимфоаденопатия, алопеция, кератодермия ладоней и стоп) отличаются

от таковых при Т-КЛК лишь степенью выраженности [3].

Однако учитывая частоту врачебных диагностических ошибок, современные исследователи все же смогли выделить ряд симптомов, сигнализирующих о возможном развитии Т-КЛК [4]:

- развитие заболевания у пожилых людей, ранее не страдавших хроническими дерматозами;
- наличие интенсивного зуда, некупирующегося антигистаминными препаратами и не зависящего от времени суток и характера питания;
- парестезии и озноб перед появлением свежих высыпаний;
- нетипичная для хронических доброкачественных дерматозов локализация очагов поражения;
- застойно-синюшный цвет очагов поражения;
- нарастание инфильтрации в очагах поражения по мере развития заболевания;
- неэффективность проводимой противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии;
- прогрессирующие (персистирующие) пятна/бляшки;
- вариация размера/очертаний очагов поражения;
- пойкилодермия.

Для уточнения диагноза используют лабораторные методы обследования, в частности гистологические исследования пораженной кожи и лимфатических узлов, лимфоцитогамму (для определения цитологических особенностей лимфоцитов периферической крови), определение морфометрических и денситометрических параметров клеток, иммунограмму, миелограмму, цитогенетические методы для выявления специфических хромосомных аномалий, гистологическое исследование лимфатических узлов, а также вирусологическое исследование на проонкогенные вирусы. С помощью электронной микроскопии можно выявить клетки Сезари–Лютцнера, характерные для эпидермотропных Т-КЛК [5].

Наиболее информативным методом диагностики Т-КЛК традиционно считается гистологическое исследование. Однако в России до сих пор отсутствуют стандартизированные протоколы этого метода. Необходимо проводить повторные гистологические исследования, так как даже критерии, расцениваемые врачами как достоверные (ограниченное количество клеток Сезари, эпидермотропизм и скопление лимфоцитов в эпидермисе по типу микроабсцессов Потрие), описаны при ряде воспалительных дерматозов, и встречаются даже в препаратах здоровой кожи [6].

К настоящему моменту учеными разработаны более эффективные методы детекции Т-КЛК: иммуногистохимический и молекулярно-генетический. К сожалению, материально-технический уровень многих российских дерматологических клиник не обеспечивает доступность этих методов для пациентов.

#### **Имуногистохимическая диагностика Т-клеточных лимфом кожи**

Имуногистохимический (ИГХ) метод исследования – современный метод, благодаря которому можно определить гистогенез, степень пролифера-

тивной активности и анаплазии опухолевых клеток, уточнить прогноз и назначить эффективное лечение.

При проведении ИГХ биоптаты пораженной кожи не имеют четко выраженных признаков, способствующих точной дифференцировке Т-КЛК и доброкачественных дерматозов. Обычно внутриэпидермально и среди полиморфноклеточного состава обнаруживают незначительные скопления лимфоцитов с экспрессией пан-антигенов Т-лимфоцитов: CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup> и CD45RO, среди которых большинство клеток экспрессируют маркеры Т-хелперов CD4<sup>+</sup>. К важным маркерам у больных Т-КЛК относят CD7<sup>-</sup>, CD30<sup>-</sup>, потеря которых лимфоцитами рассматривается как признак активности процесса [7].

Согласно исследованиям ИГХ, микроабсцесс Потрие состоит из кластеров злокачественных Т-лимфоцитов, окружающих клетки Лангерганса, и незрелых дендритических клеток, которые постоянно находятся в коже. Эпидермальные клетки Лангерганса могут быть источником постоянной антигенной стимуляции Т-лимфоцитов. Злокачественный характер опухоли подтверждается наличием маркеров абберантного фенотипа (CD1a, b, c), повышенной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 и онкобелков c-myc и gas. В начале заболевания количество этих клеток незначительно, что может затруднить процесс их определения [8].

#### **Молекулярно-генетический метод исследования**

Данный метод существенно облегчил процесс диагностики и определения стадии Т-КЛК. Он позволяет обнаружить нарушения перестройки цепи Т-клеточных рецепторов (TCR) лимфоцитов в коже и периферической крови. Таким образом, можно без труда отличить Т-КЛК (моноклональность Т-лимфоцитов клеточного инфильтрата) от эритродермических вариантов течения доброкачественных дерматозов (поликлональность Т-лимфоцитов) [6].

Т-клеточный рецептор – гетеродимер, состоящий из двух типов цепей. Более 90% от всех Т-клеток экспрессируют αβ-TCR и примерно 5% – γδ-TCR. Проводят анализ по δ-цепи, так как δ-локус расположен в пределах α-локуса и делегируется в ходе перестроек последнего. Обычно анализ перестроек гена Т-клеточного рецептора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводят по β-цепи и/или γ-цепи [9]. Различают три этапа данного метода: выделение ДНК из биоптата пораженной кожи, отжиг праймеров, анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов.

Перед электрофорезом для лучшей визуализации различий в составе ДНК ПЦР-продукты денатурируют. Молекулярный анализ обычно осуществляют по TCR-γ и TCR-β локусам. В TCR-δ локусе слишком мало генов (3V, 3D, 4J). Анализ по TCR-α локусу затруднен, так как в нем слишком много генов (49V, 61J, 6, 73) [10].

Очень часто ПЦР является методом выбора при определении клональности Т-лимфоцитов. Ей свойственна техническая простота, быстрота выполнения, высокая чувствительность [11].

