

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный
научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

На правах рукописи

Воронцова Анастасия Александровна

Фототерапия больных ранними стадиями грибовидного микоза

3.1.23 – Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Карамова Арфеня Эдуардовна

Москва 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиология.....	14
1.2 Патогенез.....	16
1.3 Клиническая картина.....	25
1.4 Диагностика.....	27
1.5 Определение стадии заболевания.....	34
1.6 Применение фототерапии в лечении больных грибвидным микозом.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	48
2.2. Методы терапии.....	48
2.3. Методы исследования.....	50
2.3.1. Клиническая оценка тяжести поражения кожи у больных грибвидным микозом.....	50
2.3.2. Оценка эффективности проведенной терапии.....	51
2.3.3. Протокол получения биообразцов кожи для проведения дальнейших исследований.....	54
2.3.4. Определение концентрации интерлейкинов методом мультиплексного иммунологического анализа в микропланшетах с использованием технологии xMAP...	55
2.3.5. Метод проведения иммуногистохимического исследования для определения поверхностных маркеров Т-лимфоцитов.....	58
2.3.6. Протокол проведения исследования экспрессии генов с помощью метода ПЦР в реальном времени.....	60
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	61
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1. Оценка эффективности и безопасности применения узкополосной средневолновой фототерапии в сравнении с ПУВА-терапией у больных грибвидным микозом на ранних стадиях.....	63

3.1.1.	Оценка эффективности и безопасность применения узкополосной средневолновой фототерапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях.....	66
3.1.2	Оценка эффективности и безопасность применения ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях...	71
3.1.3	Сравнительная оценка эффективности и безопасность применения УФВ-311 и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях.....	76
3.2.	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 грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.....	79
3.3.	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 грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.....	82
3.4.	Определение экспрессии генов белков сигнальных систем (<i>JAK1, JAK2, JAK3, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6, NFkB, FOXP3, GATA3, IFNγ, TNF, IRF4, IL4, IL17A, IL17F, IL22</i>) в очагах поражения у больных грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.....	94
3.5.	Взаимосвязь клинических показателей эффективности фототерапии больных ГМ с цитокиновым профилем, экспрессией мРНК цитокинов, молекул внутриклеточных сигнальных путей и экспрессией поверхностных рецепторов Т-лимфоцитов.....	98
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
	ВЫВОДЫ	108
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТКЛК – Т-клеточные лимфомы кожи

ГМ – грибовидный 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

ВВЕДЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) – заболевание из группы первичных Т-клеточных лимфом кожи, характеризующееся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными 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 наблюдается повышенная экспрессия двух типов IL17 - IL17A и IL17F, 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 Т-рег клеток. Исследования выявили, что повышенное содержание FOXP3⁺ клеток в коже положительно коррелирует с выживаемостью у больных ГМ [Gjerdrum L.M. et al. 2007]. Т-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 Т-рег клетками происходит при участии сигнальной системы STAT5 [Kasprzycka 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 методом 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 научной разработанности 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-Garcia 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-Garcia 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 грибовидного микоза

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность применения узкополосной средневолновой фототерапии в сравнении с ПУВА-терапией у больных грибовидным 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 грибовидным 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 грибовидным 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 грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.
5. Выявить взаимосвязь клинических показателей эффективности фототерапии больных ГМ 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.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 экспрессии 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

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 результатов исследования в практику

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 «Тульский 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

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 по теме диссертации

Результаты диссертационной работы отражены в 10 научных статьях, опубликованных в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 9 из них в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS, 2 из них - в издании, входящем в первый квартиль (Q1).

Объем и структура 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.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

Грибовидный микоз (ГМ) – заболевание из группы первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК), характеризующееся пролиферацией в коже малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223].

Опубликованные данные о распространенности и заболеваемости ТКЛК в основном касаются эпидемиологической ситуации в отдельно взятой стране или географическом регионе [Dobos G. et al. 2020]: известны показатели заболеваемости в Соединенных Штатах Америки (0,87 на 100,000 человеко-лет [Dores, G. M., et al. 2005]), Норвегии (0,29 на 100,000 человеко-лет [Saunes, M., et al. 2009]), Уэльсе (0,48 на 100,000 человеко-лет [Abbott RA, et al. 2013]), по данным регистра лимфом кожи Франции (GFELC) показатель заболеваемости первичных кожных лимфом, без подразделения на Т- и В-клеточные лимфомы, составляет 0,96 на 100 000 человеко-лет [Dobos G., et al. 2020].

В Российской Федерации в формах федерального государственного статистического наблюдения не предусмотрено выделение отдельных нозологических форм (подрубрик) в рубриках лимфопролиферативных заболеваний; в связи с чем официальные статистические данные о заболеваемости и распространенности ТКЛК среди населения отсутствуют. По данным ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ в период с 2001 по 2010 год, среди общей группы наблюдаемых Т-клеточных лимфом (ТКЛ) экстранодальные первичные кожные лимфомы составили 31,7% (104 пациента), из числа которых на долю ГМ пришлось 19,2 % (63 пациента); среди группы первичных ТКЛК на долю ГМ пришлось 60,6 % [Виноградова Ю.Е. и др. 2011]. Регистр больных ТКЛК Российского общества дерматовенерологов и косметологов, разработанный в 2021 году, содержит информацию о 130 пациентах с ТКЛК (124 (95,4%) с диагнозом «Грибовидный микоз») из 29 (34,1%) субъектов

Российской Федерации. Регистр позволил получить первые эпидемиологические данные по распространенности Т-клеточных лимфом кожи в субъектах Российской Федерации, которые варьируют от 0,02 до 1,73 на 100 000 населения [Кубанов А.А. и др. 2023].

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ТКЛК, по данным Национального института рака США (National Cancer Institute (NCI)) прирост показателя заболеваемости составляет 0,29 случая на 100 000 населения на каждое десятилетие. Такой рост регистрируемых новых случаев ТКЛК можно объяснить как совершенствованием методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний, так и увеличением влияния предрасполагающих факторов к развитию патологии [Criscione V.D. et al. 2007].

Заболевания из группы первичных ТКЛК являются орфанными патологиями [Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048>]. До 65% регистрируемых случаев ТКЛК приходится на долю ГМ [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223]. Чаще всего ГМ наблюдается у лиц старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. ГМ редко возникает у детей и подростков и регистрируется в 1% случаев. Заболеваемость среди мужчин выше, чем у женщин, соотношение составляет 1,6:1 [Criscione V.D. et al. 2007].

Этиология ТКЛК, в частности ГМ, остается не ясна. Предполагается, что развитие ТКЛК представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс, в котором важную роль играют следующие факторы: индивидуальная генетическая предрасположенность, нарушение иммунного надзора и воздействие внешних факторов. Рост уровня заболеваемости ГМ указывает на значение факторов окружающей среды, образа жизни и производственных факторов в формировании заболевания [Morales-Suarez-Varela M.M. et al. 2000].

Описаны случаи трансформации в ГМ длительно протекающих, резистентных к лечению хронических воспалительных дерматозов (экзема, параспориоз и др.) [Dummer R. et al. 1995].

Предполагается, что активировать пролиферацию Т-лимфоцитов с последующим формированием злокачественного клона клеток могут бактериальные антигены. Обнаружен высокий уровень колонизации кожи *St. aureus* у больных эритродермической формой ГМ, и подчеркнуто, что после проведенной антибиотикотерапии отмечалось уменьшение выраженности эритродермии [R Talpur et al. 2008]. Исследование Boursi et al. показало, что фактором риска развития лимфопролиферативного заболевания может явиться импетиго, вызванное *Staphylococcus aureus*, перенесенное в период 1-5 лет до установления диагноза ГМ. Стафилококковое импетиго, перенесенное более, чем за 5 лет до установления диагноза ГМ, не влияло на риск его развития, что указывает на возможную связь между колонизацией кожи *Staphylococcus aureus* и развитием ГМ [Boursi B. et al. 2016.].

При изучении роли профессиональных факторов в развитии ТКЛК выявлено, что профессии: маляр, плотник, столяр, а также сельскохозяйственные рабочие, могут иметь повышенный риск развития ГМ [Aschebrook-Kilfoy B. et al. 2014].

Предрасполагающим фактором может служить так же иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов [Rodriguez-Gil Y. et al. 2008; Ravat F.E. et al. 2006; McMullan D.M. et al. 2001]. Описаны случаи развития ГМ у ВИЧ-инфицированных лиц [Burns M.K. et al. 2000].

1.2. Патогенез

В основе патогенеза ГМ лежит неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов, приводящей к формированию доминирующего клона Т-лимфоцитов в коже, а затем, по мере прогрессирования заболевания, в лимфатических узлах, крови и внутренних органах. Обуславливает этот процесс нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов, а также влияние на пролиферирующий злокачественный клон Т-лимфоцитов клеток микроокружения [Jawed S.I. et al. 2014].

Проллиферативная активность клеток находится под влиянием многих факторов, одним из которых является экспрессия универсального маркера

пролиферации - белка Ki-67. У больных ГМ наблюдается повышение экспрессии белка Ki-67 по мере прогрессирования заболевания [Babichenko I.I. et al. 2008]. Помимо Ki-67, в поддержании пролиферативной активности у больных ГМ участвует В-лимфоцитарная тирозин киназа (Blk) – член семейства src-киназ. D. L. Petersen и соавт. (2014 г.) в своем исследовании показали, что активная форма человеческой Blk способна поддерживать клеточный опухолевый рост *in-vivo* и рост лимфоидных клеток *in-vitro* [D. L. Petersen et al. 2014]. В работе Krejsgaard et al. (2009 г.) показано, что большинство опухолевых Т-лимфоцитов при ТКЛК проявляют эктопическую экспрессию Blk [T. Krejsgaard et al. 2009].

Наряду с усилением пролиферативной активности Т-лимфоцитов у больных ТКЛК наблюдаются нарушения регуляции апоптоза и как следствие клеточного состава [А.С. Жуков и др. 2015]. Важную роль в регуляции апоптоза играют фактор стимулирующий апоптоз (FAS-L) и его рецептор (FAS). За счет генных мутаций и метилирования промотора FAS-L и его рецептора происходит нарушение их экспрессии опухолевыми клетками, что приводит к уменьшению чувствительности Т-лимфоцитов к FAS-опосредованному апоптозу. Нарушения FAS-опосредованного апоптоза при ГМ расценивается как один из механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [Wu J. et al. 2011].

По мере прогрессирования заболевания меняется клеточный состав инфильтрата, а также наблюдается дисбаланс в системе экспрессируемых цитокинов [Matutes E. et al. 2018]. Миграция лимфоидных клеток в кожу регулируется экспрессией различных хемокиновых рецепторов на их поверхности, в том числе, хемокинового рецептора 4 (CCR4) и 10 (CCR10), которые связываясь с соответствующими лигандами на поверхности клеток, облегчают миграцию Т-лимфоцитов в дерму и эпидермис. Установлено, что некоторые хемокиновые рецепторы экспрессируются преимущественно клетками Th1-типа (CCR5, CXCR3), и клетками Th2-типа (CCR3, CCR4, CCR8). При переходе от фенотипа Th1 к Th2-типу меняется и профиль экспрессируемых на опухолевых Т-лимфоцитах хемокиновых рецепторов [Yagi

Н. Et al 2006]. На ранних стадиях хемокиновый лиганд 9/10 (CXCL9/CXCL10) индуцирует хемотаксис CXCR3+ Т-клеток фенотипа Th1 [Lu D. et al. 200]. На более поздних стадиях ГМ хемокиновый лиганд 17 (CCL17) индуцирует хемотаксис клеток CCR4+, а также CCR10+ Th2 фенотипа [Yagi H. Et al 2006].

Классический иммунофенотип опухолевых Т-клеток при ГМ составляют Т-клетки памяти, экспрессирующие на своей поверхности маркеры CD4+ CD45RO+ [Kelemen K. et al 2010]. Неопластические клетки при ГМ обычно имеют зрелый фенотип Т-клеток памяти, экспрессирующий CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+ и не имеющий на своей поверхности маркер CD8-; хотя упоминания о потере главных маркеров или aberrантных фенотипах в литературе описываются [Wechsler J. et al 2022]. Wechsler J. и соавт. (2022 г.) указывают на частую потерю маркера CD7 в инфильтративных очагах поражения при ГМ и рекомендуют включать данный маркер в диагностическую панель иммуногистохимического исследования [Wechsler J. et al 2022]. По мере прогрессирования ГМ наблюдается потеря экспрессии CD3, CD5, CD7 Т-клетками [Burg G. Et al. 2005; Smoller B.R. et al. 2003]. Гиперэкспрессия Т-клетками памяти кожного лимфоцит-ассоциированного антигена CLA и связывание его с Е-селектином на поверхности клеток эндотелия сосудов облегчает миграцию Т-клеток из микроциркуляторного русла в дерму, а затем в эпидермис [Matutes E. et al. 2018; Dummer R. et al. 2000]. Увеличению притока лимфоцитов в очаги поражения при ГМ способствует синтезируемый эпидермальными клетками IL1, схожий по своим свойствам с эпидермальным тимоцитаактивирующим фактором (ЭТАФ). IL1 также способствует увеличению экспрессии на поверхности лимфоцитов рецептора к IL2 и синтеза IL2, являющегося фактором Т-клеточного роста [Helfand S.C. et al. 1995]. Наряду с IL2 в качестве факторов роста Т-клеток выступают синтезированные кератиноцитами IL7 и IL15 [Dummer R. et al. 2000].

На раннем этапе развития ГМ в коже преобладают неопухолевые Т-хелперы 1 типа (Th1) с повышенной экспрессией TNF- α , IL2, IL12 и IFN- γ и Т-цитотоксические CD8+ клетки. Исследование Goteri G и соавт. (2003) показало,

что клетки CD8⁺ активны против опухолевых клеток [Goteri G. et al 2003]. Секретируемые CD8⁺ клетками IFN- α , IFN- γ и другие цитотоксические факторы способны контролировать опухолевую пролиферацию [Bagot M. et al 1998]. При прогрессировании ГМ происходит снижение количества неопухолевых иммунных клеток, в том числе CD8⁺ клеток и натуральных киллеров, что приводит к снижению иммунного ответа и увеличению числа атипичных Т-лимфоцитов [Asadullah K. et al. 1997]. Снижение содержания CD8⁺ клеток в дермальном инфильтрате до менее чем 20% свидетельствует о прогрессировании заболевания и неблагоприятном прогнозе [Olsen E.A. et al. 2011]. Результаты исследований на мышах с дефицитом MUM1/IRF4 указывают, что для функционирования как цитотоксических Т-клеток так и зрелых В-клеток необходим MUM1 [Mittrucker H.W. et al 1997]. Экспрессия MUM1 обнаруживается и при некоторых ТКЛК - анапластической крупноклеточной лимфоме и ГМ [Natkunam Y. et al 2001]. Однако, значение MUM1 при ТКЛК остается в значительной степени неизвестным.

При прогрессировании заболевания и накоплении опухолевых клеток в коже цитокиновый профиль смещается с фенотипа Th1 на Th2. Цитокины Th2-фенотипа (IL4, IL5, IL10, IL13) способствуют развитию иммуносупрессии и повышают чувствительность к бактериальным инфекциям, появлению периферической эозинофилии и повышению сывороточного уровня IgE [Guenova E. et al. 2013]. Выработка Th2 клетками цитокинов IL4 и IL13 подавляет экспрессию цитокинов Th1 типа и стимулирует пролиферацию злокачественных клеток [Wolk K. et al. 2014].

Помимо Th1, Th2 фенотипа опухолевые клетки при ТКЛК могут иметь Th17 фенотип. Клетки с Th17 фенотипом продуцируют провоспалительный цитокин IL17 [Krejsgaard T. et al. 2011]. В последнее время появляются сообщения о том, что у больных ГМ наблюдается повышенная экспрессия двух типов IL17: IL17A и IL17F. Известно, что увеличение уровня экспрессии IL17A и IL17F наблюдается у больных псориазом, однако исследования показывают, что уровень экспрессии IL17A и IL17F при ГМ выше в сравнении с псориазом

[Krejsgaard T. et al. 2013]. IL17A и IL17F – гомологичные провоспалительные цитокины, способствующие запуску множества биологических процессов. Эти цитокины способны стимулировать экспрессию TNF- α , IL1, IL6, хемокинов (IL8, CCL2,7,20, CXCL1), фактора сосудистого роста (VEGF) и матричных металлопероксидаз. В работе Krejsgaard и соавт. (2013г.) было отмечено увеличение уровня экспрессии IL17F в очагах поражения у больных ГМ в бляшечной стадии, по сравнению с пятнистой; ряд авторов связывают высокую экспрессию IL17 с прогрессированием ГМ [Krejsgaard T. et al. 2013]. Наравне с повышением уровня экспрессии IL17 наблюдается повышение экспрессии IL22, который вырабатывается иммунными клетками, в частности и клетками Th17 фенотипа и потенциально Т-регуляторными клетками (Т-рег); как и IL17, так и IL22 связаны с привлечением в ткани нейтрофилов и опосредуют противомикробный иммунитет [Kuen D.S. et al 2020; Syrnioti A. et al 2023]. Cirié A и соавт. (2004) наряду с высоким содержанием эозинофилов связывают высокую инфильтрацию нейтрофилами с прогрессированием заболевания [Cirié A. et al 2004]. Вместе с тем, в литературе появляются публикации, свидетельствующие о случаях развития ГМ у пациентов с псориазом на фоне терапии ингибиторами IL17 [Davis M.S. et al 2024], что указывает на то, что роль IL17 в злокачественной пролиферации Т-клеток не до конца ясна и возможно продукция IL17 связана с противоопухолевыми механизмами защиты [Kuen D.S. et al 2020; Papathemeli D. et al 2020].

Помимо Т-клеток памяти в патогенез ГМ вовлечены Т-регуляторные лимфоциты (Т-рег). Т-рег в коже больных ГМ составляют от 10% до 25% всех лимфоидных клеток с тенденцией к уменьшению их содержания по мере прогрессирования заболевания [Gjerdrum L.M. et al. 2007]. Т-рег лимфоциты могут влиять на клеточные линии, такие как CD4+, CD8+, натуральные киллеры и антигенпредставляющие клетки, подавляя их активность за счет индукции экспрессии IL2, IL10 TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и других цитокинов, нарушающих нормальное функционирование иммунных клеток [Shevach E.M. et al. 2006]. Т-рег несут на своей поверхности маркеры

CD25 и фактора транскрипции FOXP3 [Roncador G. et al. 2005]. Исследования J.Gjerdum и соавт. (2007 г.) выявили, что повышенное содержание FOXP3+ клеток в коже положительно коррелирует с выживаемостью у больных ГМ [Gjerdum L.M. et al. 2007]. Стимуляция экспрессии FOXP3 Т-рег клетками происходит при участии сигнальной системы STAT5 [Kasprzycka M. et al. 2008].

STAT5 относится к внутриклеточной сигнальной системе STATs (signal transducers and activators of Transcription – сигнальные передатчики и активаторы транскрипции), представляющую собой семейство из шести транскрибируемых факторов, фосфорилирующихся одной из четырех рецептор-связанных Янус-киназ (Jak), возникающих вследствие цитокиновой стимуляции [Sommer V.H. et al. 2004]. Известно, что в опухолевых клетках наблюдается aberrантная активация белков JAK и сигнальных систем STAT [Sommer V.H. et al. 2004; Krejsgaard T. et al. 2006]. 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; Fanok M.H. et al 2018].

Показано, что индукция сигналов JAK-STAT в кератиноцитах подавляет экспрессию филаггрина, что сопровождается нарушением барьерной функции кожи, при этом ингибирование передачи сигналов JAK-STAT восстанавливает эти эпидермальные изменения в модели кожи человека [Schlapbach Ch. et al 2023]. Злокачественные Т-клетки индуцируют дефекты кожного барьера посредством JAK1/STAT3-зависимого механизма секреции цитокинов [Gluud M. et al 2023]. Активация STAT3 в CD4+ Т-клетках стимулирует развитие заболевания в мышинной модели ТКЛК [Fanok M.H. 2018]. Провоспалительный IL-17, продуцируемый Th17, реализует свою биологическую активность посредством JAK3/STAT3 [Krejsgaard T. et al 2011]; обнаружена повышенная

экспрессия цитокинов IL-17A и IL-17F в поврежденной коже, вызванная гиперактивностью STAT3 [Krejsgaard T. 2013].

Помимо белков сигнальной системы STATs и JAKs в настоящее время активно изучается роль транскрипционного фактора NF-κB. Активированный NF-κB способен стимулировать экспрессию более 200 генов, вовлеченных в реализацию многочисленных клеточных функций. Известно, что белки семейства NF-κB вовлечены в развитие некоторых злокачественных опухолей кроветворной ткани, например Т-клеточной лимфомы взрослых. При изучении роли NF-κB в патогенезе ГМ было установлено, что активация данного фактора транскрипции способствует устойчивости опухолевых клеток к апоптозу. Точный механизм действия, благодаря которому NF-κB, влияет на выживаемость злокачественного клона Т-лимфоцитов остается до конца не изучен. Обнаружено, что экспрессия гена NFKBIZ, регулирующего активность экспрессии NF-κB, снижена при ГМ, что приводит к гиперактивации транскрипционного фактора [van Kester M.S. et al. 2012]. При изучении NF-κB многими исследователями было отмечено, что совместная повышенная экспрессия NF-κB и STAT3 участвует в формировании резистентности к терапии IFN-α, химиотерапии и другим методам лечения [Sors A. et al. 2006].

В процессе изучения экспрессии различных генов при ГМ выявлены 2 гена TOX и PDCD1, уровень экспрессии которых существенно отличался в очагах поражения при ГМ от доброкачественных дерматозов. Кроме того, TOX показал свою высокую специфичность в окрашивании опухолевых CD4+ клеток при иммуногистохимическом исследовании даже на самых ранних стадиях ГМ [Zhang Y. et al. 2012; S. Morimura et al. 2014]. TOX – малый ДНК связывающий протеин, регулирующий процесс развития Т-лимфоцитов CD4+ в тимусе. В норме, при завершении процесса дифференцировки CD4+ лимфоцитов экспрессия белка TOX в этих клетках подавляется еще до выхода их из тимуса [Zhang Y. et al. 2012]. Как показывают результаты исследований, Т-лимфоциты в очагах поражения при ГМ показывают aberrantную

экспрессию белка TOX. Остается не ясным, возобновляется ли экспрессия белка TOX в опухолевых Т-клетках при ГМ повторно или же экспрессия этого белка не прекращалась по выходу Т-клеток из тимуса [Zhang Y. et al. 2012].

Для дифференцировки наивных Т-клеток в клетки Th2, а так же для активации уже сформировавшихся клеток Th2 необходим фактор GATA-3 [Zhu, J. et al 2004]. Клетки Th1 экспрессируют очень небольшое количество GATA-3, в то время как Th2 клетки экспрессируют GATA-3, подавляя развитие клеток Th1 [Usui, T. et al 2006]. Таким образом, изменения в уровне экспрессии фактора GATA-3 в сторону ее увеличения могут вероятно способствовать прогрессированию заболевания.

Как при многих злокачественных новообразованиях, при ТКЛК наблюдаются нарушения в регуляции экспрессии микро-РНК; особенно выделяют микро-РНК-155, микро-РНК-21, микро-РНК-22, уровень экспрессии которых может быть диагностически значимым в дифференциальной диагностике между ТКЛК и доброкачественными дерматозами [Ralfkiaer U. et al. 2011]. В коже больных ТКЛК зафиксирована повышенная экспрессия микро-РНК-155 [Moyal L. et al. 2013]. Предполагается, что микро-РНК-155, обладает проонкогенными свойствами и служит «мостом» между доброкачественными воспалительными процессами и злокачественной пролиферацией [Moyal L. et al. 2013].

Lindhahl L.M. и соавт. (2016 г.) показали, что в процессе переключения хронического воспалительного процесса на злокачественный лимфопролиферативный наряду с микро-РНК-155 участвует микро-РНК-21 [Lindhahl L.M. et al. 2016; Patil K. et. al 2024]. Микро-РНК-21 опосредует длительную пролиферацию, нарушение апоптоза опухолевых клеток, а также усиление ангиогенеза и нарушение регуляции цитокиновой экспрессии макрофагами и стромальными клетками [Lindhahl L.M. et al. 2016]. В ходе исследований обнаружено, что микро-РНК-21 оспособна поддерживать пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов [Smigielska-Czepiel K. et al. 2013]. На стимуляцию экспрессии микро-РНК-21 в очагах поражения при ТКЛК влияет

связывание IL2 и IL15 (ключевые факторы роста Т-клеток) с рецептором IL-2Rg [Lindahl L.M. et al. 2016]. Учитывая, что опухолевые Т-клетки демонстрируют гиперэкспрессию ИЛ2 и ИЛ15, создаются условия для возможной стимуляции экспрессии микро-РНК-21 в неопухолевых клетках, несущих на своей поверхности рецептор IL-2Rg [Willerslev-Olsen A. et al. 2014]. Предполагается, что микро-РНК-21 может способствовать так называемому паракринному перекрестному «диалогу» между кератиноцитами, опухолевыми и неопухолевыми иммунными клетками, усиливая пролиферативную активность опухолевых клеток [Nielsen B.S. et al. 2011]. В отличие от микро-РНК-155 и -21, микро-РНК-22 относят к опухолевым супрессорам. Известно, что при ТКЛК, также как и при ряде других опухолей, наблюдается снижение экспрессии микро-РНК-22 [Li B. et al. 2013].

Участвуют в развитие злокачественного лимфопролиферативного процесса клетки микроокружения. Установлено, что макрофаги, дендритные и тучные клетки влияют на развитие неконтролируемой пролиферации злокачественных Т-клеток, а также способствуют уклонению их от иммунного надзора [Jawed S.I. et al. 2014; Chen F. et al. 2015]. Berger C.L. и соавт. (2002 г.) продемонстрировали рост опухолевых Т-клеток в течение длительного времени в культурах, совместно культивированных с незрелыми дендритными клетками. Авторы так же наблюдали, что при добавлении в культуру клеток антител к CD40 пролиферация Т-клеток подавлялась. Изучая роль ДК в патогенезе ТКЛК, было отмечено, что ИЛ10, вырабатываемый клетками Th2-типа, ингибирует созревание ДК за счет нарушения их антигенной нагрузки [Meissner K. et al. 1993]. И.Э. Белоусова с соавт. (2013 г.) наблюдали увеличение числа незрелых ДК у пациентов с ГМ в сравнении с больными мелкобляшечным параспориозом и здоровыми лицами [Жуков А.С. и др. 2013].

Число тканевых макрофагов (CD 163+) в очагах поражения при ТКЛК, atopическом дерматите и псориаза значительно выше, чем в здоровой коже; экспрессия CD 163+ и/или CD 68+ (макрофаги и моноциты) при ТКЛК повышается одновременно с увеличением числа злокачественных Т-клеток.

Макрофаги разделяют на два класса - M1 и M2; M1 способствуют продукции провоспалительных цитокинов Th1-типа, M2 стимулируют выработку цитокинов Th2-типа [Biswas S.K. et al. 2010]. Вместе со сменой фенотипа клеток Th1 на Th2-тип происходит смена макрофагов M1 на M2. Увеличению CD163+ клеток в коже при ГМ связывают с повышенной экспрессией ИЛ32 [Ohmatsua H. et al. 2017]. Обнаруженная положительная корреляция между уровнем экспрессии матричной РНК IL32 и прогрессированием заболевания, что может указывать на значимость IL32 для выживаемости опухолевых клеток при ГМ, учитывая так же наблюдаемую положительную корреляцию экспрессии IL10 с IL32 [Ohmatsu H. et al. 2017]. При дальнейшем изучении IL32 Ohmatsu H. и соавт. (2017) установили, что экспрессия IL32 в очагах поражения при ГМ наблюдается как опухолевыми клетками, так и дендритными клетками CD1a+ и макрофагами CD 163+, CD 68+ [Ohmatsua H. et al. 2017].

Таким образом, патогенез ГМ сложен и молекулярно-генетически гетерогенен, большое влияние на развитие оказывают индивидуальные генетические и эпигенетические механизмы регуляции иммунного ответа и апоптоза. Дальнейшее исследование особенностей экспрессии и концентрации молекулярно-биологических показателей поможет совершенствовать прогностическую оценку течения заболевания, а также создаст перспективу для разработки персонализированной терапии больных ГМ.

