

Воронцова Анастасия Александровна

**ФОТОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ ГРИБОВИДНОГО
МИКОЗА**

3.1.23. - Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва –2025

Работа выполнена в отделе дерматологии, отделении физиотерапии, в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов и в лабораторном центре Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Карамова Арфеня Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Кохан Муза Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», научно-клинический отдел дерматологии, заведующий

Белоусова Ирена Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника кожных и венерических болезней, профессор

Ведущее научное учреждение:

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. на заседании Диссертационного совета 21.1.007.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Грибовидный микоз (ГМ) – заболевание из группы первичных Т-клеточных лимфом кожи, характеризующееся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с cerebriformными ядрами [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223]. На долю ГМ приходится до 65% регистрируемых случаев Т-клеточной лимфомы кожи [Criscione V.D. et al. 2007].

Патогенез ГМ до конца не изучен. Известно, что главная роль отводится неконтролируемой пролиферации Т-лимфоцитов, приводящей к формированию доминирующей популяции Т-лимфоцитов в коже, а затем, по мере прогрессирования заболевания, в лимфатических узлах, крови и внутренних органах. В основе этого процесса лежат нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов, а также влияние на пролиферирующий злокачественный клон Т-лимфоцитов окружающих неопухолевых иммунных клеток [Jawed S.I. et al, 2014].

На ранних стадиях ГМ доминирует цитокиновый профиль Th1-типа с повышенной экспрессией TNF- α , IL2, IL12 и IFN- γ . При прогрессировании заболевания и накоплении опухолевых клеток в коже цитокиновый профиль смещается с Th1 фенотипа на Th2. Цитокины Th2-типа (IL4, IL5, IL10, IL13) способствуют развитию иммуносупрессии и повышают чувствительность к бактериальным инфекциям, приводят к появлению периферической эозинофилии и повышению сывороточного уровня IgE, а также к развитию эритродермии [Guenova E. et al. 2013].

Помимо Th1, Th2 фенотипа, часть опухолевых клеток при ГМ могут иметь Th17 фенотип [Matutes E. et al. 2018; Krejsgaard T. et al. 2011]. Исследования показывают, что у больных ГМ экспрессия двух типов IL17 - IL17A и IL17F выше, по сравнению с пациентами с псориазом, где IL17 является одним из ключевых цитокинов в патогенезе, и имеет тенденцию к росту по мере прогрессирования ГМ [Krejsgaard T. et al. 2013].

При поиске возможных патогенетических маркеров прогноза течения ГМ выявлен ряд показателей и факторов, связанных с прогрессированием заболевания. Так, например, при прогрессировании ГМ происходит снижение количества неопухолевых иммунных клеток, в том числе Т-цитотоксических CD8⁺ клеток, что приводит к снижению иммунного ответа [Asadullah K. et al. 1997]. Снижение содержания CD8⁺ клеток в дермальном инфильтрате до менее чем 20% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [Olsen E.A. et al. 2011]. По мере прогрессирования ГМ снижается количество Т-регуляторных клеток (Т-рег). Т-рег лимфоциты несут на своей поверхности

маркеры CD25 и фактора транскрипции FOXP3 [Netchiporouk E. et al 2014], играющего центральную роль в биологии T-рег клеток. Исследования выявили, что повышенное содержание FOXP3+ клеток в коже положительно коррелирует с выживаемостью у больных ГМ [Gjerdrum L.M. et al. 2007]. T-рег лимфоциты оказывают влияние на клеточные линии, такие как CD4+, CD8+, натуральные киллеры и антигенпредставляющие клетки, подавляя их активность за счет индукции экспрессии цитокинов, нарушающих нормальное функционирование иммунных клеток [Shevach E.M. et al. 2006]

Стимуляция экспрессии FOXP3 T-рег клетками происходит при участии сигнальной системы STAT5 [Kasprzyska M. et al. 2008]. Установлено, что на ранних стадиях ГМ отмечается повышенная экспрессия маркера сигнальной системы STAT5, в то время как при прогрессировании заболевания экспрессируется STAT3 [Netchiporouk E. et al. 2014]. Оказывая отрицательное влияние на экспрессию цитокинов Th1-типа и предотвращая апоптоз, STAT3 опосредует пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [Brender C. et al/ 2001].

Устойчивости опухолевых клеток к апоптозу способствует также активация фактора транскрипции NF-kB [van Kester M.S. et al. 2012]. При изучении NF-kB было отмечено, что совместная повышенная экспрессия NF-kB и STAT3 участвует в формировании резистентности к терапии IFN- α , химиотерапии и другим методам лечения [Sors A. et al. 2006].

Наиболее важным фактором, определяющим тактику ведения пациента с ГМ, является стадия заболевания. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям по ведению больных ГМ, в качестве первой линии терапии пациентов с ранними стадиями ГМ (IA-IIA) применяют топические глюкокортикостероиды и/или фототерапию [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223; Trautinger F. Et al 2017]. ПУВА-терапия – наиболее широко применяемый и хорошо изученный метод фототерапии, использующийся в лечении больных ГМ с 1976 года [Herrmann J.J. et al. 1995]. Узкополосная средневолновая фототерапия с длиной волны 311 нм (УФВ-311) стала применяться позднее и считается терапией выбора преимущественно у пациентов с пятнистыми высыпаниями; при наличии в клинической картине инфильтративно-бляшечных элементов, предпочтение отдают ПУВА-терапии [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223]. В сравнении с ПУВА-терапией у УФВ-311 имеется ряд преимуществ - отсутствие необходимости приема пероральных фотосенсибилизаторов, способных вызывать диспепсические явления и головокружение, не происходит длительная

фотосенсибилизация глаз и кожи; возможно назначение терапии пациентам с противопоказаниями к ПУВА-терапии (катаракта, заболевания печени, сопровождающиеся повышением печеночных трансаминаз) [Young A. et al. 1995].

Результаты проведенных ранее нерандомизированных про- и ретроспективных исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности фототерапии при ГМ [Phan K. et al. 2019, Gathers R.C. et al. 2002; Dereure O. et al. 2009; Hodge L. et al. 1977], не позволили к настоящему времени определить оптимальный режим дозирования облучения и продолжительность курса терапии [КР-«Грибовидный микоз», 2023; ID223; Trautinger F, et al. 2017.], что подтверждает актуальность проведения дальнейших исследований.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что фототерапия при хронических дерматозах оказывает иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие. Влияние фототерапии на злокачественный лимфопролиферативный процесс мало изучено; в литературе имеется ограниченное число публикаций, касающихся воздействия ультрафиолетового облучения на патологические процессы, происходящие в коже больных ГМ. Так, Vieyra-García PA и соавт. (2016) исследовали изменения экспрессии IL9 и белков сигнальных путей STATs в коже больных ГМ на фоне ПУВА-терапии; выявлено уменьшение экспрессии IL9 на 69% и снижение экспрессии STAT3 в очагах поражения у 6 из 8 пациентов [Vieyra-García P.A. et al. 2016]. Hani Weshahy и соавт. (2010) изучали динамику экспрессии маркера индукции апоптоза Bcl-2 в коже больных ГМ до и после ПУВА-терапии - статистически значимых изменений обнаружено не было [Hani Weshahy et al. 2010]. Erkin G и соавт. (2012 г.) изучали гистологические изменения, происходящие в коже больных ГМ под воздействием УФВ-311; обнаружено статистически значимое уменьшение выраженности эпидермотропизма и инфильтрата в дерме. [Erkin G. et al. 2007]. Вместе с тем комплексных исследований изменения транскриптома, протеома и патоморфологических изменений с целью уточнения механизмов реализации положительного эффекта фототерапии при ГМ не проводилось.