Международная классификация грибовидного микоза по системе TNM [8]

Стадия	T	N	M
IA	T1: бляшки, папулы или эритема, захватывающие менее 10% поверхности тела	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IB	T2: бляшки, папула или эритема, захватывающие 10% или более поверхности тела	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IIA	T1: бляшки, папулы и пятна, захватывающие менее 10% поверхности тела или T2, захватывающие 10% поверхности тела и более	N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IIВ	T3: опухолевидные образования (одно или несколько)	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК или N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
III	T4: эритродермия	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК или N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IVA	T1–4	N2: нет пальпируемых периферических лимфатических узлов, получена гистологическая верификация Т-КЛК или N3: пальпируются периферические лимфатические узлы, получена гистологическая верификация Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IVB	T1–4	N0–3	M1: поражение висцеральных органов

Т-КЛК является моноклональным процессом из лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, с вовлечением лимфатических узлов и периферической крови [4–6]. Ранним проявлением могут быть так называемые «клональные дерматиты» (определяется доминантный клон при гистологической картине доброкачественного дерматоза), которые нередко в течение нескольких лет трансформируются в Т-КЛК. Однако полученные результаты стоит интерпретировать с достаточной осторожностью, поскольку популяция клональных Т-лимфоцитов может выявляться не только при развитии Т-КЛК и предшествующих ей клональных дерматитах, но и при доброкачественных дерматозах: параспориозе Муха–Габермана, красном плоском лишае, экземе, псориазе и некоторых псевдолимфомах [12], поэтому обнаружение Т-клеточной клональности не должно рассматриваться как абсолютный критерий верификации диагноза Т-КЛК. По общепринятым мировым требованиям «золотым стандартом» в диагностике Т-КЛК являются динамическое наблюдение клинических проявлений заболевания и неоднократные гистологические и иммуногистохимические исследования в сочетании с молекулярно-генетическим анализом [13].

### Лечение больных Т-клеточными лимфомами кожи

На сегодняшний день в арсенале дерматологов имеется множество разнообразных способов терапии Т-КЛК. Выбор конкретного способа зависит от стадии заболевания, которая определяется с учетом TNM-классификации Т-КЛК (табл. 1 и 2), клинической выраженности процесса, реакции организма на лечение, возможности трансформации патологических клонов в более злокачественные [14].

Целью терапии Т-КЛК является достижение длительной клинической ремиссии и улучшение качества жизни пациентов. Выбор схем лечения обширен и включает кортикостероидные препараты, химиотерапию, интерфероны, биологически активные препараты, ретиноиды, циклоспорин А, фототерапию (ПУВА, УФВ-терапия 311 нм и 308 нм), метод экстракорпорального фотофереза, электронно-лучевую терапию.

Большинство исследователей полагают, что на ранних стадиях развития заболевания можно ограничиться применением средств наружной терапии (кортикостероидных мазей, трихлортриэтиламина, мехлорэтамидина) или просто наблюдением за больным. Противоопухолевыми цитостатическими препаратами на стадии «спокойного» клинического течения процесс удается сдерживать дольше при их более позднем использовании. При быстром прогрессировании и распространении процесса, явной тенденции к развитию крупных очагов опухолевого характера, при появлении симптомов вовлечения внутренних органов необходима адекватная противоопухолевая терапия [5].

**Кортикостероидные препараты** показаны почти при всех клинических формах и на различных стадиях Т-КЛК. Основные применяемые в России препараты – преднизолон и дипроспан. Они оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее воздействие, тормозят пролиферацию клеточных элементов. Назначают их при выраженном воспалительном компоненте в очагах поражения кожи [15].

В зависимости от степени развития процесса начальная максимальная доза преднизолона варьирует от 25 до 60 мг. Назначают перорально или в виде

внутримышечных инъекций. За 2 нед применения можно достичь стойкого клинического эффекта (уменьшение кожного зуда, воспалительных явлений, инфильтрации кожи в очагах поражения и размеров регионарных лимфатических узлов), после чего дозу преднизолона постепенно снижают на 5 мг каждые 5–7 дней обычно до дозы 15–20 мг. При стойкой ремиссии доза может быть уменьшена до 5–10 мг в течение длительного времени [5].

Описаны случаи достижения полной клинической ремиссии при применении преднизолона у 77% больных при I стадии заболевания. При этом 6-летняя выживаемость для I и II–IV стадий составила 92% и 26% соответственно [16].

В России дерматологи часто предпочитают назначать дипроспан, отлично зарекомендовавший себя в лечении острых или распространенных дерматозов, в первую очередь аллергического генеза. Являясь комбинированным глюкокортикостероидным препаратом (в 1 мл содержится 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата), дипроспан обладает быстрым пролонгированным противовоспалительным действием и свободен от ряда побочных эффектов, свойственных оральным стероидам. Назначают внутримышечно по 1–2 мл 1 раз в 7 дней (суммарно до 5 инъекций) [5].

Проведенные исследования [6] свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата: регресс кожных высыпаний наблюдался у 70% пациентов с ранней стадией заболевания, а в сочетании с ПУВА-терапией (4 раза в неделю) – у 90%. Противопоказаниями к его применению являлись инфаркт миокарда, инсульт, острый гепатит, тяжелые формы гипертонической болезни, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, остеопороз.

**Химиотерапия** основана на применении цитостатических препаратов различных групп: алкилирующие (проспидин, спиробромин, циклофосфан), антиметаболиты (метотрексат, 6-меркаптопурин), алкалоиды растительного происхождения (винбластин, винкристин), противоопухолевые антибиотики (адриамицин, блеомицин) [17].

Наиболее широко используют проспидин и метотрексат.

Проспидин оказывает прямое влияние на ДНК и РНК, останавливая рост первичной опухоли и метастазов. Избирательно действует на мембрану опухолевых клеток и в лечебных дозах минимально угнетает систему кроветворения и иммунитет. Обладает умеренным противовоспалительным действием [6]. Описано эффективное применение проспидина в комплексной терапии хронической язвенной пиодермии, атопического дерматита, саркомы Капоши, базалиомы кожи [17]. Исследование его действия в лечении Т-КЛК также оказалось успешным [18]: курсовое введение (ежедневно внутримышечно в суточной дозе 100–150 мг до курсовой дозы 3–4 г) приводило к ремиссии у 65% больных с I и II стадией грибвидного микоза (ГМ). В другом исследовании [19] клиническая ремиссия была достигнута даже в III стадии ГМ.

Таблица 2  
Клиническая стадия кожной Т-клеточной лимфомы (ГМ) [6]

Стадия	Распространенность опухоли в тканях и органах		
	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1

Эффективность метотрексата была показана в исследовании Н. Zackheim и соавт. [20]. Препарат назначали в дозе 5–25 мг в неделю. Терапевтический ответ был получен у 58% из 29 больных эритродермической формой ГМ, при этом у 41% больных достигнута клиническая ремиссия, продолжавшаяся до 2,5 года. Медиана выживаемости составила 8 лет. Однако при применении метотрексата возможны осложнения в виде язвенно-некротических поражений слизистых пищеварительного тракта, диспепсических расстройств, гепатита, угнетения кроветворения [5].

