

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-002.72-085

Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Грекова Е.В.

КОМБИНАЦИЯ ПУВА-ТЕРАПИИ С ИНТЕРФЕРОНОМ А У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлены результаты лечения грибовидного микоза (ГМ) с помощью комбинированного метода – интерферона α (ИФНа) и ПУВА-терапии. В исследование включены 16 больных с диагнозом грибовидного микоза, верифицированным клиническим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами. Ответ на лечение определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести кожных поражений (mSWAT), также оценивали безопасность и переносимость ИФНа и ПУВА-терапии. По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IB – 1 (6%) пациент, IIA – 3 (19%), IIB – 6 (38%), IIIA – 2 (12,5%), IIIB – 1 (6%), IVA – 2 (12,5%), IVB – 1 (6%) больной. Пациентам проводили ПУВА-терапию по методике 4-разового облучения в неделю с начальной дозы УФА 0,5–1 Дж/см². Курс состоял из 40 ± 8 процедур. Суммарная доза составила 157 ± 45 Дж/см². Одновременно с ПУВА-терапией больные получали ИФНа (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Суммарная доза составила 96 ± 31 млн МЕ. В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных IB–IIIA стадии отмечена редукция индекса mSWAT на 90–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде исчезновения кожных проявлений и субъективных ощущений. У 3 (19%) больных IIIB–IVA стадии индекс mSWAT снижался от 50 до 75%, т. е. отмечалась частичная ремиссия в виде уменьшения площади поражения и яркости высыпаний, уменьшения шелушения, зуда, у 1 (6%) больного IVB стадии ГМ эффекта от проводимой терапии не наблюдалось. Переносимость терапии была хорошей. Проведенные исследования показали, что ПУВА-терапию в сочетании с ИФНа можно с успехом применять у больных ГМ в клинической практике, независимо от стадии заболевания, однако более выраженный положительный эффект отмечается у больных ГМ IB–IIB стадии.

Ключевые слова: грибовидный микоз; ПУВА-терапия; интерферон α .

Для цитирования: Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Грекова Е.В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном α у больных грибовидным микозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(3): 132-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139>

Olisova O. Yu., Smirnov K. V., Grekova E. V.**PUVA AND INTERFERON A COMBINED THERAPY IN PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES**

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The results of mycosis fungoides (MF) treatment using therapy that combines interferon α (IFNa) and PUVA-therapy are presented. We observed 16 patients with MF. The diagnoses were verified with histological, immunohistochemical methods and molecular analysis. The response to treatment was defined by the index of the modified assessment of the severity of skin lesions scale (mSWAT). In addition, the safety and tolerability of IFNa and PUVA-therapy were evaluated. In terms of the stage of the disease, patients were distributed as follows: IB–IB – 1 (6%), IIA – 3 (19%), IIB – 6 (38%), IIIA – 2 (12.5%), IIIB – 1 (6%), IVA – 2 (12.5%), IVB – 1 (6%). PUVA-therapy was performed four times a week with the initial dose of the irradiation 0.5–1.0 J/cm². The course of therapy consisted of 40 ± 8 procedures. The total dose was 157 ± 45 J/cm². IFNa was prescribed to patients (3 IU three times a week). The total dose was 96 ± 31 IU. After the therapy 12 (75%) patients with stage IB–IIIA, mSWAT index was reduced by 90–100%, which corresponded to complete clinical remission in the form of the disappearance of cutaneous manifestations and subjective sensations. 3 (19%) patients with stage IIIB–IVA had mSWAT index decreasing from 50 to 75%, i.e. partial remission was observed as decrease of the injury area and rash brightness, reduce scaling, itching. 1 (6%) patient with stage IVB had no effect of the therapy. Studies have shown that PUVA-therapy in combination with interferon α can be successfully used at patients with MF, regardless of the disease stages, however, more positive effect was in patients with stage IB–IIB MF.

Key words: mycosis fungoides; PUVA-therapy; interferon α .