Цель исследования

Обосновать патогенетическое действие фототерапии и оптимизировать режим применения средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм больным ранними стадиями грибovidного микоза

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность применения узкополосной средневолновой фототерапии в сравнении с ПУВА-терапией у больных грибovidным микозом на ранних стадиях.
2. Определить концентрацию интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α) в очагах поражения у больных грибovidным микозом исходно и на фоне терапии.
3. Определить экспрессию поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD23, CD25, CD30, CD45RO, Jak3, MUM1, Ki67) в очагах поражения у больных грибovidным микозом исходно и на фоне терапии.
4. Определить экспрессию мРНК генов цитокинов и молекул внутриклеточных сигнальных путей (*JAK1, JAK2, JAK3, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6, NFkB, FOXP3, GATA3, IFN γ , TNF, IRF4, IL4, IL17A, IL17F, IL22*) в очагах поражения у больных грибovidным микозом исходно и на фоне терапии.
5. Выявить взаимосвязь клинических показателей эффективности фототерапии больных грибovidным микозом с цитокиновым профилем, экспрессией мРНК цитокинов, молекул внутриклеточных сигнальных путей и экспрессией поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов.

Научная новизна

Впервые изучено комплексное влияние различных спектров ультрафиолетового излучения на патологические процессы, происходящие в коже больных ГМ на ранних стадиях. Показано, что фототерапия ГМ сопровождается изменением уровня цитокинов, экспрессии молекул JAK/STAT, выраженностью дермального инфильтрата и эпидермотропизма:

1. Увеличение уровня IFN γ и IL10 под влиянием ПУВА-терапии в сравнении с исходными показателями.
2. Снижение выраженности инфильтрации и эпидермотропизма Т-клеток; влияние УФВ-311 и ПУВА-терапии на экспрессию поверхностных маркеров эпидермальных Т-клеток было выше (статистически значимо уменьшалась

экспрессия большинства маркеров) в сравнении с дермальными Т-клетками. Под влиянием УФВ-311 снижалась экспрессия дермальными Т-клетками маркеров CD3_d; CD4_d; Ki67_d, Ki67_basal, под влиянием ПУВА-терапии - CD3_d; Jak3_d и Ki67_d.

3. Обнаружена тенденция к прямой взаимосвязи числа эпидермотропных Т-клеток, экспрессирующих маркер MUM1, с выраженностью дермального инфильтрата; выявлено патогенетическое влияние УФВ-311 на экспрессию Т-клетками маркера MUM1 в сторону ее снижения.

4. Наблюдалось повышение экспрессии мРНК *IL17F*, *IL22*, *JAK1*, *GATA3* и снижение экспрессии мРНК *JAK3*, *STAT1*, *NFKB1*, *FOXP3* под влиянием ПУВА-терапии в сравнении с исходными показателями.

Практическая значимость исследования

Оптимизированный режим проведения УФВ-311 сопоставим по своей эффективности с ПУВА-терапией у пациентов с ГМ на ранних стадиях не только с пятнистыми высыпаниями, но и с инфильтративно-бляшечными очагами разной степени выраженности.

В соответствии с приказом Минздрава России от 28.02.2019 г. №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» подготовлены предложения по актуализации действующих клинических рекомендаций «Грибовидный микоз» в части лечения, при плановом пересмотре в 2025 году.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное нерандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные ГМ на ранних стадиях, предмет – образцы кожи из очагов поражения больных ГМ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №06 от 30.06.2023.) и соответствует ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность УФВ-311 в режиме 4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на 0,1 Дж/см², продолжительностью не менее 35 процедур, сопоставима с эффективностью ПУВА-терапии в режиме 4 раза в

неделю, с увеличением разовой дозы облучения каждую вторую процедуру на 10-30% или на 0,25-1,0 Дж/см², продолжительностью не менее 35 процедур.

2. Достижение целевых показателей эффективности (полные и частичные ремиссии) при лечении УФВ-311 в использованном режиме возможно при достижении суммарных доз облучения 28,9 [25,3;42,3] Дж/см², при ПУВА-терапии - 129,2 [110,7;161,5] Дж/см².

3. Под влиянием ПУВА-терапии в очаге поражения увеличивается концентрация IL-10 и IFN- γ , повышается экспрессия мРНК *IL17F*, *IL22*, *JAK1*, *GATA3* и снижается экспрессия мРНК *JAK3*, *STAT1*, *NFKB1*, *FOXP3*; уменьшается выраженность инфильтрата и эпидермотропизма; уменьшается экспрессия CD3_d, Jak3_d, Ki67_d, CD2_eri, CD3_eri, CD4_eri, CD5_eri, CD7_eri, CD8_eri, CD25_eri, CD30_eri и Jak3_eri.

4. УФВ-311 сопровождается статистически значимым уменьшением выраженности инфильтрата и эпидермотропизма, снижением экспрессии CD3_d, CD4_d, Ki67_d, Ki67_basal, CD2_eri, CD3_eri, CD4_eri, CD5_eri, CD7_eri, CD8_eri, MUM1_eri, Jak3_eri. Выраженный антипролиферативный эффект УФВ-311 обеспечивается снижением экспрессии клетками маркера Ki67 и подавлением экспрессии MUM1 Т-клетками.

5. Повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_eri и CD2_eri могут рассматриваться в качестве молекулярных показателей эффективности фототерапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных, полученных в ходе исследования, и обоснованность выводов базируется на использовании современных методов статистического анализа с помощью программного пакета RStatistical Software for MacOS (версия 1.3.1056) и RStudio (версия 2022.12.0+353) и языка программирования R.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: VI Межрегиональном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» «Золотые ворота» (11–12 декабря 2019 г., г.Владимир); XXXVII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» (30–31 января 2020 г., г. Москва); Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК (24–25 сентября 2020 г., г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии. На стыке дисциплин» в онлайн-формате (24 апреля 2021 г., г.

Пермь); XXXVIII Научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (14 мая 2021 г., г. Москва); VI Конференции дерматовенерологов и косметологов Центрального Федерального округа (25 марта 2022 г., г. Владимир); Объединенном VI конгрессе гематологов России и III конгрессе трансфузиологов России (21-23 апреля 2022 г., г. Москва); XVI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (27–28 октября 2022 г., г. Санкт-Петербург); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа (07 апреля 2023 г., г. Владикавказ); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа (21 апреля 2023 г., г. Воронеж); XXIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов (19 сентября 2024 г., Москва).