При агрессивном течении Т-КЛК и резистентности к проводимой терапии необходимо назначение ПХТ из нескольких цитостатических препаратов с разным механизмом действия: СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон), САВЕ (циклофосфан, доксорубин, винкристин, этопозид) [21], ЕРОСН (винкристин, доксорубин, циклофосфан, преднизолон) [22]. В различных исследованиях у больных ГМ, устойчивых к другим методам лечения, было показано значительное преимущество этих методик в достижении ремиссии в сравнении с монокимиотерапией. Так, уровень общего ответа на терапию колебался от 81 до 90%, с полной ремиссией – до 38% [21, 23].

Между курсами ПХТ необходимы перерывы в 3–4 нед. Если достигается выраженный клинический эффект, курсы могут быть продлены и до 4 мес.

К возможным побочным эффектам относят диспепсические расстройства, язвенные стоматиты, алопеция, угнетение кроветворения.

Противопоказано применять цитостатические препараты беременным, больным с декомпенсированными заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой системы, выраженной анемией, лейкопенией, лимфоцитопенией и тромбоцитопенией [5].

**Интерферон.** Общеизвестная высокая эффективность интерферона (IFN $\alpha$ ) в лечении Т-КЛК обусловлена их способностью распознавать и элиминировать из организма чужеродные агенты [24]. Они влияют на пролиферацию кератиноцитов и имеют иммуномодулирующий эффект, особенно влияя на макрофаги и естественные киллерные клетки [25]. Восстанавливая дефектные механизмы противоопухолевой защиты организма, препарат способствует регрессу опухоли [26].

Наиболее часто используют рекомбинантный IFN $\alpha$  в качестве монотерапии с подкожным, внутримышечным или внутривенным введением. Хорошо зарекомендовал себя реаферон, применяемый по схеме: 3Ч10<sup>6</sup> МЕ внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с повторным курсом через 6–7 дней [5]. Терапевтическая эффективность отмечена в 80% наблюдений, в том числе клиническая ремиссия – в 20%. Медиана продолжительности достигнутого результата составила 7,5 мес [27].

В другом исследовании частичной клинической ремиссии удалось добиться более чем в 50% случаев, а полной ремиссии – более чем в 20% [28].

Побочными эффектами интерферонов могут быть озноб, общее недомогание, нарушения пищеварительного тракта, повышение уровня трансаминаз. При многолетнем приеме возможно развитие сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, гемолитической анемии [12].

Перед началом терапии IFN $\alpha$  необходимо определить уровень тиреотропного гормона в крови и исследовать морфологический состав крови, функции печени и электролитного баланса [5].

Применение IFN $\alpha$  (реаферон по стандартной схеме) в комбинации с ПУВА-терапией (4 раза в неделю) на ранних (< IIB) стадиях Т-КЛК приводит в 75% случаев к полной клинической ремиссии [29].

**Биологически активные препараты.** Онтак (денилейкин) – конъюгат токсина дифтерии с интерлейкином-2 (ИЛ-2) связывается с рецептором к ИЛ-2 (CD52), подвергается эндоцитозу, при этом внутри клетки высвобождается дифтерийный токсин, в результате чего нарушается синтез белка и происходит апоптоз Т-лимфоцитов [28].

Так, имеются данные о достижении почти полной клинической ремиссии у 46-летней пациентки с первичной анапластической CD30<sup>+</sup>-крупноклеточной Т-лимфомой кожи уже после третьего цикла применения препарата в дозе 18 мг в день в течение 5 дней [30].

Алемтузумаб (Campath, MabCampath, Campath-1H) – гуманизированное IgG1-моноклональное антитело, специфически связывающееся с CD52-антигеном. Его эффекторный механизм основан на антителнезависимой клеточной токсичности, комплемент-обусловленном клеточном лизисе и апоптозе [31]. Однако противоопухолевый эффект препарата недостаточен длительный. Уже после двух курсов может развиваться резистентность, а дальнейшее использование может привести к септическим осложнениям. Кроме того, препарат кардиотоксичен [32].

В австралийском онкологическом центре (Мельбурн) [33] алемтузумаб применяли в лечении 8 больных в дозе 30 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 нед. У 3 больных достигнута частичная ремиссия, у 2 – стабилизация процесса, у 3 – заболевание продолжило прогрессировать. Положительный эффект длился меньше 3 мес, а в большинстве случаев развились септические осложнения. Хорошие результаты были получены при лечении больных с синдромом Сезари (СС): у 32% больных отмечена полная ремиссия, у 23% – частичная. В другом

крупном исследовании участвовали 22 больных ГМ/СС (II–IV стадия), ранее получавшие другие виды лечения. Клинический ответ составил 55%, полная ремиссия достигнута у 32% больных.

Бексаротен (Targretin) особенно эффективен при пятнистой и бляшечной стадиях. Применяется в форме 1% геля 2 раза в день. Препарат не рекомендуется для сплошной аппликации, потому что при применении на больших площадях возможны аллергические реакции [31]. Однако врачи из госпиталя Святого Томаса (Лондон, Великобритания) сообщают о более серьезных побочных эффектах препарата [34]. Они проводили терапию бексаротеном у 19 больных Т-КЛК со стадией IB–IIA и у 47 – со стадией IIB–IVB. При этом у 100% возник гипотиреозидизм и гиперлипидемия, что потребовало в ряде случаев хирургических вмешательств, антигиперлипидемической терапии и снижения дозы препарата. Вместе с тем, отмечалась более высокая эффективность бексаротена на поздних стадиях (51%) в отличие от применения на ранних стадиях (26%).

**Ретиноиды** – синтетические производные витамина А (ретинола) наиболее эффективны на ранних стадиях Т-КЛК. Они влияют на дифференцировку и пролиферацию клеток эпителия, оказывают иммунорегуляторный эффект на моноклеарный инфильтрат в коже [35].

При использовании на разных стадиях ГМ (арутиноид-этилэстер, 13-cis-ретиноевая кислота) общий ответ наблюдался у 48–58%, в том числе полная ремиссия – у 12–19% больных [21].