For citation: Olisova O. Yu., Smirnov K. V., Grekova E. V. PUVA and interferon α combined therapy in patients with mycosis fungoides. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossijskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 132-139. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03 Febr 2017

Accepted 26 April 2017

T-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) относят к гетерогенной группе лимфопролиферативных заболеваний, характеризующейся клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых Т-лимфоцитов в коже, но в последующем неизбежно прогрессирующей с вовлечением лимфатических узлов, кровеносных и внутренних органов [1]. Т-КЛК составляют до 80% всех злокачественных кожных лимфом. В последнее время зафиксирован рост заболеваемости Т-КЛК: 0,3–1,18 на 100 тыс. населения – в мире, в США заболеваемость Т-КЛК составляет 0,46 случаев на 100 тыс. человек, в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1 на 100 тыс. человек в год [2]. Изучение заболеваемости Т-КЛК населения России, по стандартизованным данным, затруднено из-за неполноты существующей системы статистического учета [3]. По данным Е.М. Лезвинской и соавт. [4], в 2000 г. в Московской области этот показатель составлял 0,24 на 100 тыс. населения.

В группе больных Т-КЛК подавляющее большинство (93%) составляют больные грибвидным микозом (ГМ) [3]. Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55–60 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин – 2 : 1 [2]. Исходно прогноз определяется стадией ГМ. Хотя 80–90% больных ГМ на ранних стадиях имеют благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость составляет 73–97%), у 10–20% больных заболевание может прогрессировать со значительным увеличением уровня смертности (5-летняя выживаемость составляет 26%) [5].

Классический ГМ – медленно прогрессирующее заболевание, развивающееся многие годы. Клинически ГМ может прогрессировать от зудящих пятен розово-красного цвета (Т1) или возвышающихся плоских инфильтративных

красновато-синюшных бляшек (Т2) до куполообразных, с гладкой поверхностью опухолевых узлов буровато-красного цвета (Т3) или развития эритродермии (Т4) и вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

Согласно WHO-EORTC-классификации Т-КЛК (2005), выделяют следующие подтипы ГМ: фолликулотропный, педжетоидный ретикулез и синдром гранулематозной вялой кожи [6].

Диагноз ГМ устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, гистологических (часто неоднократных) и иммунофенотипических исследований биоптатов из очагов поражения кожи в сочетании с молекулярно-генетическим анализом (определение реаранжировки γ -цепи Т-клеточного рецептора) [7]. Выявлено, что средний срок до установления диагноза, даже у больных классической формой ГМ, составляет около 5 лет и может значительно удлиняться при других вариантах его течения [8].

На ранних стадиях ГМ дифференциальная диагностика достаточно сложна ввиду клинического сходства с некоторыми доброкачественными воспалительными («клональными») дерматозами: псориазом, экземой, нейродермитом, красным отрубевидным лишаем Девержи. Достоверность диагноза ГМ, подтвержденного только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50–75% [9]. Выявление моноклонального типа пролиферации лимфоидных клеток является весомым аргументом в пользу злокачественного характера заболевания. ПЦР-диагностика для идентификации реаранжировки гена Т-клеточного рецептора специфична (86–95%), но недостаточно чувствительна (52%). В связи с этим моноклональность Т-лимфоцитов инфильтрата служит стабильным признаком только в опухолевой стадии ГМ [10].

Таблица 1

Алгоритм диагностики ранних форм грибвидного микоза [6]

Признак	Критерий оценки
Клинические	
Основные: наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек	2 балла за основной критерий и два дополнительных
Дополнительные: • локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции; • вариабельность формы и размеров высыпаний; • пойкилодермия	1 балл за основной критерий и один дополнительный
Гистопатологические	
Основные: поверхностный лимфоидный инфильтрат	2 балла за основной признак и два дополнительных
Дополнительные: • эпидермотропизм без спонгиоза • лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным/церебриформным контуром ядра)	1 балл за основной признак и один дополнительный
Молекулярно-биологические	
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл
Имунопатологические	
• количество CD2 ⁺ , CD3 ⁺ и/или CD5 ⁺ Т-клеток менее 50% • количество CD7 ⁺ Т-клеток менее 10% • эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	1 балл за один признак и более

Примечание. Диагноз грибвидного микоза считается правомерным при общей сумме не менее 4 баллов из любых разделов таблицы.