1.3. Клиническая картина заболевания

Классический вариант ГМ, описанный J.L. Alibert (1806), а затем В.А.Е. Bazin (1876), характеризуется поэтапной эволюцией морфологических элементов кожных проявлений и включает в себя три фазы: пятнистая (эритематозная), бляшечная и опухолевая. Характерной чертой ГМ является одновременное существование разных морфологических элементов. За вариабельность клинических проявлений ГМ называют «великим имитатором». Клинически заподозрить диагноз ГМ является сложной задачей, особенно на ранних стадиях (I-II стадии) [Zackheim H.S. et al. 2002; Kazakov D.V. et al. 2004].

Несмотря на многообразие клинических проявлений ГМ, существует ряд особенностей, характерных для ранних стадий этого заболевания: высыпания представлены пятнами и бляшками, которые имеют различные очертания и размеры; локализуются очаги поражения преимущественно на участках закрытых от солнечного света; больные могут замечать спонтанный регресс всех или части высыпаний; часто больных беспокоит зуд [Zackheim H.S. et al. 2002; Kazakov D.V. et al. 2004].

Особое внимание следует уделить анамнезу заболевания. Длительное торпидное течение болезни, разнообразие выставляемых ранее диагнозов, неэффективность проводимой терапии могут предположить наличие у больного ГМ. Заболевание обычно протекает медленно; прогрессирование может наблюдаться в течение нескольких лет или даже десятилетий. На ранних стадиях ГМ (I—II) клинические проявления на коже могут иметь вид разнообразных эритем, псориазо- и парапсориазоподобных, экземоподобных высыпаний, из-за чего нередко ГМ ошибочно диагностируется как атопический дерматит, розовый лишай, псориаз, парапсориаз и др. [Zackheim H.S. et al. 2002]. В эритематозной фазе высыпания представлены единичными или множественными эритематозными пятнами, чаще всего сопровождающимися интенсивным зудом, однако могут и не вызывать субъективных ощущений. Описаны случаи, когда зуд в течение длительного времени (месяцев или лет) предшествовал появлению высыпаний и был единственным признаком болезни [Keehn C.A. et al. 2007]. Во второй фазе ГМ помимо пятнистых элементов появляются инфильтративно-бляшечные высыпания с четкими границами, разнообразных форм и окрасок [Rosen S.T. et al. 2006]. В опухолевой фазе ГМ на коже появляются экзофитные, похожие на шляпку гриба («грибоподобные») опухоли, которые часто изъязвляются или некротизируются с присоединением вторичной инфекции. На этой стадии заболевания интенсивность зуда может значительно уменьшаться [Vergier B. et al. 2000]. Пойкилодермические высыпания могут появляться с другими высыпаниями при классическом варианте течения ГМ, или быть единственными проявлениями болезни. Они

представлены пятнистыми элементами, чередующимися с участками атрофии кожи, телеангиэктазиями и гипер-, гипопигментацией [Keehn C.A. et al. 2007].

В 8—55% случаев ГМ на поздних стадиях может трансформироваться в более агрессивный тип Т-клеточной лимфомы — CD30+ крупноклеточную анапластическую лимфому. В отличие от первичных CD30+ крупноклеточных анапластических лимфом вариант трансформации из ГМ имеет более агрессивное течение и плохой прогноз, медиана выживаемости после трансформации составляет 11—36 мес [Vergier B. et al. 2000].

По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы, периферическая кровь и внутренние органы. Увеличение лимфатических узлов обнаруживается у 20 и 50% пациентов в бляшечную или опухолевую фазу ГМ соответственно [Vonderheid E.C. et al. 1992]. Однако их увеличение может быть обусловлено и реактивной гиперплазии лимфоидной ткани в результате дренажа лимфы, поступающей из пораженных участков кожи (так называемая дерматотропная лимфаденопатия). Циркулирующие неопластические клетки в периферической крови могут быть обнаружены даже у больных с ограниченными проявлениями заболевания. Из внутренних органов чаще всего в патологический процесс вовлекаются селезенка и легкие [Fraser-Andrews E.A. et al. 2000; Muche J.M. et al. 1997].

1.4. Диагностика

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных грибковидным микозом, диагноз ГМ устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммуногистохимического методов исследования, а также определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР-анализа [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223].

Гистологическое исследование

Гистологическая диагностика лимфопролиферативных заболеваний всегда представляла сложную задачу. Английский патоморфолог Symmers (1932)

писал, что «трудно бывает решить при микроскопическом изучении случая, что это – гиперплазия или неоплазия». Среди зарубежных патоморфологов, стоявших у истоков изучения морфологической картины лимфопролиферативных заболеваний, которые в середине прошлого века носили название ретикулезов кожи, следует отметить работы Gottron, Degos и Civatte [А.А. Каламкьян 1983]. Среди отечественных исследователей проблемы ретикулезов кожи изучали такие известные ученые, как Н.С. Смелов, А.А. Каламкьян, В.Я. Арутюнов, В.А. Самсонов, В.А. Молочков, И.М. Розантовский, А.В. Самцов и др.

Гистологическая картина ГМ меняется по мере прогрессирования заболевания. На стадии пятен и даже бляшек не всегда удается установить диагноз ГМ, т.к. изменения гистологической картины могут быть сходными с таковыми при хронических дерматозах (экзема, параспориоз, атопический дерматит, псориаз и др.). По этой причине целесообразен забор биопсийного материала кожи из очагов разной степени зрелости, а также при очередном прогрессировании заболевания проведение повторного забора биопсийного материала кожи [Pimpinelli N. et al. 2005; Кубанова А.А. 2007].

Следует уделять особое внимание выбору очага для проведения биопсии. Важно выбрать наиболее инфильтрированный и долго существующий очаг поражения. Нужно помнить, что на гистологическую картину при ГМ, особенно при наличии пятен, может повлиять использование системных иммуносупрессивных препаратов и наружных средств, содержащих ГКС, делая ее неинформативной. Поэтому больному следует прекращать терапию перечисленными лекарственными средствами за 10-14 дней до взятия биопсийного материала [Pimpinelli N. et al. 2005; Elise A. et al. 2015].

Не существует единых гистологических критериев диагностики ГМ. За последние 25 лет был предложен ряд гистологических и цитологических признаков диагностики ГМ, многие авторы делали попытки обобщить и систематизировать эти данные [Whittaker S.J. et al. 2003; Guitart J. et al. 2001; Smoller B.R. et al. 1998; Santucci M. et al. 2000]. Большинство исследователей

сходятся во мнении, что наиболее важным диагностическим признаком является наличие атипичных лимфоцитов более крупных размеров по сравнению с нормальными лимфоцитами. Атипичные лимфоциты имеют гиперхромное церебриформное ядро с неровными краями. Эти клетки получили названия: клетки Лютцнера или клетки Сезари [Pimpinelli N. et al. 2005; Smoller B.R. et al. 1998].

Другими патогномичными признаками ГМ по мнению Pimpinelli N. et al. являются следующие [Pimpinelli N. et al. 2005]:

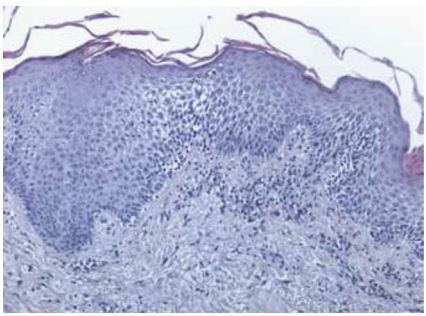
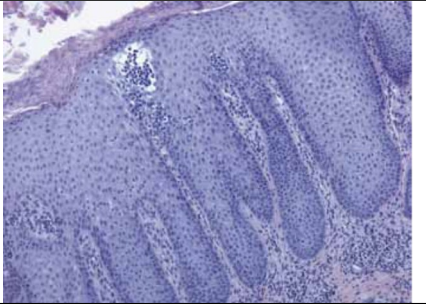
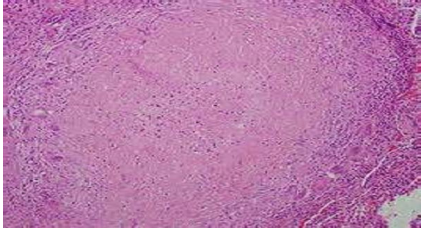
- расположение лимфоидных клеток «цепочкой» вдоль базального слоя эпидермиса
- наличие в эпидермисе лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes)
- папиллярный фиброз в дерме
- скопление лимфоцитов (не обязательно атипичных) в эпидермисе при отсутствии спонгиоза, так называемый «диспропорциональный эпидермотропизм»
- микроабцессы Потрие являются высокоспецифичным признаком ГМ (92,1%), однако встречаются лишь в 10% случаев при наличии бляшек.

Существует вероятность диагностической ошибки при использовании этих признаков. Проанализировав данные различных исследований, G. Brug и W.Kempf (2005) сообщили, что достоверность диагноза лимфомы кожи, подтвержденные только клиническими и гистологическими признаками, составляет от 50 до 75% [Burg G. Et al. 2005].

Особенности гистологической картины различных фаз ГМ представлены в таблице (Таблица 1) [Белоусова И.Э. и др. 2007].

Таблица 1 - Особенности гистологической картины при различных стадиях ГМ.

Пятнистая фаза

	Эпидермис. Пятнистый, лихеноидный или полосовидный инфильтрат в расширенных сосочках дермы. Может быть псориазиформная гиперплазия эпидермиса, но в большинстве случаев эпидермис не изменен. Преобладают малые лимфоциты, атипичные клетки могут наблюдаться очень редко. Может наблюдаться эпидермотропизм единичных лимфоцитов, но формирование микроабцессов Потрие происходит очень редко. Важным диагностическим признаком являются: наличие в эпидермисе лимфоцитов с ядром немного большим, чем в дерме и обнаружение лимфоцитов, расположенных цепочкой вдоль базального слоя эпидермиса. Характерно для этой фазы ГМ отсутствие или слабовыраженный спонгиоз. Дерма. В сосочковом слое дермы наблюдаются фиброз с грубыми пучками коллагена и полосовидным или пятнистым инфильтратом лимфоцитов
Бляшечная фаза	
	Эпидермис. Наблюдается скопление лимфоцитов в микроабцессах Потрие, которые часто встречаются в эту стадию. Дерма. Плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы. Малые церебреформные клетки доминируют
Опухолевая фаза	
	Плотный узловой или диффузный инфильтрат по всей дерме и подкожно-жировой клетчатке. Эпидермотропизм может быть потерян.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование является неотъемлемым методом диагностики ГМ, позволяющим провести идентификацию клеточного состава

пролиферата пораженной кожи и решить следующие задачи [Е.М. Лезвинская и др. 2010]:

- подтвердить или исключить злокачественность пролиферирующих лимфоцитов;
- выяснить к какой популяции относится злокачественный клон лимфоцитов – Т- или В-клеточной. В случае ТКЛК возможно установить тип субпопуляции пролиферирующих лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры);
- определить уровень дифференцировки пролиферирующих клеток.

Метод основывается на выявлении макромолекул (антигенов), экспрессирующихся иммунокомпетентными клетками в процессе их дифференцировки. Макромолекулы получили название CD-антигенов (Clusters of Differentiation). Классический иммунофенотип лимфоцитов при ГМ соответствует α/β Т-хелперам и Т-клеткам памяти: $\beta F1^+ CD3^+ CD4^+ CD5^+ CD7^+ CD8^- CD45RO^+$. Реже встречается Т-цитотоксический иммунофенотип ($\beta F1^+ CD3^+ CD4^- CD5^+ CD8^+$) и γ/δ ($\beta F1^- CD3^+ CD4^- CD5^+ CD8^+$).

Для верификации диагноза Т-клеточной опухоли при иммуногистохимическом исследовании определяют наличие или отсутствие наиболее значимых антигенов (Таблица 2) [Olsen E. et al. 2007].

Таблица 2 - Антигены, применяемые при диагностике ТКЛК

Маркер	Экспрессирующие клетки
CD2	Все Т-клетки, Большинство НК-клеток и часть В-клеток
CD3	Все зрелые Т-лимфоциты (теряется экспрессия на поздних стадиях)
CD4	Т-хелперы. Некоторые моноциты и макрофаги
CD5	Зрелые и незрелые Т-лимфоциты, аутореактивные В-лимфоциты. (теряется экспрессия на поздних стадиях)
CD7	Т-лимфоциты, НК-клетки (отсутствуют при активном пролиферативном процессе и на поздних стадиях)
CD8	Т-супрессоры, цитотоксические лимфоциты, некоторые НК-клетки
CD15	Активированные Т- и В-клетки
CD16	натуральные киллеры, моноциты, гранулоциты
CD20	Все В-лимфоциты и дендритные клетки

CD25	Активированные Т- и В-лимфоциты. Макрофаги
CD26	Маркер активированных Т- и В-лимфоцитов
CD30	Субпопуляция активированных лимфоцитов. кл. Рид-Штенберга.
CD43	Т-клетки, гранулоциты, моноциты/макрофаги, натуральные киллеры
CD45 RO	Активированные Т-лимфоциты, клетки памяти
CD56	Все лимфоциты, осуществляющие лизис клеток-мишеней, в частности натуральные киллеры
Ki67	Антиген ядер пролиферирующих клеток.
CLA	Кожный лимфоцитраный антиген. Контролирует сродство Т-лимфоцитов к коже
Granzyme B	Цитотоксический протеин

В настоящее время отсутствует общепринятый набор маркеров, входящих в панель для диагностики ТКЛК. В рекомендациях ISCL (Revision to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas), EOURTC (the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer) (2007 г.) рекомендовано использование диагностической панели со следующим набором маркеров: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30. В российских клинических рекомендациях предлагается использовать для иммуногистохимического исследования панель антител к CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD56, TIA1, granzyme B, TCR (βF1), TCR-γ, CD45RO

В случае сложной дифференциальной диагностики с другими опухолевыми процессами патоморфолог вправе расширить панель моноклональных антител на свое усмотрение.

Определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР-анализа.

Определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора является вспомогательным в диагностике ГМ [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223]. Существует два метода определения клоальности гена Т-клеточного рецептора: ПЦР и Саузерн-блоттинг (от англ. *Southern blot*). Метод ПЦР является более чувствительным, чем Саузерн-блоттинг (чувствительность этих

методов составляет 90 и 59% соответственно). Клон Т-лимфоцитов распознают по наличию в нем перестроек гена, кодирующего b- и/или g- цепь Т-клеточного рецептора [Curco N. et al. 1997]. Ложноположительные результаты исследования при этом методе встречаются в 6% случаев. Моноклональность Т-лимфоцитов является стабильным признаком только на опухолевой стадии ГМ [Kandolf Sekulovic L. et al. 2007]. По данным наблюдений результат ПЦР-диагностики положителен у 90% больных в бляшечную и опухолевую фазу, тогда как в пятнистую только у 50% [Bakels V. et al. 1997; Bergman R. et al. 1998].

В 2005 году Международным обществом лимфом кожи ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) разработан один из наиболее известных алгоритмов диагностики ранних форм ГМ, который фокусируется на клинико-патологической корреляции полученных результатов обследования (Таблица 3) [Pimpinelli N. et al. 2005]. Этот алгоритм позволяет оценить результаты клинического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований, при помощи специально разработанной балльной системы оценки основных и дополнительных критериев для каждого исследования.

Таблица 3 - Алгоритм диагностики ранних форм ГМ (2005 г.)*

Критерии	Баллы
Клинические	
Основные: Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек	2 балла за основной и два доп. Критерия
Дополнительные: 1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции. 2. Вариабильность формы и размеров высыпаний 3. Пойкилодермия	1 балл за основной и один доп. критерий
Гистопатологические	
Основные:	2 балла за основной и два доп.

Поверхностный лимфоцитарный инфильтрат Дополнительные: 1. Эпидермотропизм без спонгиоза 2. Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным или церебреформным контуром ядра).	признак 1 балл за основной и один доп. Признак
Молекулярно-биологические	
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл
Иммунопатологические	
1. Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ Т-клеток <50% 2. Количество CD7+ Т-клеток <10% 3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5, и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	1 балл за один или более признак

* Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме баллов из любых разделов таблицы - ≥ 4

1.5 Обследование и определение стадии заболевания

Определение стадии ГМ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи (ISLE) и Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) после пересмотра в 2007 г. (Таблица 4) [Olsen E. et al. 2007]. Оценка степени тяжести заболевания основывается на системе стадирования TNMB и включает в себя обследование всех кожных покровов, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки и анализ крови с определением процента содержания атипичных лимфоцитов. Вышеперечисленные исследования позволят определить степень злокачественного поражения и вовлеченность в патологический процесс лимфатических узлов, внутренних органов и периферической крови, что в свою очередь влияет на выбор тактики лечения [Olsen E. et al. 2007].

Таблица 4 - TNMB Стадирование Грибовидного микоза и синдрома Сезари, согласно рекомендациям ISLE и EORTC.

Морфологические элементы и площадь поражения кожного покрова				
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 и более узлов (≥1 см в диаметре)			
T4	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥ 80% поверхности тела			
Вовлеченность лимфатических узлов				
N0	Нет увеличения периферических лимфатических узлов (ЛУ/LN), их биопсия не требуется			
N1	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN 0-2 LN1a- клон-негативны LN1b- клон-позитивны			
N2	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN 3 LN2a- клон-негативны LN2b- клон-позитивны			
N3	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI LN 4 клон позитивны или негативны			
Nx	Периферические ЛУ увеличены, нет гистологического подтверждения			
Вовлеченность внутренних органов				
M0	Нет вовлечения внутренних органов			
M1	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)			
Вовлечение периферической крови в патологический процесс				
B0	Отсутствие значительного вовлечения периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови B0a – клон-негативны B0b – клон-позитивны			
B1	Умеренное вовлечения периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови B1a – клон-негативны B1b – клон-позитивны			
B2	Значительное вовлечение крови: ≥1000/μL клеток Сезари с позитивным клоном			
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
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

На I стадии ГМ у больных наблюдаются только пятна и бляшки. По степени поражения кожного покрова I стадию делят на IA (вовлечено <10% кожного покрова), IB (вовлечено >10% кожного покрова). Для удобства расчета принято считать, что площадь одной ладони (включая пальцы) пациента равна 1% поверхности тела [Scheffer E. et al. 1980]. Вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов у пациентов с пятнами и бляшками классифицируется как IIA стадия. IA, IB и IIA стадии относятся к ранним стадиям заболевания, выживаемость пациентов на ранних стадиях исчисляется десятилетиями [Kim Y.H. et al. 2003; Agar N.S. Et al. 2010; van Doorn R. et al. 2000].

С появлением узлов на коже (IIIB), эритродермии (III), увеличения лимфоузлы и вовлеченности периферической крови в патологический процесс (IIIB –IVB), метастазов во внутренних органах (IVB) – процесс относят к поздним стадиям ГМ, которые характеризуются плохим прогнозом и выживаемостью (Таблица 5) [van Doorn R. et al. 2000; Assaf C. et al. 2004; Fraser-Andrews E.A. et al. 2006; Scarisbrick J.J. et al. 2001; Fraser-Andrews E.A. et al. 2000].

Таблица 5 - Показатели средней выживаемости больных ГМ в зависимости от стадии заболевания.

Стадии	Медиана общей выживаемости (гг.)	Общая выживаемость 10-летняя (%)
IA	35,5	88
IB	21,5	70
IIA	15,8	52
IIB	4,7	34
III		
IIIA	4,7	37
IIIB	3,4	25
IVA1	3,8	18
IVA2	2,1	15
IVB	1,4	18 (5-летняя)

Своевременное определение вовлеченности в патологический процесс лимфатических узлов, а также наличия метастазов во внутренних органах является важной диагностической задачей, помогающей определить стадию заболевания и дальнейшую тактику ведения больного.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных грибовидным микозом выбор метода терапии сопряжен с определением стадии заболевания. Для ранних стадий грибовидного микоза (IA-IIA) предпочтительным является консервативный подход к лечению с применением наружной терапии и фототерапии в качестве первой линии терапии, а также возможна комбинация фототерапии с препаратом интерферона альфа-2b в качестве 2-й линии терапии [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223; Trautinger F. Et al 2017].

1.6. Применение фототерапии в лечении больных грибовидным микозом

На сегодняшний день фототерапия нашла широкое применение в лечении ранних стадий грибовидного микоза. Наиболее хорошо изученным и широко применяемым методом фототерапии является ПУВА-терапия (длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм с сочетанным применением фотосенсибилизаторов из группы фурукумаринов). Узкополосная

средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311) стала применяться позднее, однако успела зарекомендовать себя в качестве эффективного метода в лечении больных ГМ [Olek-Hrab K. et al. 2013; Adışen E. et al. 2017; Fujii M. et al. 2011].

Механизм действия ПУВА-терапии и УФВ-311

ПУВА-терапия и УФВ-311 обладают разными электромагнитными свойствами и глубиной проникновения ультрафиолетового облучения в кожу; излучение с длиной волны 320–400 нм (ПУВА) способно проникать через все слои эпидермиса и дермы вплоть до гиподермы, в то время как УФВ-311 воздействует поверхностно, влияя на все слои эпидермиса [Anderson R.R. et al. 1981].

Важный фотобиологический эффект ПУВА-терапим заключается в соединении фурокумариновых фотосенсибилизаторов с пиримидиновыми основаниям ДНК, что под воздействием УФА приводит к формированию неустойчивых комплексов 3,4- или 4',5'-циклобутановых моноаддуктов; образование поперечных сшивок между нитями ДНК приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и торможению пролиферации клеток. [Pathak M.A. et al. 1983; Zarebska Z. et al. 2000; Nagy E.M. et al. 2010]. Образование активных форм кислорода в ответ на взаимодействие УФА с фотосенсибилизатором вызывает повреждение клеточных мембран и приводит к УФА-индуцированному апоптозу Т-лимфоцитов [Danno K. et al. 1985; Averbek D. et al. 1989; Punnonen K. et al. 1991; Johnson R. et al. 1996]. Эксперименты *in vitro* показали, что апоптоз лимфоцитов начинается через 12 часов после облучения и усиливается через 24 и 48 часов, а его выраженность прямо пропорциональна дозе облучения [Yoo E.K. et al. 1996; Vowels B.R. et al. 1996].

Механизм действия УФВ-311 менее изучен. Описаны возможности УФВ-311 запускать процесс апоптоза лимфоцитов в эпидермисе и снижать пролиферативную активность кератиноцитов, а также вызывать гибель части клеток [Aufiero B.M. et al. 2006; Schindl A. et al. 1998; Luo S. et al. 2007; Luo S. et al. 2008; Reich A. et al. 2007; Reich A. et al. 2009; Reich A. et al. 2010]. Под

влиянием УФВ-311 сокращается число клеток Лангерганса в эпидермисе и снижается их антигенпрезентирующая способность [Duthie M.S. et al. 1999; el-Ghorr A.A. et al. 1997]; снижается экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-1a, IL-2, IL-5, IL-6) и увеличивается продукция противовоспалительного цитокина IL-10 [Tjioe M. et al. 2003; Erkin G. et al. 2007; Sigmundsdottir H. et al. 2005].

Описанные фотохимические реакции указывают, что фототерапия обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным и антипролиферативным действием, что отчасти объясняет терапевтический эффект фототерапии у больных грибовидным микозом. Однако, механизмы влияния УФВ-311 и ПУВА-терапии на злокачественный лимфопролиферативный субстрат еще нуждаются в уточнении.

Эффективность УФВ-311 и ПУВА-терапии

Первые публикация результатов успешного применения ПУВА-терапии при ГМ вышла в 1976 году; по мнению авторов, наиболее эффективной терапия оказалась в лечении ранних стадиях заболевания (не позднее IIA) [Gilchrest B.A. et al. 1976]. Herrmann и соавт. (1995 г.) оценили достижение полных ремиссий после первого курса ПУВА-терапии: на стадии IA достижение полной ремиссии регистрировалось в 90% случаев, около 78% на стадии IB и IIA, в 59% на стадии IIB и в 61% на III стадии заболевания [Herrmann J.J. et al. 1995].

Результаты использования средневолнового ультрафиолетового излучения УФВ-(280-350нм) в лечении больных ТКЛК впервые были опубликованы в 1982 году. Milstein и соавторы представили результаты эффективности применения УФВ-(280-350нм) у 31 больного ГМ [Milstein H.I. et al. 1982]. По данным Olsen EA и соавт. (2011) при использовании УФВ-311 у пациентов с ранней стадией ГМ процент достижения полной ремиссии колеблется от 54% до 90% [Olsen E.A. et al. 2011]. Такой широкий диапазон процента достижения полных ремиссий объясняется прежде всего неоднородностью исходных клинических проявлений. Отмечено, что пациенты

с пятнистыми высыпаниями имеют более высокий процент достижения полных ремиссий [Gokdemir G. et al. 2006]. Отсутствие необходимости в назначении пероральных фотосенсибилизаторов при УФВ-311 является преимуществом метода, заключающимся в отсутствии побочных проявлений (диспепсические явления, головокружение, длительная фотосенсибилизация глаз и кожи), а также снижении канцерогенного риска при длительном применении по сравнению с ПУВА-терапией [Van Weelden H. et al. 1990; Young A. et al. 1995; Slaper H. et al 1986].

Несмотря на широкое применение фототерапии в лечении больных ГМ, доказательства эффективности основываются на ограниченном числе нерандомизированных про- и ретроспективных исследований, что осложняет проведение метаанализов данных эффективности и безопасности методов и, как следствие решить вопрос со стандартизацией подхода к назначению методов фототерапии больным с ГМ. Остается нерешенным вопрос, связанный с целесообразностью проведения поддерживающего курса фототерапии. Ряд исследований указывает, что прекращение фототерапии сразу по достижению полной ремиссии заболевания сопряжено с высокими рисками ранних рецидивов, что вероятно связано с недостаточным подавлением активности опухолевых Т-клеток в коже при отсутствии видимых клинических проявлений [Gokdemir G. et al. 2006; Gathers R.C. et al. 2002; Dereure O. et al. 2009; Hodge L. et al. 1977].

Pavlotsky F. и соавт. (2006 г.) указывают на отсутствии разницы между продолжительностью ремиссий у пациентов, получавших поддерживающую терапию УФВ-311 и у пациентов, которым курс УФВ-311 был прекращен по достижению полной ремиссии [Pavlotsky F. et al. 2006]. Исследования на небольшой когорте пациентов с ГМ, получавших ПУВА-терапию, так же не выявила статистически значимой разницы в продолжительности ремиссии между пациентами, получавшими поддерживающий курс и пациентами без поддерживающего лечения [Sanchez M.A. et al. 2011; Hernandez Z. et al. 2014; Wackernagel A. et al. 2006]. Следует учитывать, что длительные

поддерживающие курсы фототерапии увеличивают суммарную дозу облучения и повышают риск возникновения нежелательных явлений и фототоксических реакций.

В 2006 году американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) была предпринята попытка стандартизировать режимы назначения ПУВА-терапии и УФВ-311 при ГМ. В таблице 6 приведены рекомендации USCLC по проведению УФВ-311 и ПУВА-терапии у больных ГМ [Gokdemir G. et al. 2006].

Таблица 6 - Схема увеличения дозы облучения при УФВ-311 и ПУВА-терапии, предложенная американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311)		
Фототип кожи	Начальная доза (mJ/cm ²)	Увеличение дозы (mJ/cm ²)
I	130	15
II	220	25
III	260	40
IV	330	45
V	350	60
VI	400	65
ПУВА-терапия		
Фототип кожи	Начальная доза (mJ/cm ²)	Увеличение дозы (mJ/cm ²)
I	500	500
II	1000	500
III	1500	1000
IV	2000	1000
V	2500	1500
VI	3000	1500

Одним из предложений USCLC являлось также ввести поддерживающий курс фототерапии продолжительностью от 1 до 3 месяцев с сохранением высокой дозы облучения и количества процедур в неделю, после чего увеличивать интервалы между процедурами до полной их отмены (Таблица 7). Целью предложенных рекомендаций являлось дальнейшее объединение однородных данных из различных исследований для последующей их оценки, что позволило бы повысить уровень доказательности рекомендаций. [Olsen E.A. et al. 2016].