Сообщают об успешном применении ацитретина в дозе 25 мг/сут [36]. У 59% больных на ранних стадиях (< IIB) достигнута полная и частичная ремиссия. В другом исследовании лечение ацитретинном проводилось у 29 больных ГМ, у 2 – СС, у 1 – с неуточненной первичной кожной периферической Т-КЛК, из них 47% – белокожих, 47% – афроамериканцев, 6% – с другим цветом кожи, среди которых было 56% мужчин (средний возраст 55 лет). У 3% пациентов была диагностирована IA стадия, у 69% – IB/IIA, у 16% – IIB, у 6% – III, у 6% – IV стадия. У 25% больных была достигнута стабилизация процесса, у 16% больных заболевание прогрессировало.

**Циклоспорин А.** Основными клетками-мишенями для циклоспорина А являются CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа [37]. Препарат способен селективно блокировать ранние этапы Ca<sup>2+</sup>-зависимой Т-клеточной активации, прерывая процесс трансдукции активационного сигнала и не влияя на более поздние этапы дифференцировки клеток, частично блокировать экспрессию мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах. Это приводит к замедлению пролиферации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [38]. Подавление синтеза цитокинов активированными CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами в свою очередь ведет к супрессии цитокинзависимой пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и оказывает опосредованное влияние на функциональную активность других клеток иммунной системы, принимающих участие в реализации ее функциональной активности [39].

Начинать лечение следует с ежедневной дозы не более 3 мг/кг.

Затем дозу увеличивают до оптимальной по 0,5–1 мг/кг в сутки в зависимости от эффективности (оценивают через 6–12 нед) и переносимости. Максимальная доза не должна превышать 5 мг/кг в сутки [28].

Уровень частичной ремиссии в проводимых исследованиях [40] составил 32%, однако полной ремиссии не было достигнуто.

A. Maddox и соавт. [41] описывают кратковременный положительный эффект (3,5 мес) у 57-летней женщины, на которую не оказала должного воздействия проводимая ранее цитотоксическая химиотерапия. Вначале циклоспорин вводили внутривенно, а через 10 дней – перорально.

Применение циклоспорина существенно ограничено из-за его значительных токсических эффектов – иммуносупрессии и нефротоксичности [42].

**Фотохимиотерапия (ПУВА).** В 1970-е годы был внедрен метод ПУВА-терапии [43]. Будучи простым в применении, он может проводиться в амбулаторных условиях и назначаться неоднократно [44]. Кроме того, доказана его высокая эффективность (достижение клинической ремиссии и удлинение межрецидивного периода) и хорошая переносимость [8]. Все это обеспечило методу ПУВА признание дерматологов всего мира. Главным образом его используют в лечении таких распространенных заболеваний, как псориаз, парапсориаз, красный плоский лишай, атопический дерматит, витилиго, алопеция, пруриго, пигментная крапивница и др. [44]. Первое сообщение об эффективности ПУВА-терапии в лечении пораженной кожи при Т-КЛК (ГМ) принадлежит В. Gilchrist и соавт. [45]. В своем исследовании авторы использовали методику постепенного увеличения дозы облучения (от средней дозы 3,4 Дж/см<sup>2</sup> до 16,2 Дж/см<sup>2</sup>). Фотохимиотерапевтические сеансы проводили 3–4 раза в неделю, а при клиническом улучшении количество процедур сокращали до 1 раза в неделю. В результате у 4 больных удалось достичь клинической ремиссии, при этом у 2 она продолжалась 28 мес. У 6 больных полностью исчезло 95% бляшек. А при эритродермическом варианте ГМ у всех пациентов исчезали покраснение и шелушение. Такое улучшение наступало уже на 2–8-й неделе лечения [45].

Представления о том, что УФ-излучение замедляет ускоренную митотическую активность кератиноцитов и тем самым оказывает лечебный эффект, уже устарели. В качестве основного механизма действия в настоящее время рассматривают иммуномодулирующий эффект с преобладанием иммуносупрессии, активирования апоптоза и влияния на коллагеновый обмен. Иммуносупрессия приводит к обеднению и потере функциональности клеток, представляющих антиген: клеток Лангерганса в эпидермисе и дендритных клеток в коже. Таким же образом уменьшается экспрессия адгезивных молекул (ICAM-1) в кератиноцитах [46]. Апоптоз возникает не только в кератиноцитах эпидермиса, но и в дерме или Т-клетках, инфильтрирующих эпидермис. Уменьшение числа Т-клеток может объяснять разрушение

опухолевых инфильтратов при ГМ, а также сокращение воспалительных инфильтратов при псориазе и атопическом дерматите [47]. Фотохимиотерапия может также активно воздействовать на процесс коллагенового обмена фибробластов кожи. Синтез коллагена затормаживается, путем прямого влияния на фибробласты, с одной стороны, с другой – путем индукции коллагеназы (матриксной металлопротеиназы), которая уменьшает избыточный коллаген [48].

В основе ПУВА лежит облучение кожного покрова лучами с длиной волны 320–400 нм через 2 ч после перорального приема фотосенсибилизатора (8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален, аммифуриин). Начальная доза облучения зависит от фототипа кожи пациента и составляет 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup> [28].

Фотохимиотерапию проводят 4 раза в неделю с постепенным наращиванием дозы облучения по 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup> через каждые 2 сеанса до разовой дозы 8–10 Дж/см<sup>2</sup>. Всего на курс назначают 20–30 процедур [44].

В результате проводимой терапии у 75% больных удается достигнуть клинической ремиссии, у 25% – улучшения клинической картины (уменьшение и прекращение зуда, побледнение и уплощение очагов). Более выраженный положительный эффект отмечается у больных Т-КЛК с IA–IIA стадией [28].

В другом исследовании [49] достигнута клиническая ремиссия у 59% больных ГМ с IA стадией и у 79% – с IIA стадией продолжительностью от 9 до 53 мес. Продолжительной ремиссии удалось достигнуть только при поддерживающей ПУВА 1 раз в месяц, даже в случае отсутствия новых высыпаний.

Также эффективным сочетание ПУВА-терапии с приемом небольших доз ретиноидов – Ре-ПУВА. Датские исследователи К. Thomsen и соавт. [50] успешно применили этот метод в лечении 69 больных Т-КЛК в бляшечной стадии. Ежедневно в течение 30 дней пациенты принимали 10–25 мг ацетрину и ПУВА-терапию по 0,25–0,5 Дж/см<sup>2</sup> 3 раза в неделю. При этом у 73% больных была достигнута клиническая ремиссия.