Диссертационная работа апробирована на научно-практической конференции ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 27 декабря 2024 года, протокол №8.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, в ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге, ГУЗ «Тулский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и в учебный процесс в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, в учебный процесс подготовки ординаторов по специальности «дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО "Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулирована цель, определены основные задачи диссертационной работы, проведено планирование и организация исследований по всем разделам диссертации. Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор.

Автором самостоятельно проведено лечение включенных в исследование больных ГМ на ранних стадиях. Проведен анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных результатов на всех этапах исследования; сформулированы положения,

выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации. Полученные данные использованы для публикаций статей и тезисов.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 11 научных статьях, опубликованных в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 10 из них в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, 2 из них - в издании, входящем в первый квартиль (Q1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Фототерапия больных ранними стадиями грибovidного микоза» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения и 6 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 11 российских и 155 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в период 2019-2024 гг.

Характеристика пациентов и групп терапии

В исследование включены 30 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом: «Т-клеточная лимфома кожи, грибovidный микоз, стадии IB-IIA».

Больные I группы (15 больных) получали УФВ-311. На основании определения фототипа кожи назначали начальную дозу, которая составляла 0,1-0,2 Дж/см². Процедуры проводились 4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на 0,1 Дж/см². Количество процедур на курс составляло не менее 30 и не более 40 процедур.

Больные II группы (15 больных) получали ПУВА-терапию. В качестве фотосенсибилизатора применялся пероральный препарат Амми большой плодов фурукумарины в таблетках по 20 мг в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения.

Начальная доза УФА назначалась в зависимости от фототипа кожи и составляла 0,25-1,0 Дж/см². Процедуры проводились 4 раза в неделю. Разовая доза облучения увеличивалась каждую вторую процедуру на 10-30% или на 0,25-1,0 Дж/см². Курс лечения составлял не менее 30 и не более 40 процедур.

Оценка тяжести поражения кожи и эффективности проведенной терапии

Оценка тяжести клинических проявлений у пациентов с ГМ проводилась с использованием модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (mSWAT), а также индекса площади поражения кожи BSA на 10, 20 процедуре и по завершению курса лечения (30-40 процедур). Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям, предложенным ISCL, EORTC и USCLC, а также путем оценки динамики изменения клинических индексов mSWAT и BSA, выраженной в абсолютных значениях и относительных - дельте (Δ) и проценте изменений показателей.

Определение концентрации интерлейкинов методом мультиплексного иммунологического анализа в микропланшетах с использованием технологии xMAP

Определение концентрации цитокинов проводилось в образцах кожи из очагов поражения больных ГМ исходно и после терапии, а также в образцах кожи здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу для молекулярно-биологических исследований. Исследование проводилось на приборе BioPlex 200 (BioRad) Применяли коммерческий набор Bio-PlexProHumanTh17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad) для одновременного определения содержания следующих цитокинов: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α . Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-PlexManager (BioRad) в размерности пг/мл. Полученные значения пересчитывались в соответствии с первоначальным весом биоптата и выражались в пг/мг.

Имуногистохимическое определения поверхностных маркеров Т-лимфоцитов

Исследование биоптатов на экспрессию CD маркеров Т-лимфоцитов, а также Mum1, Jak3 и Ki67 проводилось на аппарате для автоматического иммуногистохимического окрашивания срезов (Bond Max Leica Microsystems GmbH, Germany). Для оценки иммуногистохимического окрашивания использовался световой микроскоп и полуколичественный метод: экспрессия поверхностных маркеров эпидермотропными лимфоцитами оценивалась в баллах (от 0 до 3; где 1 – 10-30%, 2 – 40-60%, 3 – более 70%); экспрессия поверхностных маркеров лимфоцитами в дерме оценивалась в примерном проценте (от 0 до 100%). Оценка густоты инфильтрата в дерме и выраженность эпидермотропизма лимфоцитов оценивалась так же полуколичественным

методом по 5 бальной шкале, где 1 – единичные рассеянные клетки, 2 – скудный, 3 – умеренный, 4 – выраженный с просветами, 5 – густой плотный почти без просветов.

Определение экспрессии генов цитокинов и молекул внутриклеточных сигнальных путей по технологии RT-PCR

Изменение экспрессии генов в биообразцах кожи из очагов поражения больных ГМ исходно и после терапии, а также в образцах кожи здоровых добровольцев контрольной группы оценивали по изменению уровня мРНК. В качестве референсных генов был использован ген домашнего хозяйства GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), обладающий константной экспрессией в различных тканях. RT-PCR проводили на приборе QuantStudio5 Real-Time PCR Systems (Thermo Fisher Scientific, США) в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (ThermoFisher Scientific, США) с использованием линейных разрушаемых проб TaqMan, меченых флуорофором и гасителем флуоресценции (ThermoFisher Scientific, США). Флуоресцентный сигнал детектировали на программном обеспечении *Quant Studio Design & Analysis Software (TFS)*. Полученные данные оценивали по значению C_t (threshold cycle). Относительную экспрессию генов (RE) рассчитывали по формуле $R = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ с нормализацией по референсному гену и по контрольной группе по следующей схеме: нормализация по референсному гену GAPDH - $\Delta C_t = C_t(\text{исследуемого гена}) - C_t(\text{GAPDH})$, где C_t – величина порогового цикла; расчет среднего значения ΔC_t для контрольной группы и нормализация для каждого исследуемого гена в пораженной коже по контрольной группе - $\Delta\Delta C_t = \Delta C_t(\text{исследуемого гена}) - \Delta C_{t\text{среднее}}(\text{контрольной группы})$; расчет относительного изменения экспрессии генов: $RE = 2^{-\Delta\Delta C_t}$

Статистические методы

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро-Уилка. Перед сравнением данных проводили нормализацию с использованием центрирования, масштабирования и преобразования Бокса-Кокса с последующей повторной проверкой на соответствие нормальному распределению. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1 - Q3]). Сравнение двух групп, в случае нормального распределения, проводилось при помощи непарного (для независимых групп) и парного (для данных до-после) t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в случае ненормального распределения. При сравнении трех и более групп использовался критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна на множественность сравнений. Для расчета корреляционных связей между выборками применялся корреляционный анализ по

Спирмену с построением коррелограммы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ и визуализация полученных лабораторных данных проведен с использованием R Statistical Software (версия 1.3.1056) и RStudio (версия 2022.12.0+353) и языка программирования R.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности и безопасность применения узкополосной средневолновой фототерапии и ПУВА-терапии у больных ГМ на ранних стадиях

В исследование включены 30 больных ранними стадиями ГМ, из них 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин. Возраст больных варьировал от 28 до 74 лет (медиана 62 [54;67]). Стадия IB установлена у 17 (56,7%) больных, стадия ПА – у 13 (43,3%) больных. У всех пациентов в клинической картине наблюдались пятнистые и инфильтративно-бляшечные высыпания; медиана показателя клинического индекса mSWAT составила 32,5 [18;55], BSA – 21,7 [14;35,5]. Между группами терапии отсутствовали статистически значимые различия в исходных показателях клинических индексов BSA и mSWAT ($p > 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика пациентов в группах терапии.

Показатель	УФВ-311 (n=15)	ПУВА-терапия (n=15)
Возраст, лет	62 [53;68]	62 [54;66]
Пол (мужчины/женщины), n	6/9	7/8
Стадия заболевания (IB/ПА), n	12/3	5/10
Длительность заболевания (годы)	12 [7;24]	9 [6;21]
Предшествующая терапия		
Системные ГКС, n	4	3
Фототерапия, n	3	6
Интерферон альфа-2b, n	2	3
Метотрексат, n	1	1
Проспидин, n	2	0
СНОР, n	1	0
Вориностаг, n	0	1
Индекс BSA	21 [12,5;35]	24 [14;36,3]
Индекс mSWAT	27 [17,5;44]	34 [18;58,6]
Жалобы на зуд, n (%)	9 (60)	9 (60)
ВАШ	4 [4;6]	5 [5;6]
Данные представлены в виде Me [LQ;HQ]		

В группе УФВ-311 среднее число процедур - 35,4 (от 30 до 40), медиана 35 [32;40]; медиана суммарной дозы облучения - 28,9 [25,3;42,3] Дж/см². Среднее число процедур ПУВА-терапии составило 35,7 (от 30 до 40), медиана 36 [32;40]; медиана суммарной дозы облучения - 129,2 [110,7;161,5] Дж/см².

Как в группе УФВ-311 (Рисунок 1), так и в группе ПУВА-терапии (Рисунок 2) различия клинических индексов mSWAT и BSA между точками оценки эффективности (10, 20, 35 [32;40] процедура) были статистически значимыми ($p < 0,05$).

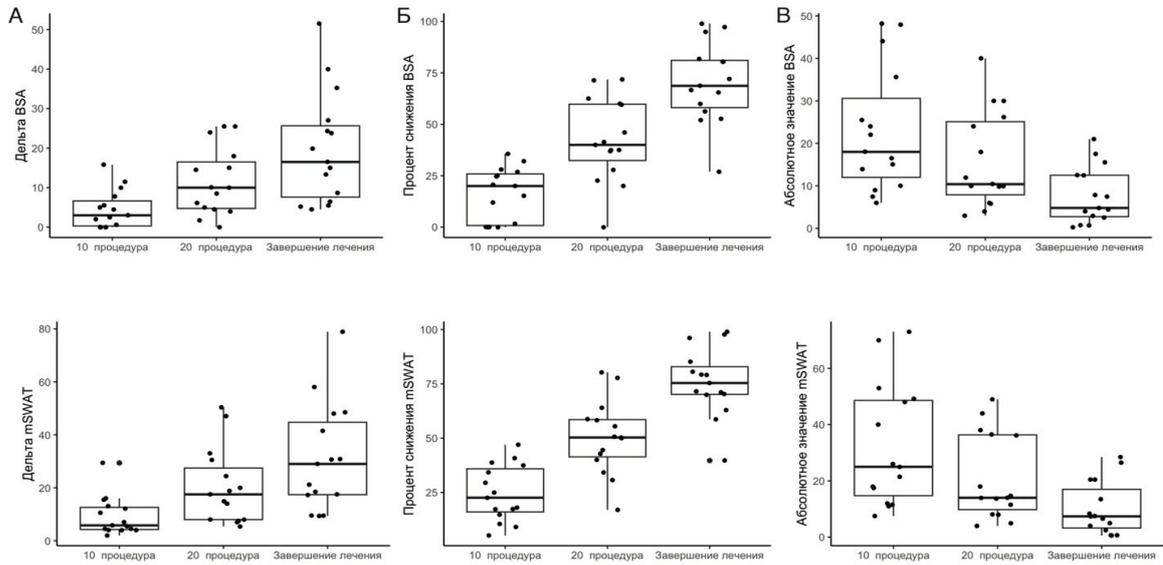


Рисунок 1. Динамика клинических индексов в процессе УФВ-311, выраженная в относительных (а,б) и абсолютных значениях (в) ($p < 0,05$).

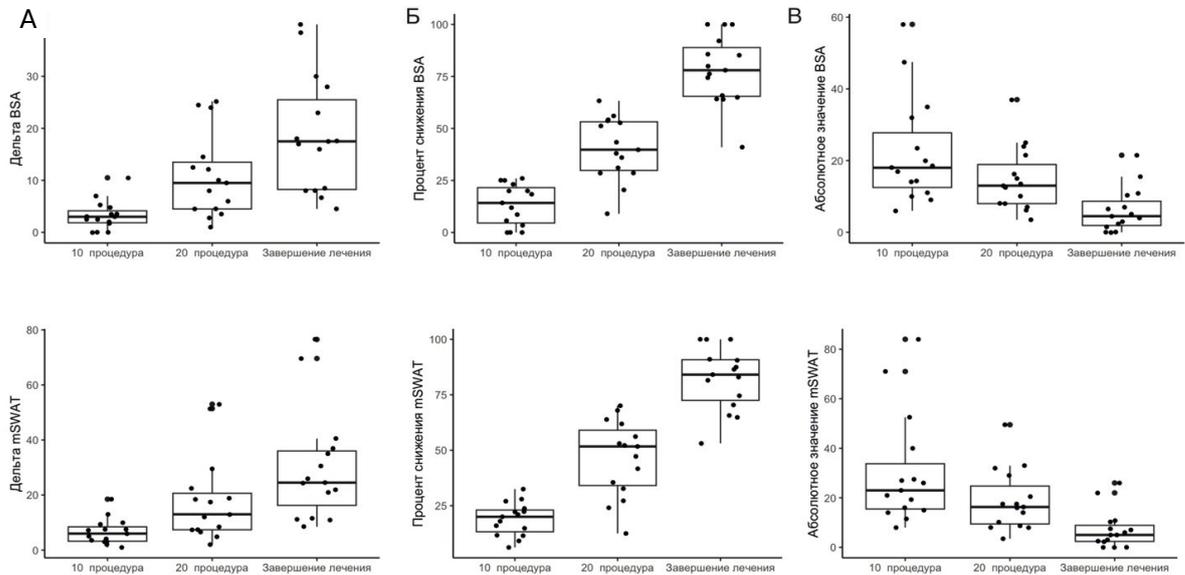


Рисунок 2. Динамика клинических индексов в процессе ПУВА-терапии, выраженная в относительных (а,б) и абсолютных значениях (в) ($p < 0,05$).

Сравнение групп УФВ-311 и ПУВА не выявило статистически значимых различий в динамике клинических индексов BSA и mSWAT на всех этапах оценки ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

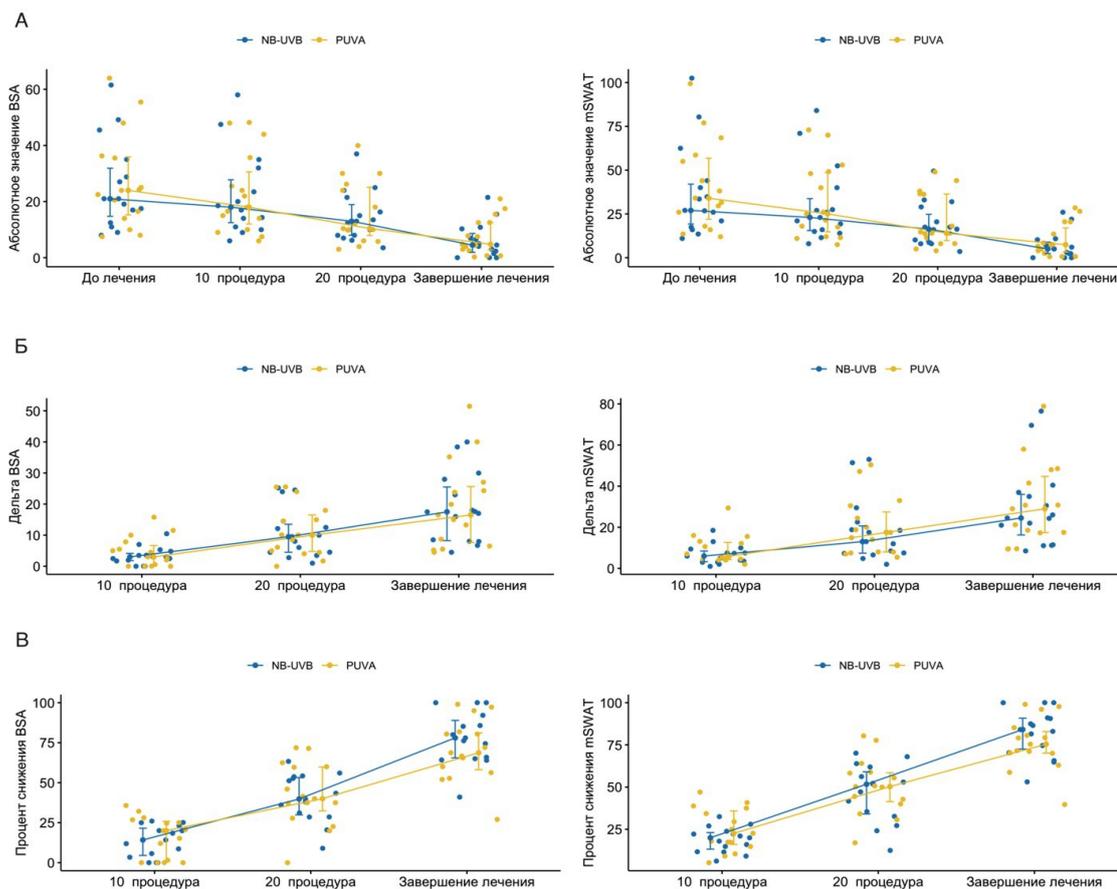


Рисунок 3. Динамика клинических индексов BSA и mSWAT в процессе терапии УФВ 311 и ПУВА, выраженная в абсолютных (а) и относительных значениях (б,в) ($p > 0,05$).

Согласно критериям оценки эффективности, к 10-й процедуре ни в одной из групп терапии не были достигнуты целевые показатели в виде полных и частичных ремиссий (рисунок 4). К 20-й процедуре частичные ремиссии чаще регистрировались в группе УФВ-311 - 40% ($n=6$), в группе ПУВА-терапии - 33,3% ($n=5$). По окончании курса лечения достижение общего ответа (сумма показателей полных и частичных ремиссий), было сопоставимо между группами терапии - 93,3% ($n=14$) (Рисунок 4). Доля пациентов с жалобами на зуд сократилась в обеих в группах терапии на 55,6%; интенсивность зуда у пациентов с сохраняющимися жалобами на зуд в группе УФВ-311 в среднем снизилась на 91,86% от первоначальных значений и составляла 2 [1;3] по шкале ВАШ, в группе ПУВА-терапии на 91,2% и составляла 2 [1;3].

В обеих группах терапии величина суммарной дозы облучения не коррелировала с эффективностью лечения.

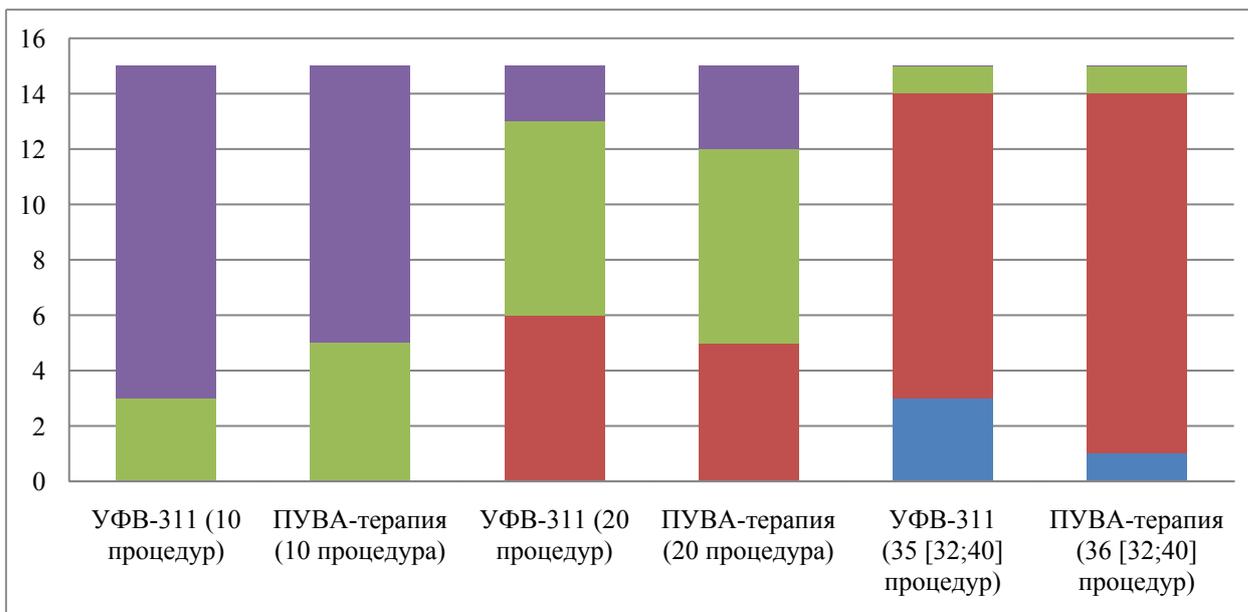


Рисунок 4. Сравнительная оценка эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 согласно критериям, предложенным консорциумами ISCL, EORTC и USCLC.

На фоне проводимой терапии в группе ПУВА-терапии наблюдались следующие нежелательные явления: у 8 (53,3%) в процессе терапии регистрировалось появление эритемы – у 6 (75%) из них эритема была легкой и умеренной степени выраженности, не требовавшая прекращения лечения, у двух (25%) развились фототоксические реакции, что стало причиной прекращения курса лечения на 32 и 36 процедуре; петехиальная сыпь на фоне лечения возникла у одного пациента, два пациента предъявляли жалобы на чувство тошноты и головные боли. В группе УФВ-311 у 40% пациентов отмечалось появление эритемы легкой и умеренной степени выраженности, которая не требовала прекращения лечения и купировалась использованием наружных препаратов, содержащих дексапантенол в течение 2-3 дней.

Таким образом, примененный режим УФВ-311 сопоставим по эффективности с ПУВА-терапией и может быть использован у пациентов ранними стадиями ГМ как с пятнистыми, так и с инфильтративно-бляшечными элементами. Проведенное исследование подтверждает, что УФВ-311 обладает лучшей переносимостью в сравнении с ПУВА-терапией.

Определение концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α) в очагах поражения у больных ГМ в динамике

В сравнении с концентрацией цитокинов в здоровом контроле статистически значимые различия (повышение) выявлены только в отношении IL4 ($p=0,025$) и TNF α

($p=0,012$). Отсутствовали статистически значимые взаимосвязи между величиной клинических индексов и уровнем концентрации цитокинов в пораженной коже.

В группе ПУВА-терапии выявлены различия в уровне IL-10 ($p=0,021$) и IFN- γ ($p=0,038$) в сравнении с исходными показателями: уровень IL-10 после лечения был выше на 10%, а уровень IFN- γ увеличился в 4,75 раз (Таблица 2). При сравнении уровня цитокинов у больных в группе УФВ-311 до/после лечения статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 2 - Динамика концентрации интерлейкинов в очагах поражения под влиянием ультрафиолетового облучения в группах терапии

Цитокины	ПУВА-терапия	
	До терапии	После терапии
IL10	0.00 [0-0.093]	0.10 [0-0.382]*
IFN- γ	0.04 [0.019-0.095]	0.23 [0.051-1.25]*
Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]		
* $p<0.05$		

Определение экспрессии поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD23, CD25, CD30, CD45RO, Jak3, MUM1, Ki67) в очагах поражения у больных ГМ в динамике

Выраженность дермального инфильтрата в очагах поражения в группе УФВ-311 в среднем исходно составляла 3 балла (медиана 3[3;3]); в группе ПУВА-терапии – 3,9 балла (медиана 4[3.25;4.75]). Выраженность эпидермотропизма в группе УФВ-311 в среднем оценивалась в 2,5 балла (медиана 2[2;3.5]), в группе ПУВА-терапии – 2,3 балла (медиана 2,5[1;3.5]). В обеих группах терапии исходный профиль поверхностных маркеров дермальных Т-клеток имел высокую экспрессию CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45RO, Jak3; эпидермотропные Т-клетки в основном экспрессировали CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD25, CD30, Jak3, MUM1. В образцах с высокой долей Т-клеток (40-60%), экспрессирующих MUM1, отмечалась наибольшая выраженность дермального инфильтрата.

После курса УФВ-311 балльная оценка выраженности дермального инфильтрата в очагах поражения сократилась в среднем на 24,8% и составила 2,2 балла (медиана 2 [1,25-2,25]); в группе ПУВА-терапии – на 41,4% и составила 2,3 балла (медиана 2 [2-2,5]). Выраженность эпидермотропизма в группе УФВ-311 сократилась в среднем на 78,6% и составила 0,4 балла (медиана 0[0;1]), в группе ПУВА-терапии – на 90,5% и составила 0,3 балла (медиана 0[0;0]). Уменьшение инфильтрации и эпидермотропизма были статистически значимыми в обеих группах терапии ($p<0.05$).

УФВ-311 сопровождалась статистически значимым снижением экспрессии CD3_d; CD4_d; Ki67_d, Ki67_basal и большинства маркеров эпидермотропных лимфоцитов (Таблица 3, p<0.05). Влияние ПУВА-терапии сопровождалось снижением CD3_d; Jak3_d и Ki67_d и экспрессии эпидермотропными лимфоцитами маркеров CD2_епі, CD3_епі, CD4_епі, CD5_епі, CD7_епі, CD8_епі, CD25_епі, CD30_епі, Jak3_епі (p<0.05). Под воздействием ПУВА-терапии происходило уменьшение выраженности инфильтрата, однако экспрессия MUM1 эпидермотропными Т-клетками статистически значимо не изменялась. Напротив, лечения УФВ-311 сопровождалось статистически значимым снижением экспрессии MUM1 Т-клетками.

Таблица 3 - Влияние УФВ-311 и ПУВА терапии на экспрессию поверхностных маркеров Т-клеток Jak3 и Ki67 в очагах поражения у больных ГМ

	УФЛ-311		p value	ПУВА		p value
	Исходно	после терапии		Исходно	После лечения	
CD3_d	90,0 (80,0 - 90,0)	60,0 (50,0 - 72,5)	<0,001*	90,0 (80,0 - 100,0)	70,0 (57,5 - 82,5)	0,045*
CD4_d	90,0 (80,0 - 90,0)	75,0 (48,8 - 80,0)	0,020*	85,0 (72,5 - 90,0)	57,5 (40,0 - 75,0)	0,058
Jak3_d	30,0 (10,0 - 50,0)	7,5 (3,8 - 17,5)	0,8	80,0 (52,5 - 90,0)	25,0 (8,5 - 45,0)	0,034*
Ki67_d	9,0 (5,0 - 12,0)	10,0 (8,0 - 15,0)	0,006*	12,5 (3,8 - 18,8)	20,0 (5,0 - 30,0)	0,013*
Ki67_basal	30,0 (10,0 - 50,0)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,022*	20,0 (5,0 - 40,0)	5,0 (0,3 - 15,0)	0,6
CD2_епі	2 [0,5-3]	0 [0-0]	0,027*	1 [0-2]	0 [0-0]	0,011*
CD3_епі	3 [3-3]	0 [0-0]	0,007*	3 [1-3]	0 [0-0]	0,007*
CD4_епі	1,5 [0,5-2,5]	0 [0-0]	0,017*	1 [0-2]	0 [0-0]	0,017*
CD5_епі	3 [1-3]	0 [0-0]	0,017*	2,5 [1,5-3]	0 [0-0]	0,003*
CD7_епі	2 [0-4]	0 [0-0]	0,011*	1,5 [0,5-2,5]	0 [0-0]	0,007*
CD8_епі	1 [0-1]	0 [0-0]	0,043*	1 [0-2]	0 [0-0]	0,017*
CD25_епі	1[0-2]	0 [0-0,5]	0,108	2 [1-2]	0 [0-0]	0,005*
CD30_епі	1 [0-2]	0 [0-0]	0,179	1 [1-2]	0 [0-0]	0,007*
Mum1_епі	1 [1-3]	0 [0-0,5]	0,027*	1,5 [0,5-2]	1 [1-1]	>0,05
Jak3_епі	1 [0-1]	0 [0-0]	0,043*	2 [1-2]	0 [0-0]	0,008*
Инфильтрация	3 [3-3]	2 [1,25-2,25]	0,017*	4 [3,25-4,75]	2 [2-2,5]	0,000*
Эпидермотропизм	2 [2-3,5]	0 [0-1]	0,011*	2,5 [1-3,5]	0 [0-0]	0,000*

Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]
 CD _ d - экспрессия маркера в дерме (выражена в примерном % экспрессирующих маркер клеток (0-100%))

Ki67 _ basal - экспрессия маркера в базальных кератиноцита
 CD_ epi – экспрессия маркера в эпидермисе, выраженная в баллах (1 – 10-30%; 2 – 40-60%; 3 - >70%)
 Густота инфильтрата и выраженность эпидермотропизма выражены в баллах (см. раздел материалы и методы)
 * Статистическая значимость различий по сравнению с показателями после лечения, $p < 0.05$

Таким образом под влиянием фототерапии происходит статистически значимое уменьшение инфильтрата и эпидермотропизма Т-клеток и, как следствие уменьшение экспрессии Т-клетками большинства поверхностных маркеров. Обнаружено патогенетическое влияние УФВ-311 на экспрессию Т-клетками маркера MUM1 в сторону ее снижения.

Определение экспрессии генов цитокинов и белков сигнальных систем (*JAK1, JAK2, JAK3, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6, NFkB, FOXP3, GATA3, IFN γ , TNF, IRF4, IL4, IL17A, IL17F, IL22*) в очагах поражения у больных ГМ в динамике

Сравнительный анализ экспрессии изучаемых генов цитокинов и белков сигнальных систем в очагах поражения больных ГМ и здоровом контроле выявил повышение экспрессии *IL4, IL22, JAK3, STAT1* и *FOXP3* в 5,6; 106; 2,7; 3,8; 7,0 раз соответственно и снижение *STAT3* на 54% (Таблица 4). Обращает на себя внимание разнонаправленность изменения *JAK3/STAT3*, что подтверждает дискоординацию *JAK/STAT* сигнального пути при ГМ.

Таблица 4 – Статистически значимые различия экспрессии генов цитокинов и внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ГМ в сравнении с контролем

	Здоровый контроль (n=4)	ГМ (n=28)	Контроль –MF pvalue
<i>IL4</i>	1,334 [0,908-1,612]	7,441 [3,351-15,911]*	0,005
<i>JAK3</i>	1,120 [0,683-1,536]	3,027 [2,105-4,759]*	0,009
<i>STAT1</i>	0,932 [0,836-1,160]	3,535 [2,530-6,792]*	0,002
<i>STAT3</i>	1,021 [0,826-1,223]	0,470 [0,343-0,750]*	0,021
<i>FOXP3</i>	1,024 [0,977-1,049]	7,122 [3,493-11,543]*	0,006

Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]
 * - статистическая значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0.05$)

Анализ влияния на экспрессию генов изучаемых показателей УФВ-311 и ПУВА-терапии выявил статистически значимые изменения только в группе ПУВА терапия. Выявлены статистически значимые различия между уровнями экспрессии мРНК генов цитокинов исходно/после терапии: повышение экспрессии *IL17F* на 19% ($p=0.040$) и *IL22* на 27% ($p=0.029$); повышение *JAK1* на 26% ($p=0.008$); *GATA3* на 62% ($p=0.005$) и

снижение *JAK3* в 2,49 (p=0.001); *STAT1* в 1,87 (p=0.018); *NFKB1* в 1,42 (p=0.019); *FOXP3* в 2,82 раза (p=0.001) в сравнении с исходными показателями (Таблица 5).

Таблица 5 - Влияние УФВ-311 и ПУВА терапии на относительную экспрессию генов *IL4*, *IL17A*, *IL17F*, *IL22* и молекул внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ГМ

	ПУВА-терапия		Значение p
	Исходно	после	
<i>IL22</i>	132,881 [29,957-571,045]	38,054 [6,968-186,372]	0,029*
<i>IL17F</i>	3,103 [1,0845-28,353]	0,471 [0,238-1,775]	0,040*
<i>JAK1</i>	1,075 [0,662-1,235]	1,419 [0,969-1,688]	0,008*
<i>JAK3</i>	3,477 [2,729-4,434]	1,404 [1,028-2,545]	0,001*
<i>STAT1</i>	4,803 [2,758-7,036]	2,566 [1,754-3,321]	0,018*
<i>NFKB1</i>	1,881 [1,285-2,089]	1,328 [1,123-1,581]	0,019*
<i>FOXP3</i>	6,629 [3,844-10,796]	2,345 [1,603-5,000]	0,001*
<i>GATA3</i>	0,504 [0,396-0,766]	0,817 [0,621-1,159]	0,005*

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]
* - статистическая значимость различий по сравнению с контролем (p<0.05)

Взаимосвязь клинических показателей эффективности фототерапии больных ГМ с цитокиновым профилем, экспрессией мРНК цитокинов, молекул внутриклеточных сигнальных путей и экспрессией поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов.

Статистически значимых корреляций между концентрацией интерлейкинов в очагах поражения с клиническими индексами выявлено не было, однако, обнаружена тенденция к обратно пропорциональной зависимости mSWAT с IFN- γ - чем меньше показатель индекса mSWAT, тем выше IFN- γ (p=0.056). Так же обнаружена взаимосвязь экспрессии исследуемых мРНК генов цитокинов с клиническими индексами - выявлена отрицательная корреляция высокой силы *IL17A* с mSWAT (r=0,079, p=0,011) и BSA (r=0,075, p=0,019).

Обращало на себя внимание, что под влиянием ПУВА-терапии происходило снижение исходно повышенного в сравнении с контролем уровня экспрессии мРНК генов *IL4*, *IL22*, *JAK3*, *STAT1* и *FOXP3*. Несмотря на имеющуюся статистическую значимость различий только в группе ПУВА-терапии, изменения экспрессии мРНК *IL22*, *JAK3*, *STAT1* и *FOXP3* имели однонаправленный характер и под влиянием УФВ-311. Таким образом, нормализация этих показателей под влиянием фототерапии, может лежать в основе молекулярных механизмов ее эффективности.

Корреляционный анализ между эффективностью терапии, выраженной в дельте клинических индексов, и экспрессией поверхностных маркеров выявил положительную корреляционную связь средней силы между Δ mSWAT, и экспрессией CD2_d (r=0,433, p=0,038), CD25_eri (r=0,488, p=0,029), а также между Δ BSA и CD2_eri (r=0,428, p=0,046).

Исходя из полученных результатов, повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_eri и CD2_eri могут рассматриваться в качестве молекулярных показателей эффективности фототерапии.

ВЫВОДЫ

1. УФВ-311 - эффективный и безопасный метод лечения больных ранними стадиями ГМ с пятнистыми и с инфильтративно-бляшечными высыпаниями. Эффективность УФВ-311 в оптимизированном режиме (4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на 0,1 Дж/см², продолжительностью 35 [32;40] процедур сопоставима с эффективностью ПУВА-терапии: общего ответа (сумма полных и частичных ремиссий) достигли 93,3% пациента в обеих группах, статистически значимых различий в изменении клинических индексов между группами не выявлено ($p > 0,05$). В обеих группах терапии доля пациентов с жалобами на зуд сократилась на 55,6%, интенсивность зуда у пациентов в группе УФВ-311 в среднем снизилась на 91,86%, в группе ПУВА-терапии - на 91,2%.

2. ПУВА-терапия сопровождается статистически значимым увеличением концентрации IL10 ($p = 0,021$) и IFN γ ($p = 0,038$) в очагах поражения. Под влиянием УФВ-311 изменение концентрации цитокинов не достигало уровня статистической значимости. Обнаружена тенденция к обратно пропорциональной зависимости mSWAT с IFN γ ($p = 0,056$).

3. Под воздействием УФВ-311 достигается статистически значимое уменьшение выраженности дермального инфильтрата ($p = 0,017$) и эпидермотропизма Т-клеток ($p = 0,011$); статистически значимое снижение экспрессии поверхностных маркеров CD3_d ($p < 0,001$), CD4_d ($p = 0,020$), Ki67_d ($p = 0,006$), Ki67_basal ($p = 0,022$), CD2_eri ($p = 0,027$), CD3_eri ($p = 0,007$), CD4_eri ($p = 0,017$), CD5_eri ($p = 0,017$), CD7_eri ($p = 0,011$), CD8_eri ($p = 0,043$), MUM1_eri ($p = 0,027$), Jak3_eri ($p = 0,043$). Под воздействием ПУВА-терапии так же статистически значимо уменьшалась выраженность инфильтрата ($p = 0,017$) и выраженность эпидермотропизма ($p = 0,017$); уменьшалась экспрессия CD3_d ($p = 0,017$), Jak3_d ($p = 0,017$), Ki67_d ($p = 0,017$), CD2_eri ($p = 0,011$), CD3_eri ($p = 0,007$), CD4_eri ($p = 0,017$), CD5_eri ($p = 0,003$), CD7_eri ($p = 0,007$), CD8_eri ($p = 0,017$), CD25_eri ($p = 0,005$), CD30_eri ($p = 0,007$), Jak3_eri ($p = 0,008$). Экспрессия маркера MUM1 статистически значимо уменьшалась только под влиянием УФВ-311 ($p = 0,0271$).

4. Под влиянием ПУВА-терапии статистически значимо повышалась экспрессия мРНК *IL17F* ($p = 0,040$), *IL22* ($p = 0,029$), *JAK1* ($p = 0,008$), *GATA3* ($p = 0,005$) и снижалась экспрессия мРНК *JAK3* ($p = 0,001$), *STAT1* ($p = 0,018$), *NFKB1* ($p = 0,019$) и *FOXP3* ($p = 0,001$) в

сравнении с исходными показателями. Не смотря на отсутствие статистически значимых изменений в группе УФВ-311, отмечался однонаправленный с ПУВА-терапией характер изменений экспрессии мРНК *IL22*, *JAK3*, *STAT1* и *FOXP3*.

5. Отрицательная корреляция высокой силы *IL17A* с mSWAT ($r=0,079$, $p=0,011$) и BSA ($r=0,075$, $p=0,019$) и тенденция к обратно пропорциональной зависимости mSWAT с IFN- γ ($p=0,056$), а также наличие положительной корреляции между экспрессией CD2_d ($r=0,433$, $p=0,038$), CD25_eri ($r=0,488$, $p=0,029$) и Δ mSWAT, CD2_eri ($r=0,428$, $p=0,046$) и Δ BSA позволяет рассматривать повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_eri и CD2_eri как молекулярно-биологические маркеры эффективности фототерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Терапия УФВ-311 в режиме 4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на $0,1 \text{ Дж/см}^2$ рекомендуется пациентам с ГМ на ранних стадиях (IA-IIA) с пятнистыми и инфильтративно-бляшечными очагами различной степени выраженности. Курс лечения УФВ-311 должен составлять не менее 35 процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., **Воронцова А.А.** Фототерапия грибовидного микоза // Онкогематология. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 39–47.
2. Карамова А.Э., Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., **Воронцова А.А.** Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 5. – С. 24–30.
3. Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., **Воронцова А.А.** Цитокиновый профиль в коже больных с грибовидным микозом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 6. – С. 14–19.
4. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В., Знаменская Л.Ф., **Воронцова А.А.** Эпидемиология и состояние оказания специализированной медицинской помощи больным Т-клеточными лимфомами кожи // Современная онкология. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 628–634. doi: 10.26442/18151434.2021.4.20127
5. Нефедова М.А., **Воронцова А.А.**, Карамова А.Э., Кубанов А.А. Экспрессия MUM1 у больных грибовидным микозом на фоне терапии ПУВА и УФВ-311 // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 3 (прил.). – С. 151–152.
6. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., **Воронцова А.А.**, Знаменская Л.Ф., Нефедова М.А., Аулова К.М. Трудности дифференциальной диагностики грибовидного микоза и псориаза: клинико-морфологические сопоставления // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 72–80. doi: 10.31088/CEM2022.11.3.72-80
7. Karamova A.E., Dmitry A.V., **Vorontsova A.A.**, Zhilova M.B., Nikonorov A.A., Gatiatulina E.R., Znamenskaya L.F., Kubanov A.A. Effect of PUVA and NB-UVB Therapy on the Skin Cytokine Profile in Patients with Mycosis Fungoides // Journal of Oncology. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–7. doi: 10.1155/2022/3149293
8. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., **Воронцова А.А.**, Новоселова Е.Ю. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов) // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 4 (45). – С. 6–14. doi: 10.17116/medtech2023450416
9. **Воронцова А.А.**, Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Козлова И.В., Никонорова Е.Р., Кубанов А.А. Влияние фототерапии на динамику экспрессии мРНК цитокинов в пораженной коже больных грибовидным микозом // Гематология и

трансфузиология. – 2023. – Т. 68(3). – С. 308–316. doi:10.35754/0234-5730-2023-68-3-308-316

10. **Vorontsova A.A.**, Karamova A.E., Nikonorov A.A., Kozlova I.V., Nikonorova E.R., Kubanov A.A. Cytokine signaling pathways as molecular markers of the efficacy of phototherapy in early stages of mycosis fungoides // Archives of Dermatological Research. – 2024. – Vol. 316. – Iss. 5. – Art. No. 127. doi: 10.1007/s00403-024-02859-8. PMID: 38662241

11. **Воронцова А.А.**, Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении больных грибвидным микозом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 3. – С. 28–37. doi: 10.25208/vdv16891

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТКЛК – Т-клеточные лимфомы кожи

ГМ – грибovidный микоз

УФВ-311 - узкополосная средневолновая фототерапия

ПУВА-терапия – фотохимиотерапия с наружным и/или пероральным применением фотосенсибилизаторов

BSA (Body Surface Area) - площадь поражения кожи псориазом

mSWAT - модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи при ТКЛК

ИЛ (IL) – интерлейкин

xMAP-технология (Multiple Analytes Profiling) – метод одновременного определения нескольких аналитов в биообразцах, основанный на лазерной проточной флуориметрии с использованием микросфер

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ПР – полные ремиссии

ЧР- частичные ремиссии

STATs - (signal transducers and activators of Transcription) внутриклеточные сигнальные передатчики и активаторы транскрипции.

JAK - янус-киназа

TCR – Т-клеточный рецептор

CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation). Идентификация CD при иммуногистохимическом исследовании помогает определить принадлежность клеток к какой-либо популяции