Для корреспонденции:

Грекова Екатерина Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: grekova_kate@mail.ru

For correspondence:

Grekova Ekaterina Vladimirovna, graduate student of I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: grekova_kate@mail.ru.

Information about authors:

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Smirnov K.V., <http://orcid.org/0000-0003-1562-0520>; Grekova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-7968-9829>.

Терапия грибовидного микоза [6]

Терапия ранних стадий (IA–IIA)	
Терапия 1-й линии	Терапия 2-й линии
Топические кортикостероиды (целестодерм-в, флуцинар, элоком, адвантан, кутивейт, дермовейт)	Ретиноиды (13-цисретиноевая кислота (изотретиноин, этретинол))
Узковоловное УФВ	ИФНа
ПУВА-терапия (псорален + УФА-облучение)	Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi); воринонат
Локальная лучевая терапия	Проспидин
Тотальное облучение кожи	Метотрексат
Терапия поздних стадий (IIB–IVB)	
Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi); воринонат	
Электронно-лучевая терапия	
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	
Режимы системной химиотерапии: СНОР, ЕРОСН, СМЕМ/АВВ, пентостатин, флударабин + ИФНа или циклофосфамид, гемцитабин	

На поздних стадиях ГМ (IIB–IV) клональность определяется у 90% больных, на ранних (I–IIA) – только у 50% [11].

Существует алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом по лимфомам кожи (International Society for Cutaneous Lymphomas – ISCL), содержащий систему количественных показателей [6] (табл. 1), но диагноз ГМ может быть установлен лишь при тщательной комплексной оценке клинического обследования пациента, гистологического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического методов исследования.

Значительное снижение качества жизни, прогрессирующее течение с частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом, отсутствие общепринятых диагностических критериев, неоднозначность в подходах к ведению больных и недостаточная эффективность терапии обуславливают необходимость усовершенствования уже существующих и разработки более эффективных методов лечения. Одно из перспективных направлений современной дерматовенерологии – персонализация терапии в сочетании с безопасностью и эффективностью.

Назначение соответствующего лечения требует установления стадии заболевания с учетом TNM-классификации Т-КЛК, оценки клинической выраженности процесса, а также эффективности применяемого ранее лечения. Пациенты со стадиями IIB–IIA, имеющие фолликулярную форму ГМ, или пациенты с очень толстыми бляшками имеют более плохой прогноз из-за сниженной чувствительности к наружным видам терапии, что необходимо учитывать при назначении лечения. В поздних стадиях наличие множественных узлов, крупноклеточной трансформации и снижения количества CD8⁺ Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости [6].

Цель терапии ГМ – достижение длительной клинической ремиссии и улучшение качества жизни пациентов.

Симптомы и очаги поражения при ранних стадиях (IA–IIA) локализованного ГМ обычно хорошо контролируются использованием препаратов для местного применения. Поздние стадии ГМ (IIB–IVB) часто прогрессируют и становятся рефрактерными к различным методам местного воздействия и системной терапии. Согласно рекомендациям Национальной Всеобщей раковой сети США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), существует терапия 1-й и 2-й линии ранних стадий, а также терапия поздних стадий ГМ (табл. 2).

В соответствии с рекомендациями Европейской организации исследования и лечения рака (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer – EORTC), при лечении ГМ широко используют интерфероны (ИФН) [6]. Они обладают выраженной противоопухолевой активностью, обусловленной не только прямым цитостатическим действием на опухолевые клетки, но и модуляцией меха-

низмов гуморальной регуляции иммунного ответа. Установлено, что препараты данной группы (ИФНа – виферон, реалдирон, вэллферон; ИФНβ – ребиф 22, бетаферон, лейкинферон; ИФНγ – имукин) активируют макрофагальную и комплементарную системы организма, нормализуют продукцию провоспалительных цитокинов, воздействуют на экспрессию генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости. ИФНа вызывает иммунологические эффекты: увеличивает цитотоксичность как Т-клеток CD8⁺, так и NK-клеток, увеличивает их активацию, подавляет производство цитокинов опухолевыми Th2-клетками [12]. Наиболее часто используют рекомбинантный ИФНа с подкожным, внутримышечным или внутриочаговым введением. Хорошо зарекомендовал себя реаферон, применяемый по схеме: 3 × 10⁶ МЕ внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с повторным курсом через 6–7 дней [13].

Также одним из ведущих методов лечения больных ГМ является ПУВА-терапия, основанная на применении фотосенсибилизатора в комбинации с длинноволновыми ультрафиолетовыми (УФ) лучами спектра 320–400 нм. Кроме того, доказана его высокая эффективность (достижение клинической ремиссии и удлинение межрецидивного периода) и хорошая переносимость [13]. Механизм действия основан на иммуномодуляции с преобладанием иммуносупрессии, приводящей к потере функциональности антигенпредставляющих клеток и апоптозу кератиноцитов, Т-клеток в коже. Последующее уменьшение числа Т-клеток вызывает разрушение опухолевых инфильтратов при ГМ. Целесообразно применение данного метода в доопухолевых стадиях заболевания, поскольку зона воздействия УФА-света находится в пределах эпидермиса и верхней трети дермы [14].

С учетом указанных фактов целью настоящего исследования стало изучение эффективности и переносимости ПУВА-терапии в сочетании с ИФНа у больных ГМ.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова находились 16 больных ГМ. Для подтверждения диагноза ГМ применяли: клинический осмотр с учетом модифицированной шкалы оценки тяжести кожного поражения (modified Severity Weighted Assessment Tool – mSWAT); морфологическое исследование биопсии кожи (нередко неоднократно); иммуногистохимический метод (ИГХ) исследования кожи с изучением иммунофенотипов βF1⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD45RO⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD117⁺, trypsinase и индекса пролиферативной активности Ki-67; молекулярно-генетический метод с определением клональности по реаранжировке гена γ-цепи Т-клеточного рецептора с помощью ПЦР.

В клинике больным проводили ПУВА-терапию по методике 4-разового облучения в неделю с постепенным наращиванием дозы облучения на 0,5–1 Дж/см² через каждые 2 сеанса до разовой дозы 8–10 Дж/см². Начальная доза облучения составляла 0,5–1 Дж/см². Курс состоял из 40 ± 8 процедур. Суммарная доза составила 157 ± 45 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора использовали

Характеристика 16 больных грибовидным микозом, получавших ПУВА-терапию в сочетании с ИФНа

Пациент	Возраст, годы	Пол	Стадия	Дата начала заболевания	Иммунофенотип	Резанжировка гена Т-клеточного рецептора	Гистологическое заключение	Полученная терапия	Продолжительность терапии, дни	Клинический ответ
1	63	Женский	IVA (T2aN1M1B1)	Август 2011 г.	βF1 ⁺ , CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD117 ⁺ , Ki-67 75%	Выявлена	Сомнительный результат. Рекомендована повторная биопсия	ИФНа (суммарно 93 млн МЕ); ПУВА курсом 46 процедур (суммарно 190 Дж/см ²)	185	ЧР
2	64	Мужской	IIIB (T4N0M0B1b)	Май 2015 г.	CD3 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺ , CD4 ⁺ , CD45 ⁺ , Ki-67 64%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 65 млн МЕ); ПУВА курсом 40 процедур (суммарно 178 Дж/см ²)	170	ЧР
3	66	Женский	IIIB (T2N1M0B0)	Февраль 2005 г.	CD30 ⁺ , CD45 ⁺ , CD20 ⁺ , CD56 ⁺ tryptase, Ki-67 92%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 99 млн МЕ); ПУВА курсом 40 процедур (суммарно 158 Дж/см ²)	154	ПР
4	59	Женский	IIIA (T2N1M0B0)	Ноябрь 2011 г.	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , CD45RO ⁺ tryptase, Ki-67 75%	Выявлена	Сомнительный результат. Рекомендована повторная биопсия	ИФНа (суммарно 75 млн МЕ); ПУВА курсом 39 процедур (суммарно 164 Дж/см ²)	188	ПР
5	58	Мужской	IIIB (T2N1M0B0)	Июнь 2005 г.	CD4 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺ , CD20 ⁺	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 90 млн МЕ); ПУВА курсом 32 процедур (суммарно 116 Дж/см ²)	192	ПР
6	33	Женский	IIA (T2N1M0B0)	Май 2014 г.	βF1 ⁺ , CD3 ⁺ , CD5 ⁺ , CD117 ⁺ , CD45RO ⁺	Не выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 85 млн МЕ); ПУВА курсом 35 процедур (суммарно 127 Дж/см ²)	176	ПР
7	51	Мужской	IB (T2N0M0B0)	Май 2012 г.	βF1 ⁺ , CD4 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺ , CD40 ⁺ , CD45RO ⁺ , Ki-67 35%	Не выявлена	В пользу ранней стадии ГМ	ИФНа (суммарно 73 млн МЕ); ПУВА курсом 32 процедур (суммарно 132 Дж/см ²)	176	ПР
8	28	Женский	IIA (T2b-N0M0B0)	Ноябрь 2011 г.	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD117 ⁺ , CD45RO ⁺ tryptase, Ki-67 45%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 81 млн МЕ); ПУВА курсом 36 процедур (суммарно 174 Дж/см ²)	185	ПР

Продолжение табл. на стр.136

Продолжение таблицы 3

Пациент	Возраст, годы	Пол	Стадия	Дата начала заболевания	Иммунофенотип	Резаранжировка гена Т-клеточного рецептора	Гистологическое заключение	Полученная терапия	Продолжительность терапии, дни	Клинический ответ
9	78	Мужской	IIA (T2N1M0B0)	Ноябрь 2015 г.	βF1 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺ , CD20 ⁺ , Ki-67 25%	Выявлена	В пользу ранней стадии ГМ	ИФНа (суммарно 75 млн МЕ); ПУВА курсом 40 процедур ИФНа (суммарно 185 Дж/см ²)	170	ПР
10	63	Мужской	IIВ (T2aN1M0B0)	Май 2014 г.	CD4 ⁺ , CD5 ⁺ , CD8 ⁺ , Ki-67 49%	Выявлена	Неоднозначна	ИФНа (суммарно 90 млн МЕ); ПУВА курсом 32 процедур (суммарно 164 Дж/см ²)	188	ПР
11	50	Мужской	IVB (T2aN2M2B1)	Ноябрь 2010 г.	CD30 ⁺ , CD45 ⁺ , CD20 ⁺ , CD56 ⁺ tuptase, Ki-67 92%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 126 млн МЕ); 2) ПУВА № 46 Σ; 202 Дж/см ²	222	СБ
12	40	Женский	IIВ (T3N0M0B0)	Июнь 2014 г.	βF1 ⁺ , CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD5 ⁺ , CD8 ⁺ , Ki-67 35%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 72 млн МЕ); ПУВА 38 курсом процедур (суммарно 136 Дж/см ²)	220	ПР
13	63	Мужской	IIВ (T3N0M0B0)	Июнь 2016 г.	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD5 ⁺ , CD8 ⁺ , tuptase	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 90 млн МЕ); ПУВА курсом 40 процедур (суммарно 192 Дж/см ²)	170	ПР
14	58	Мужской	IIIA (T3N1M0)	Май 2015 г.	CD3 ⁺ , CD45 ⁺ , CD2 ⁺ , CD117 ⁺ , CD4 ⁺	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 81 млн МЕ); ПУВА курсом 45 процедур (суммарно 195 Дж/см ²)	254	ПР
15	71	Женский	IVA (T3N1M0B0)	Май 2014 г.	βF1 ⁺ , CD3 ⁺ , CD5 ⁺ , CD8 ⁺ , Ki-67 85%	Выявлена	Подтверждает диагноз	ИФНа (суммарно 114 млн МЕ); ПУВА курсом 35 процедур (суммарно 174 Дж/см ²)	174	ЧР
16	66	Мужской	IIВ (T3N0M0B0)	Июль, 2014 г.	βF1 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺ , CD20 ⁺ , Ki-67 29%	Выявлена	Сомнительный результат. Рекомендова- на повторная биопсия.	ИФНа (суммарно 89 млн МЕ); ПУВА курсом 45 процедур (суммарно 175 Дж/см ²)	142	ПР

Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, СБ – стабилизация процесса.



Рис. 1. Пациентка 6 (см. табл. 3). Грибовидный микоз, стадия ПА.
a – до лечения; *б* – после 33 сеансов ПУВА-терапии в сочетании с 85 млн МЕ ИФНа.

8-метоксипсорален из расчета 1 мг/кг. Перед лечением пациентов обследовали; противопоказаний к проведению фотохимиотерапии не выявлено. Одновременно с ПУВА-терапией больные получали ИФНа (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Суммарная доза составила 96 ± 31 млн МЕ (табл. 3).

Полная ремиссия подразумевала 100% исчезновение кожных проявлений, а частичная ремиссия – снижение баллов по шкале mSWAT (не менее 50% по сравнению с исходным обследованием). Снижение показателя по шкале mSWAT менее 50% или увеличение менее 25% от исходного соответствовало стабилизации заболевания, т. е. отсутствию прогрессирования.

Результаты

Медиана продолжительности заболевания от первых постоянных признаков до установления диагноза ГМ и начала лечения составляла 72 мес (диапазон 12–132 мес). Средний возраст пациентов был 54 (от 28 до 80) года; 7 (44%) женщин и 9 (56%) мужчин (соотношение 1 : 1,3). По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IB – 1 (6%), ПА – 3 (19%), ПВ – 6 (38%), ПИА – 2 (12,5%), ПИВ – 1 (6%), IVA – 2 (12,5%),

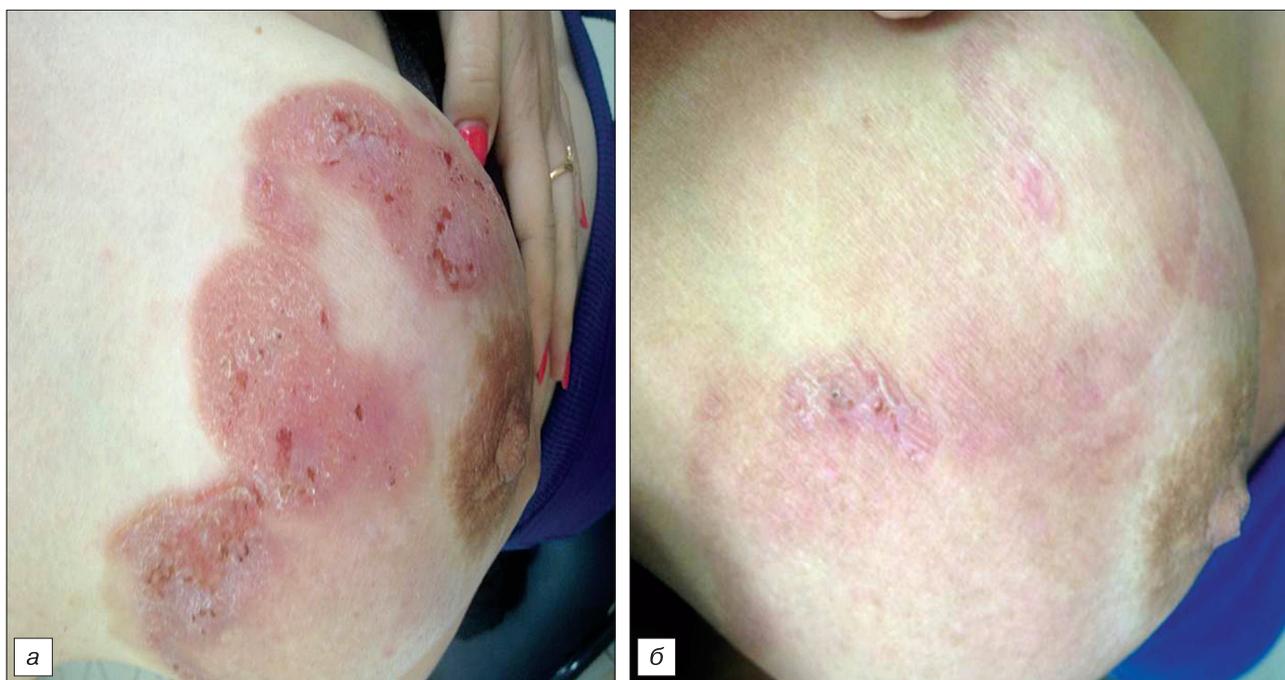


Рис. 2. Пациентка 8 (см. табл. 3). Грибовидный микоз, стадия ПА.
a – до лечения; *б* – после 36 сеансов ПУВА-терапии в сочетании с 81 млн МЕ ИФНа.



Рис. 3. Пациент 5 (см. табл. 3). Грибовидный микоз, стадия IVB.
а – до лечения; б – после 32 сеансов ПУВА-терапии в сочетании с 90 млн МЕ ИФНа.

IVB – 1 (6%) больной. Медиана наблюдения в период проведения комбинированного метода лечения в исследуемой группе ГМ составляла 8 мес (от 7 до 9 мес); $\frac{2}{3}$ исследуемой группы составили пациенты с верифицированным диагнозом ГМ на поздних стадиях (IVB–IVB), что свидетельствует о трудностях диагностики ранних стадий заболевания. У 2 (12,5%) больных ГМ стадии IV

и ПА реаранжировка гена Т-клеточного рецептора отсутствовала, что может не противоречить диагнозу ГМ, так как ПЦР-исследование из-за невысокой специфичности не является универсальным методом в начальных стадиях заболевания и определение клональности не может быть интерпретировано без корреляции с морфологическими признаками и данными иммунофенотипирования



Рис. 4. Пациент 14 (см. табл. 3). Грибовидный микоз, стадия IIIA.
а – до лечения; б – после 45 сеансов ПУВА-терапии в сочетании с 81 млн МЕ ИФНа.

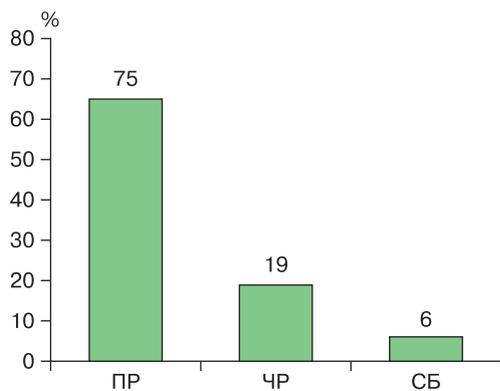


Рис. 5. Клинический ответ больных грибовидным микозом на ПУВА-терапию в сочетании с ИФН.

ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, СБ – стабилизация процесса.

инфильтратов; часто для этого требуются неоднократные повторные исследования.

В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных IB–IIA стадии отмечена редукция индекса mSWAT на 90–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде исчезновения кожных проявлений и субъективных ощущений (рис. 1–4). У 3 (19%) больных GM IIIB–IVA стадии индекс mSWAT снижался от 50 до 75%, т. е. отмечалась частичная ремиссия в виде уменьшения площади поражения и яркости высыпаний, уменьшения шелушения, зуда, у 1 (6%) больного GM IVB стадии эффекта от проводимой терапии не отмечено (рис. 5). Более выраженный положительный эффект от комбинированного метода лечения наблюдался у больных GM IB–IIB стадии, однако была достигнута ремиссия у пациентов даже с обширным поражением кожи на более поздних стадиях (IIIA–IVA). Переносимость терапии была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось. Достигнутая полная ремиссия сохранялась у пациентов на протяжении 10 мес наблюдения после окончания терапии. Больным с частичной ремиссией было рекомендовано продолжить прием ИФНа, курс ПУВА-терапии повторить через 1 год. Больной, у которого эффекта от проводимого лечения не было, был переведен в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России для проведения лучевой терапии.

Таким образом, диагностика GM по-прежнему представляет трудности, что не всегда позволяет начать своевременное лечение заболевания, в связи с этим существует необходимость в изучении генетических маркеров для более достоверной диагностики GM, особенно на ранних стадиях. На основании полученных данных можно утверждать, что ПУВА-терапия в сочетании с ИФНа служит одним из эффективных и безопасных методов лечения GM на современном этапе, вызывает продолжительную ремиссию заболевания и может с успехом применяться у больных GM независимо от стадии заболевания, однако более выраженный положительный эффект отмечен у больных GM IB–IIB стадии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 4: 42–50.

- Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Куклин И.А., Римар О.Г. О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи больным злокачественными лимфомами кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 3: 4–11.
- Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000; 3(4): 12–7.
- Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 6: 16–22.
- 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.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunological and molecular genetic mechanisms of development of mycosis fungoides. *Journal of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2015; 4: 42–50. (in Russian)
- Rodd A.L., Ververis K., Karagiannis T.C. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors. *Lymphoma*. 2012; 2012: 1–10. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/290685>
- Kungurov N.V., Kokhan M.M., Kuklin I.A., Rimar O.G. Revisited improvement of specialized medical aid for patients with malignant cutaneous lymphomas. *Journal of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2010; 3: 4–11. (in Russian)
- Lezvinckaya E.M., Molochkov V.A., Larina N.K. Incidence of malignant lymphomas of skin in Moscow region and ways to improve diagnostic and treatment care of patients. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2000; 3(4): 12–7. (in Russian)
- Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., Eischen C.M., McGirt L.Y. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28(11): 1431–5.
- Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R., Bernengo M.G. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(18): 2592–8.
- Calonje E., Brenn T., Lazaar A., McKee P.H., eds. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2012: 1311–420.
- Willerslev-Olsen A., Litvinov I.V., Fredholm S.M., Petersen D.L., Sibbesen D.L., Gniadecki N.A. IL-15 and IL-17F are differentially regulated and expressed in mycosis fungoides. *Cell Cycle*. 2014; 13(8): 1306–12.
- Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G., Renault J.J., Bureau B., Dreno B. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm. Venereol.* 2007; 87(2): 155–9.
- Brattseva E.V., Rotanov S.V. Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides. Modern approaches to the diagnosis of mycosis fungoides. *Journal of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2010; 6: 16–22. (in Russian)
- Yang H., Xu C., Tang Y., Wan C., Liu W., Wang L. The significance of multiplex PCR/heteroduplex analysis-based TCR gamma gene rearrangement combined with laser-capture microdissection in the diagnosis of early mycosis fungoides. *J. Cutan. Pathol.* 2012; 39(3): 337–46.
- Wysocka M., Benoit B.M., Newton S., Azzoni L., Montaner L.J., Rook A.H. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood*. 2004; 104(13): 4142–9.
- Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Modern methods for diagnosis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2015; 18(5): 4–13. (in Russian)
- Eichmuller S., Usener D., Thiel D., Schadendorf D. Tumor-specific antigens in cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Cancer*. 2003; 104(4): 482–7.

Поступила 03.02.17

Принята к печати 26.04.17