Некоторые исследователи [6] считают, что неоднократные курсы ПУВА-терапии могут способствовать развитию рака кожи, однако при соблюдении определенных правил безопасности такие риски могут быть сведены к минимуму. Категорически запрещено получать параллельное агрессивное лечение другими методами фототерапии, подвергаться бесконтрольной инсоляции [44].

При неправильной защите глаз при проведении ПУВА может возникнуть катаракта. При неумышленном избыточном наружном или системном применении фототоксических веществ или медикаментов можно вызвать избыточную фототоксическую реакцию кожи [51].

Во избежание побочных эффектов со стороны фотосенсибилизатора рекомендуется принимать его во время плотного завтрака, запивая молоком. При появлении чувства тошноты возможен дробный прием [52].

**УФБ-терапия узкого спектра 311 нм.** Обеспокоенность возможным канцерогенным эффектом

ПУВА-терапии способствовала созданию новых видов фототерапии. Узкополосная фототерапия УФБ-лучами спектра 311 нм отличается более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с широкополосной селективной фототерапией и сопоставима по результатам лечения с ПУВА [53], к тому же превосходя ее по переносимости и безопасности [44]. Немаловажно и отсутствие необходимости принимать фотосенсибилизатор, что существенно уменьшает возможность появления побочных эффектов [54].

Полагают, что длина волны 311 нм способствует апоптозу Т-клеток и оказывает избирательное действие на иммунитет кожи, активируя натуральные киллеры, лимфопрлиферацию, ответ цитокинов [55]. Выявлена прямая зависимость между степенью апоптоза Т-клеток и выраженностью клинического улучшения [56]. Описана высокая эффективность (клиническая ремиссия) при облучении 3 раза в неделю в течение 3 мес у 85% из 33 больных ГМ IА–IIА стадии [28].

**Эксимерный лазер ХеСl (308 нм).** Этот принципиально новый вид фототерапии воздействует прицельно на патологически измененную пролиферацию кератиноцитов, что позволяет избежать вредного облучения здоровых участков кожи [57]. Таким образом, можно интенсивнее воздействовать на область поражения, ускоряя достижение клинического эффекта.

Эксимерный лазер работает в УФ-режиме, генерирует монохроматическое излучение определенной длины волны. В качестве источника энергии использует газовую смесь, состоящую из смеси благородного газа и галогена, при взаимодействии которых образуются двухатомные возбужденные молекулы (димеры, эксимеры) с очень коротким временем жизни. При распаде таких молекул выделяется свободная энергия в виде УФ-фотонов. Длина излучаемой волны зависит от состава газовой смеси и от того, какие молекулы будут распадаться. Образующаяся энергия лазера передается по оптоволоконному кабелю в виде сжатого пучка лазерного света [58].

Оптимальным показанием для лечения эксимерным светом являются ограниченные формы Т-КЛК, при которых площадь поражения кожного покрова составляет менее 10% от всей поверхности тела [28]. Это объясняется небольшим размером пятна облучения (2–3,5 см<sup>2</sup>), что создает определенные неудобства для обработки больших очагов поражения. Под влиянием эксимерного 308 нм лазера происходит значительное уменьшение соотношения пролиферации кератиноцитов и связанной с ней делецией Т-клеток в очагах поражения. Обладая более высокой проникающей способностью по сравнению с обычным средневолновым излучением, эксимерный (ксенон-хлоридный) ХеСl-лазер оказывает прямой цитотоксический эффект на Т-клеточную инфильтрацию. Потенциальными мишенями действия УФ-излучения спектра В на Т-клетках считаются молекулы р53. ХеСl-лазеры достигают высокой плотности энергии, обеспечивающей гибель мутагенных клеток и Т-клеточный апоптоз, причем в большей сте-

пени, чем УФБ-лучи спектра 311 нм при воздействии на клетки в одних и тех же дозах, что подтверждает высокую клиническую эффективность эксимерного лазера [59].

Отличные результаты были получены в лечении ГМ IА стадии [60]: у 4 пациентов с верифицированным диагнозом достигнута полная клиническая ремиссия. Суммарная доза облучения в среднем составила 7 Дж/см<sup>2</sup>. Полученный результат сохранялся в течение 3–28 мес. Побочных эффектов не выявлено.

Несомненным преимуществом данного метода терапии является возможность применения высокоинтенсивного, высококонцентрированного лазерного излучения локально и прицельно на определенные очаги поражения, исключая воздействие на здоровую кожу. Кумулятивная доза на всю поверхность тела уменьшается, соответственно, снижается и риск развития ближайших и отдаленных побочных эффектов.

**Метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотоферез).** Фотоферез – естественный этап развития фотохимиотерапии, предложенный в 1986 г. [28]. Основывается на лейкоферезе и фотоэффекте псораленов. В процессе фотофереза происходит увеличение цикличности Т-клеточных рецепторов для антигена, что повышает иммуногенность облученных лимфоцитов, вызывает терапевтически значимую иммунологическую реакцию, повреждая необлученные Т-лимфоциты при реинфузии [61]. Специфичность вызванной иммунологической реакции происходит из-за чрезвычайно диспропорционального распределения патогенного клона относительно нескольких миллионов других клонов нормальных Т-лимфоцитов [62]. Высокая эффективность метода объясняется стимуляцией поврежденными клетками злокачественного клона специфического иммунного ответа, направленного на разрушение этого клона [63].

Согласно общепринятой методике фотофереза [64] больной получает 0,6 мг/кг метоксипсоралена за 2 ч до сеанса, затем проводят забор крови (500 мл). Для поддержания объема циркулирующей крови внутривенно капельно вводят физиологический раствор. В течение 5 мин выделенную кровь центрифугируют. Полученную эритроцитарную массу вводят в кровеносное русло пациента. Лейкоцитарную массу и плазму 30 мин облучают, после чего вводят пациенту обратно. Во избежание возникновения побочных эффектов рекомендуется вводить фотосенсибилизатор парентерально в плазму с лейкоцитами непосредственно перед облучением. Противопоказания типичны для плазмафереза и ПУВА-терапии [28]: индивидуальная непереносимость фурукумаринов, печеночная и почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, беременность. Сообщают о хороших результатах применения фотофереза у 37 больных, получивших курс из 4 сеансов (2 раза в неделю) [65]. У 31 больного ГМ был получен клинический эффект различной степени выраженности. При этом у всех больных с пятнистой стадией ГМ отмечен положительный терапевтический эффект (у 80% –

клиническая ремиссия, у 20% – значительное клиническое улучшение); с инфильтративно-бляшечной стадией клиническая ремиссия достигнута у 82% больных (отсутствие эффекта у 18%), с опухолевой стадией ГМ – эффект получен у 64% больных.

Существуют варианты комбинированной терапии экстракорпорального фотофереза (ЭФ) в сочетании с другими методами, например, с IFN $\alpha$ . U. Wollina и соавт. [66] наблюдали 9 пациентов, у 4 из которых удалось достичь клинической ремиссии, у 2 – частичной ремиссии, у 2 – стабилизации процесса.

Описано применение электронно-лучевой терапии в лечении 44 больных T4-стадией ГМ, из них у 32 (73%) достигнута клиническая ремиссия (15 больных в качестве вспомогательной терапии получали ЭФ сразу после завершения курса электронно-лучевой терапии). Уровень 3-летней выживаемости составил 81%, а у тех, кто получал только электронно-лучевую терапию, – 49% [28].

**Электронно-лучевая терапия.** При ранних стадиях Т-КЛК (IА–IIА стадии) лучевая терапия электронным излучением (ЭЛТ) медицинских ускорителей рекомендуется как терапия 2-й линии, при неэффективности наружной терапии или ПУВА-терапии. При появлении опухолевых поражений кожи лучевую терапию электронным излучением можно использовать и как терапию 1-й линии самостоятельно или в сочетании с медикаментозным лечением [67].

Многими специалистами ЭЛТ признается самым эффективным методом лечения Т-КЛК. Показана высокая эффективность в виде полной ремиссии у 98% больных с ограниченными высыпаниями (пятна и бляшки), у 71% больных с распространенными бляшечными высыпаниями, у 36% больных с опухолевой стадией, у 64% – с эритродермической формой ГМ. Длительность ремиссии составляла 3 года и более [68]. Побочные эффекты носили преимущественно локальный характер и были представлены эритемой и сухостью кожи, алопецией, ониходистрофией, телеангиэктазиями [69].

Технологий облучения кожи электронным пучком как минимум три: классическое локальное облучение (поля до 20 x 20 см), субтотальное облучение (поля 50 x 50 см) и тотальное облучение (поля до 200 x 200 см), а также их комбинации [70]. Перед больным помещают экран, который создает однородный поток электронов, уменьшая их энергию до 2,5–4 МэВ. Лучи проникают в кожу всего на 0,01–0,02 м и не угнетают систему кроветворения. Глаза и половые органы защищают алюминиевыми пластинами толщиной 0,01 м. Облучение проводят 1–4 раза в неделю, разовые очаги дозы составляют соответственно 6 или 1 Гр. Оптимальные результаты получают от суммарной очаговой дозы свыше 30 Гр. Полная ремиссия наступает у  $\frac{1}{3}$  больных, у 10% больных она продолжается более 4 лет [71].

Описано использование тотального облучения электронами в суммарных дозах 32–40 Гр для лечения больных эритродермическим ГМ с клинической ремиссией у 74% больных; у 27% больных длительность ремиссии превысила 10 лет [72].

Патогенетически наиболее оправдано комплексное лечение Т-КЛК с проведением на первом этапе химиотерапии или иммунотерапии с последующим тотальным или локальным облучением в зависимости от клинической ситуации [73].

Таким образом, в настоящее время существует множество методов лечения Т-КЛК. Однако ранняя диагностика заболевания по-прежнему представляет большие трудности для клиницистов, что не всегда позволяет начать своевременное лечение заболевания. Необходимо дальнейшее усовершенствование уже существующих и разработка новых, более эффективных методов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Анпилогова Е.М. Т-клеточные лимфомы кожи: этиопатогенез, классификация, клиника. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 3: 42–7.
2. [Anpilogova E.M. Cutaneous T-cell lymphomas: etiology, pathogenesis, classification, clinical picture. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 3: 42–7]. (in Russian)
3. Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдошевский А.В., Караулов А.В. *Лимфома кожи*. М.: БИНОМ; 2012.
4. [Molochkov A.V., Kovrigina A.M., Kildushevskiy A.V., Karaulov A.V. *Cutaneous lymphoma*. Moscow: BINOM; 2012]. (in Russian)
5. Куклин И.А. *Диагностика и лечение больных эритродермическими формами злокачественной Т-клеточной лимфомы кожи*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2005.
6. [Kuklin I.A. *Diagnosis and treatment in erythrodermic cutaneous T-cell lymphomas patients*. Dis. Ekaterinburg; 2005]. (in Russian)
7. Овсянникова Г.В. *Современные методы комплексной диагностики злокачественных лимфом кожи*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
8. [Ovsyannikova G.V. *Modern complex approaches of cutaneous malignant lymphomas diagnosis*. Dis. Moscow; 2009]. (in Russian)
9. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. *Лимфопролиферативные опухоли кожи*. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2010: 87–105.
10. [Lezvinskaya E.M., Vavilov A.M. *Lymphoproliferative tumors of the skin*. Manual for physicians. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010: 87–105]. (in Russian)
11. Тарасов В.В. *Терапия лимфом кожи (отдаленные результаты и прогноз)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2011.
12. [Tarasov V.V. *Cutaneous lymphomas treatment (lasting results and prognosis)*. Dis. St.Petersburg; 2011]. (in Russian)
13. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W., Campo E., Arber D.A. *Hematopathology*. Saunders Elsevier; 2011: 36–45.
14. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J. *Dermatology*. Elsevier Science; 2012.
15. McPherson R.A., Pincus M.R. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Saunders Elsevier; 2011: 1271–81.
16. Федоровская А.В. *Совершенствование методов дифференциальной диагностики эритродермической формы Т-клеточной лимфомы кожи*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
17. [Fedorovskaya A.V. *The improvement of methods of differential diagnosis of erythrodermic forms of cutaneous T-cell lymphomas*. Dis. Moscow; 2012]. (in Russian)
18. Clark D.P., Pazdernik N.J. *Molecular Biology*. Elsevier; 2013: 55–61.
19. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E. *Abeloff's clinical oncology*. Elsevier; 2014: 2060–75.
20. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee P.H. *McKee's pathology of the skin: with clinical correlations*. Saunders Elsevier; 2012: 1311–420.
21. Ferri F. *Ferri's clinical advisor 2016*. Elsevier; 2015: 838–9.
22. Adkinson F.N., Bochner B.S., Burks W.A., Busse W.W., Holgate S.T., Lemanske R.F., O'Hehir R.E. *Middleton's allergy: principles and practice*. Saunders Elsevier; 2014: 1587–92.
23. Formal L. Mycosis fungoides treated with prednisone. *Proc. R. Soc. Med.* 1957; 50(11): 936.

17. Кохан М.М. *T-клеточные злокачественные лимфомы кожи: клинические и иммунологические аспекты диагностики, стадийного лечения и терапии*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург; 2002.
- [Kokhan M.M. *Cutaneous malignant T-cell lymphomas: clinical and immunological aspects of diagnosis and treatment*. Dis. Ekaterinburg; 2002]. (in Russian)
18. Фараджев З.Г. *Лимфопролиферативные заболевания кожи и саркома Капоши*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
- [Faradzhev Z.G. *Lymphoproliferative diseases of skin and Kaposi's sarcoma*. Dis. Moscow; 1990]. (in Russian)
19. Аравийская Е.Р. *Клинико-морфологическая характеристика пойкилодермической формы лимфомы кожи: особенности течения, диагностики и терапии проспидином*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.
- [Araviyskaya E.R. *Clinical and morphologic characteristics of poikilodermatous variant of cutaneous lymphoma: the features of the course, diagnosis and prospidin treatment*. Dis. St. Petersburg; 1993]. (in Russian)
20. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Hwang S.T. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34(4): 626–31.
21. Bunn P.A., Hoffman S.J., Norris D., Golitz L.E., Aeling J.L. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sïzary syndrome). *Ann. Intern. Med.* 1994; 121(8): 592–602.
22. Akpek G., Koh H.K., Bogen S., O'Hara C., Foss F.M. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 1999; 86(7): 1368–76.
23. Kaye F.J., Bunn P.A., Steinberg S.M., Stocker J.L., Ihde D.C., Fischmann A.B., et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321(26): 1784–90.
24. Mendelsohn J., Gray J.W., Howley P.M., Israel M.A., Thompson C.B. *Molecular basis of cancer*. Saunders Elsevier; 2015: 739–52.
25. Saiki I., Dunegan M.A., Fann A.V., Koff W.C. Regulatory effects on macrophages of human recombinant interferons-alpha. *J. Interferon Res.* 1986; 6(5): 603–11.
26. Lewohl M.G., Heymann W.R., Berth-Jones J., Coulson I. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*. Elsevier Limited; 2014: 430–4.
27. Fung M.A., Murphy M.J., Hoss D.M., Grant-Kels J.M. Practical Evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(3): 325–60.
28. Izu-Belloso R.M., Garcia-Ruiz J.C. Treatment of cutaneous lymphomas: an update. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2012; 103(8): 694–707.
29. Rajan G.P., Seifert B., Ргъммер O., Joller-Jemelka H.I., Burg G., Dummer R. Incidence and in vivo relevance of anti-interferon antibodies during treatment of low-grade cutaneous T-cell lymphomas with interferon alpha-2a combined with acitretin or PUVA. *Arch. Dermatol. Res.* 1996; 288(9): 543–8.
30. Dao H.Jr., Barr P.M., Honda K. Regression of CD30+ cutaneous anaplastic large-cell lymphoma with denileukin difitox. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64(6): e123–5. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.001.
31. Виноградова Ю.Е., Потехаев Н.С., Виноградов Д.Л. *Лимфомы кожи: диагностика и лечение*. М.: Практическая медицина; 2014.
- [Vinogradova Yu.E., Potekhaev N.S., Vinogradov D.L. *Cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014]. (in Russian)
32. Lundin J., Kimby E., Вjörkholm M., Broliden P.A., Celsing F., Hjalmar V., et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood.* 2002; 100(3): 768–73.
33. Kennedy G.A., Seymour J.F., Wolf M., Januszewicz H., Davison J., McCormack C., et al. Treatments of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71(4): 250–6.
34. Abbott R.A., Whittaker S.J., Morris S.L., Russell-Jones R., Hung T., Bashir S.J., Scarisbrick J.J. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sïzary syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160(6): 1299–307.
35. Dicken C.H., Connolly S.M. Systemic retinoids in dermatology. *Mayo Clin. Proc.* 1982; 57(1): 51–7.
36. Cheeley J., Sahn R.E., DeLong L.K., Parker S.R. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 68(2): 247–54. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.013.
37. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel Sh.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. *Kelley's textbook of rheumatology*. Saunders Elsevier; 2013: 941–56.
38. Tugwell P., Ludwin D., Gent M., Roberts R., Bensen W., Grace E., Baker P. Interaction between cyclosporin A and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.* 1997; 24(6): 1122–5.
39. Campana C., Regazzi M.B., Buggia I., Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporine: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30(2): 141–79.
40. Cooper D.L., Braverman I.M., Sarris A.H., Durivage H.J., Saidman B.H., Davis C.A., Hait W.N. Cyclosporine treatment of refractory T-cell lymphomas. *Cancer.* 1993; 71(7): 2335–41.
41. Maddox A.M., Kahan B.D., Tucker S., Kerman R., Jordan R.E. Remission in skin infiltrate of a patient with mycosis fungoides treated with cyclosporine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 12(5): 952–6.
42. Hoffmann R., Benz E.J., Silberstein L.E., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J. *Hematology: Basic principles and practice*. Saunders Elsevier; 2013: 1267–302.
43. Wolverton S.E. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Saunders Elsevier; 2013: 279–90.
44. Олисова О.Ю. Достоинства и недостатки фототерапии. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2013; 2: 13–17.
- [Olisova O.Yu. Phototherapy: advantages and disadvantages. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2013; 2: 13–7]. (in Russian)
45. Gilchrest B.A., Parrish J.A., Tannenbaum L., Haynes H.A., Fitzpatrick T.B. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer.* 1976; 38(2): 683–689.
46. Hölzle E., Hönigsmann H. UV-radiation – sources, wavelength, environment. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2005; 3(Suppl. 2): S3–10.
47. Hönigsmann H., Diepgen T.L. UV-induced skin cancers. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2005; 3(Suppl. 2): S26–31.
48. Hönigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol. Ther.* 2003; 16(1): 23–7.
49. Herrmann J.J., Roenigk H.H., Hurria A., Kuzel T.M., Samuelson E., Rademaker A.W., Rosen S.T. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33(2): 234–42.
50. Thomsen K., Hammar H., Molin L., Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis fungoides Group. *Acta. Derm. Venereol.* 1989; 69(6): 536–8.
51. Hölzle E., Hönigsmann H., Röcken M., Ghoreschi K., Lehmann P. Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2003; 1(12): 985–97.
52. Herrmann J.J., Roenigk H.H.Jr., Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1995; 9(5): 1077–88.
53. Hönigsmann H. Phototherapy and photochemotherapy. *Semin. Dermatol.* 1990; 9(1): 84–90.
54. Hönigsmann H. Indications for UV-B irradiation. *Hautarzt.* 1993; 44(8): 545.
55. Pirkhammer D., Seeber A., Hönigsmann H., Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(5): 964–8.
56. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44(5): 355–60.
57. Gerber W., Arheilger B., Ha T.A., Hermann J., Ockenfels H.M. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149(6): 1250–8.
58. Spencer J.M., Hadi S.M. The excimer lasers. *J. Drugs Dermatol.* 2004; 3(5): 522–5.
59. Totonchy M.B., Chiu M.W. UV-based therapy. *Dermatol. Clin.* 2014; 32(3): 399–413.
60. Mori M., Campolmi P., Mavilia L., Rossi R., Cappugi P., Pimpinelli N. Monochromatic excimer light (308 nm) in patch-stage IA mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(6): 943–45.
61. Ratcliffe N., Dunbar N.M., Adamski J., Couriel D., Edelson R., Kitko C.L., et al.; American Society for Apheresis. National Institutes of Health State of the Science Symposium in Therapeutic Apheresis: scientific opportunities in extracorporeal photopheresis. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29(1): 62–70. doi: 10.1016/j.tmr.2014.09.004.

62. Shaz B.H., Hillyer Ch.D., Roshal M., Abrams Ch.S. *Transfusion medicine and hemostasis: clinical and laboratory aspects*. Elsevier; 2013: 515–20.
63. Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photocoagulation. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29(1): 61–70.
64. Гостева И.В. *Фотоферез в комплексной терапии Т-клеточных злокачественных лимфом кожи*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
- [Gosteva I.V. *Photopheresis in malignant cutaneous T-cell lymphomas*. Dis. Moscow; 1995]. (in Russian)
65. Гостева И.В. Применение фотофереза в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1998; 3: 11–7.
- [Gosteva I.V. *Photopheresis in malignant cutaneous T-cell lymphomas*. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 1998; 3: 11–7]. (in Russian)
66. Wollina U., Looks A., Meyer J., Knopf B., Koch H.J., Liebold K., Hipler U.C. Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photocoagulation: a prospective controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44 (2): 253–60.
67. Hoppe R.T., Cox R.S., Fuks Z., Price N.M., Bagshaw M.A., Farber E.M. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63(4): 691–700.
68. Jones G.W., Hoppe R.T., Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995; 9(5): 1057–76.
69. Jones G.W., Kacinski B.M., Wilson L.D., Willemze R., Spittle M., Hohenberg G., et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(3): 364–70.
70. Jones G.W., Rosenthal D., Wilson L.D. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Cancer*. 1999; 85(9): 1985–95.
71. Yu J.B., McNiff J.M., Lund M.W., Wilson L.D. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(5): 1542–5.
72. Maingon P., Truc G., Dalac S., Barillot I., Lambert D., Petrella T., et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother. Oncol.* 2000; 54(1): 73–8.
73. Gunderson L., Tepper J. *Clinical radiation oncology*. Saunders Elsevier; 2012: 1583–603.

Поступила 15.07.15  
Received 15.07.15

© СНАРСКАЯ Е.С., КОЧУБЕЕВА П.А., 2015  
УДК 616.521.8-036.1-091

## Черный акантоз

Снарская Е.С.<sup>1</sup>, Кочубеева П.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета (зав. – проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия; <sup>2</sup>кожно-венерологическое отделение Раменской центральной клинической больницы (гл. врач О.А. Вишневская), 140100, г. Раменское, Московская область

*Рассмотрены вопросы клинико-морфологических особенностей черного акантоза (acanthosis nigricans) или пигментно-сосочковой дистрофии кожи, который относится к гетерогенной группе бородавчатых кератозов и характеризуется ворсинчато-бородавчатыми разрастаниями и гиперпигментацией кожи. Черный акантоз является редким заболеванием и часто является «маркером заболеваний» внутренних органов, таких как поликистоз яичников, инсулинрезистентный сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования. Приведены данные литературы о патогенезе данного заболевания, клинических формах, особенностях гистологической картины. Представлено клиническое наблюдение случая доброкачественного варианта черного акантоза у молодого пациента.*

**Ключевые слова:** черный акантоз; пигментно-сосочковая дистрофия кожи; папилломатоз.

*Для цитирования:* Снарская Е.С., Кочубеева П.А. Черный акантоз. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 13-15.

### ACANTHOSIS NIGRICANS

*Snarskaya E.S.<sup>1</sup>, Kochubeeva P.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Dermato-Venereological Department, Ramenskoe Central Clinical Hospital, 140100, Ramenskoe, Moscow Region

*Clinical and morphological characteristics of acanthosis nigricans (pigmented papillary degeneration of the skin), referred to a heterogeneous group of papillomatous keratoses and characterized by villous papillomatous growth and hyperpigmentation of the skin, are presented. Acanthosis nigricans is a rare disease and is often a “marker” of visceral diseases, such as polycystic ovaries, insulin-resistant diabetes mellitus, obesity, malignant tumors. Published data on the pathogenesis, clinical forms, and histological picture of the disease are presented. A clinical observation of benign acanthosis nigricans in a young patient is presented.*

**Key words:** acanthosis nigricans, pigmented papillary degeneration of skin, papillomatosis.

*Citation:* Snarskaya E.S., Kochubeeva P.A. Acanthosis nigricans. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(5): 13-15. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Кочубеева Полина Александровна, врач-дерматовенеролог.

#### Corresponding author:

Snarskaya Elena, MD, PhD, DSc, prof. (snarskaya-dok@mail.ru).