Таблица 7 - Схема назначения поддерживающего курса УФВ-311 и ПУВА-терапии, предложенная американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311)		
Частота визитов	Кол-во недель	Доза облучения относительно завершения основного курса
Дважды в неделю	4-8	Остается прежней
Раз в неделю	4-8	Остается прежней
Каждые 10 дней	4-8	Остается прежней
Раз в 2 недели	4-8	Снижается на 25%
Раз в 3 недели	Не применимо	Снижается на 50%
ПУВА-терапия		
Частота визитов	Кол-во недель	Доза облучения относительно завершения основного курса
Дважды в неделю	4-8	Остается прежней
Раз в неделю	4-8	Остается прежней
Каждые 10 дней	4-8	Остается прежней
Раз в 2 недели	4-8	Остается прежней
Раз в 3 недели	4-8	Остается прежней
Раз в 4 недели	4-8	Остается прежней

Предложенные рекомендации USCLC были проанализированы и приняты Итальянским обществом изучения лимфом (Lymphoma Italian Foundation FIL) [Grandi V, et al. 2018].

Оценка эффективности терапии у больных грибовидным микозом проводится в соответствии с критериями, предложенными Международным обществом лимфом кожи (ISCL), Всемирной организацией здравоохранения совместно с Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC), согласно которым в отношении кожных проявлений под полной ремиссией (ПР) подразумевается 100% регресс всех кожных высыпаний, под частичной ремиссией (ЧР) – регресс очагов на 50-99%, отсутствием ответа на терапию принято считать регресс высыпаний менее чем на 25%, сокращение площади поражения на 25-49% характеризует стабилизацию заболевания [Olsen E.A. et al. 2011].

Ряд исследований указывает на отсутствие существенной разницы в эффективности между ПУВА-терапией и УФВ-311; частота достижения ПР у пациентов с ранней стадией ГМ после ПУВА-терапии составляет 100%, после УФВ-311 – от 80 до 100% [Olsen E.A. et al. 2011; Olsen E.A. et al. 2016]. Отмечено, что при терапии УФВ-311 частота достижения ПР снижается при большой площади поражения и преобладании высыпаний с выраженной инфильтрацией [Olsen E.A. et al. 2016; Abel E.A. et al. 1987]. Ретроспективный анализ данных 114 больных ГМ на ранних стадиях показал, что общий ответ в группе ПУВА-терапии составил 87,4% (ПР- 62,1%; ЧР – 25,3%), отсутствие ответа на терапию наблюдалось у 12,6% больных. В группе лечения УФВ-311 общего ответа достигли 94,7% пациентов (ПР- 68,4%; ЧР – 26,3%), неэффективной терапия оказалась у 5,3%. Средняя продолжительность ремиссии у пациентов после курса ПУВА-терапии составила 11,5 месяцев, в группе лечения УФВ-311 – 14 месяцев. Следует учесть, что часть пациентов в этом исследовании получали курс фототерапии в комбинации с системными препаратами, что оказало влияние на полученные результаты [Ponte P. et al. 2010]. Сопоставимая эффективность ПУВА-терапии и УФВ-311 отражена в результатах исследования Diederer и соавт. (2003 г.) - процент достижения ПР в группе лечения ПУВА составил 81%, в группе лечения УФВ-311 – 71%, средняя продолжительность ремиссии составила 24,5 и 22,8 месяца соответственно [Diederer P.V. et al. 2003]. В исследовании Ahmad K и соавт. (2007 г.) проанализированы данные эффективности применения фототерапии у 40 больных ГМ на стадиях IA-IIb: ПР достигли 50% больных в группе УФВ-311 и у 64% в группе ПУВА-терапии; медиана продолжительности ремиссии в группе ПУВА-терапии составила 10 месяцев, в группе УФВ-311 нм – 11,5 месяцев [Ahmad K. et al. 2007].

Corrado Zengarini и соавт. (2023 г.) провели оценку эффективности применения предложенных FIL [Grandi V, et al. 2018] схем назначения ПУВА-терапии и УФВ-311 у 75 больных ГМ на стадиях IA-IB; 60 пациентов получали УФВ-311 в режиме 2-3 раза в неделю, продолжительностью не менее 24

процедур; 15 пациентов прошли курс ПУВА-терапии с режимом 3 раза в неделю, продолжительностью не менее 24 процедуры. В группе УФВ-311 ПР достигли 54 (90%), 6 (10%) -ЧР, после курса ПУВА-терапии 10 (66,7%) пациентов достигли ПР, ЧР зарегистрирована у 5 (33,3%) пациентов. Анализ ответа, стратифицированного на стадии, показал однородные результаты эффективности между группами: на стадии IA - 87,2% в группе УФВ-311 и 80% в группе ПУВА-терапии), на стадии IB (100% против 80% соответственно) [Zengarini C. et al. 2023].

Исследования эффективности применения ПУВА-терапии и УФВ-311 в режиме 2 раза в неделю проведено в Тайланде; лечение проведено 70 больным ГМ на стадиях IA-IIA, 14 (20%) больных получили курс УФВ-311, 56 (80%) – ПУВА-терапию. Дозу ультрафиолетового облучения назначали с учетом фототипа кожи, суммарная доза облучения составила 520,7 Дж/см² для ПУВА-терапии и 41,6 Дж/см² для УФВ-311. Количество сеансов за курс лечения составило $42,9 \pm 26$ в группе ПУВА-терапии и $36,5 \pm 24,4$ в группе УФВ-311. После завершения курса ПУВА-терапии ПР достигли 2 (14,3%) пациента, ЧР - 7 (50%) пациентов; в группе УФВ-311 – ПР 17 (30,4%) и ЧР 25 (44,6%) пациентов. Подводя итог проведенному исследованию, исходя из имеющихся данных литературы, авторы отметили, что полученные ими результаты указывают, что применение методов фототерапии в лечении больных ГМ на стадии IA-IIA в режиме 2 раза в неделю, является менее эффективным в сравнении с режимом 3 раза в неделю [Pattamadilok B. et al. 2021].

В 2018 году Nikolaou V. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа данных 227 пациентов с ГМ на ранних стадиях, согласно которым уровень достижения ПР у пациентов после ПУВА-терапии был выше на 25% в сравнении с УФВ-311 (74,5% против 55,9% соответственно) [Nikolaou V. et al. 2018].

Phan K. и соавт. (2019 г.) проведен метаанализ данных 778 больных ГМ на ранних стадиях из 7 ранее проведенных ретроспективных исследований. Целью метаанализа являлось дать сравнительную оценку эффективности УФВ-

311 и ПУВА-терапии в лечении ГМ [Phan K. et al. 2019]. Для объективизации результатов, отбирались пациенты со схожими режимами назначения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии (Таблица 8) [Ahmad K. et al. 2007; Almohideb M. et al. 2017; Diederer P.V. et al. 2003; El-Mofty M. et al. 2005; Nikolaou V. et al. 2018; Ponte P. et al. 2010; Unal M. et al. 2015].

Таблица 8 - Информация об исследованиях, включенных в метаанализ больных и режимах назначения методов фототерапии

Исследование	Стадии заболевания	Число пациентов получавших ПУВА/УФВ-311	Число процедур ПУВА в неделю	Число процедур УФВ-311 в неделю
Ahmad исоавт.,2007	IA-IIВ	28/12	2 раза в неделю	3 раза в неделю
Almohideb исоавт.,2017	IA-IB	158/109	2 раза в неделю	3 раза в неделю
Diederer исоавт.,2003	IA-IB	35/21	2 раза в неделю	3 раза в неделю
El - M o f t y исоавт.,2005	IA-IB	10/10	3 раза в неделю	3 раза в неделю
Nikolaou исоавт.,2018	IA-IB	175/52	2-4 раза в неделю	2-4 раза в неделю
Ponte исоавт.,2010	IA-IIA	95/19	2 раза в неделю	3 раза в неделю
Unal исоавт.,2015	IA-IIA	26/28	3 раза в неделю	3 раза в неделю

В группу оценки эффективности ПУВА-терапии вошли данные 527 больных ГМ (238 – IA; 271 – IB; 17- IIA), в группу УФВ-311 – 251(137 – IA; 108 – IB; 6 - IIA). При оценке эффективности терапии авторами учитывались общий ответ, который включал совокупность ПР и ЧР, а также отдельные результаты ПР, ЧР и случаи неэффективности. Общий ответ был зарегистрирован у 479 (90,9%) из 527 больных получавших ПУВА-терапию. В группе УФВ-311 общего ответа достигли 220 (87,6%) из 251 пациентов. ПР достигли 389 (73,8%) пациентов в группе ПУВА-терапии и 156 (62,2%) в группе УФВ-311. ЧР отмечалась у 90 (18%) больных после курса ПУВА-терапии и у 64 (27,5%) в

группе УФВ-311. Неэффективность проведенного лечения наблюдалась суммарно у 72 (9,2%) больных, из которых 44 (8,3%) были зарегистрированы в группе лечения ПУВА, 28 (11,1%) в группе УФВ-311 (Таблица 9). Средняя продолжительность ремиссии составила 33,4 месяца у больных после курса ПУВА-терапии и 14,9 месяцев после курса УФВ-311.

Таблица 9 - Результаты сравнительной эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 в терапии больных ранними стадиями ГМ

778- Суммарное число пациентов 527 - получали ПУВА-терапию; 251 – УФВ 311 нм.				
	Общий ответ	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Случаи неэффективности
ПУВА-терапия	479 (90,9%)	389 (73,8%)	90 (18%)	44 (8,3%)
УФВ-311 нм	220 (87,6%)	156 (62,2%)	64 (27,5%)	28 (11,1%)

Нежелательные явления были зарегистрированы у 55 больных (38 (7,2%) в группе ПУВА-терапии и 17 (6,7%) в группе УФВ-311); наиболее часто у пациентов наблюдалось появление эритемы, тошноты, зуда, фототоксических реакции и диспепсии (Таблица 10).

Таблица 10 - Нежелательные явления

Нежелательное явления	Число зарегистрированных случаев в группе ПУВА	Число зарегистрированных случаев в группе УФВ-311
Эритема	38 (7,2%)	17 (6,7%)
Тошнота	10 (1,9%)	3 (1,2%)
Зуд	2 (0,4%)	4 (1,7%)
Фототоксические реакции	7 (1,4%)	2 (0,9%)
Диспепсия	6 (1,2%)	0

Таким образом, результаты метаанализа показали, что частота достижения общего ответа в обеих группах сопоставима, однако, применение ПУВА-терапии чаще приводит к достижению ПР, а случаи неэффективности регистрировались реже по сравнению с группой лечения УФВ-311 [Phan K. et al. 2019].

Основываясь на данных литературы, можно резюмировать, что ПУВА-терапия и УФВ-311 - эффективные методы лечения больных ГМ на ранних стадиях. Тем не менее, ПУВА-терапия считается терапией выбора у пациентов с инфильтративно-бляшечными элементами и большой площадью поражения; УФВ-311 – метод, применяемый в лечении больных с преимущественно пятнистыми высыпаниями. Кроме того, УФВ-311 не требует приема фотосенсибилизаторов и может назначаться пациентам, имеющим ограничения для назначения ПУВА-терапии.

Стандартизация режимов назначения УФВ-311 и ПУВА-терапии, (определение продолжительности курса фототерапии, количества сеансов в неделю, режима дозирования облучения, а также целесообразности назначения поддерживающего курса после достижения желаемого клинического результата) является до сих пор нерешенной задачей, что требует проведения рандомизированных клинических исследований [Grandi V. et al 2018].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2019-2023 гг.

2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включены 30 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом: первичная Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, стадии IA-IIA.

На момент включения в исследование у пациентов отсутствовали противопоказания к назначению ультрафиолетовой терапии и сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации. Пациенты не получали специфическую системную терапию (интерферон альфа-2b, метотрексат, вориностат, химиотерапия, системные кортикостероиды) по поводу грибовидного микоза, не менее месяца до начала курса фототерапии. В исследование не включались пациенты, у которых имелись иные заболевания кожи (например, экзема, атопический дерматит), которые могли помешать клинической оценке больного грибовидным микозом.

Обследование и лечение проводилось после подписания пациентами информированного согласия с требованиями надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP – Good clinical practice)) и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации с поправками от 2013г. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №06 от 30.06.2023.). На каждого больного оформлялась «Индивидуальная регистрационная карта».

2.2. Методы терапии

Пациенты, включенные в исследование, рандомно распределялись в две группы терапии:

Больные I группы (15 больных) получали узкополосную средневолновую фототерапию (УФВ-311). Метод основан на использовании узкого спектрального диапазона средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 310-315 нм и максимумом эмиссии 311 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовалась ультрафиолетовая кабина UV 7002K, укомплектованная лампами для узкополосной средневолновой фототерапии. Проводилось облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ. Начальную дозу облучения назначали на основании определения фототипа кожи, которая составляет 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 от 30 до 40 процедур.

Больные II группы (15 больных) получали ПУВА-терапию. Метод основан на сочетанном воздействии на кожу псораленовых фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 320-400 нм. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовалась ультрафиолетовая кабина UV 7002K, укомплектованная лампами для ПУВА-терапии. В качестве фотосенсибилизатора применялся перорально препарат Амми большой плодов фурукумарины в таблетках по 20 мг в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения. Учитывая распространенность высыпаний, проводилось облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ. 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 от 30 до 40 процедур.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клиническая оценка тяжести поражения кожи у больных грибовидным микозом

Оценка степени тяжести пациентов с грибовидным микозом проводилась с использованием индекса оценки площади поражения BSA и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (mSWAT) применяемой для количественной оценки массы опухоли при ТКЛК.

Весь кожный покров условно делится на 12 зон, каждая из которых соответствует определенному проценту занимаемой площади от всей поверхности кожи (Рисунок 1). Объем поражения кожи оценивается для каждой зоны отдельно и рассчитывается с использованием ладони пациента из расчета, что ладонь пациента с 4 пальцами (исключая большой палец) от запястья до кончиков пальцев составляет 1% от общей площади поверхности кожи (BSA). Ладонь пациента без учета пальцев составляет 0.5% от BSA.

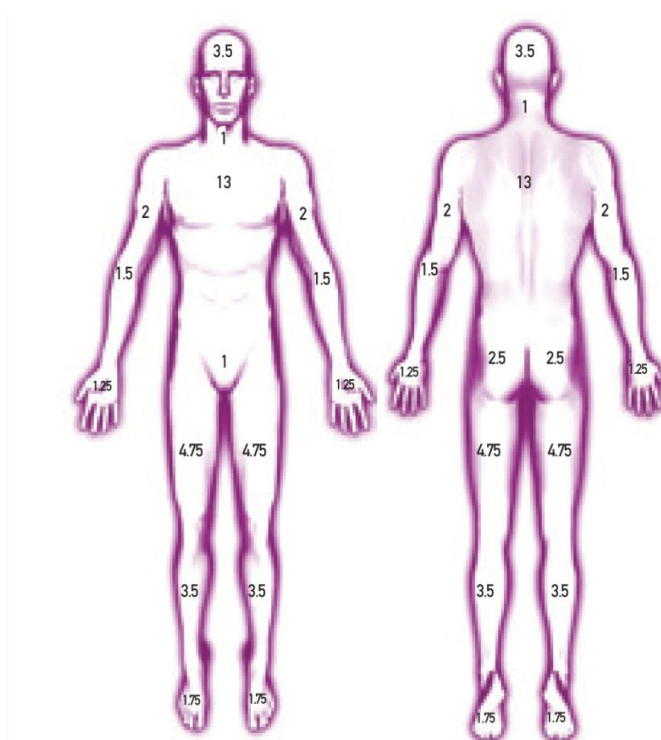


Рисунок 1 - Определение площади пораженной кожи

Расчет индекса mSWAT производится путем суммирования значений, полученных при умножении % площади поражения каждой зоны на категорию,

присвоенную очагу поражения: для пятен категория равна – 1, для бляшек – 2, для узлов/опухолей – 3 (Таблица 11).

Таблица 11 - Оценка тяжести поражения кожи по шкале mSWAT

Область и ее %BSA от площади поверхности всего кожного покрова	% площади поражения	Пятна	Бляшки	Опухоли
Голова (7%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Шея (2%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Передняя поверхность туловища (13%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Задняя поверхность туловища (13%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Плечи (8%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Предплечья (6%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Кисти (5%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Ягодицы (5%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Бедра (19%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Голени (14%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Стопы (7%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Паховая область (1%)	--	-- x 1	-- x 2	-- x 3
Значение mSWAT				

2.3.2. Оценка эффективности проведенной терапии

Оценка эффективности проводимого лечения в обеих группах терапии проводилась на 10-й, 20-й процедуре и по завершению курса лечения (30-40 процедур). Оценка проводилась согласно критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской

организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (Таблица 12), а также при помощи оценки динамики показателей клинических индексов BSA и mSWAT, выраженной в дельте (Δ - разницы между исходными значениями и значениями в процессе терапии), проценте снижения и абсолютных значениях.

Таблица 12 - Критерии эффективности терапии

Полная ремиссия (ПР)	Со стороны кожных покровов - 100% разрешения высыпаний. Со стороны лимфатических узлов- все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также - л/у N3 и $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре и >1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны. Со стороны висцеральных органов - отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии, биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы. Со стороны крови – отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют $\leq 5\%$ лимфоцитов периферической крови.
Частичная ремиссия (ЧР)	Со стороны кожных покровов - 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями. Со стороны лимфатических узлов - кумулятивное снижение $\geq 50\%$ СПР (сумма произведений максимального продольного размера $\times$ максимального поперечного размера каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси. Со стороны висцеральных органов - $\leq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных

	органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов. Со стороны крови - у больных со стадией заболевания В2 - снижение количественных параметров поражения крови >50% от исходного уровня.
Стабилизация заболевания	Со стороны кожных покровов - от менее 25% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями. Со стороны лимфатических узлов - отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания. Со стороны висцеральных органов - отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания. Со стороны крови - отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания	Со стороны кожных покровов - 25% и более увеличения высыпаний от исходного уровня; или появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями; или отсутствие ответа – увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР. Со стороны лимфатических узлов - повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных л/у, или новый л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от низшего уровня у пациентов в ЧР. Со стороны висцеральных органов - >50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от низшего уровня у пациентов в частичной ремиссии. Со стороны

	крови - B0→ B2; или повышение >50% от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/ μ L)
Рецидив	Со стороны кожных покровов - появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии. Со стороны лимфатических узлов - появление новых гистологически доказанных N3 л/у >1,5 см в наибольшем диаметре. Со стороны висцеральных органов - вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией. Со стороны крови - повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР $\geq$ B1

Для оценки выраженности зуда у пациентов с ГМ использовалась визуальная аналоговая шкала ВАШ (Рисунок 2).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Слабо выраженный зуд			Умеренный зуд			Выраженный зуд			

Рисунок 2 - Визуальная аналоговая шкала оценки зуда

2.3.3. Протокол получения биообразцов кожи для проведения дальнейших исследований

Проведение биопсии кожи из очага поражения больного первичной Т-клеточной лимфомой кожи осуществлялось в условиях малой операционной (специальной процедурной комнаты) с использованием стерильных инструментов и расходных материалов, с применением местной анестезии.

После трехкратной обработки операционного поля 70% раствором этилового спирта, под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида 2.0 или 4% р-ром Артикаина гидрохлорида и 0,001% р-ром Эпинефрина 2.0 проводился забор биопсийного материала размером 2.5 x 0.5 см с последующим ушиванием раны атравматическим шовным материалом. Послеоперационная рана обрабатывалась спиртовым раствором анилинового красителя, с последующим наложением асептической повязки. Затем

полученный биоптат делился на 3 равные части, размером приблизительно 0,8 x 0,5 см.

Биоптат, предназначенный для проведения иммуногистохимического исследования, помещали в промаркированный пластиковый контейнер, содержащий 7–10 мл 10% раствора забуференного формалина. Фиксацию биопсийного материала осуществляли в течение 12-24 часов при комнатной температуре (23° C).

Биоптат, предназначенный для определения уровня экспрессии интерлейкинов методом мультиплексного иммунологического анализа в микропланшетах с использованием технологии xMAP, помещали в пустой промаркированный пластиковый контейнер.

Биоптат, предназначенный для определения генов цитокинов и белков сигнальных систем методом ПЦР с обратной транскрипцией, помещали в промаркированную пробирку типа «Эппендорф», предварительно заполненную реагентом для предотвращения деградации матричной РНК (мРНК) Allprotect Tissue Reagent (QIAGEN, Германия).

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

Материалом для исследования служили биоптаты кожи из очагов поражения больных ГМ, полученные до лечения и по завершению терапии, а также биоптаты кожи здоровых доноров, которые формировали контрольную группу. Полученный биоптат размером примерно 8x5 мм переносился в предварительно взвешенную и промаркированную пробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» и взвешивался на лабораторных весах. Масса образца рассчитывалась как разность между массой пробирки с образцом и массой пустой пробирки. Данные вносились в таблицу поступления биоматериала.

Измельчение биоптата кожи производилось с помощью автоматизированной системы для дезагрегации тканей «Medimachine» («BectonDickinson», США). Для этого образец предварительно разрезался

одноразовым скальпелем на части, размером примерно 2x2 мм. Подготовленный материал переносился в специальную одноразовую камеру «Medicons» («Becton Dickinson», США), предназначенную для дезагрегации ткани, металлические части которой смачиваются 500 мкл фосфатного буфера (pH=7,4). Чтобы убедиться в достаточной подготовке материала, микролезвия камеры прокручивалась вручную на один полный оборот. После этого в камеру вносилось еще 500 мкл фосфатного буфера.

Одноразовая камера с биологическим материалом помещалась в специальный держатель «Medimachine», переводилась в рабочее положение, после чего включался режим измельчения на 2 мин.

Полученная суспензия отбиралась инсулиновым шприцем без иглы через специальное отверстие в камере и переносилась в маркированную микропробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорф». Вся собранная таким образом суспензия еще раз мягко ресуспендировалась и аликвотировалась в 3 промаркированные микропробирки (примерно по 250 мкл), помещалась в контейнер для хранения биообразцов и переносилась на хранение при температуре -80°C.

Перед проведением исследования на анализаторе BioPlex полученная суспензия размораживалась при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем пропусклась через одноразовый фильтр с размером пор 50 мкм с целью предотвращения засорения проточной системы прибора.

Концентрация цитокинов в образцах определялась на приборе BioPlex 200 относительно калибровочной кривой, которую прибор строит автоматически на основании измерения концентраций цитокинов в разведениях готовых стандартов, входящих в состав набора. Разведения готовились согласно инструкции к набору с использованием специального буфера StandarddiluentHB для стандартов и контролей. Используемый в исследовании набор Bio-PlexProHumanTh17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad) позволял одновременно определить содержание в образцах 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 . Все необходимые для выполнения протокола реагенты входили в состав набора.

Для проведения исследования использовался специальный 96-луночный микропланшет с плоским дном. В лунки микропланшета, задействованные в исследовании, вносилось по 50 мкл предварительно приготовленного рабочего раствора микросфер. Для приготовления рабочего раствора микросфер использовался 20-кратный исходный раствор микросфер и буфер для разведения Bio-PlexAssaybuffer, входящие в состав набора. После внесения микросфер осуществлялась 2-кратная промывка лунок микропланшета буфером Bio-PlexWashbuffer на специальной станции для промывки Bio-PlexProWashStation (Bio-Rad) по заданной производителем программе MAG.

В лунки микропланшета вносились в дублях по 50 мкл образцов, разведений стандарта и контролей, в соответствии с предварительно составленной схемой эксперимента, и проводилась инкубация на шейкере с непрозрачной крышкой при 850 об/мин и комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения инкубации удалялся буфер и проводилось 3 промывки буфером Bio-PlexWashbuffer на станции для промывки Bio-PlexProWashStation (Bio-Rad) по заданной производителем программе MAG.

В лунки микропланшета вносилось по 25 мкл рабочего раствора детектирующих антител, приготовленного из исходного раствора - 20x DetectionAntibodies - с использованием специального буфера DetectionAntibodydiluent. Проводилась инкубация микропланшета на шейкере с непрозрачной крышкой при 850 об/мин 30 минут при комнатной температуре.

После завершения инкубации буфер удалялся и проводится 3 промывки Bio-PlexWashbuffer на станции для промывки Bio-PlexProWashStation (Bio-Rad) по заданной производителем программе MAG.

В каждую из задействованных лунок вносилось по 50 мкл рабочего раствора стрептавидина-PE, приготовленного из исходного из 100-кратного раствора Streptavidin-PE с использованием буфера Bio-PlexAssaybuffer.

Проводилась инкубация микропланшета на шейкере с непрозрачной крышкой при комнатной температуре и 850 об/мин в течение 10 мин.

После завершения инкубации буфер удалялся и проводилось 3 промывки Bio-PlexWashbuffer на станции для промывки Bio-PlexProWashStation (Bio-Rad) по заданной производителем программе MAG.

Образовавшиеся в каждой лунке комплексы аккуратно ресуспендировались в 125 мкл Bio-PlexAssaybuffer и проводилась инкубация на шейкере при комнатной температуре и 850 об/мин в течение 30 секунд непосредственно перед считыванием на приборе.

Перед измерением проводилась калибровка прибора с использованием специального набора калибраторов Calibrationkit (Bio-Rad).

В приложении Bio-PlexManager задавался формат микропланшета с расположением лунок, содержащих разведения стандартов, образцы и контроли, а также концентрации цитокинов в разведениях стандартов (согласно данным производителя) и другие параметры исследования, после чего проводилось измерение на приборе. Результат выводился автоматически в виде таблицы, где концентрации выражались в размерности пг/мл.

Полученные значения концентрации цитокинов в исследуемых образцах, выраженные в пг/мл, пересчитывались на пг/мг в соответствии с первоначальным весом биоптата:

$$\frac{\text{Количество цитокина в 1 мл образца по результатам исследования (пг)}}{\text{Вес биоптата при получении (мг)}} = \frac{\text{Концентрация цитокина в биоптате (пг/мг)}}{1}$$

2.3.5. Метод проведения иммуногистохимического исследования для определения поверхностных маркеров Т-лимфоцитов

Исследование биоптатов кожи из очагов поражения больных ГМ на экспрессию CD маркеров Т-лимфоцитов, а также Mum1, Jak 3 и Ki67 проводилось на аппарате для автоматического иммуногистохимического окрашивания срезов (Bond Max Leica Microsystems GmbH, Germany). Полученный кожный лоскут в растворе 10% забуференного формалина

проходил стандартную проводку материала с использованием автоматического вакуумного гистостейнера Leica ASP200:

1. Заливка материала в парафин.
2. Изготовление парафиновых срезов толщиной 3-4 мкм.
3. Растягивание парафиновых срезов на предметных стеклах с полилизинным покрытием.
4. Просушка срезов на предметных стеклах при температуре 60°C не менее 24 часов.

Стекла помещались в аппарат для автоматического иммуногистохимического окрашивания срезов (Bond Max Leica Microsystems GmbH, Germany) по следующей методике:

- 1) Депарафинизация-регидратация
- 2) Тепловая демаскировка антигенов с использованием Epitope Retrieval Solution 2 (EDTA-buffer pH8.8) при 98°C в течение 20 мин с последующим охлаждением и промывкой трис-буферным раствором
- 3) Блокирование эндогенной пероксидазы с применением набора Bond Polymer Refine Detection Kit DC9800 (Leica Microsystems GmbH) (10 мин) и последующей промывкой в буферном растворе
- 4) Нанесение первичных антител с их инкубацией в течение 30 мин и последующей промывкой в буферном растворе
- 5) Обработка срезов полимером меченным пероксидазой и конъюгированным с анти-видовыми иммуноглобулинами в течение 10 мин
- 6) Проявка пероксидазы с применением ДАБ-хромогена в течение 10 минут

Далее осуществлялось докрашивание срезов гематоксилином (1 мин), после чего проводилась промывка срезов в проточной воде (5 мин) и заключение срезов под покровное стекло. 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.

2.3.6. Протокол проведения исследования экспрессии генов с помощью метода ПЦР в реальном времени

Исследование проводилось в биоптатах кожи из очагов поражения больных ГМ, взятых до лечения и после терапии, а также в биоптатах кожи здоровых доноров из контрольной группы. Биоптат, находящийся в пробирке с реагентом для предотвращения деградации матричной РНК (мРНК) Allprotect Tissue Reagent (QIAGEN, Германия), выдерживали в течение суток при +4°C, удаляли остаток консервирующего буфера с помощью безворсовой салфетки Kimtech Science Precision Wipes (Kimberly-Clark, США), переносили в чистые промаркированные пробирки, взвешивали и отправляли на хранение в низкотемпературный холодильник (-80°C). Выделение мРНК из биоптатов осуществляли при помощи набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Перед выделением мРНК проводили гомогенизацию биоптата на приборе TissueLyser II (QIAGEN, Германия) в течение 10 мин с частотой встряхивания 25 Гц, используя стальной шарик диаметром 5 мм (QIAGEN, Германия) и 700 мкл лизирующего буфера QIAzol Lysis Reagent (QIAGEN, Германия). Полученные образцы мРНК были охарактеризованы с помощью спектрофотометра NanoVue Plus (General Electric, США).

ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием линейных разрушаемых проб TaqMan, меченых флуорофором и гасителем

флуоресценции (Thermo Fisher Scientific, США). ПЦР-реакцию проводили в 20 мкл, включавших 5 мкл буфера TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США), 1 мкл флуоресцентно меченых проб TaqMan и 1 мкл мРНК. Реакционную смесь доводили до 20 мкл деионизированной водой, свободной от нуклеаз (QIAGEN, Германия). ПЦР в реальном времени проводили на приборе QuantStudio5 Real-Time PCR Systems (Thermo Fisher Scientific, США). Протокол амплификации состоял из следующих стадий: инкубация 25°C – 2 мин, обратная транскрипция 53°C – 10 мин, первичная денатурация 95°C – 2 мин, затем 40 циклов, включавших денатурацию 95°C – 3 сек, отжиг 60°C – 30 сек. Считывание флуоресценции прибором производилось на стадии отжига проб TaqMan. Данные после постановки ПЦР в реальном времени обрабатывали с помощью программного обеспечения прибора Quant Studio Design & Analysis Software (Thermo Fisher Scientific, США). Для каждого образца мРНК в качестве эндогенного контроля использовали ген домашнего хозяйства GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), обладающий константной экспрессией в различных тканях.

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: $RE = 2^{-\Delta\Delta C_t}$

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

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 (Ме (Q1 - Q3)). При сравнении двух групп, в случае, если данные удалось привести к нормальному распределению, сравнение проводилось при помощи непарного (для независимых групп) и парного (для данных до-после) t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни для тех данных, которые не могли быть нормализованы. 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.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка эффективности и безопасности применения узкополосной средневолновой фототерапии в сравнении с ПУВА-терапией у больных грибовидным микозом на ранних стадиях

В исследование включены 30 больных ранними стадиями грибовидного микоза, 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 была установлена у 17 (56,7%) больных, стадия ПА – у 13 (43,3%) больных. У всех пациентов в клинической картине наблюдались пятнистые и инфильтративно-бляшечные очаги; медиана показателя клинического индекса mSWAT составила 32,5 [18;55], BSA – 21,7 [14;35,5]. У 13 (43,3%) пациентов наблюдалось увеличение периферических лимфатических узлов (дерматотропная лимфаденопатия), что соответствовало стадии ПА. Жалобы на зуд предъявляли 18 (60%) больных; выраженность зуда по ВАШ больными оценивалась от 3 до 8 баллов (медиана 5 [4;6]). Давность заболевания пациентами оценивалась от 3 лет до 36 лет (медиана 9,5 [7;21]); от момента появления первых высыпаний до верификации диагноза грибовидный микоз проходило от 1 года до 30 лет (медиана 7 [4;14]). Среди ранее установленных диагнозов чаще всего регистрировались дерматит (n=7 (23,3%)), параспориоз (n=6 (20%)), экзема (n=5 (16,6%)) (Рисунок 3).

Сопутствующие заболевания отражены на рисунке 4; в 46,6% (n=14) случаев регистрировалась артериальная гипертензия, в 50% (n=15) – офтальмопатологии, среди которых на долю катаракты пришлось 46,6% (n=7) (23,3% в общей группе), 30% (n=9) пришлось на заболевания щитовидной железы и органы желудочно-кишечного тракта.

Предшествующая терапия (Рисунок 5): все больные (100%) ранее получали топические ГКС; 7 больных (23,3%) получали системные ГКС; 9 (30%) больных ранее проходили курс фототерапии (5 - ПУВА-терапию, 4 - УФВ-311); 7 (23,3%) больных получали специфическую системную терапию (интерферон

альфа-2b, метотрексат). 14 (46,6%) пациентов получали только топические ГКС, остальные получали от 2 до 4 линий терапии, включая фототерапию, системные препараты и их комбинации (медиана 2,5 [2;3]).

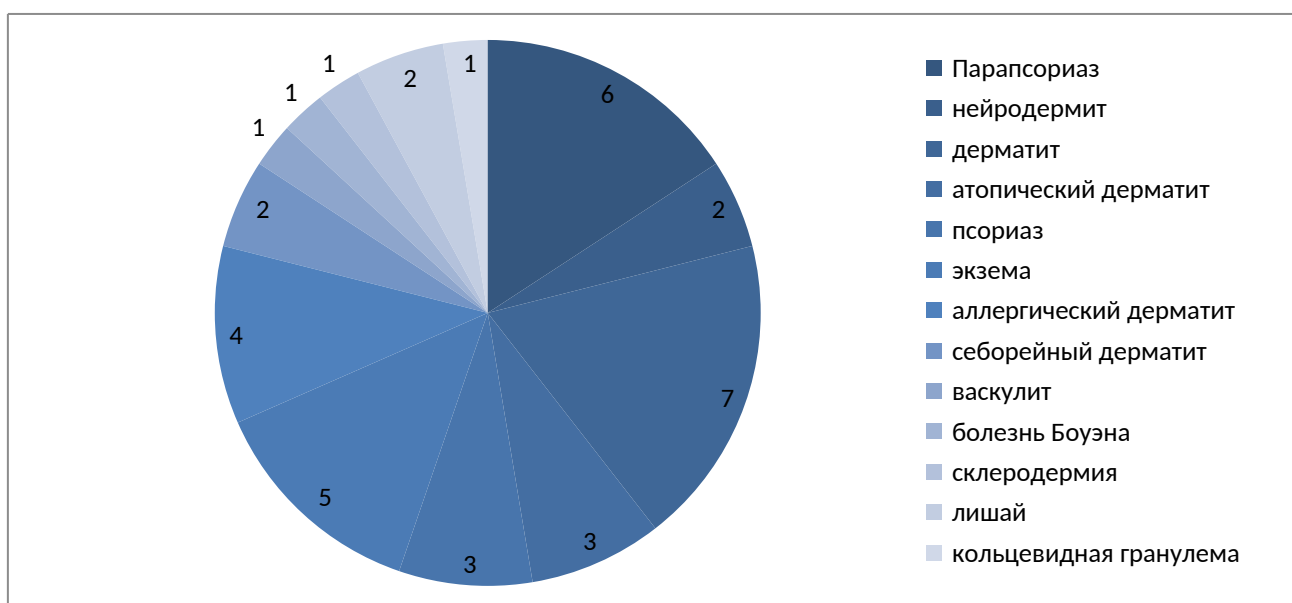


Рисунок 3 - Ранее установленные диагнозы у 30 больных грибовидным микозом, включенных в исследование.

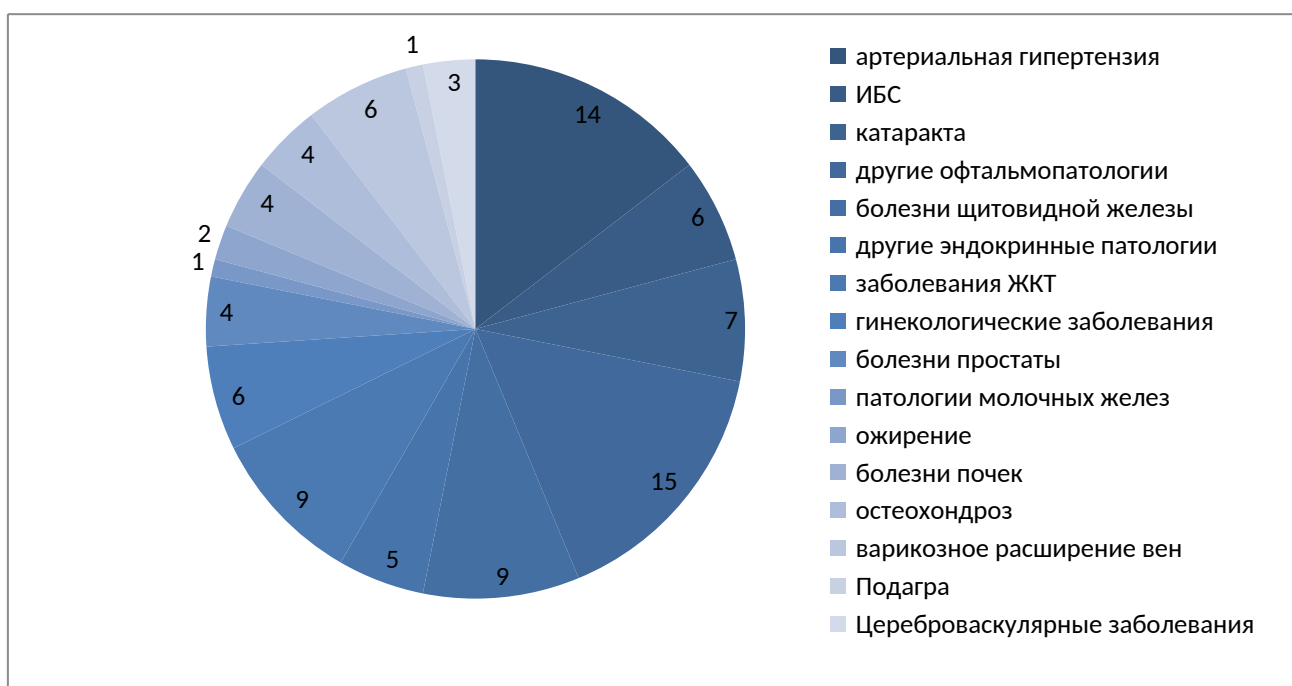


Рисунок 4 - Сопутствующие заболевания у 30 больных грибовидным микозом, включенных в исследование.

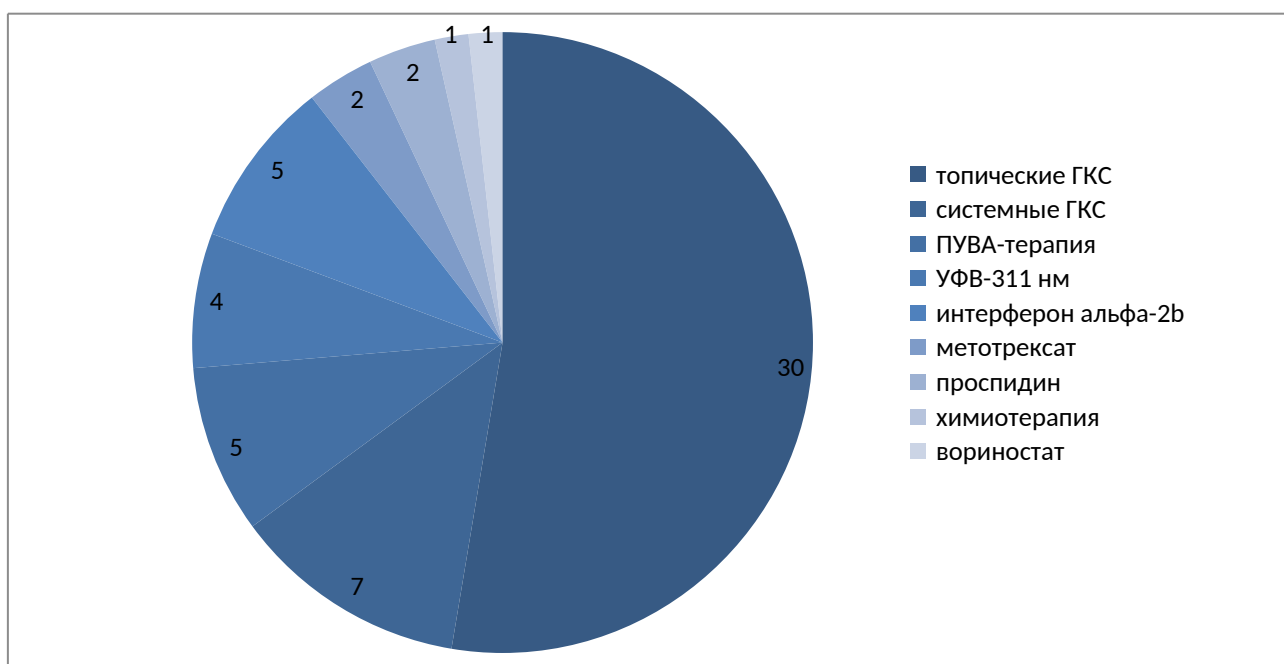


Рисунок 5 - Предшествующая терапия у 30 больных грибовидным микозом, включенных в исследование.

Пациенты были распределены в 2 группы лечения: 15 пациентов получали ПУВА-терапию, 15 – УФВ-311. Демографические и клинические данные, а так же информация о заболевании пациентов, в группах терапии отражена в таблице 13.

Таблица 13 - 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/ IIA), 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

Ворино стат, 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]		

3.1.1. Оценка эффективности и безопасность применения узкополосной средневолновой фототерапии у больных грибвидным микозом на ранних стадиях

Клиническая картина пациентов, включенных в группу лечения УФВ-311, была представлена пятнистыми и инфильтративно-бляшечными очагами, в ряде случаев наряду с перечисленными элементами наблюдались очаги пойкилодермии, а также признаки поверхностной атрофии (Рисунок 6); площадь поражения варьировала от 8 до 61,5 % поражения, значение индекса mSWAT лежало в диапазоне от 11 до 102,5. Исходные медианы значений в группе УФВ-311 - mSWAT - 27 [17,5;44], индекс BSA - 21 [12,5;35].

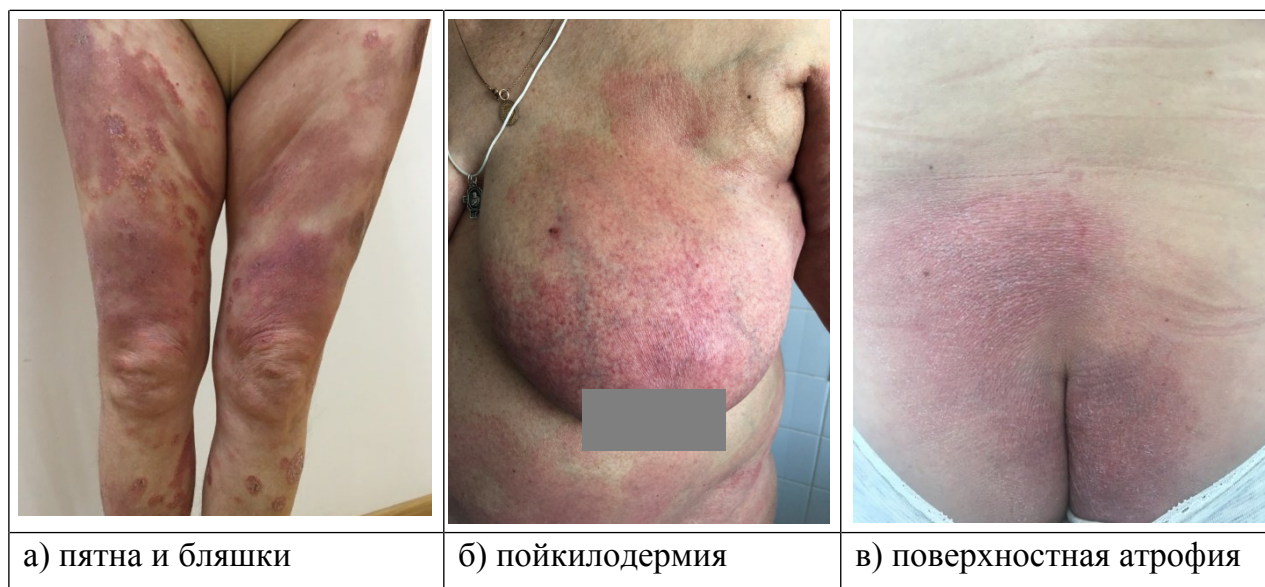


Рисунок 6 - Различные клинические проявления у больных ГМ в группе лечения УФВ-311.

Определение фототипа кожи показало, что в группе пациентов преобладал II фототип (9 пациентов (60%)); у 2 (13,3%) пациентов – I фототип и у 4 (26,7%) – III фототип кожи; медиана - 2 [2;3]. На зуд жаловались 9 (60%)

больных, выраженность зуда по шкале ВАШ составила от 3 до 8 баллов (медиана 4 [4;6]).

Пациенты получали лечение УФВ-311 с режимом 4 раза в неделю, продолжительностью не менее 30 и не более 40 процедур. Средняя продолжительность курса составила 35,4 процедуры (от 30 до 40), медиана 35 [32;40]; медиана суммарной дозы облучения - 28,9 [25,3;42,3] Дж/см². На фоне терапии УФВ-311 наблюдалась положительная динамика как у пациентов с незначительной инфильтрацией очагов поражения, так и у пациентов с выраженными клиническими проявлениями и большой площадью поражения (Рисунок 7).

Таблицы 14 и 15 демонстрируют динамику абсолютных значений, дельты (Δ) и процента снижения показателей клинических индексов в процессе лечения. Различия абсолютных значений между точками оценки эффективности терапии УФВ-311 и исходными показателями клинических индексов были статистически значимыми ($p < 0,05$).

а) Пациентка КВЕ		б) Пациент ЗАС	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
BSA – 35% mSWAT - 44	BSA – 7% mSWAT - 7%	BSA – 61,5% mSWAT – 102,5	BSA – 21,5% mSWAT - 26
			

в) Пациентка ЛАГ		г) Пациент КЕА	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
BSA – 49,2% mSWAT – 80,4	BSA – 10,8% mSWAT – 10,8%	BSA – 17,5% mSWAT – 21	BSA – 0% mSWAT – 0
			

Рисунок 7. Эффективность УФВ-311 в лечении пациента с преимущественно пятнистыми высыпаниями (а,г) и у пациента с инфильтративно-бляшечными очагами и большой площадью поражения (б,в)

Таблица 14 - Динамика значения клинического индекса BSA в процессе терапии УФВ-311.

	Абсолютные значения BSA	Δ BSA	Процент снижения BSA
до терапии	21 [12,5;35]	-	-
10 процедур	18[11;32]*	3 [1,7;4,8]	14,2 [3,4;23,1]
20 процедур	13 [8;21,5]*	9,5 [4,5;14,5]	39,8 [28,6;53,7]
±35 процедур	4,5 [1,5;10,3]*	17,5 [8;28]	76,2 [64,2;85,7]
* различия по сравнению с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

Таблица 15 - Динамика значения клинического индекса mSWAT в процессе терапии УФВ-311.

	Абсолютные значения mSWAT	Δ mSWAT	Процент снижения mSWAT
до терапии	27 [17,5;44]	-	-

10 процедур	23 [15;40]*	6 [3;9,4]	20 [11,7;23,8]
20 процедур	16,3 [8,7;29]*	13 [7,3;22,5]	51,7 [32,7;61,9]
±35 процедур	5 [2,3;10,3]*	24,5 [11,5;37]	83 [65,7;90,6]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

Статистически значимо различались как абсолютные значения индексов, так и дельта и процент снижения значений mSWAT и BSA между 10 и 20 процедурой, и между 20 процедурой и завершением лечения (медиана процедур 35 [32;40]) ($p < 0,05$). Эффективность УФВ-311 в точках оценки на примере графического изображения динамики клинических индексов изображена на рисунке 8.

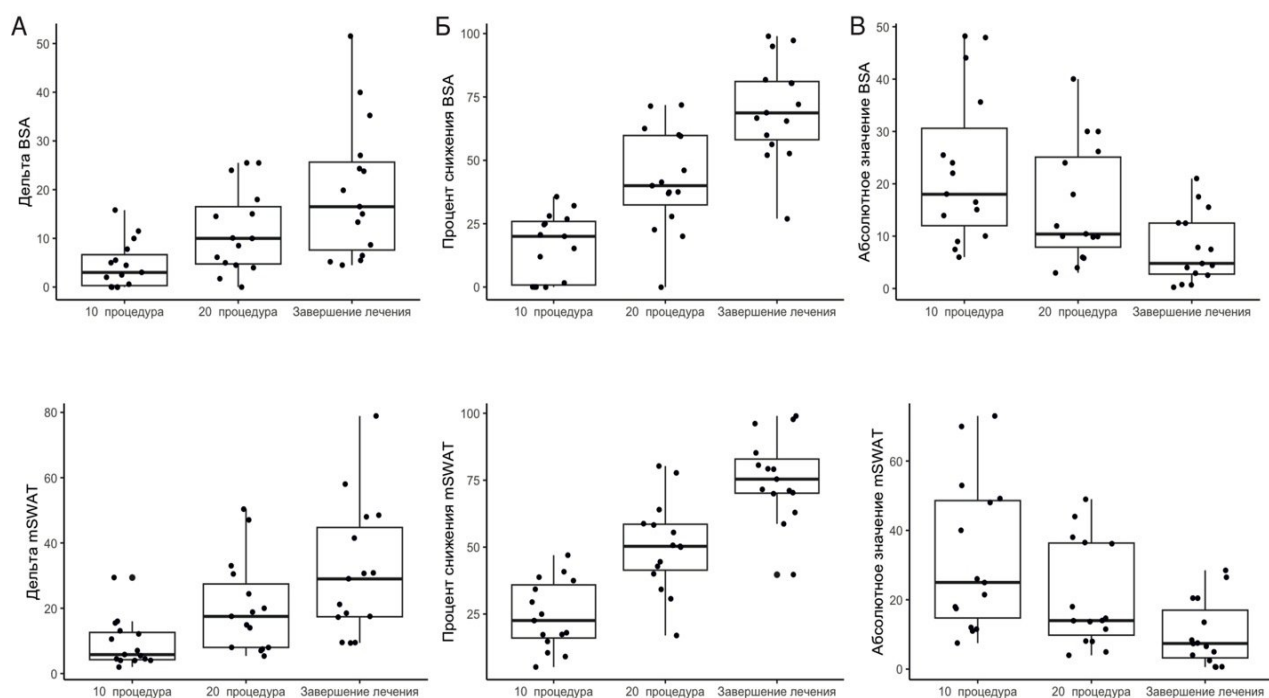


Рисунок 8 - Динамика клинических индексов в процессе УФВ-311, выраженная в дельтах (а), проценте снижения (б) и абсолютных значениях (г) ($p > 0,05$).

Согласно критериям оценки эффективности, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC), 3 (20%) пациента к концу курса

терапии (медиана процедур 35 [32;40]) достигли полной ремиссии, 11 (73,3%) – частичной ремиссии и 1 (6,7%) пациент достиг стабилизации заболевания (Рисунок 9). Следует отметить, что наибольший процент неэффективности терапии регистрировался на 10 процедуре - 12 (80%); лишь 3 (20%) пациента достигли стабилизации заболевания. К 20 процедуре процент зарегистрированных случаев неэффективности сократился с 80% до 13,3% (2 пациента).

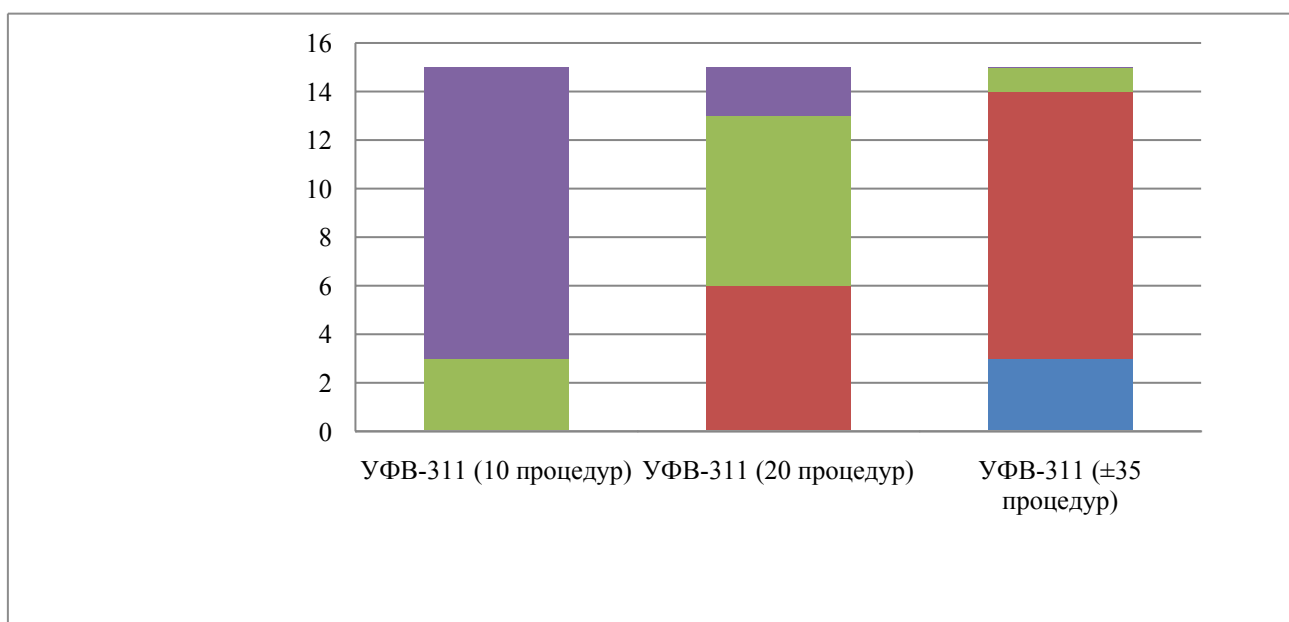


Рисунок 9 - Эффективности УФВ-311 согласно критериям, предложенным консорциумами ISCL, EORTC и USCLC.

Корреляционный анализ показал отсутствие связи между суммарной дозой облучения и показателями эффективности терапии (Таблица 16)

Таблица 16 – Корреляции между суммарной дозой облучения и показателями эффективности в группе УФВ-311

Параметры		R	Значение p-value
Суммарная доза	Δ BSA	0,198392	0,478447
Суммарная доза	Δ mSWAT	0,185714	0,507541
Суммарная доза	Процент снижения BSA	-0,096775	0,731525
Суммарная доза	Процент снижения mSWAT	0,007169	0,979772
Примечание: * - статистическая значимость $p < 0,05$			

После курса УФВ-311 доля пациентов с жалобами на зуд сократилась на 55,6%; интенсивность зуда в среднем снизилась на 91,86% от первоначальных

значений и составляла 2 [1;3] по шкале ВАШ. Среди нежелательных явлений у 40% пациентов в процессе лечения отмечалось появление эритемы легкой и умеренной степени выраженности, которая не требовала прекращения лечения и купировалась использованием наружных препаратов, содержащих декспантенол в течение 2-3 дней.

3.1.2. Оценка эффективности и безопасности применения ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях.

Группу терапии составили пациенты с различной степенью выраженности клинических проявлений; в клинической картине присутствовали как пятнистые так и инфильтративно-бляшечные элементы, очаги пойкилодермии, некоторые очаги поражения имели признаки поверхностной атрофии, у части пациентов в области очагов поражения отмечалось поредение волосяного покрова (Рисунок 10).



Рисунок 10 - Различные клинические проявления у больных ГМ в группе ПУВА-терапии.

Распространенность очагов поражения составляла от 8 до 64% площади кожного покрова (медиана 24 [14;36,3]); индекс mSWAT варьировал от 12 до 99,4 баллов (медиана 34 [18;58,6]). У пациентов регистрировался преимущественно III фототип кожи (10 пациентов (66,7%)); у 5 (33,3%)

пациентов – II фототип кожи. Зуд беспокоил 9 пациентов (60%); интенсивность зуда составляла от 3 до 8 баллов (медиана 5[5;6]).

Средняя продолжительность курса ПУВА-терапии составила 35,7 процедур (от 30 до 40), медиана 36 [32;40]; медиана суммарной дозы облучения - 129,2 [110,7;161,5] Дж/см². На фоне ПУВА-терапии наблюдалась положительная динамика в течение кожного патологического процесса в виде частичного и полного регресса высыпаний, а также уменьшения величины опухолевой массы, отраженной в значении индекса mSWAT (Рисунок 11).

а) Пациентка МВА		б) Пациент КЕИ	
До лечения BSA – 25% mSWAT – 31,5	После лечения BSA – 0,7% mSWAT – 0,7%	До лечения BSA – 16,5% mSWAT – 29,6	После лечения BSA – 7,8% mSWAT – 8,4%
			
а) Пациентка СНА		б) Пациент МША	
До лечения BSA – 64% mSWAT – 99,4	После лечения BSA – 12,5% mSWAT – 20,5%	До лечения BSA – 24% mSWAT – 44	После лечения BSA – 17,5% mSWAT – 26,5%
			

Рисунок 11 - Эффективность ПУВА-терапии в лечении пациента с преимущественно пятнистыми высыпаниями (а) и у пациентов с инфильтративно-бляшечными очагами и большой площадью поражения (б,в,г).

Динамика абсолютных значений BSA и mSWAT, а так же дельта (Δ) и процент снижения клинических индексов на фоне ПУВА-терапии по отношению к исходным их значениям приведена в таблицах 17 и 18.

Таблица 17. Динамика значений клинического индекса BSA в процессе в ПУВА-терапии.

	Абсолютные значения BSA	Δ BSA	Процент снижения BSA
до терапии	24 [14;36,3]	-	-
10 процедур	18 [10;35,7]*	3[0;7,8]	20[0;26,8]
20 процедур	10,4 [6;26,2]*	10[4,5;18]	40[27,8;60]
завершение терапии	4,8 [2,5;12,5]*	16,5[6,5;27]	68,7[56,2;81,8]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

Таблица 18. Динамика значений клинических индексов mSWAT в процессе ПУВА-терапии.

	Абсолютные значения mSWAT	Δ mSWAT	Процент снижения mSWAT
до терапии	34 [18;58,6]	-	-
10 процедур	25 [12;49,2]*	5,8[4;13,1]	22,6[14,8;37,5]
20 процедур	14 [8,1;36,5]*	17,5[8;30,5]	50,3[40;58,8]
завершение терапии	7,4 [2,5;20,5]*	29[17,3;48]	75,4[70;85,2]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

Изменения показателей эффективности mSWAT и BSA, выраженные в абсолютных значениях, а также в дельте и проценте их снижения, между 10 и 20 процедурой, между 20 процедурой и завершением лечения (медиана процедур 36 [32;40]) были статистически значимыми ($p < 0,05$) (Рисунок 12).

Проведена оценка эффективности ПУВА-терапии согласно критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) - к концу курса терапии (медиана процедур 36 [32;40]) 1 (6,7%) пациент достиг полной ремиссии, 13 (86,6%) – частичной ремиссии и 1 (6,7%) пациент достиг стабилизации заболевания (Рисунок 13). Наибольший процент неэффективности терапии (66,7% (n=10)) был зарегистрирован на 10 процедуре, к 20 процедуре он сократился до 20% (n=3). Достижение целевых показателей эффективности регистрировалось, начиная с 20 процедуры – 5 (33,3%) пациентов достигли частичной ремиссии.

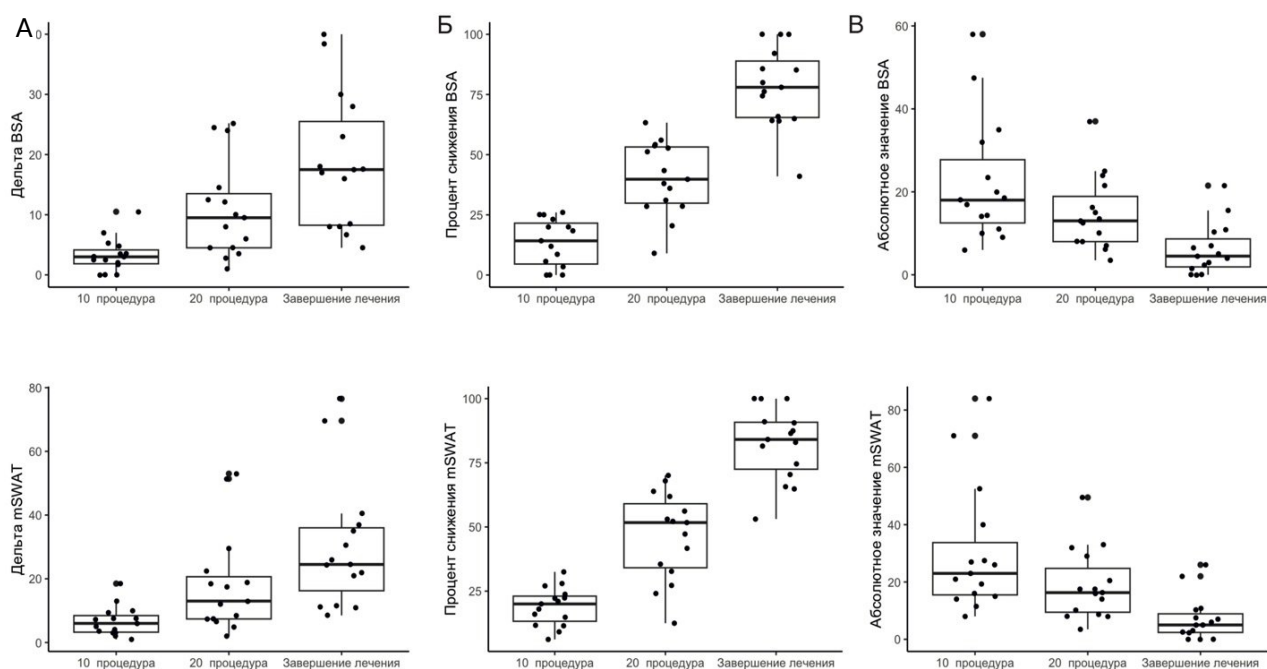


Рисунок 12 - Динамика клинических индексов в процессе ПУВА-терапии, выраженная в дельтах (а), в проценте снижения (б) и абсолютных значениях (г) ($p > 0,05$).

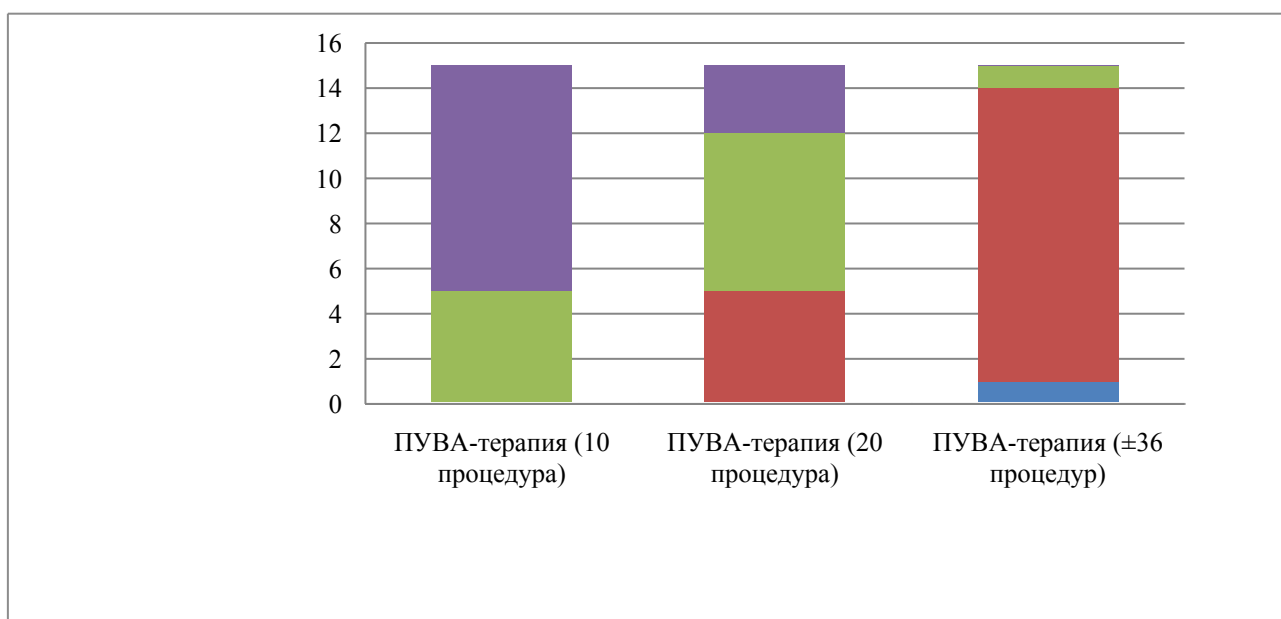


Рисунок 13 - Эффективности ПУВА-терапии согласно критериям, предложенным консорциумами ISCL, EORTC и USCLC.

Корреляционный анализ показал отсутствие связи между суммарной дозой облучения и показателями эффективности терапии (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляции между суммарной дозой облучения и показателями эффективности в группе ПУВА-терапии

Параметры		R	Значение p- value
Суммарная доза	Δ BSA	0,100000	0,722897
Суммарная доза	Δ mSWAT	0,098302	0,727436
Суммарная доза	Процент снижения BSA	0,139410	0,620231
Суммарная доза	Процент снижения mSWAT	0,017857	0,949635
Примечание: * - статистическая значимость $p < 0,05$			

Доля пациентов с жалобами на зуд сократилась на 55,6%; интенсивность зуда в среднем снизилась на 91,2% от первоначальных значений и составила 2 [1;3]. Среди нежелательных явлений 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; эритема купировалась использованием наружных препаратов, содержащих декспантенол в течение 2-3 дней; 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.

3.1.3. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения УФВ-311 и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях.

Пациенты в двух группах терапии были сопоставимы по степени тяжести клинических проявлений, что выражается в отсутствии статистически значимых различий в исходных показателях клинических индексов BSA и mSWAT ($p>0,05$); продолжительность ПУВА-терапии и УФВ-311 также не имела статистически значимых различий между группами ($p>0,05$) (Таблица 20). Медиана суммарной дозы облучения в группе ПУВА-терапии составила 129,2 [110,7;161,5] Дж/см² и 28,9 [25,3;42,3] Дж/см² в группе УФВ-311.

Таблица 20 - Сравнительная характеристика пациентов по тяжести заболевания и продолжительностью курса терапии между группами.

	УФВ-311	ПУВА-терапия
Исходное значение BSA (%)	21 [12,5;35]	24 [14;36,3]
Исходное значение mSWAT	27 [17,5;44]	34 [18;58,6]
Продолжительность курса (число процедур)	35 [32;40]	36 [32;40]
Суммарная доза облучения (Дж/см ²)	28,9 [25,3;42,3]	129,2 [110,7;161,5]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p<0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]		

Данные диаграммы на рисунке 14 демонстрируют, что к 10-й процедуре доля пациентов с отсутствием ответа на терапию была выше в группе УФВ-311 в сравнении с группой ПУВА-терапии - 12(80%) и 10 (66,6%) пациентов соответственно. К 20-й процедуре процент пациентов, достигших стабилизации заболевания не отличался между группами и составлял 46,6% ($n=7$); частичные ремиссии чаще регистрировались в группе УФВ-311 - 40% ($n=6$), в группе ПУВА-терапии - 33,4% ($n=5$); процент неэффективности терапии в группе ПУВА превышал аналогичный показатель в группе УФВ-311 (3 (20%) и 2 (13,4%) пациента соответственно). На этапе завершения курса (± 35 процедур)

лечения обращает на себя внимание более высокий процент достижения полных ремиссий в группе УФВ-311 - 20% (n=3) против 6,7% (n=1); при оценке показателя общего ответа (показатель суммирует результаты достижения полных и частичных ремиссий), эффективность между группами терапии была сопоставима и составила 93,3% (n=14).

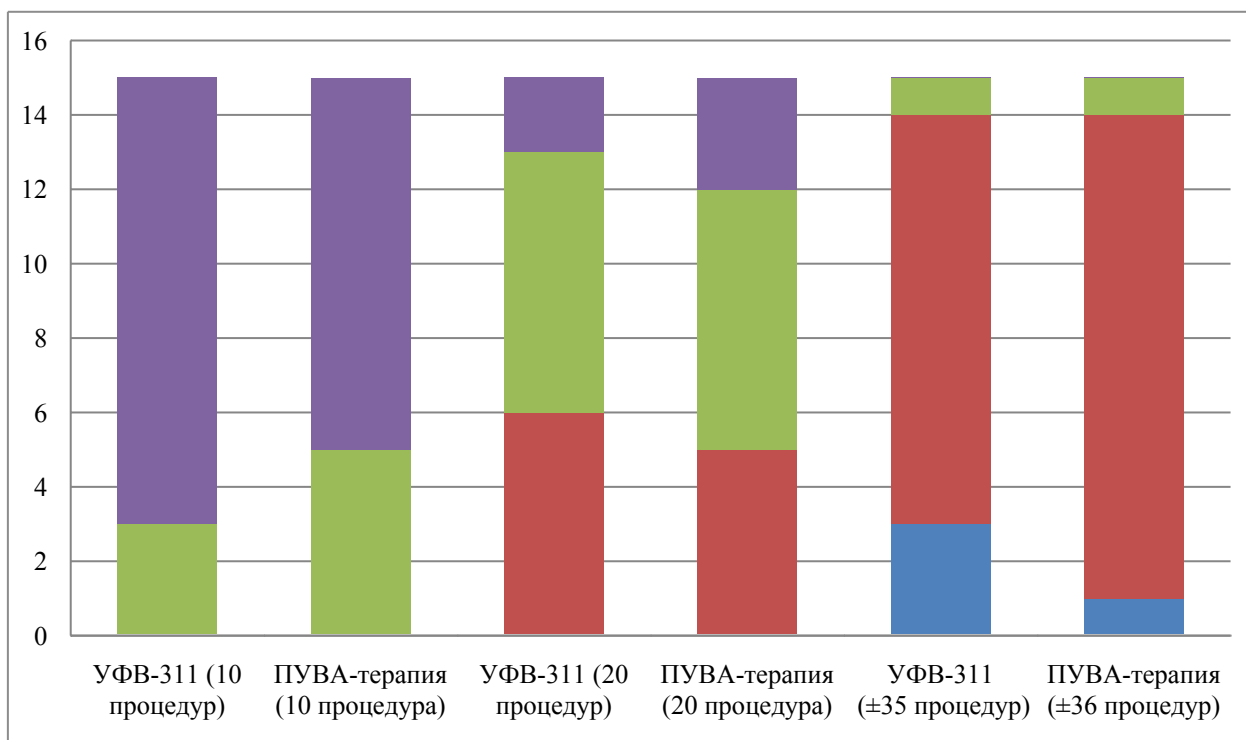


Рисунок 14 - Сравнительная оценка эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 согласно критериям, предложенным консорциумами ISCL, EORTC и USCLC.

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии между УФВ-311 и ПУВА-терапии, на 10-й, 20-й процедуре и после завершения терапии (±35 процедур) - статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 21, 22). Сравнительная динамика показателей эффективности BSA и mSWAT, выраженных в абсолютных значениях, дельте и проценте их снижения между группами терапии графически представлена на рисунке 15.

Таблица 21 - Сравнительный анализ изменения значений индекса mSWAT в процессе ПУВА-терапии и УФВ-311.

	Абсолютные значения mSWAT (УФВ-311/ПУВА-терапия)	Дельта mSWAT (УФВ-311/ПУВА-терапия)	Процент снижения mSWAT (УФВ-311/ПУВА-терапия)
до терапии	27 [17,5;44] / 34 [18;58,6]	-	-
10 процедур	23 [15;40] / 25 [12;49,2]	6 [3;9,4] / 5,8[4;13,1]	20 [11,7;23,8] / 22,6[14,8;37,5]
20 процедур	16,3 [8,7;29] / 14 [8,1;36,5]	13 [7,3;22,5] / 17,5[8;30,5]	51,7 [32,7;61,9] / 50,3[40;58,8]
завершение терапии	5 [2,3;10,3] / 7,4 [2,5;20,5]	24,5 [11,5;37] / 29[17,3;48]	83 [65,7;90,6] / 75,4[70;85,2]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

Таблица 22 - Сравнительный анализ изменения значений индекса BSA в процессе ПУВА-терапии и УФВ-311.

	Абсолютные значения BSA (УФВ311/ПУВА-терапия)	Дельта BSA (УФВ-311/ПУВА-терапия)	Процент снижения BSA (УФВ-311/ПУВА-терапия)
до терапии	21 [12,5;35] / 24 [14;36,3]	-	-
10 процедур	18[11;32] / 18 [10;35,7]	3 [1,7;4,8] / 3[0;7,8]	14,2 [3,4;23,1] / 20[0;26,8]
20 процедур	13 [8;21,5] / 10,4 [6;26,2]	9,5 [4,5;14,5] / 10[4,5;18]	39,8 [28,6;53,7] / 40[27,8;60]
завершение терапии	4,5 [1,5;10,3] / 4,8 [2,5;12,5]	17,5 [8;28] / 16,5[6,5;27]	76,2 [64,2;85,7] / 68,7[56,2;81,8]
* различия в сравнении с исходными данными клинических индексов достоверны $p < 0,05$ Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]			

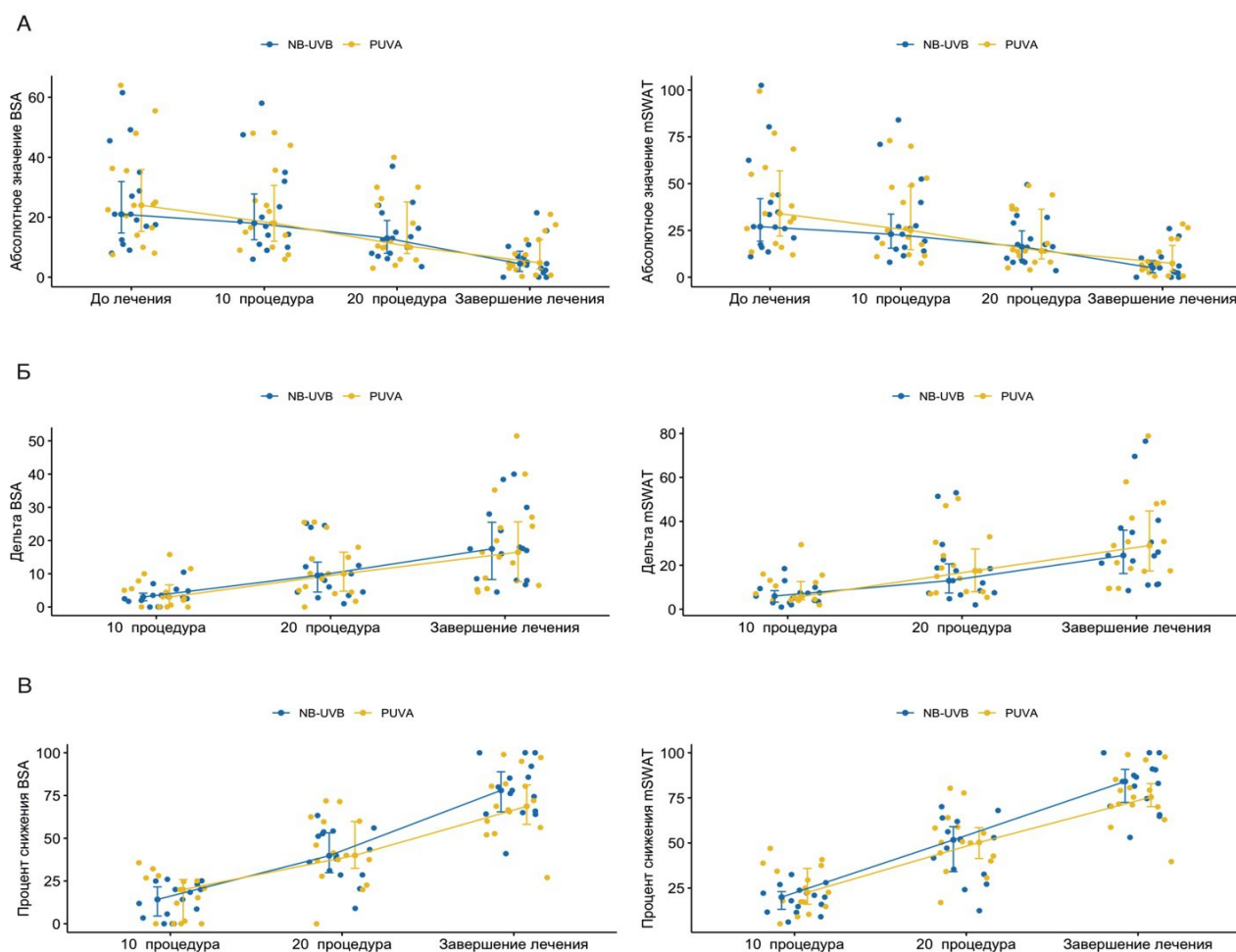


Рисунок 15 - Динамика клинических индексов BSA и mSWAT, выраженная в абсолютных значениях (а), дельтах (б) и проценте снижения (в) в группах УФВ 311 и ПУВА в процессе терапии ($p>0,05$).

Таким образом, примененный режим УФВ-311 сопоставим по эффективности с ПУВА-терапией и может быть использован у пациентов ранними стадиями грибovidного микоза как с пятнистыми, так и с инфильтративно-бляшечными элементами.

3.2. 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 грибovidным микозом исходно и на фоне терапии.

Материалом исследования являлись биоптаты кожи больных ГМ, взятые из центра наиболее репрезентативных очагов поражения до лечения и после

лечения из того же очага; в качестве контроля использовались биоптаты кожи здоровых добровольцев.

Анализ показателей концентрации исследуемых цитокинов в образцах пораженной кожи пациентов с ГМ до лечения в сравнении с кожей здоровых добровольцев выявил достоверное повышение уровней IL4 ($p=0,025$) и TNF- α ($p=0,012$) в очагах поражения (Таблица 23).

Таблица 23 - Концентрация цитокинов в коже больных грибовидным микозом и здоровых добровольцев

Цитокины	Здоровые добровольцы (n=4)	Пациенты с грибовидным микозом (n=21)
IL1b	0.04 [0.0225-0.0725]	0.18 [0.1-0.94]
IL4	0.04 [0-0.09]	0.49 [0.14-0.94]*
IL6	0.00 [0-0.005]	0.02 [0-0.22]
IL10	0.01 [0-0.04]	0.00 [0-0.091]
IL17A	0.07 [0.015-0.142]	0.06 [0.01-0.15]
IL17F	0.17 [0.128-0.24]	0.00 [0-0.231]
IL21	0.00 [0-0.115]	0.19 [0.12-1.02]
IL22	0.31 [0.165-0.43]	0.65 [0.04-1.8]
IL23	0.08 [0.06-0.22]	0.00 [0-0.045]
IL25	0.02 [0-0.04]	0.01 [0-0.05]
IL31	0.85 [0-2,08]	0.43 [0.04-1.7]
IL33	16.54 [11,10-26,40]	60.32 [10.1-133.0]
IFN- γ	0.06 [0.0225-0.132]	0.03 [0-0.06]
sCD40L	0.16 [0.045-0.363]	0.30 [0.13-1.79]
TNF- α	0.01 [0-0.04]	0.23 [0.2-2.55]*
* Достоверная разница по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$)		

Проведен корреляционный анализ наличия взаимосвязей как в сети анализируемых цитокинов в очаге поражения, так и между цитокинами и тяжестью патологического процесса. Выявлено наличие положительной связи между уровнями IL 31 и IL 1b ($r=0,62$). Уровень IL31 был связан с уровнями TNFa ($r=0,53$), IL17F ($r=0,63$) и sCD40L ($r=0,63$); IL23 – с IL21 ($r=0,4$), IL25 ($r=0,28$), IL10 ($r=0,69$); IL21 также коррелировал с IL25 ($r=0,74$), IL10 ($r=0,35$), IFNg ($r=0,36$); IL25 – с IL10 ($r=0,51$), IFNg ($r=0,48$), IL6 ($r=0,54$), IL17A ($r=0,59$); IL10 – с IFNg ($r=0,71$); IL22 коррелировал с IL33 ($r=0,53$), а TNFa – с IL33

($r=0,46$), IL17F ($r=0,79$), sCD40L ($r=0,82$). IL17F был положительно связан с sCD40L ($r=0,82$), IL4 ($r=0,43$), и IL17A ($r=0,5$). IL4 был связан с уровнями IL6 ($r=0,7$) и IL17A ($r=0,7$). Очень тесная корреляция была выявлена между IL6 и IL17A ($r=0,95$) (Рисунок 16).

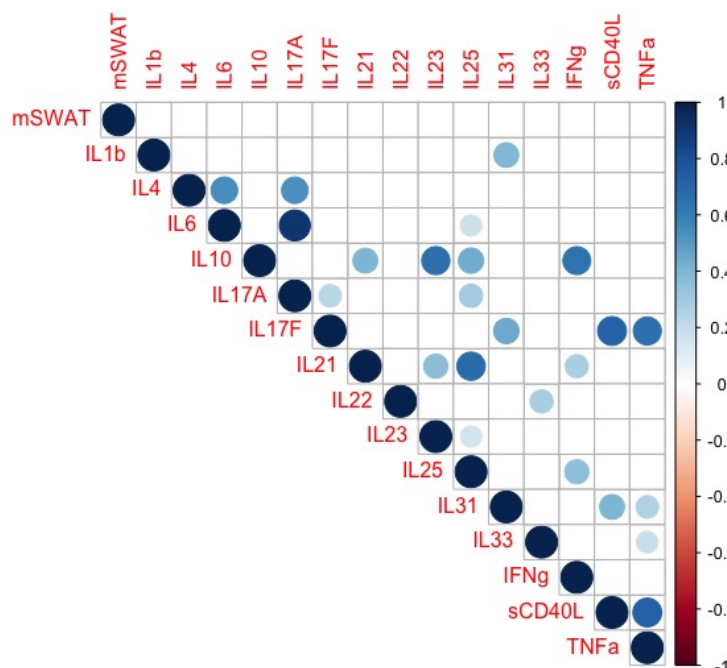


Рисунок 16 - Взаимосвязи цитокинов в пораженной коже (показаны только значимые корреляции, $p<0,05$)

Проведена оценка концентрации исследуемых цитокинов в очаге поражения в группах терапии после лечения (Таблица 23). В группе ПУВА-терапии были выявлены различия в уровне IL10 ($p=0.021$) и IFNg ($p=0.038$) в сравнении с исходными показателями: уровень IL10 после лечения был выше на 10%, а уровень IFNg увеличился в 4,75 раз. При сравнении уровня цитокинов у больных группы УФВ-311 до/после лечения не было выявлено различия в концентрации цитокинов.

Таблица 23 - Концентрации цитокинов в пораженной коже пациентов до и после лечения по сравнению со здоровым контролем.

Цитокины	Здоровые добровольцы	ПУВА-терапия		УФВ-311	
		До	После	До	После

IL1b	0.045 [0.023-0.073]	0.39 [0.075-0.96]	0.19 [0.07-0.405]	0.14 [0.1-0.442]	0.29 [0.2-2.76]
IL4	0.04 [0-0.09]	0.46 [0.095-1.28]	0.36 [0.175-0.919]	0.68 [0.526-0.805]†	1.27 [0.49-4.3]
IL6	0.00 [0-0.005]	0.02 [0.01-0.379]	0.05 [0.025-0.11]	0.00 [0-0.047]	0.01 [0-0.08]
IL10	0.01 [0-0.04]	0.00 [0-0.093]	0.10 [0-0.382]*	0.00	0.00 [0-0.43]
IL17A	0.07 [0.015-0.142]	0.09 [0.025-0.175]	0.11 [0.031-0.326]	0.00 [0-0.047]	0.02 [0-0.24]
IL17F	0.17 [0.128-0.24]	0.00 [0-0.206]	0.40 [0-0.830]	0.00 [0-0.758]	0.00 [0-1.37]
IL21	0.00 [0-0.115]	0.35 [0.138-1.06]	2.31 [0.156-6.40]	0.10 [0-0.242]	0.20 [0-17.1]
IL22	0.31 [0.165-0.43]	0.65 [0.075-1.66]	0.57 [0.087-2.01]	0.70 [0.068-8.92]	1.21 [0-6.53]
IL23	0.08 [0.06-0.22]	0.00 [0-0.325]	0.98 [0-1.68]	0.00	0.03 [0-5.16]
IL25	0.02 [0-0.04]	0.01 [0.005-0.05]	0.07 [0.002-0.128]	0.00 [0-0.016]	0.00 [0-0.003]
IL31	0.85 [0-2,08]	0.78 [0.30-2.15]	1.72 [0.067-2.68]	0.00 [0-0.034] †	0.06 [0-5.12]
IL33	16.54 [11,10-26,40]	55.07 [8.85-95.2]	25.88 [11.5-57.8]	168.60 [60.0-232.0]	80.03 [9.86-649.0]
IFN- γ	0.06 [0.0225-0.132]	0.04 [0.019-0.095]	0.23 [0.051-1.25]*	0.01 [0-0.019]	0.00 [0-0.66]
sCD40L	0.16 [0.045-0.363]	0.30 [0.170-2.01]	0.63 [0.25-0.924]	0.25 [0.024-1.44]	0.08 [0-2.08]
TNF- α	0.01 [0-0.04]	0.23 [0.182-0.48] †	0.20 [0.051-0.575]	10.88 [0.795-23.0] †	53.73 [0.55-68.9]
Данные представлены в медианах (25–75)					
† Достоверная разница по сравнению со здоровым контролем (p < 0.05)					
* Достоверная разница по сравнению с показателями после лечения, p < 0.05					

3.3. 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 грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.

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. Обращала на себя внимание тенденция прямой связи между числом клеток, экспрессирующих маркер MUM1 и густотой дермального инфильтрата. Различия в оцениваемых морфологических параметрах и маркерах между группами наблюдались для выраженности инфильтрации ($p=0.044$) и экспрессии показателя Jak3-d ($p=0.038$), которые были статистически значимо выше в группе ПУВА-терапии в сравнении с УФВ-311 (Таблица 24).

Таблица 24 - сравнение исходной экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов, выраженности инфильтрации и эпидермотропизма в группах терапии

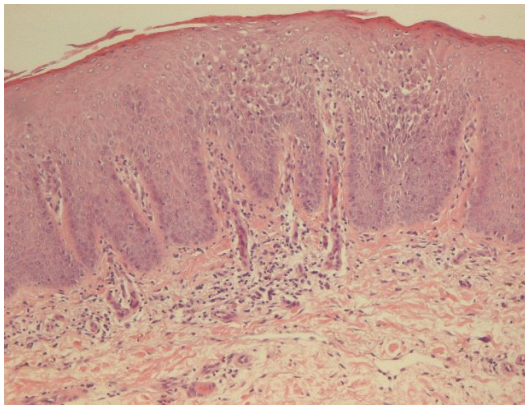
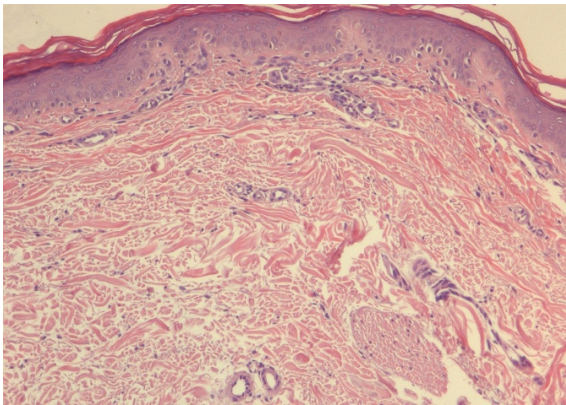
Поверхностный маркер	УФВ-311	ПУВА-терапия	p-value
CD2_d	77.5 [40.0 - 90.0]	80.0 [70.0 - 90.0]	0.8
CD3_d	90.0 [80.0 - 90.0]	90.0 [80.0 - 100.0]	0.4
CD4_d	90.0 [80.0 - 90.0]	85.0 [72.5 - 90.0]	0.7
CD5_d	90.0 [90.0 - 100.0]	80.0 [80.0 - 90.0]	0.081
CD7_d	70.0 [30.0 - 75.0]	70.0 [25.0 - 70.0]	0.7
CD8_d	30.0 [20.0 - 50.0]	25.0 [20.0 - 50.0]	0.7
CD20_d	0.0 [0.0 - 1.0]	2.0 [1.0 - 7.0]	0.059
CD23_d	5.0 [1.3 - 8.8]	5.0 [1.1 - 9.8]	0.6
CD25_d	25.0 [10.0 - 41.3]	12.5 [10.0 - 20.0]	0.3
CD45RO_d	45.0 [30.0 - 76.3]	45.0 [27.5 - 60.0]	0.5
CD30_d	10.0 [10.0 - 20.0]	10.0 [10.0 - 18.8]	0.8
Mum1_d	30.0 [20.0 - 35.0]	15.0 [10.0 - 27.5]	0.2
Jak3_d	30.0 [10.0 - 50.0]	80.0 [52.5 - 90.0]	0.038*
Ki67_d	9.0 [5.0 - 12.0]	12.5 [3.8 - 18.8]	0.5
Ki67_basal	30.0 [10.0 - 50.0]	20.0 [5.0 - 40.0]	0.3
CD2_epi	2 [0,5-3]	1 [0-2]	>0.9
CD3_epi	3 [3-3]	3 [1-3]	0.3
CD4_epi	1,5 [0,5-2,5]	1 [0-2]	>0.9
CD5_epi	3 [1-3]	2,5 [1,5-3]	0.051
CD7_epi	2 [0-4]	1,5 [0,5-2,5]	0.2
CD8_epi	1 [0-1]	1 [0-2]	0.4

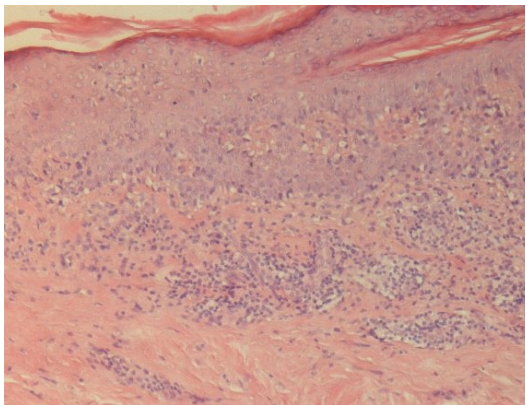
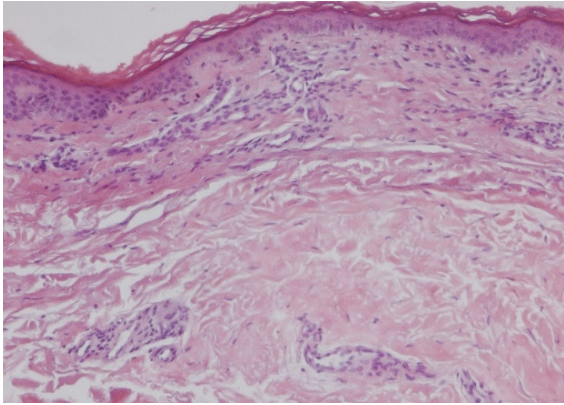
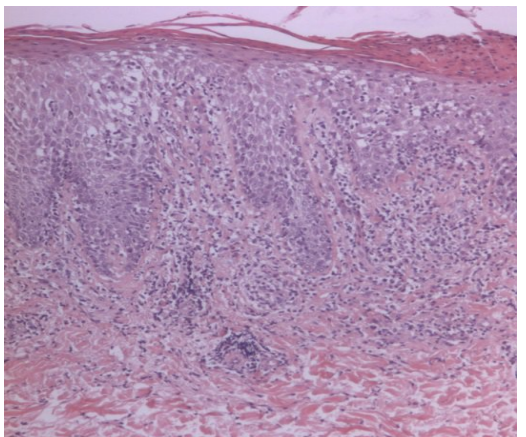
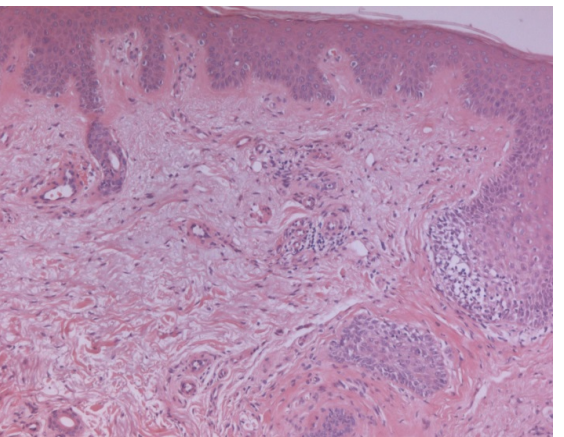
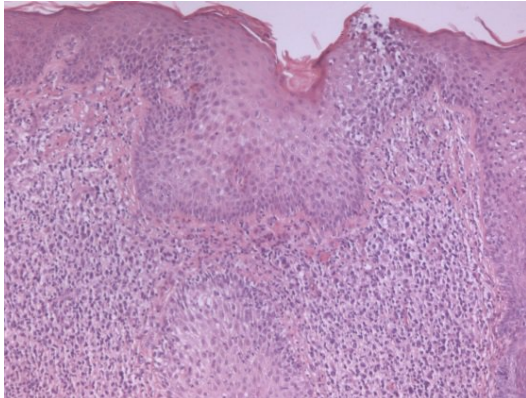
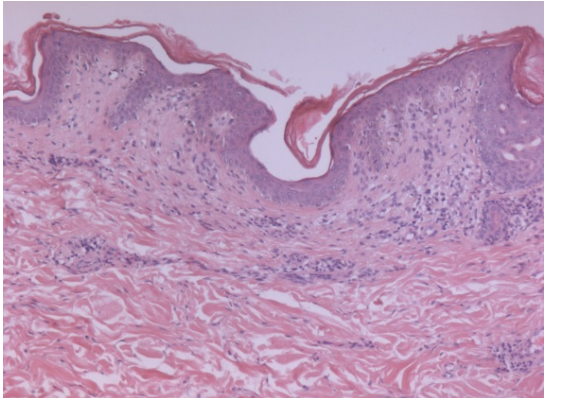
Поверхностный маркер	УФВ-311	ПУВА-терапия	p-value
CD20_епі	0 [0-0]	0 [0-0]	>0.9
CD23_епі	0 [0-0]	0 [0-0]	>0.9
CD25_епі	1 [0-2]	2 [1-2]	0.6
CD45RO_епі	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0.9
CD30_епі	1 [0-2]	1 [1-2]	0.4
Mum1_епі	1 [1-3]	1,5 [0,5-2]	0.5
Jak3_епі	1 [0-1]	2 [1-2]	0.3
Инфильтрация	3 [3-3]	4 [3,25-4,75]	0.044*
Эпидермотропизм	2 [2-3,5]	2,5 [1-3,5]	0.8

CD_d - экспрессия маркера в дерме (выражена в примерном % экспрессирующих маркер клеток (0-100%))
 CD_епі – экспрессия маркера в эпидермисе, выраженная в баллах (1 – 10-30%; 2 – 40-60%; 3 - >70%)
 Ki67_basal - экспрессия маркера в базальных кератиноцитах
 Густота инфильтрата и выраженность эпидермотропизма выражены в баллах (см. раздел материалы и методы)
 * Достоверная разница по сравнению с показателями после лечения, $p < 0.05$

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[2;2,5]); 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]) (Таблица 25). Уменьшение инфильтрации и эпидермотропизма были статистически значимыми в обеих группах терапии ($p < 0.05$).

Таблица 25 – динамика выраженности инфильтрации и эпидермотропизма в гистологической картине под влиянием фототерапии

	До терапии	После терапии
УФВ-311		

УФВ-311		
ПУВА		
ПУВА		

Анализ динамики экспрессии поверхностных маркеров Т-клеток Jak3 и Ki67 под влиянием фототерапии (Таблица 26-27) выявил, наиболее выражено фототерапия влияла на экспрессию поверхностных маркеров эпидермотропными Т-лимфоцитами, в отличие от дермальных Т-лимфоцитов, где статистическая значимость изменений регистрировалась чаще. Воздействие УФВ-311 статистически значимо снижало экспрессию CD3_d, CD4_d, Ki67_d, Ki67_basal, CD2_епі, CD3_епі, CD4_епі, CD5_епі, CD7_епі, CD8_епі, MUM1_епі, Jak3_епі; под воздействием ПУВА-терапии снижались CD3_d, Jak3_d, Ki67_d, CD2_епі, CD3_епі, CD4_епі, CD5_епі, CD7_епі,

CD8_ері, CD25_ері, CD30_ері, Jak3_ері. Обращало на себя внимание, что в образцах с высокой долей эпидермальных Т-клеток (40-60%), экспрессирующих MUM1, отмечалась наибольшая выраженность дермального инфильтрата. Под воздействием ПУВА-терапии происходило уменьшение густоты инфильтрата, однако экспрессия MUM1 Т-клетками изменялась слабо и не имело статистической значимости ($p>0,05$). Напротив, после лечения УФВ-311 одновременно со снижением выраженности инфильтрата статистически значимо уменьшалось количество Т-клеток, экспрессирующих MUM1 ($p=0,027$).

Таблица 26 - Влияние УФВ-311 и ПУВА терапии на экспрессию поверхностных маркеров дермальных Т-клеток Jak3 и Ki67 в очагах поражения у больных ГМ

	УФЛ-311		p-value	ПУВА		p-value
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
CD2_d	77,5 [40,0 - 90,0]	80,0 [78,8 - 82,5]	0,2	80,0 [70,0 - 90,0]	50,0 [50,0 - 80,0]	0,068
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
CD5_d	90,0 [90,0 - 100,0]	90,0 [80,0 - 90,0]	0,2	80,0 [80,0 - 90,0]	70,0 [55,0 - 80,0]	0,061
CD7_d	70,0 [30,0 - 75,0]	50,0 [32,5 - 67,5]	0,8	70,0 [25,0 - 70,0]	50,0 [27,5 - 70,0]	0,2
CD8_d	30,0 [20,0 - 50,0]	30,0 [25,0 - 45,0]	0,8	25,0 [20,0 - 50,0]	30,0 [20,0 - 50,0]	0,3
CD20_d	0,0 [0,0 - 1,0]	1,0 [0,0 - 4,8]	0,9	2,0 [1,0 - 7,0]	1,0 [0,0 - 10,0]	0,6
CD23_d	5,0 [1,3 - 8,8]	12,5 [5,0 - 16,3]	0,061	5,0 [1,1 - 9,8]	10,0 [1,0 - 17,5]	0,10
CD25_d	25,0 [10,0 - 41,3]	17,5 [7,8 - 31,3]	0,10	12,5 [10,0 - 20,0]	10,0 [4,0 - 20,0]	0,8
CD45RO_d	45,0 [30,0 - 76,3]	30,0 [20,0 - 50,0]	0,070	45,0 [27,5 - 60,0]	30,0 [25,0 - 45,0]	0,3
CD30_d	10,0 [10,0 - 20,0]	15,0 [3,8 - 26,3]	0,7	10,0 [10,0 - 18,8]	10,0 [10,0 - 15,0]	0,7
Mum1_d	30,0 [20,0 - 35,0]	10,0 [9,0 - 20,0]	0,2	15,0 [10,0 - 27,5]	10,0 [10,0 - 20,0]	0,5

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
CD_d - экспрессия маркера в дерме (выражена в примерном % экспрессирующих маркер клеток (0-100%)) Ki67_basal - экспрессия маркера в базальных кератиноцитах * Достоверная разница по сравнению с показателями после лечения, p<0.05						

Таблица 27 - Влияние УФВ-311 и ПУВА терапии на экспрессию поверхностных маркеров эпидермотропных Т-клеток, Jak3, выраженность инфильтрации и эпидермотропизма в очагах поражения у больных ГМ

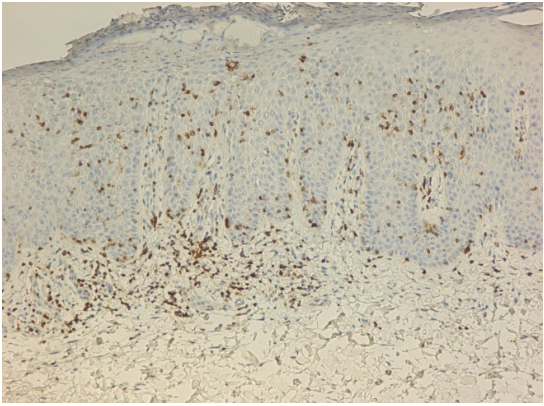
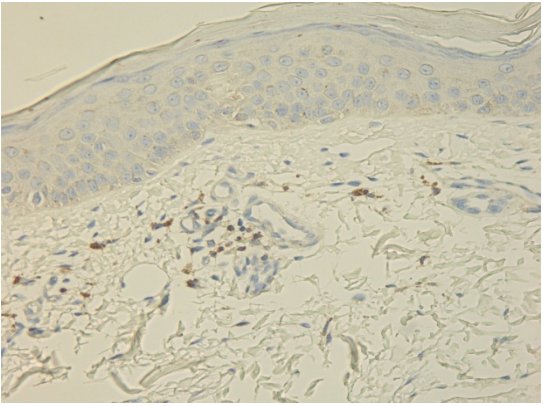
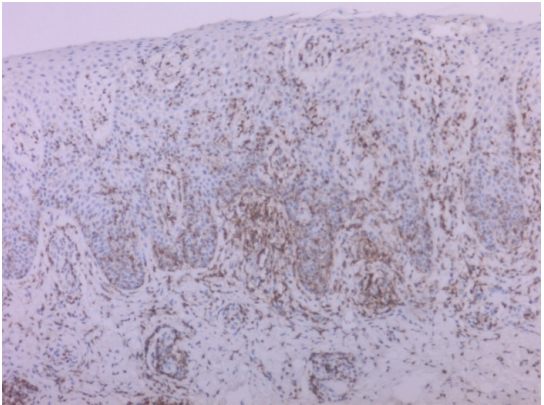
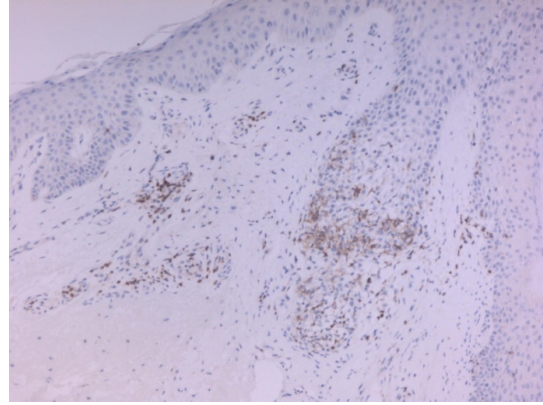
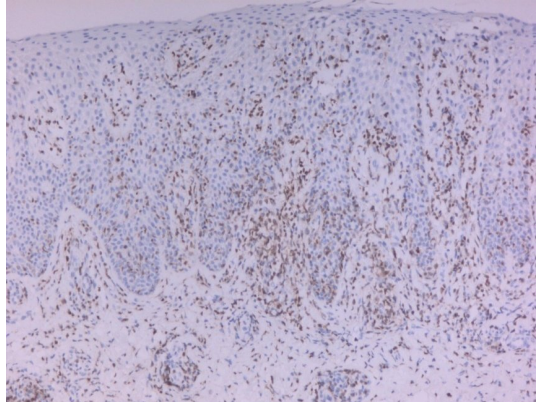
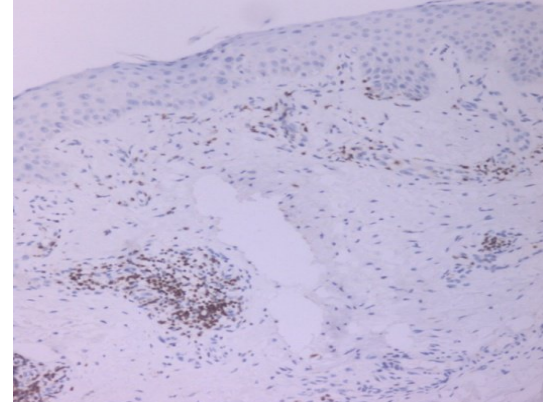
	УФВ-311		p-value	ПУВА		p-value
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
CD2_епi	2 [0,5-3]	0 [0-0]	0,027	1 [0-2]	0 [0-0]	0,011
CD3_епi	3 [3-3]	0 [0-0]	0,007	3 [1-3]	0 [0-0]	0,007
CD4_епi	1,5 [0,5-2,5]	0 [0-0]	0,017	1 [0-2]	0 [0-0]	0,017
CD5_епi	3 [1-3]	0 [0-0]	0,017	2,5 [1,5-3]	0 [0-0]	0,003
CD7_епi	2 [0-4]	0 [0-0]	0,011	1,5 [0,5-2,5]	0 [0-0]	0,007
CD8_епi	1 [0-1]	0 [0-0]	0,043	1 [0-2]	0 [0-0]	0,017
CD20_епi	0 [0-0]	0 [0-0]	-	0 [0-0]	0 [0-0]	-
CD23_епi	0 [0-0]	0 [0-0]	-	0 [0-0]	0 [0-0]	-
CD25_епi	1 [0-2]	0 [0-0,5]	0,108	2 [1-2]	0 [0-0]	0,005
CD45RO_епi	0 [0-0]	0 [0-0]	0,179	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0,108
CD30_епi	1 [0-2]	0 [0-0]	0,179	1 [1-2]	0 [0-0]	0,007
Mum1_епi	1 [1-3]	0 [0-0,5]	0,027	1,5 [0,5-2]	1 [1-1]	>0,05
Jak3_епi	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
CD_епi – 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) * Достоверная разница по сравнению с показателями после лечения, p<0.05						

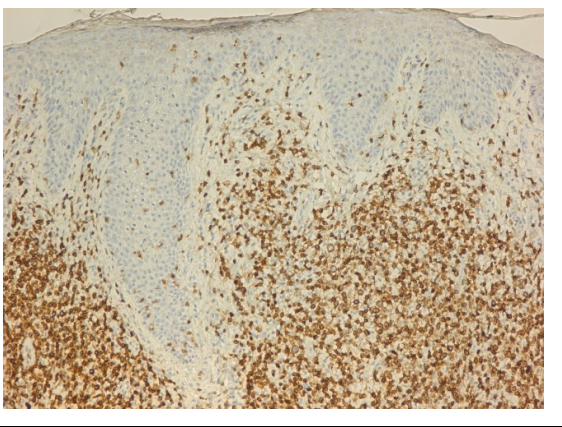
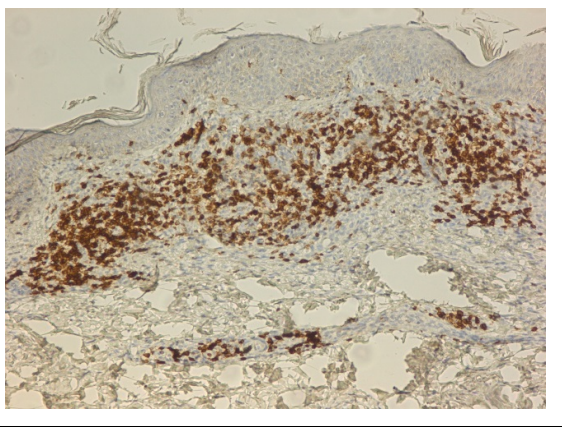
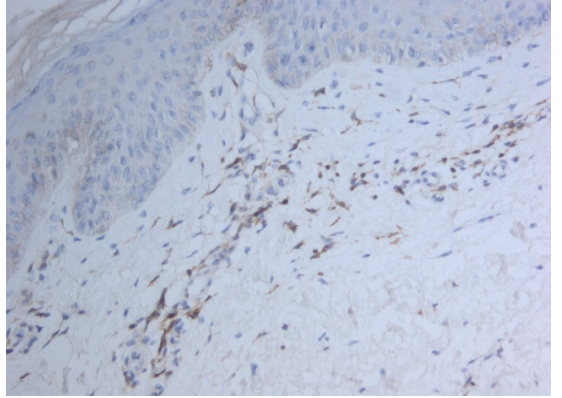
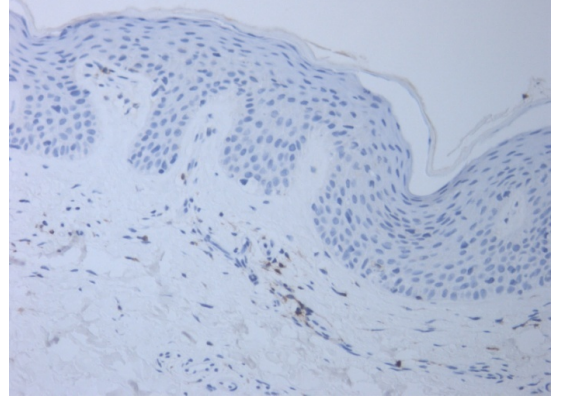
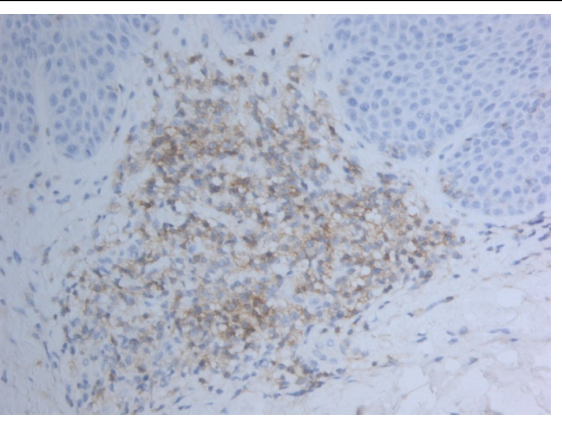
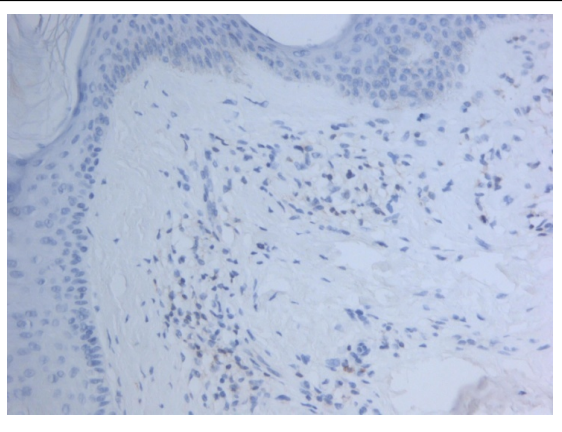
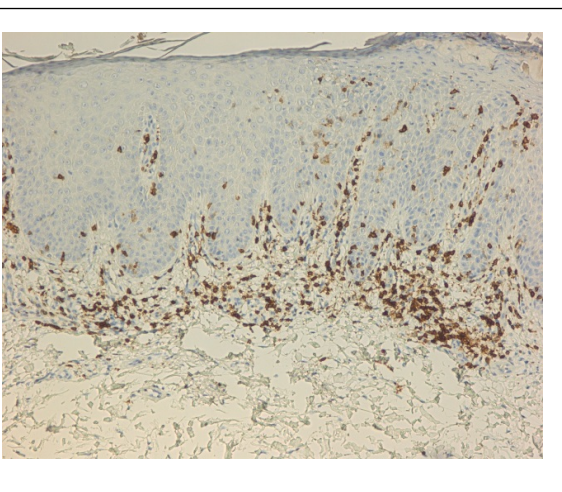
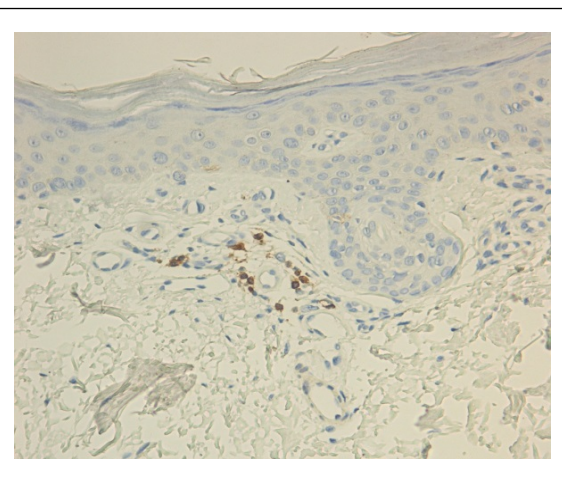
Сравнительный анализ результатов оценки экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов после лечения между группами выявил, что экспрессия

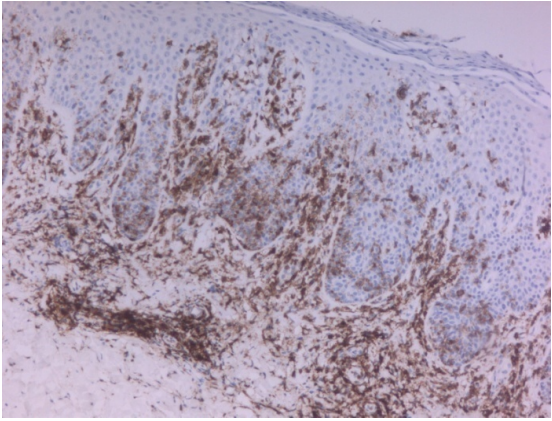
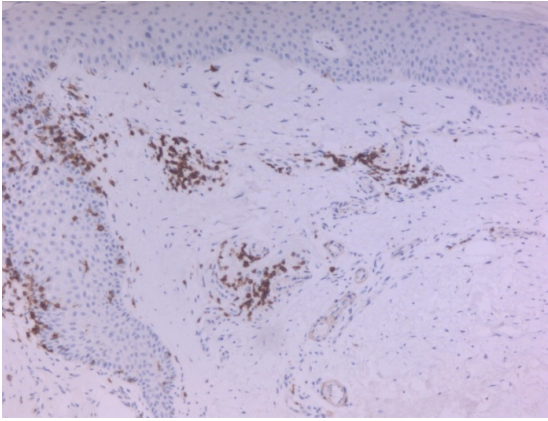
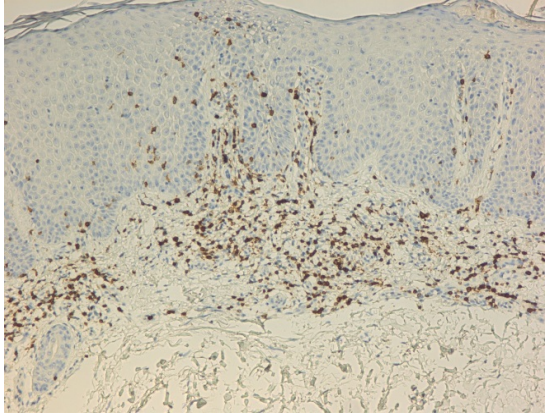
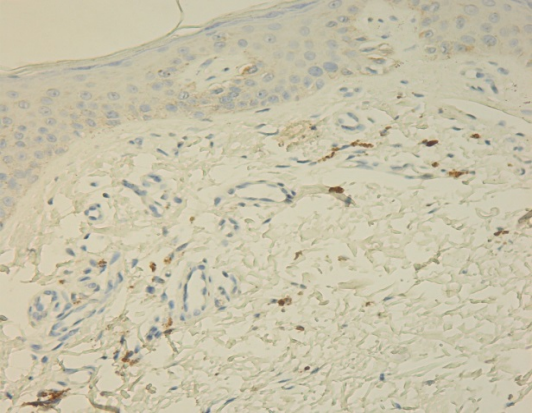
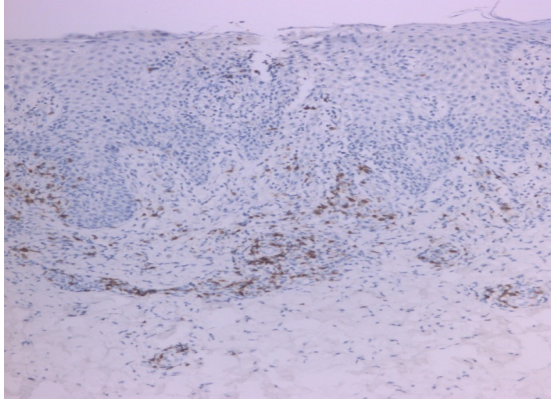
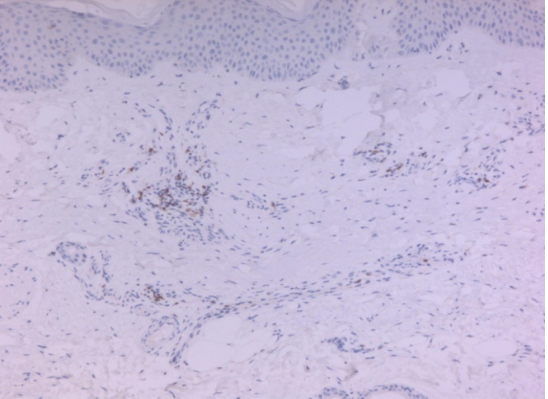
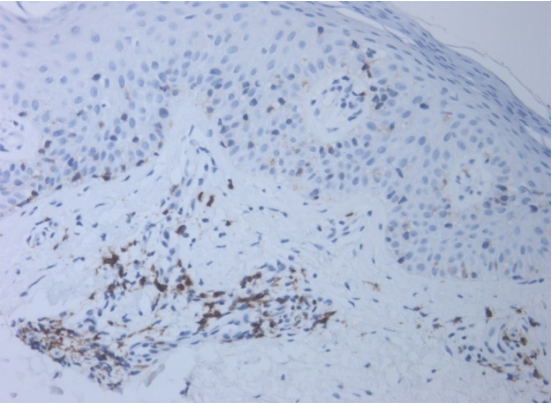
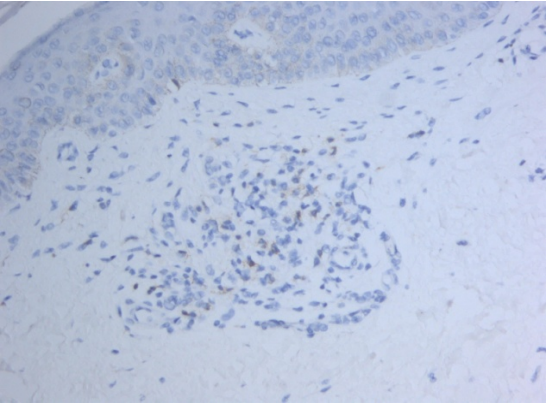
CD2 в дерме после ПУВА-терапии была на 37,5% ниже, чем после лечения УФВ-311, где экспрессия CD2 осталась практически неизменной, несмотря на лечение. Экспрессия Ki67 под влиянием ПУВА-терапии снизилась на 20% с 12.5 до 10, а в группе УФВ-311 снизилась до нуля.

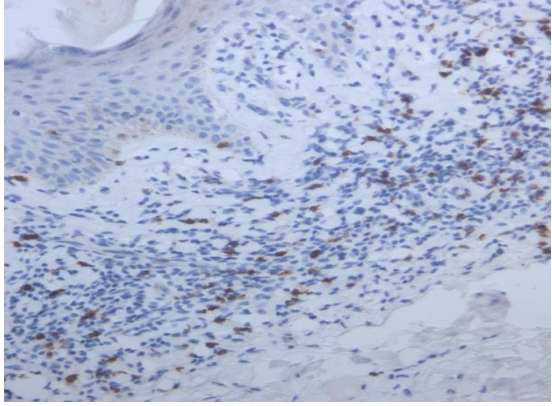
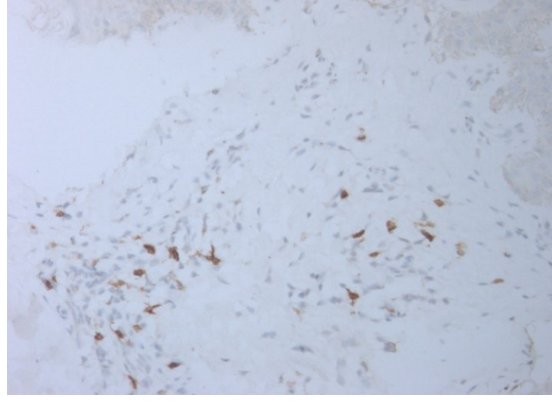
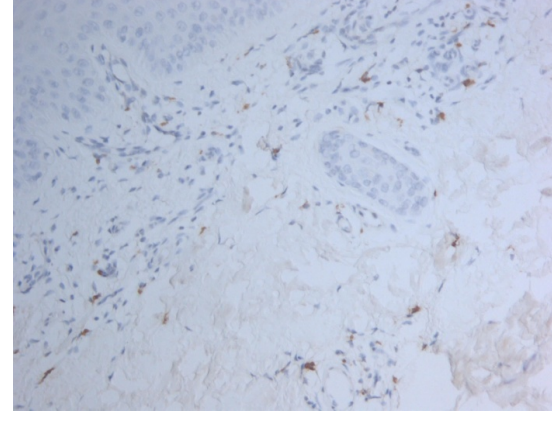
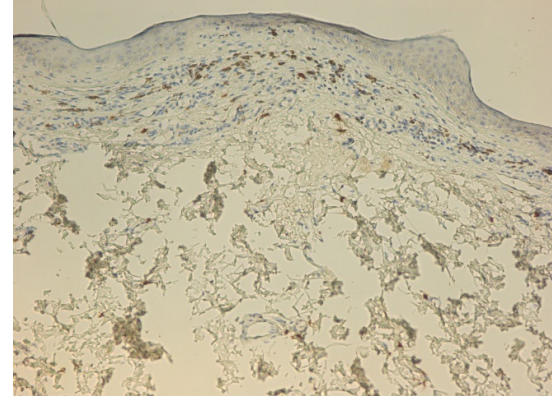
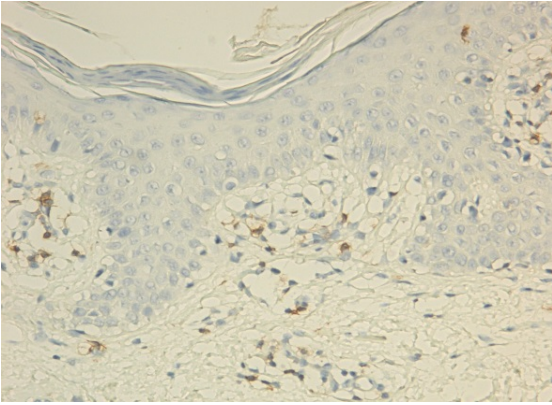
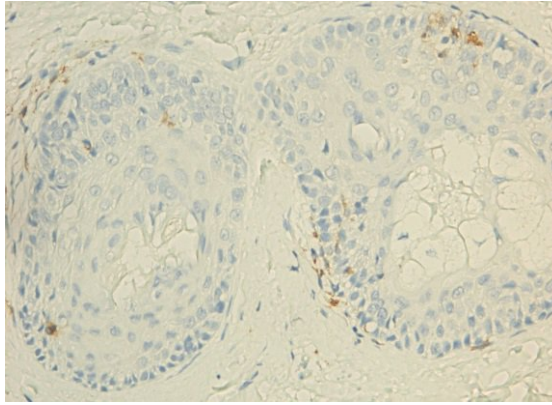
Динамика экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов в группах терапии проиллюстрирована в таблице 28.

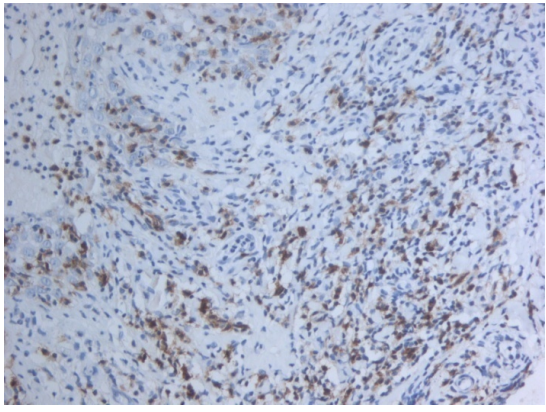
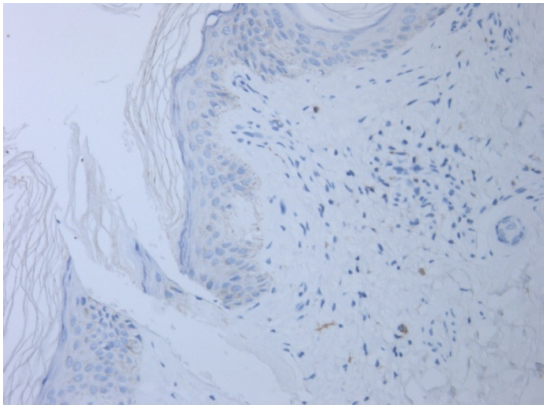
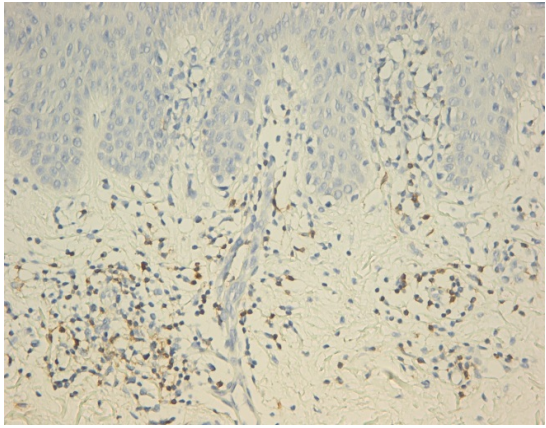
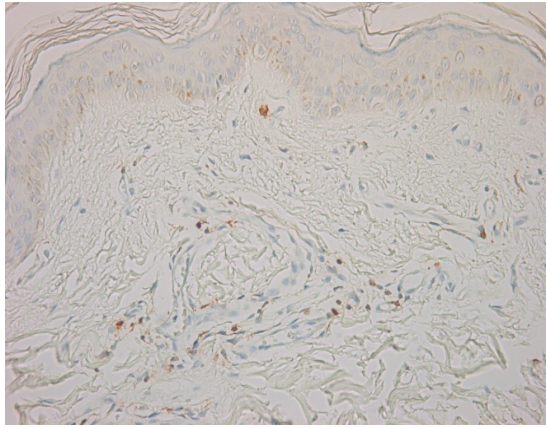
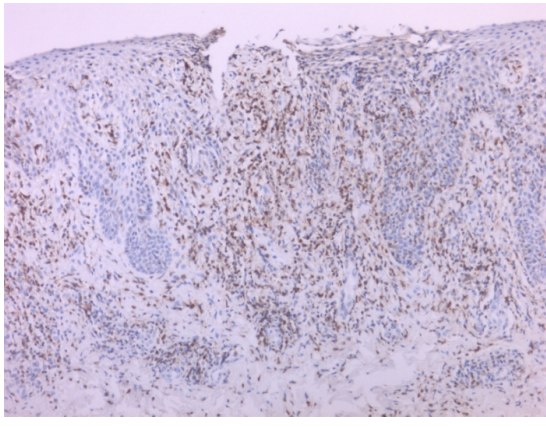
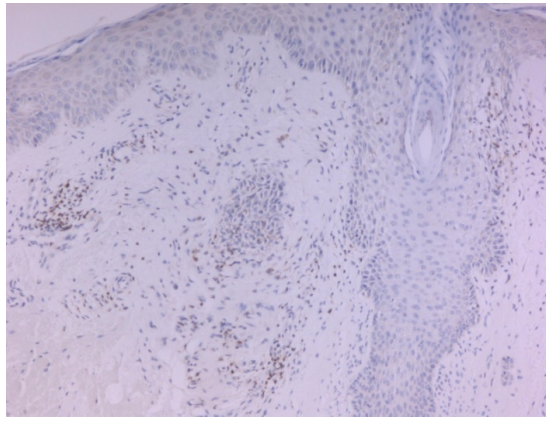
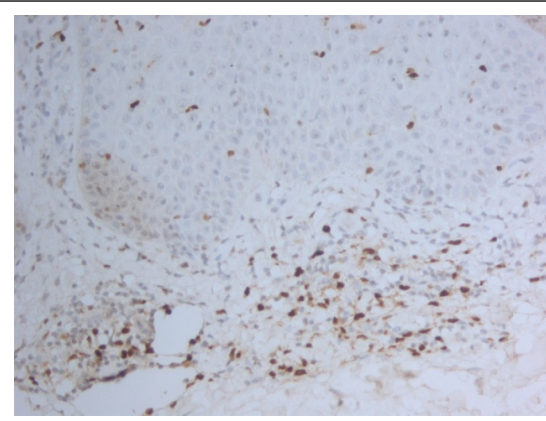
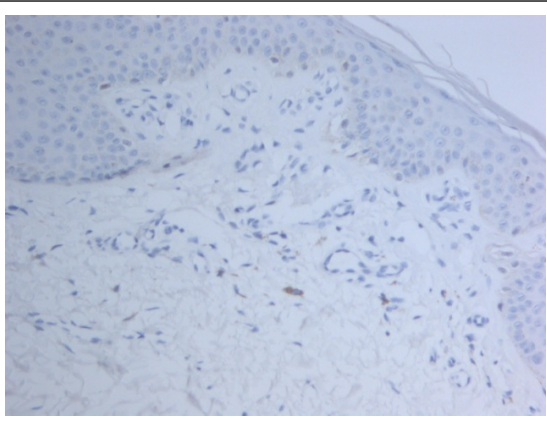
Таблица 28 – изменение экспрессии поверхностных маркеров Т-лимфоцитов под влиянием фототерапии

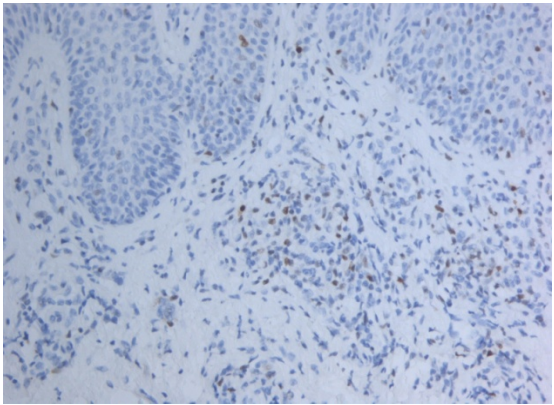
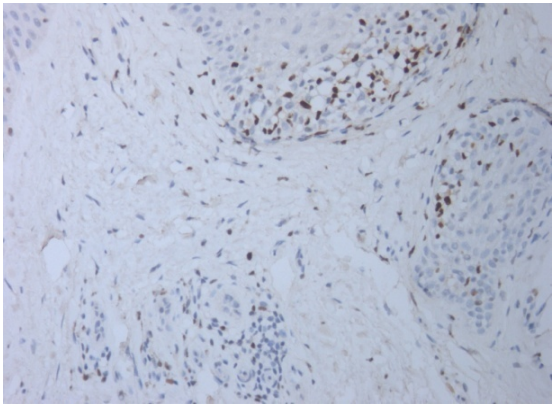
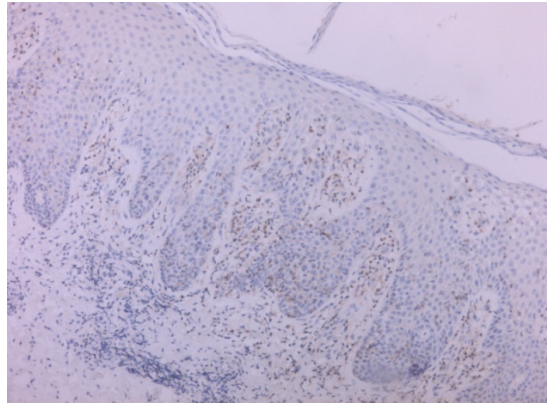
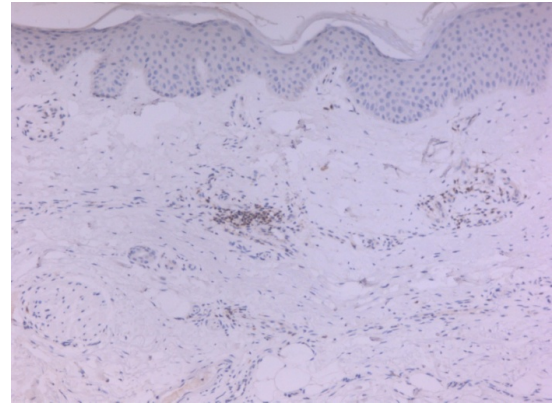
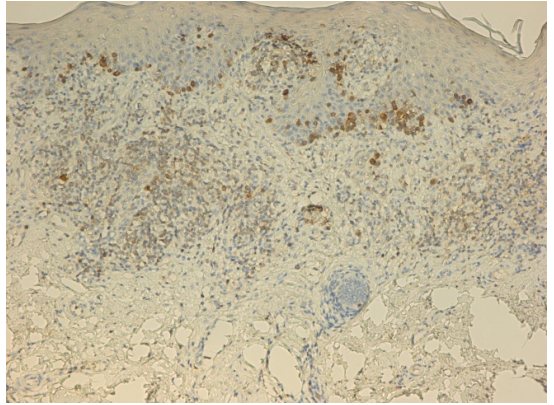
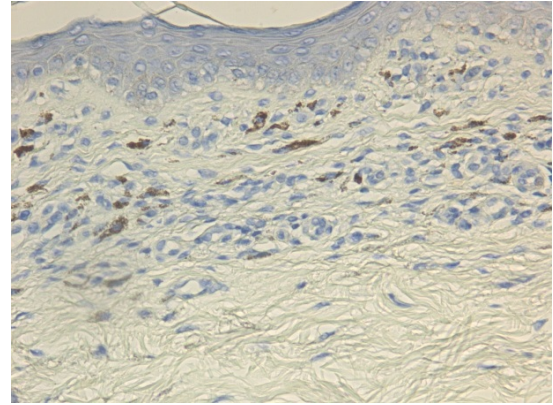
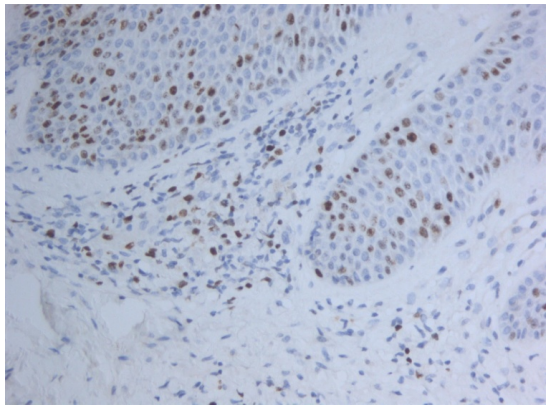
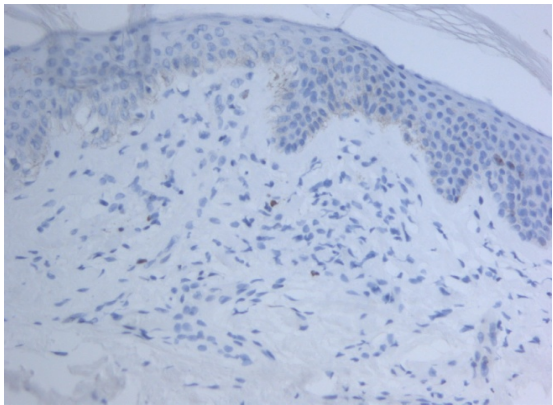
Экспрессия маркера CD2		
	До терапии	После терапии
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера CD3		
УФВ-311		

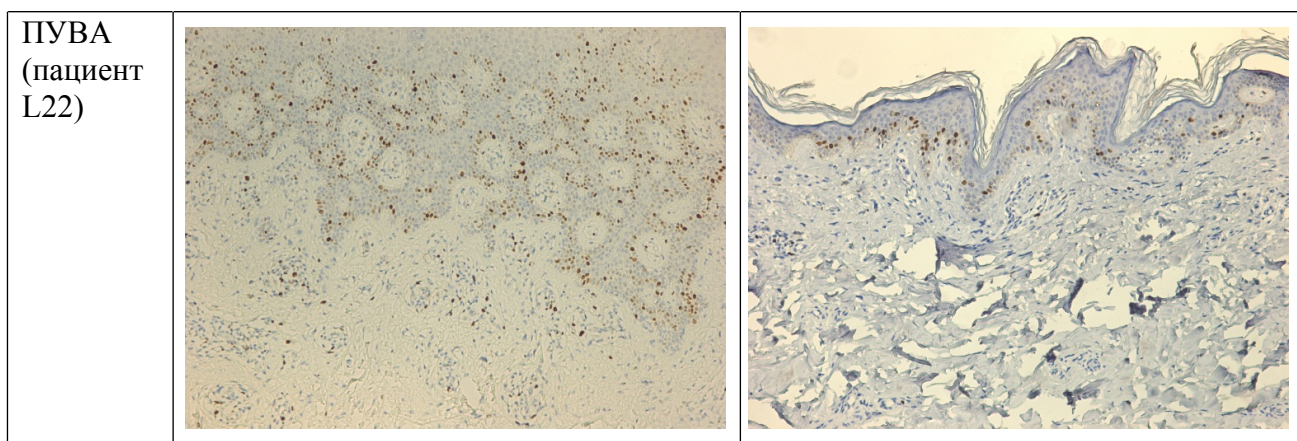
ПУВА		
Экспрессия маркера CD4		
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера CD5		
УФВ-311		

ПУВА		
Экспрессия маркера CD7		
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера CD8		
УФВ-311		

ПУВА		
Экспрессия маркера CD23		
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера CD25		
УФВ-311 (пациент L2)		

ПУВА (пациент L 7)		
Экспрессия маркера CD45RO		
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера MUM1		
УФВ-311		

ПУВА		
Экспрессия маркера Jak3		
УФВ-311		
ПУВА		
Экспрессия маркера Ki67		
УФВ-311 (пациент)		



Таким образом под влиянием фототерапии происходит достоверное 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.

3.4. Определение экспрессии генов белков сигнальных систем (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *STAT1*, *STAT2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5a*, *STAT5b*, *STAT6*, *NFκB*, *FOXP3*, *GATA3*, *IFNγ*, *TNF*, *IRF4*, *IL4*, *IL17A*, *IL17F*, *IL22*) в очагах поражения у больных грибовидным микозом исходно и на фоне терапии.

Материалом для исследования явились образцы биоптатов пораженной кожи больных ГМ. Уровни экспрессии мРНК генов исследуемых показателей определяли относительно эндогенного контроля *GAPDH* с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией с детекцией в режиме реального времени.

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 29). Обращает на себя внимание разнонаправленность изменения *JAK3/STAT3*, что подтверждает дискоординацию *JAK/STAT* сигнального пути при ГМ.

Таблица 29 – 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 –ГМ p-value
<i>IL4</i>	1,334 (0,908-1,612)	7,441 (3,351-15,911)	0,005
<i>IL22</i>	1,067 (0,504-1,861)	116,389 (27,5629- 551,286)	0,002
<i>IL17A</i>	0,994 (0,699-1,403)	2,136 (0,535-5,011)	0,3
<i>IL17F</i>	0,736 (0,543-1,928)	2,342 (0,864-6,770)	0,2
<i>JAK1</i>	0,945 (0,886-1,080)	1,075 (0,662-1,235)	0,878
<i>JAK2</i>	1,191 (0,998-1,285)	1,386 (0,853-1,995)	0,577
<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>STAT2</i>	1,010 (0,811-1,223)	1,767 (1,166-2,176)*	0,151
<i>STAT3</i>	1,021 (0,826-1,223)	0,470 (0,343-0,750)*	0,021
<i>STAT4</i>	0,993 (0,787-1,334)	1,826 (1,079-3,463)	0,105
<i>STAT5A</i>	0,919 (0,826-1,136)	1,495 (0,918-2,6438)	0,185
<i>STAT6</i>	0,994 (0,919-1,100)	0,973 (0,713-1,475)	0,549
<i>NFKB1</i>	0,961 (0,811-1,185)	1,818 (1,241-2,052)	0,091
<i>FOXP3</i>	1,024 (0,977-1,049)	7,122 (3,493-11,543)*	0,006
<i>GATA3</i>	1,009 (0,868-1,155)	0,540 (0,409-0,894)	0,066
<i>GRN</i>	0,923 (0,883-1,060)	1,4528 (0,792-1,883)	0,266
<i>ARNT</i>	0,884 (0,746-1,206)	0,497 (0,327-0,944)	0,070
Примечание: * - достоверность различий по сравнению с контролем			

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 до/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 30).

Таблица 30 - Влияние УФВ-311 и ПУВА терапии на относительную экспрессию генов *IL4*, *IL17A*, *IL17F*, *IL22* и молекул внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ГМ

	ПУВА			УФВ-311		
	до	после	Значение p-value	до	после	Значение p-value
<i>IL4</i>	9,794 (4,1405- 21,853)	4,257 (2,727- 26,197)	0,230	3,462 (2,284- 9,567)	4,228 (2,281- 17,029)	0,601

<i>IL22</i>	132,881 (29,957- 571,045)	38,054 (6,968- 186,372)*	0,029	66,440 (15,497- 489,105)	28,840 (6,727- 1136,199)	0,303
<i>IL17A</i>	2,538 (1,346- 6,041)	1,790 (0,573- 6,609)	0,600	0,962 (0,224- 1,562)	2,7132 (0,624- 4,407)	0,102
<i>IL17F</i>	3,103 (1,0845- 28,353)	0,471 (0,238- 1,775)*	0,040	0,820 (0,541- 1,082)	1,884 (1,530- 9,279)	0,055
<i>JAK1</i>	1,075 (0,662-1,235)	1,419 (0,969- 1,688)*	0,008	1,07 (0,662- 1,235)	0,936 (0,873- 1,324)	0,338
<i>JAK2</i>	1,386 (0,951-1,960)	1,292 (0,946- 1,527)	0,648	1,050 (0,853- 2,413)	1,705 (1,205- 3,655)	0,106
<i>JAK3</i>	3,477 (2,729-4,434)	1,404 (1,028- 2,545)*	0,001	2,140 (0,931- 5,270)	1,064 (0,870- 2,445)	0,214
<i>STAT1</i>	4,803 (2,758-7,036)	2,566 (1,754- 3,321)*	0,018	2,758 (2,401- 4,039)	1,945 (1,283- 3,160)	0,121
<i>STAT2</i>	1,894 (1,166-2,176)	1,648 (1,434- 2,174)	0,686	1,339 (1,166- 2,176)	1,165 (1,165- 1,603)	0,165
<i>STAT3</i>	0,453 (0,343-0,694)	0,423 (0,395- 0,539)	0,624	0,486 (0,395- 0,737)	0,558 (0,395- 0,598)	0,834
<i>STAT4</i>	2,015 (1,252-3,273)	1,328 (0,908- 2,086)	0,058	1,425 (1,079- 4,030)	1,624 (0,712- 3,758)	0,952
<i>STAT5A</i>	1,713 (1,108-2,690)	1,491 (1,054- 1,968)	0,380	1,391 (0,695- 2,423)	1,968 (1,298- 2,261)	0,111
<i>STAT5B</i>	0,908 (0,689-1,379)	1,117 (0,940- 1,474)	0,116	1,198 (0,790- 1,816)	1,283 (0,972- 1,815)	0,4057
<i>STAT6</i>	0,980 (0,769-1,657)	1,049 (0,768- 1,271)	0,640	1,206 (1,125- 1,828)	1,385 (0,979- 2,099)	0,895
<i>NFKB1</i>	1,881 (1,285- 2,089)	1,328 (1,123- 1,581)*	0,019	1,755 (0,877- 2,016)	1,635 (0,939- 1,931)	0,994
<i>FOXP3</i>	6,629 (3,844- 10,796)	2,345 (1,603- 5,000)*	0,001	8,748 (3,55- 11,543)	4,084 (2,345- 7,110)	0,432
<i>GATA3</i>	0,504 (0,396-0,766)	0,817 (0,621- 1,159)*	0,005	0,878 (0,504- 1,081)	0,763 (0,578- 1,424)	0,495
<i>GRN</i>	1,611 (1,192-2,054)	1,505 (1,064- 2,007)	0,903	1,062 (0,654- 1,402)	1,558 (1,222- 1,986)	0,245

<i>ARNT</i>	0,463 (0,369-0,896)	0,611 (0,463-0,864)	0,815	0,571 (0,306-1,144)	0,852 (0,496-1,505)	0,400
Примечание: * - статистическая значимость различий $p < 0,05$						

Проведение корреляционного анализа в общей группе фототерапии (Таблица 31) выявило исходно слабую степень корреляции *IL4* с *IL17A* ($r=0,43$ $p < 0,027$) и с *IL17F* ($r=0,43$ $p < 0,028$).

Таблица 31 - Корреляционные взаимодействия между исследуемыми параметрами у пациентов с грибковидным микозом до терапии

Параметры/parameters		До лечения/before treatment (n=28)	
		r	Значение/ p-value
mSWAT	BSA	0,974856	0
mSWAT	<i>IL4</i>	-0,32476	0,105498
BSA	<i>IL4</i>	-0,28389	0,159875
mSWAT	<i>IL17A</i>	-0,10663	0,604133
BSA	<i>IL17A</i>	-0,18436	0,367267
<i>IL4</i>	<i>IL17A</i>	0,432429*	0,027362*
mSWAT	<i>IL17F</i>	-0,37001	0,06281
BSA	<i>IL17F</i>	-0,34519	0,084151
<i>IL4</i>	<i>IL17F</i>	0,430318*	0,02821*
<i>IL17A</i>	<i>IL17F</i>	0,25394	0,21064
mSWAT	<i>IL22</i>	-0,22013	0,26989
BSA	<i>IL22</i>	-0,20554	0,303717
<i>IL4</i>	<i>IL22</i>	0,261826	0,196332
<i>IL17A</i>	<i>IL22</i>	0,121714	0,553644
<i>IL17F</i>	<i>IL22</i>	0,274915	0,174078
Примечание: * - статистическая значимость $p < 0,05$			

Корреляционный анализ, проведенный между исходными показателями экспрессии мРНК генов внутриклеточных сигнальных путей и факторов транскрипции в очагах поражения больных ГМ и клиническими индексами mSWAT и BSA, выявил слабые и умеренные отрицательные корреляции показателей mSWAT и BSA с исследуемыми мРНК генов, а также множественные положительные корреляции между экспрессией самих мРНК исследуемых генов (Рисунок 21).

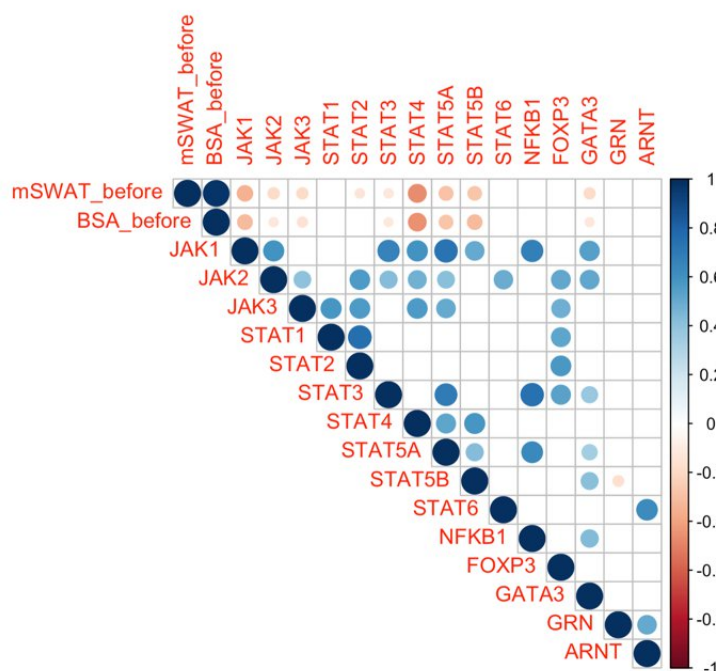


Рисунок 21 - Корреляционная взаимосвязь клинических индексов mSWAT, BSA и молекул цитокиновых внутриклеточных сигнальных путей у пациентов с ГМ до лечения.

В группе УФВ-311 корреляций между клиническими индексами и исследуемыми цитокинами обнаружить не удалось, но были выявлены взаимосвязи между *IL4* и *IL17A*, *IL4* и *IL17F*, *IL17A* и *IL17F* (Рисунок 22).

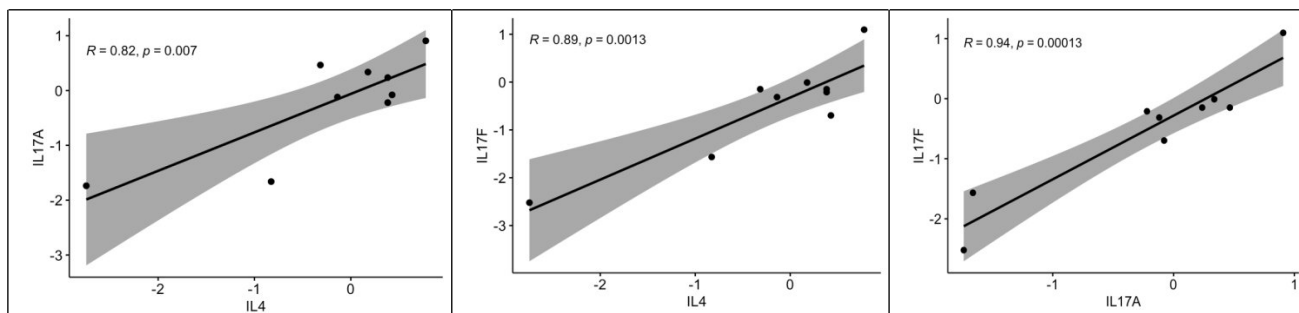


Рисунок 22 - Корреляционные взаимодействия между исследуемыми цитокинами пораженной кожи пациентов с грибковым микозом при лечении УФВ-311

3.5. 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 обратной 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 ($r=0,075$, $p=0,019$) (Рисунок 23).

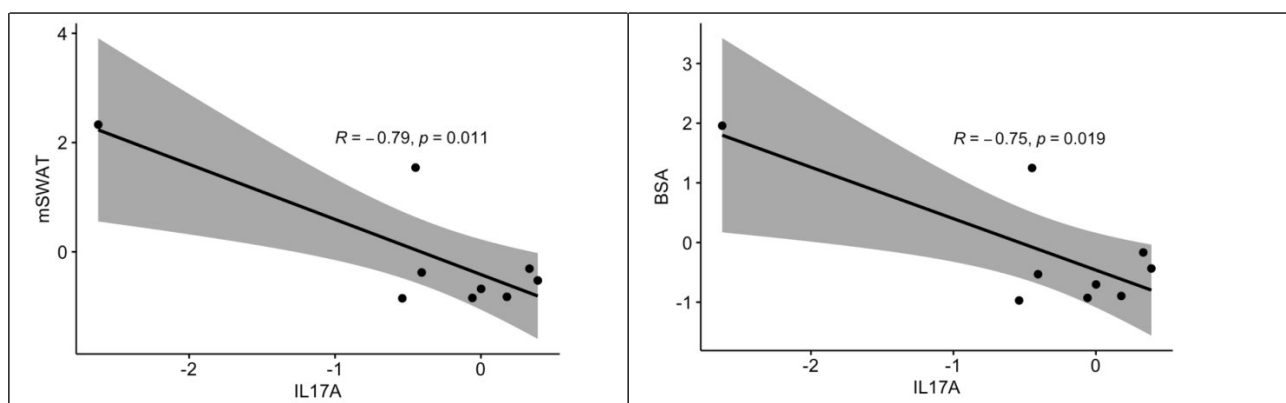


Рисунок 23 - Корреляционные взаимодействия между клиническими индексами тяжести заболевания (mSWAT, BSA) и *IL17A* в пораженной коже пациентов с грибковым микозом

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 эффективности фототерапии.

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_epі ($r=0,488$, $p=0,029$), а также между Δ BSA и CD2_epі ($r=0,428$, $p=0,046$) (Рисунок 24).

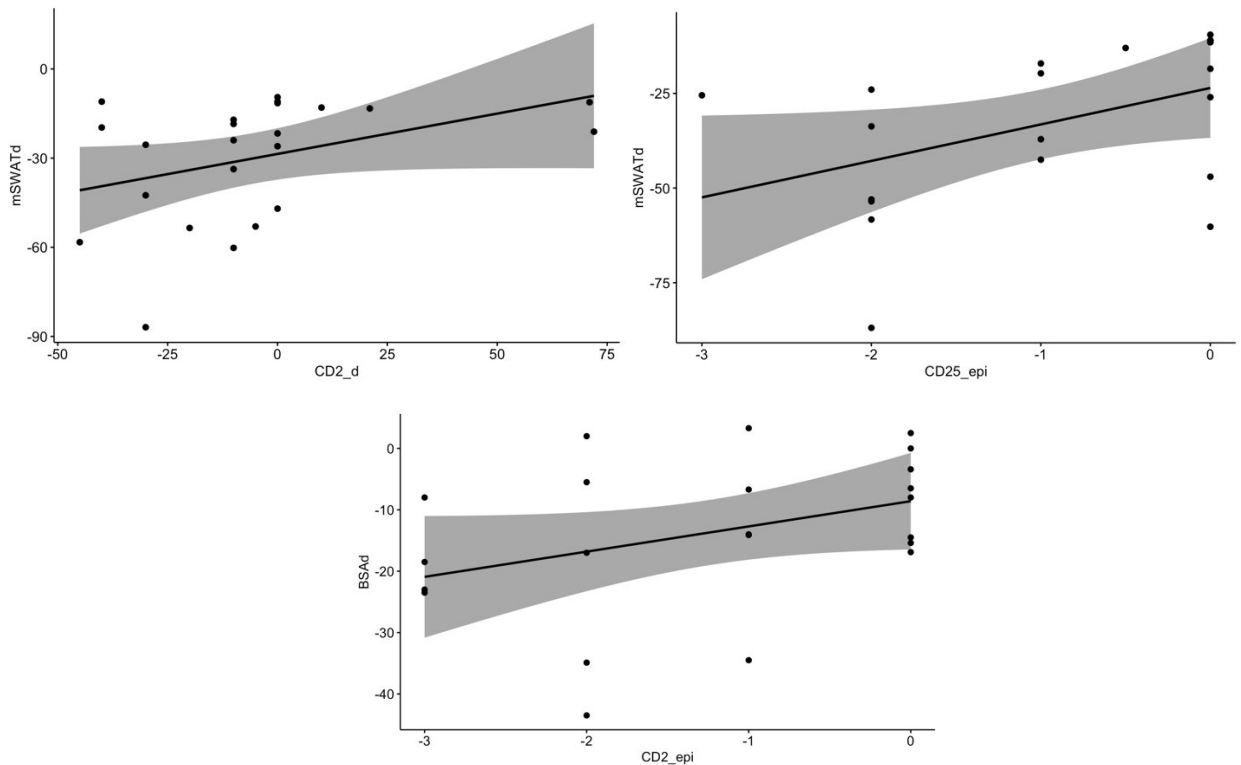


Рисунок 24 - Корреляционный анализ между дельтой клинических индексов и экспрессией поверхностных маркеров после лечения в сравнении с исходными их значениями

Исходя из полученных результатов, повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_epі и CD2_epі могут рассматриваться в качестве молекулярных показателей эффективности фототерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) - наиболее часто встречающийся подтип первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК); на долю ГМ приходится до 60% регистрируемых случаев ТКЛК [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223]. В основе патогенеза ГМ лежит неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов в коже, с дальнейшим постепенным вовлечением в патологический процесс лимфатических узлов, крови и внутренних органов; развитие злокачественного лимфопролиферативного процесса опосредуется за счет нарушения апоптотических, иммунных и эпигенетических механизмов регуляции, а также патологического участия клеток микроокружения [Jawed S. et al 2014]. Результаты исследований, направленных на изучение патогенеза ГМ показывают, что цитокиновая среда влияет на фенотип и свойства Т-клеток кожи [Kienzl P. et al 2019] и может определять течение и прогноз заболевания; нарушения регуляции передачи сигналов JAK/STAT так же являются важным патогенетическим звеном в развитии пролиферации злокачественных Т-клеток, их устойчивости к апоптозу.

Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением, в связи с чем, тактика ведения должна быть направлена на максимально длительное сохранение собственного иммунного ответа, не прибегая к преждевременному назначению системной иммуносупрессивной терапии. Известно, ПУВА-терапия и УФВ-311 оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, однако точные механизмы действия остаются мало изучены, особенно в отношении злокачественного лимфопролиферативного процесса [Yoo E.K. et al. 1996; Aufiero B.M. et al. 2006; Duthie M.S. et al. 1999].

Результаты ранее проведенных исследований эффективности 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 определить оптимальный режим дозирования облучения и продолжительность курса терапии, в связи с чем к настоящему времени отсутствуют единые подходы к назначению методов

фототерапии больным ГМ. [КР-«Грибовидный микоз», 2023; ID223; Trautinger F, et al. 2017.], что подтверждает актуальность проведения дальнейших исследований, направленных в том числе на изучение механизмов реализации положительного эффекта фототерапии.

Целью исследования стало обосновать патогенетическое действие фототерапии и оптимизировать режим применения средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм больным ранними стадиями грибовидного микоза.

В исследование включено 30 больных ранними стадиями грибовидного микоза. Все пациенты были старше 18 лет (медиана возраста - 62 [54;67]) с подтвержденным диагнозом: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, стадии IA-IIA. В исследуемую выборку вошли 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин. У 17 (56,7%) пациентов установлена стадия IB, у 13 (43,3%) - стадия IIA.

Оценка степени тяжести кожного патологического процесса проводилась с использованием индексов BSA и mSWAT исходно и в процессе фототерапии; материалом для лабораторных исследований служили биоптаты кожи из очагов поражения больных грибовидным микозом, полученные до лечения и по завершению терапии, а также биоптаты кожи здоровых доноров для формирования контрольной группы. Выраженность зуда оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Пациенты были распределены в две группы терапии – 15 больных получили курс УФВ-311, 15 – ПУВА-терапию. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по выраженности клинических проявлений (медианы BSA и mSWAT соответственно 21 [12,5;35] и 27 [17,5;44] в группе УФВ-311; 24 [14;36,3] и 34 [18;58,6] в группе ПУВА-терапии). Жалобы на зуд регистрировались у 60% пациентов; интенсивность зуда варировала от 3 до 8 баллов по ВАШ (медиана 4 [4;6] в группе УФВ-311; медиана 5 [5;6] в группе ПУВА-терапии).

Перед началом курса фототерапии пациентам проводилось определение фототипа кожи; в группе УФВ-311 преобладал II фототип (60%), в группе ПУВА-терапии - III фототип кожи (66,7%). Лечение в обеих группах проводилось в режиме 4 раза в неделю, продолжительностью 30-40 процедур. Разовая доза облучения в группе ПУВА-терапии, назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями [КР «Грибовидный микоз», 2023; ID223] - начальная доза составляла 0,25-1,0 Дж/см² с последующим увеличением каждую вторую процедуру на 10-30% или на 0,25-1,0 Дж/см². Для лечения в группе УФВ-311 проведена стандартизация режима назначения доз облучения - начальную дозу составляла 0,1-0,2 Дж/см², повышение последующих разовых доз проводилось каждую 1-2 процедуры на 0,1 Дж/см².

Полученные результаты позволили констатировать, что оптимизированный режим УФВ-311 не уступает по эффективности ПУВА-терапии у пациентов исходно сопоставимых по тяжести клинических проявлений: отсутствовали статистически значимые различия в динамике клинических индексов BSA и mSWAT к 10, 20 процедуре и завершению лечения (35 [32;40] процедур) ($p>0,05$). Согласно критериям оценки эффективности, достижение общего ответа (сумма показателей полных и частичных ремиссий) в обеих группах терапии составило 93,3% ($n=14$). Доля пациентов с жалобами на зуд в группах терапии сократилась на 55,6%; интенсивность зуда по шкале ВАШ у пациентов в группе УФВ-311 в среднем снизилась на 91,86%, в группе ПУВА-терапии - на 91,2%.

С целью оценки безопасности лечения проводился учет нежелательных реакций в группах терапии. В группе УФВ-311 серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было; у 40% пациентов в процессе терапии развивалась эритема легкой и умеренной степени выраженности, которая купировалась использованием дексапантенола в течение 2-3 дней. В группе ПУВА-терапии у двух (25%) пациентов развились фототоксические реакции, потребовавшие прекращения курса лечения на 32 и 36 процедуре; у 6 (75%) пациентов развивалась эритема легкой и умеренной степени выраженности, не

требовавшая прекращения лечения; петехиальная сыпь возникла у одного пациента, два пациента предъявляли жалобы на чувство тошноты и головные боли в дни процедур на всем протяжении курса терапии.

Таким образом, применение 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) является эффективным и безопасным методом для лечения больных ГМ не только с пятнистыми, но и с инфильтративно-бляшечными очагами.

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная оценка влияния различных спектров ультрафиолетовой терапии на патологический лимфопролиферативный субстрат на основании изучения изменений транскриптома, протеома и патоморфологических изменений. Выявлено, что под влиянием ПУВА-терапии и УФВ-311 происходит достоверное уменьшение инфильтрата и выраженности эпидермотропизма Т-клеток и, как следствие, снижение экспрессии большинства поверхностных маркеров Т-клеток. Отмечено, что в образцах, где 40-60% Т-клеток экспрессировали MUM1, наблюдалась наибольшая выраженность дермального инфильтрата. MUM1 (онкоген множественной миеломы) экспрессируется не только плазматическими клетками, но и активированными Т-лимфоцитами [Wasco M.J. et al 2008] и необходим для нормального функционирования цитотоксических Т-клеток и зрелых В-клеток [Mittrucker H.W. et al 1997].

Установлено, что УФВ-311, в отличие от ПУВА-терапии, оказывает выраженное воздействие на клетки, экспрессирующие MUM1, уменьшая их долю до 1-5%. Так же УФВ-311 обладает более выраженным действием в отношении экспрессии маркера пролиферации Ki67, снижая ее до нулевых значений. Следовательно, можно предположить, что не смотря на поверхностное воздействие УФВ-311, наблюдаемый у пациентов антипролиферативный эффект и снижение выраженности дермального инфильтрата реализуется за счет патогенетического влияния УФВ-311 на экспрессию Т-клетками маркера MUM1 и маркера пролиферации Ki67.

Выявленные Статистически значимые различия концентрации цитокинов под влиянием фототерапии в сравнении с исходными показателями выявлены только в группе ПУВА-терапии : уровень IL-10 после лечения был выше на 10% ($p=0.021$), а уровень IFN- γ увеличился в 4,75 раз ($p=0.038$), пождтьтверждают данные литературы об ингибирующем действии IFN- γ на пролиферации опухолевых клеток [Guenova E. et al 2013] и объясняют положительный эффект ПУВА-терапии

Оценка динамики экспрессии генов цитокинов, сигнальных путей и факторов транскрипции под влиянием УФВ-311 и ПУВА-терапии показала, что несмотря на однонаправленность изменений экспрессии изучаемых показателей, статистическая значимость наблюдалась только в группе ПУВА-терапии. Выявлены повышение экспрессии мРНК генов *IL17F* на 19% ($p=0.040$) и *IL22* на 27% ($p=0.029$), *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.

Выявленное в нашем исследовании повышение уровня *IL-22* после ПУВА-терапии, свидетельствует о позитивном влиянии данного спектра ультрафиолетового излучения на течение заболевания. Наряду с повышением уровня *IL-22*, под влиянием ПУВА-терапии повышалась экспрессия мРНК гена *IL17F*. Оба этих интерлейкина вырабатываются клетками Th17 фенотипа и потенциально Т-регуляторными клетками (T-reg); IL17 и IL22 опосредуют противомикробный иммунитет за счет привлечения в ткани нейтрофилов [Miyagaki T. et al 2011; Kuen D.S. et al 2020; Syrnioiti A. et al 2023]. Известно, что у больных ГМ наблюдается повышенный уровень экспрессии IL17A и IL17F, в связи с чем, ряд исследователей связывает высокую экспрессию IL17 с прогрессированием ГМ [Krejsgaard T. et al. 2013]. Однако, в литературе появляются публикации о случаях развития ГМ у пациентов с псориазом на фоне терапии ингибиторами IL17 [Davis M.S. et al 2024], что указывает на то, что подавление IL17 возможно негативно влияет на механизмы противоопухолевой защиты [Kuen D.S. et al 2020; Papathemeli D. et al 2020]. На

возможную положительную роль высокой экспрессии IL17 так же может указывать связь IL17 с противомикробным иммунитетом за счет привлечение нейтрофилов, учитывая имеющуюся связь между колонизацией кожи *Staphylococcus aureus* и развитием/ухудшением течения ГМ [Boursi B. et al. 2016.]. С учетом приведенных данных, выявленное в настоящем исследовании повышение экспрессии *IL17F* под влиянием ПУВА-терапии скорее имеет положительное влияние на течение заболевания.

Учитывая повышенный исходный уровень экспрессии генов *JAK3*, *STAT1*, *FOXP3* и в очагах поражения больных ГМ в сравнении с контролем, достоверное снижение экспрессии *JAK3*, *STAT1*, *FOXP3* под воздействием ультрафиолетового излучения может свидетельствовать о процессе нормализации профиля экспрессии в патологическом субстрате и косвенно указывать на то, что динамика данных показателей может служить молекулярно-биологическим критерием эффективности фототерапии.

Обнаруженные изменения в межцитокиновых корреляциях в очагах поражения больных ГМ под влиянием фототерапии, могут указывать на возможный процесс «реверсирования иммунологических механизмов», нормализующих функцию Т-клеток, опосредуя позитивный эффект фототерапии. Однако, роль и патофизиологическое значение межцитокиновых связей и их изменений нуждаются в дальнейшем изучении.

Полученные результаты лабораторных исследований были сопоставлены с клиническими данными эффективности терапии. Выявлены положительные корреляции между Δ mSWAT, и экспрессией CD2_d ($r=0,433$, $p=0,038$), CD25_ep1 ($r=0,488$, $p=0,029$), а также между Δ BSA и CD2_ep1 ($r=0,428$, $p=0,046$), что может указывать на активацию собственного иммунного ответа в отношении опухолевого субстрата, так как маркер CD2 экспрессируется NK-клетками (клетки-киллеры), которые играют важную роль противоопухолевой защите организма. Так же выявлена отрицательная корреляция высокой силы *IL17A* с mSWAT ($r=0,079$, $p=0,011$) и BSA ($r=0,075$, $p=0,019$), что так же подтверждают наши выводы о возможно положительной роли высоких

значений IL17 в сдерживании прогрессирования заболевания. Обращала на себя внимание тенденция к обратной пропорциональной зависимости значений mSWAT с концентрацией IFN γ ; данный цитокин возможно является одним из маркеров, указывающий на выраженность клинических проявлений. С учетом выявленных корреляций, повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2 и CD25 сопряжены с эффективностью фототерапии.

Результаты лабораторных исследований позволили уточнить механизмы действия УФВ-311 и ПУВА-терапии на злокачественный лимфопролиферативный субстрат при ГМ, а также выявить возможные маркеры эффективности фототерапии и течения заболевания.

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного исследования сформулированы рекомендации по применению оптимизированного режима средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм больным ГМ на ранних стадиях как с пятнистыми, так и с инфильтративно-бляшечными очагами. Значительными преимуществами УФВ-311 является эффективность и хорошая переносимость метода, отсутствие системного действия на другие органы и системы, возможность использования в том числе у пациентов с сопутствующей соматической патологией. Использование УФВ-311 в оптимизированном режиме позволяет улучшить результаты и качество оказания медицинской помощи больным ранними стадиями ГМ, а результаты исследования являются основанием для актуализации клинических рекомендаций по ведению больных грибовидным микозом.

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 $0,1 \text{ Дж/см}^2$, 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_епi ($p=0,027$), CD3_епi ($p=0,007$), CD4_епi ($p=0,017$), CD5_епi ($p=0,017$), CD7_епi ($p=0,011$), CD8_епi ($p=0,043$), MUM1_епi ($p=0,027$), Jak3_епi ($p=0,043$). 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_епi ($p=0,011$), CD3_епi ($p=0,007$), CD4_епi ($p=0,017$), CD5_епi ($p=0,003$), CD7_епi ($p=0,007$), CD8_епi ($p=0,017$), CD25_епi ($p=0,005$), CD30_епi ($p=0,007$), Jak3_епi ($p=0,008$).

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_e π i ($r=0,488$, $p=0,029$) и Δ mSWAT, CD2_e π i ($r=0,428$, $p=0,046$) и Δ BSA позволяет рассматривать повышение концентрации IFN- γ , экспрессии мРНК *IL17A*, поверхностных маркеров CD2_d, CD25_e π i и CD2_e π i как молекулярно-биологические маркеры эффективности фототерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Терапия УФВ-311 нм в режиме 4 раза в неделю, с повышением последующих разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на 0,1 Дж/см² рекомендуется пациентам с ГМ на ранних стадиях (IA-IIA) с пятнистыми и инфильтративно-бляшечными очагами различной степени выраженности. Курс лечения УФВ-311 нм должен составлять не менее 35 процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибвидного микоза [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1 (дата обращения: 12.02.2025)
2. Жуков, А.С. Роль лангеринпозитивных и CD83+ клеток в патогенезе грибвидного микоза / А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 4. – С. 38–43.
3. Виноградова, Ю.Е. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет / Ю.Е. Виноградова, Б.В. Зингерман // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 201–212.
4. Кубанов, А.А. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов) / А.А. Кубанов, М.Р. Рахматулина, А.Э. Карамова и др. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – Т. 45. – № 4. – С. 6–14. – DOI: 10.17116/medtech2023450416.
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Электронный ресурс]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048> (дата обращения: 12.02.2025).
6. Бабиченко, И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста : учебное пособие / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин. – М. : РУДН, 2008. – 109 с.
7. Жуков, А.С. Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибвидного микоза / А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 42–50. – DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-4-42-50.
8. