

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## NOVEL DRUGS

### Эритродермическая форма грибовидного микоза: алгоритм диагностики и лечения

**О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, А.А. Сыдигов<sup>2</sup>, И.Н. Чупров<sup>3</sup>, Л.Г. Горенкова<sup>4</sup>, С.А. Черныш<sup>5</sup>, В.А. Доронин<sup>6</sup>, Е.В. Грекова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ», ул. Касаткина, д. 7, Москва, Российская Федерация, 129301

### Erythrodermic Mycosis Fungoides: The Algorithm of Diagnosis and Treatment

**OYu Olisova<sup>1</sup>, AA Sydikov<sup>2</sup>, IN Chuprov<sup>3</sup>, LG Gorenkova<sup>4</sup>, SA Chernysh<sup>5</sup>, VA Doronin<sup>6</sup>, EV Grekova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>3</sup> II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

<sup>4</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zыkovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>5</sup> SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>6</sup> Municipal Clinical Hospital No. 40, 7 Kasatkina str., Moscow, Russian Federation, 129301

#### РЕФЕРАТ

Эритродермическая форма грибовидного микоза (ЭГМ) является атипичной тяжелой формой заболевания и развивается при длительном, не поддающемся терапии течении. Клинически ЭГМ проявляется генерализованным поражением кожного покрова с синюшным оттенком, сильным зудом, реактивной лимфаденопатией, значительным ухудшением качества жизни. Для проведения дифференциальной диагностики различных форм эритродермии предложен алгоритм обследования. В статье приводится описание клинического наблюдения ЭГМ в результате прогрессирования из пятнисто-бляшечной стадии заболевания, минуя опухолевую. Представлен опыт лечения ЭГМ с применением следующих препаратов: вориностат, гемцитабин, доксорубицин, алемтузумаб.

**Ключевые слова:** эритродермическая форма грибовидного микоза, лимфома кожи, алгоритмы диагностики, вориностат.

**Получено:** 8 мая 2018 г.

**Принято в печать:** 15 августа 2018 г.

*Для переписки:* Екатерина Владимировна Грекова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; e-mail: grekova\_kate@mail.ru

*Для цитирования:* Олисова О.Ю., Сыдигов А.А., Чупров И.Н. и др. Эритродермическая форма грибовидного микоза: алгоритм диагностики и лечения. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):295–302.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-295-302

#### ABSTRACT

Erythrodermic mycosis fungoides (eMF) is an atypical severe form of mycosis fungoides resulting from persistent and treatment-resistant disease. eMF manifests as generalized skin bluish lesions, intense itching, secondary lymphadenopathy, and significant deterioration of quality of life. A differential diagnostic algorithm for various forms of erythrodermia is suggested. The paper presents a clinical case of eMF with spots and plaques that skipped the tumor stage. Experience of eMF treatment using vorinostat, gemcitabine, doxorubicin, and alemtuzumab is described.

**Keywords:** erythrodermic mycosis fungoides, cutaneous lymphoma, diagnostic algorithms, vorinostat.

**Received:** May 8, 2018

**Accepted:** August 15, 2018

*For correspondence:* Ekaterina Vladimirovna Grekova, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991; e-mail: grekova\_kate@mail.ru

*For citation:* Olisova OYu, Sydikov AA, Chuprov IN, et al. Erythrodermic Mycosis Fungoides: The Algorithm of Diagnosis and Treatment. Clinical oncohematology. 2018;11(4):295–302.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-295-302

## ВВЕДЕНИЕ

Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний, которая характеризуется клональной пролиферацией опухолевых Т-лимфоцитов, имеющих первичную тропность к коже [1].

ТКЛК составляют до 80 % всех кожных лимфом. Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее частая форма ТКЛК (85–90 %), в то время как синдром Сезари встречается в 3–5 % случаев [2]. Эти варианты ТКЛК характеризуются пролиферацией зрелых посттимических Т-лимфоцитов с классическим или вариантным иммунофенотипом CD4+/CD45RO+. Эритродермическая форма грибовидного микоза (ЭГМ) является атипичной тяжелой формой заболевания и развивается при длительном, не поддающемся терапии течении на поздних стадиях или возникает *de novo* и характеризуется отсутствием лейкозных изменений в крови. По данным В.В. Ястребова и соавт., среди всех клинических вариантов ГМ эритродермическая форма заболевания встречается у 17,3 % больных [3]. Клинически ЭГМ проявляется генерализованным поражением кожного покрова в виде эритродермии с синюшным оттенком и сильным зудом, реактивной лимфаденопатией. При гистологическом исследовании кожи отмечается опухолевая пролиферация атипичных Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. При иммунофенотипическом исследовании биоптатов из очагов поражения кожи опухолевые клетки имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–). Молекулярно-генетический анализ при ЭГМ показывает клональность процесса (реаранжировку генов  $\gamma$ - и  $\beta$ -цепей Т-клеточного рецептора) [4].

Диагноз ГМ устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, гистологических (часто неоднократных) и иммунофенотипических исследований биоптатов из очагов поражения кожи в сочетании с молекулярно-генетическим анализом.

Средний срок до установления диагноза, даже у пациентов с классической формой ГМ, составляет около 5 лет и может значительно увеличиваться при других его вариантах [5]. Прогноз при ЭГМ определяется темпом опухолевой прогрессии. По данным К.А. Vidulich и соавт., 5-летняя общая выживаемость пациентов с ЭГМ составляет 51 %, а медиана — 5,1 года [6].

Согласно рекомендациям ISCL-EORTC, ЭГМ соответствует IIIA–IVB стадии по TNM-классификации Т-клеточных лимфом кожи (табл. 1).

ЭГМ необходимо дифференцировать от эритродермий другой этиологии, среди которых синдром Сезари, псориазическая эритродермия, синдром псевдолимфомы, экзематозная эритродермия, эритродермия при актиническом ретикулоиде.

Эритродермия в сочетании с генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих атипичных Т-лимфоцитов (клеток Сезари)  $\geq 1000$ /мкл без предшествующего в анамнезе ГМ свидетельствует в пользу синдрома Сезари. Если первоначально был диагностирован ГМ, а впоследствии

**Таблица 1.** Стадии грибовидного микоза/синдрома Сезари в соответствии с рекомендациям ISCL-EORTC [7]

Кожа				
T1	Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие < 10 % кожного покрова T1a — только пятна T1b — бляшки ± пятна			
T2	Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие > 10 % кожного покрова T2a — только пятна T2b — бляшки ± пятна			
T3	Один или более узлов ( $\geq 1$ см в диаметре)			
T4	Сливающаяся эритема, покрывающая $\geq 80$ % поверхности тела			
Лимфатические узлы				
N0	Нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется			
N1	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN0-2 N1a — клон-негативны N1b — клон-позитивны			
N2	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN3 N2a — клон-негативны N2b — клон-позитивны			
N3	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN4, клон-позитивны или негативны			
NX	Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения			
Внутренние органы				
M0	Нет вовлечения внутренних органов			
M1	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)			
Кровь				
B0	Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют $\leq 5$ % лимфоцитов крови B0a — клон-негативны B0b — клон-позитивны			
B1	Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют > 5 % лимфоцитов крови B1a — клон-негативны B2b — клон-позитивны			
B2	Значительное вовлечение крови: $\geq 1000$ /мкл клеток Сезари с позитивным клоном			
Группировка по стадиям				
Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1, 2	1, 2	0	0, 1
Поздние				
IIIB	3	0–2	0	0, 1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA <sub>1</sub>	1–4	0–2	0	2
IVA <sub>2</sub>	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

отмечалась генерализация процесса с поражением костного мозга или крови, речь идет о синдроме Сезари с предшествующим ГМ или о вторичном синдроме Сезари.

Доброкачественные воспалительные дерматозы с эритродермией (например, актинический ретикулоид или синдром псевдолимфомы), как правило, характеризуются отсутствием клональной экспансии клеток в коже и крови при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Саузерн-блоттинга. Кроме того, при псевдолимфоме прослеживается связь с провоцирующим фактором, а при актиническом ретикулоиде, гистологически симулирующем ГМ, имеется повышенная чувствительность кожи ко всему спектру излучения — от ультрафиолетового до видимого.

Псориазическую и экзематозную эритродермию можно дифференцировать по типичной гистологической картине [8].

Для проведения дифференциальной диагностики различных форм эритродермии от момента поступления больного в стационар и до консилиума со смежными специалистами целесообразно использовать следующий диагностический алгоритм (рис. 1) [9].

В настоящее время для лечения ЭГМ используется подход, ориентированный на стадию. Он основан на постепенном наращивании интенсивности лечебного потенциала в соответствии со стадией заболевания, избегая агрессивных методов воздействия на начальных этапах заболевания [10]. Для лечения ГМ применяются препараты первой и второй линии, включающие топические кортикостероиды, фото- и лучевую терапию, иммунотерапию (интерферон-α), ретиноиды, а также химиотерапевтические препараты (вориностат, хлорамбуцил, доксорубицин, гемцитабин) (табл. 2).

В основу рекомендаций United States Cutaneous Lymphoma Consortium (2011) положены следующие принципы терапии ГМ/синдрома Сезари:

- Масса опухоли и скорость прогрессирования определяют подходы к лечению.
- Насколько это возможно, сохранить иммунный ответ.
- Использовать иммунотерапию, а не химиотерапию, пока возможен контроль над заболеванием.
- Всегда рассматривать возможность комбинированного лечения (иммунотерапия + наружная терапия или иммунотерапия + фототерапия).
- Иметь в виду высокий риск инфицирования *Staphylococcus aureus*; своевременное использование антибиотиков с целью предотвратить развитие сепсиса.
- Сохранение качества жизни пациента — лечение кожного зуда.
- Часто у пациентов с поздними стадиями (IIВ–IVВ), рефрактерных к нескольким методам терапии, отмечается прогрессирование заболевания после двух линий предшествующего лечения [11].

Одним из эффективных методов лечения ГМ на ранних стадиях считается фототерапия, однако недостаточное количество кабин фототерапии, особенно в регионах, является одной из серьезных проблем для практикующего врача [12]. Наиболее оправданным представляется мультидисциплинарный подход,



Рис. 1. Алгоритм диагностики эритродермической формы грибвидного микоза

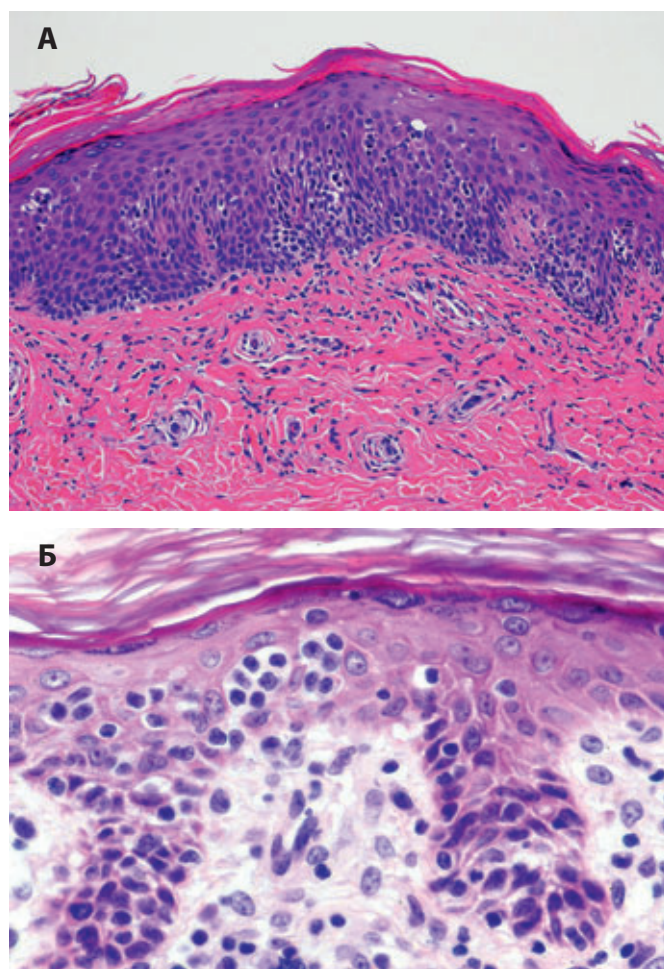
ГМ — грибвидный микоз; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; ЭГМ — эритродермическая форма грибвидного микоза.

Fig. 1. Diagnostic algorithm for erythrodermic mycosis fungoides  
ГМ — mycosis fungoides; ЛПЗ — lymphoproliferative disease; ЭГМ — erythrodermic mycosis fungoides.

Таблица 2. Лечение грибвидного микоза [7]

Ранние стадии (IA–IIA)	
Терапия первой линии	Терапия второй линии
Топические кортикостероиды местно (бетаметазон, неомицин + флуоцинолона ацетонид, мометазон, метилпреднизолона ацепонат, флутиказон, клобетазол)	Ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота, изотретиноин, ацитретин)
Узковолновое УФО спектра В	Интерферон-α
ПУВА-терапия (псорален + УФО спектра А)	Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат)
Локальная лучевая терапия	Проспидия хлорид
Тотальное облучение кожи	Метотрексат
Терапия поздних стадий (IIВ–IVВ)	
Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат)	
Электронно-лучевая терапия	
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	
Режимы системной химиотерапии: СНОР, ЕРОСН, СМЕД/АВВ, пентостатин, флударабин + интерферон-α или циклофосфамид, гемцитабин	

подразумевающий участие в диагностике и лечении больных ГМ дерматовенеролога, патоморфолога и онкогематолога.



**Рис. 2.** Гистологическая картина в биоптате кожи: выраженная лимфоидная инфильтрация, микроабсцессы Потрие. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$  (А),  $\times 400$  (Б)

**Fig. 2.** Histology of skin biopsy: marked lymphoid infiltration, Pautrier microabscesses. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$  (A),  $\times 400$  (B)

В качестве демонстрации представляем наблюдение больного ЭГМ с достигнутым клиническим ответом на препараты для терапии поздних стадий Т-клеточных лимфом кожи.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 56 лет, считает себя больным с 2009 г., когда впервые появилось пятно на коже живота, сопровождавшееся зудом. Обратился в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где была проведена биопсия кожи. На основании результатов гистологического исследования установлен диагноз мелкобляшечного параспориоза, лечение не получал. В 2011 г. высыпания распространились на другие участки кожного покрова. Назначена наружная терапия кортикостероидными и кератолитическими мазями с временным положительным эффектом. С 2013 г. отмечалась резистентность к местному наружному лечению. В 2014 г. заболевание заметно прогрессировало в виде появления новых элементов сыпи, сливающихся между собой и образующих крупные бляшки, в связи с чем был обследован гематологом в ФГБУ «НМИЦ гематологии». При гистологическом ис-

следовании выявлены признаки ГМ, а именно эпидермотропизм атипичных Т-лимфоцитов, микроабсцессы Потрие в эпидермисе и полосовидный инфильтрат из атипичных лимфоцитов с церебриформными ядрами триангулярной формы в дерме (рис. 2).

Результаты иммуногистохимического исследования показали резко выраженную экспрессию CD3+, CD45+, CD4+ и слабую реакцию лимфоцитов CD5-, CD7-, CD8-. При ПЦР-исследовании выявлена моноклональность Т-клеточного рецептора по генам  $\gamma$ -цепи. На основании комплексного обследования установлен диагноз ГМ IIА стадии. Назначена терапия интерфероном- $\alpha$  в стандартных дозах, и больной был направлен в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова для проведения ПУВА-терапии. В июне — августе 2014 г. больной получил 36 сеансов ПУВА-терапии (кумулятивная доза 69 Дж/см<sup>2</sup>) по схеме 4-разового облучения в неделю в сочетании с интерфероном- $\alpha$ . В результате достигнута полная клиническая ремиссия. Несмотря на поддерживающую терапию интерфероном- $\alpha$ , через 2 мес. после окончания ПУВА-терапии появились новые элементы, которые затем распространились по всему кожному покрову. Общая продолжительность лечения интерфероном составила около 4 мес.

В январе 2015 г. отмечалось прогрессирование заболевания. Пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При осмотре: поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания распространенные, монотипные, локализованы на коже туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3, А, Б). Сыпь представлена ограниченными плоскими инфильтрированными бляшками, ярко-розовой окраски, с тенденцией к слиянию и шелушению на поверхности; гиперкератоз ладоней и подошв (рис. 3, В), выраженная отечность лица. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Слизистые оболочки не поражены. При пальпации: подбородочные, надключичные, подмышечные и паховые лимфатические узлы увеличены, не спаяны с кожей, подвижные, безболезненные. Субъективно: зуд.

При обследовании:

- 1) в клиническом анализе крови от 22.01.2015 г.: лейкоциты —  $10,2 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 39 %;
- 2) в крови определяется моноклональность по генам  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора;
- 3) по данным проточной цитофлуориметрии от 22.01.2015 г. Т-лимфоциты не выявлены;
- 4) при гистологическом исследовании костного мозга данные за его поражение отсутствуют;
- 5) при КТ органов брюшной полости признаков органного поражения не обнаружено;
- 6) при ПЭТ получены данные о наличии активной специфической ткани в лимфатических узлах следующих групп: шейных, подбородочных, надключичных, подмышечных, подвздошных, паховых;
- 7) при гистологическом исследовании надключичного лимфатического узла слева выявлено специфическое поражение.

На основании указанных выше данных установлен диагноз: грибовидный микоз, эритродермическая форма, стадия IVB (T4N3M0B0).



**Рис. 3.** (А–В) Фото пациента Н. с эритродермической формой грибовидного микоза до лечения

**Fig. 3.** (A–B) Clinical photographs of a patient with erythrodermic mycosis fungoides before treatment

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, гипертоническая болезнь II стадии, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа в стадии субкомпенсации.

Пациент был госпитализирован в гематологическое отделение ГKB им. С.П. Боткина, где начата химиотерапия гемцитабином в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> 6-часовая инфузия (3 введения) в течение 28 дней. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека лица, эритродермии и кожного зуда. Осложнений от химиотерапии не наблюдалось. Больной выписался под наблюдение гематолога по месту жительства с рекомендацией продолжить курс терапии гемцитабином (6 введений).

Пациент получил 5 курсов терапии гемцитабином. Однако в связи со снижением клинического эффекта и появлением осложнений терапии (по заключению

невропатолога у пациента развилась токсическая энцефалопатия) гемцитабин был отменен и назначен вориностат в дозе 400 мг ежедневно. Через 4 нед. отмечено исчезновение отека лица, ослабление кожного зуда, уменьшение общей площади пораженной поверхности кожи на 45 %, а через 12 нед. — на 90 %. Клинический ответ сохранялся в течение 16 нед.

В связи с рецидивом кожного процесса на фоне продолжающегося приема вориностата в апреле — июле 2016 г. последовательными сеансами проведено тотальное облучение кожи туловища и плеч электронными низкой энергии (12 Гр) с временным положительным эффектом.

В ноябре 2016 г. больной госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГKB им. С.П. Боткина в связи с прогрессированием изменений кожи (увеличение площади эритродермии). Проводилась терапия доксорубицином 30 мг, на фоне которой

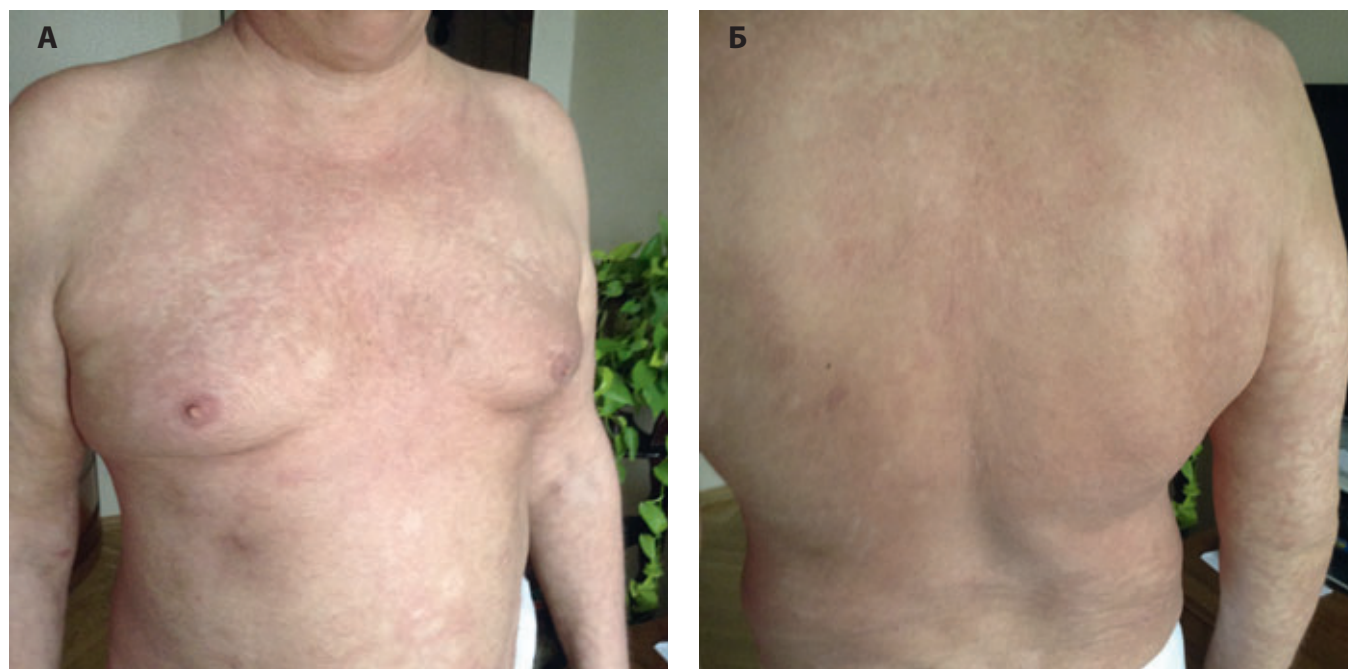


Рис. 4. (А, Б) Фото пациента Н. с эритродермической формой грибовидного микоза после лечения

Fig. 4. (A, B) Clinical photographs of a patient with erythrodermic mycosis fungoides after treatment

отмечено прогрессирование заболевания. В связи с этим назначено комбинированное лечение: метотрексат 100 мг в/в и вориностат 400 мг/сут внутрь. В результате терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения эритродермии и гиперкератоза ладоней и подошв на 30 %. Однако отмечена миелотоксическая панцитопения (в т. ч. нейтропения IV степени), в связи с чем был сделан перерыв в курсовом лечении на 1 мес.

В феврале 2017 г. в связи с ухудшением состояния были назначены вновь вориностат 400 мг/сут и проспидия хлорид 100 мг в/м ежедневно.

Уже после 4 нед. лечения отмечалось ослабление симптомов в виде улучшения общего состояния, побледнения эритродермии и уменьшения зуда (рис. 4). Побочных эффектов от проводимой терапии не наблюдалось. Клинический ответ на сочетанную терапию проспидия хлоридом и вориностатом сохраняется до времени оформления статьи.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение позволяет сделать вывод, во-первых, о сложности диагностики ранних стадий заболевания и лечения ТКЛК, а именно ГМ. Как правило, ГМ начинается с появления на коже туловища пятен различного размера, напоминающих воспалительные дерматозы (псориаз, парапсориаз, atopический дерматит, экзема и др.). Сходные изменения кожи имели место и в описанном нами клиническом наблюдении. При гистологическом исследовании первоначально был установлен диагноз мелкобляшечного парапсориаза. Вероятнее всего, уже на этапе первичного диагноза мелкобляшечного парапсориаза речь шла о начале ГМ, однако подтвердить диагноз ГМ рутинными ме-

тодами в начале заболевания бывает затруднительно. Вместе с тем возможна трансформация хронических дерматозов, протекающих многие годы, в ГМ. Кроме того, хотя абсолютное большинство дерматологов считают мелкобляшечный парапсориаз хроническим доброкачественным воспалительным дерматозом, существует мнение, что это заболевание может рассматриваться как начальная стадия ГМ [13]. В нашем наблюдении у больного отмечалось довольно быстрое прогрессирование заболевания. От момента установления диагноза мелкобляшечного парапсориаза до верификации диагноза ГМ прошло около 5 лет. Во-вторых, клинически интересным представляется также прогрессирование из пятнисто-бляшечной стадии заболевания в эритродермическую форму ГМ, минуя опухолевую стадию.

В настоящее время проводятся поиски наиболее оптимальных методов лечения пациентов с рефрактерным течением ГМ. Применяют сочетание различных видов фото- и лучевой терапии с последующей иммуно- и химиотерапией (интерферон- $\alpha$ ), эпигенетические препараты (вориностат), моно- и полихимиотерапию.

Имеются сообщения о хороших результатах применения при ГМ ПУВА-терапии в сочетании с интерфероном [14], а также системных ретиноидов (ацитретин 25–50 мг/сут) + ПУВА-терапия (кумулятивная доза 245 Дж/см<sup>2</sup>) (РеПУВА) [15].

В нашем наблюдении мы также применяли комбинированный метод лечения, состоящий из ПУВА-терапии (сочетание фотосенсибилизаторов с длинноволновыми УФ-лучами спектра 320–400 нм, первая линия) [15] и интерферона- $\alpha$  (вторая линия).

Механизм действия ПУВА основан на иммуномодуляции с преобладанием иммуносупрессии, приводящей к потере функциональной активности антигенпрезентирующих клеток в коже, а также к апоп-

тозу кератиноцитов эпидермиса, дермы и Т-клеток. Последующее снижение числа Т-клеток вызывает разрушение опухолевых инфильтратов при ТКЛК [16]. ПУВА-терапия проводится по методике 4-разового облучения в неделю с постепенным наращиванием дозы облучения на 0,5–1,0 Дж/см<sup>2</sup> через каждые 2 сеанса до разовой дозы 8–10 Дж/см<sup>2</sup>. Начальная доза облучения составляет 0,5–1,0 Дж/см<sup>2</sup>.

У нашего пациента на фоне указанного выше лечения отмечалась полная ремиссия, но непродолжительная (2 мес.), в связи с чем последовательно была назначена химиотерапия (гемцитабин, алемтузумаб, доксорубин, метотрексат). Ввиду неэффективности и наличия побочных эффектов от назначенных препаратов (токсическая энцефалопатия, полинейропатия, нейтропения) основным препаратом в лечении поздней стадии ЭГМ в нашем случае стал вориностат.

Вориностат — первый ингибитор гистондеацетилазы, зарегистрированный в России для терапии ТКЛК у пациентов с прогрессирующим, персистирующим или рецидивирующим течением заболевания [17]. Вориностат — глобальный ингибитор процесса ацетилирования деацетилаз, ингибирует ацетилирование как гистонов, так и негистоновых белков. Он может проявлять потенциальную активность при использовании в комбинации с другими видами терапии, обладающими иным механизмом действия. Как показано *in vitro*, ингибиторы гистондеацетилазы действуют синергично с ретиноидами, УФ-облучением, интерфероном [18]. Вориностат применяется внутрь в стандартной дозе 400 мг в сутки. Следует отметить, что в нашем клиническом наблюдении вориностат применялся в сочетании с различными химиопрепаратами и физиотерапевтическими процедурами, а именно в комбинации с гемцитабином, алемтузумабом, проспидия хлоридом, тотальным облучением кожи туловища и плеч электронами низкой энергии. В отличие от других препаратов для лечения ГМ время до наступления ответа на терапию вориностатом у нашего пациента было коротким (4 нед.), а ответ на лечение — продолжительным ( $\geq 16$  нед.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭГМ является междисциплинарной проблемой, требующей пристального внимания врачей различных специальностей: дерматолога, гематолога, патоморфолога и онколога. Применение алгоритмов диагностики упрощает установление диагноза ГМ и исключает ошибочное назначение противоопухолевых препаратов. Вместе с тем целесообразно отметить, что внедрение в клиническую практику эффективного ингибитора гистондеацетилазы в амбулаторном режиме значительно облегчает лечение больных ТКЛК. Вориностат обладает высокой эффективностью и является основой второй линии терапии у данной категории больных, особенно в сочетании с другими видами лечения.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Публикация была поддержана ООО «МСД Фармасьютикалс» (Москва, Россия).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** Е.В. Грекова, Л.Г. Горенкова, А.А. Сыдииков.

**Окончательное одобрение рукописи:** О.Ю. Олисова.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol.* 2006;33(Suppl 1):18–26. doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00494.x.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(1):3768–85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
3. Ястребов В.В., Разнатовский И.М. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. СПб.: Сотис, 2000. 185 с. [Yastrebov VV, Raznatovskii IM. Limfomy kozhi. Urogenital'naya herpesvirusnaya infektsiya. (Cutaneous lymphomas. Urogenital herpes virus infection.) Saint Petersburg: Sotiss Publ.; 2000. 185 p. (In Russ)]
4. Заславский Д.В., Раводин Р.А., Татарская О.Б. и др. Эритродермия: современные вопросы диагностики и лечения. *Педиатр.* 2014;5(1):97–102. [Zaslavskii DV, Ravodin RA, Tatarskaya OB, et al. Erythrodermia: Current issues of diagnosis and treatment. *Pediatr.* 2014;5(1):97–102. (In Russ)]
5. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. 4th edition. Elsevier/Saunders; 2012. pp. 1311–420.
6. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):243–52. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03771.x.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 84–113. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zaboolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. pp. 84–113. (In Russ)]
8. Белоусова И.Э., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи [электронный документ]. Доступно по: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Limfomy\\_kozhi\\_05052014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Limfomy_kozhi_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf). Ссылка активна на 29.05.2018. [Federal clinical guidelines on management of patients with cutaneous lymphomas [Internet]. Available from: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Limfomy\\_kozhi\\_05052014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Limfomy_kozhi_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf). (accessed 29.05.2018) (In Russ)]
9. Кунгуров Н.В., Куклин И.А., Кохан М.М., Сазонов С.В. Дифференциальная диагностика эритродермической формы грибовидного микоза и других эритродермий. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;1:27–32. [Kungurov NV, Kuklin IA, Kokhan MM, Sazonov SV. Differential diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and other erythrodermias. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2009;1:27–32. (In Russ)]
10. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1014–30. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.025.
11. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. 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):2598–607. doi: 10.1200/jco.2010.32.0630.
12. Заславский Д.В., Родионов А.Н., Чупров И.Н. и др. Эволюция взглядов на эритродермию. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(1):10–4. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-10-14. [Zaslavskiy DV, Rodionov AN, Chuprov IN, et al. The evolution of views on the erythrodermia. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei.* 2017;20(1):10–4. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-10-14. (In Russ)]

**13.** Сыдигов А.А., Заславский Д.В., Зайцев В.С., Насыров Р.А. Об эволюции взглядов на группы параспориозов Брока. Современные проблемы науки и образования. 2013;5:317.

[Sydikov AA, Zaslavskii DV, Zaitsev VS, Nasyrov RA. The evolution of views on the group parapsoriasis of Brocq. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;5:317. (In Russ)]

**14.** Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Грекова Е.В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном А у больных грибвидным микозом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(3):132–9. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139.

[Olisova OYu, Smirnov KV, Grekova EV. PUVA and interferon A combined therapy in patients with mycosis fungoides. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2017;20(3):132–9. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139. (In Russ)]

**15.** Заславский Д.В., Юновидова А.А., Волькенштейн П. и др. Комплексная терапия синдрома Сезари. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016;1:6–13. doi: 10.14427/jipai.2016.1.6.

[Zaslavsky DV, Yunovidova AA, Wolkenstein P, et al. Combined therapy Sezary syndrome. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016;1:6–13. doi: 10.14427/jipai.2016.1.6. (In Russ)]

**16.** Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Кравченко С.К. и др. Лечение резистентных форм грибвидного микоза и синдрома Сезари. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):366–71. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371.

[Gorenkova LG, Penskaya EA, Kravchenko SK, et al. Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):366–71. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371. (In Russ)]

**17.** Доронин В.А. Т-клеточные лимфомы: возможности терапии при ограниченном выборе. Клиническая онкогематология. 2013;6(2):127–38.

[Doronin VA. Tcell lymphomas: therapeutic possibilities for a limited choice. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(2):127–38. (In Russ)]

**18.** Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3009–15. doi: 10.1200/jco.2006.10.2434.

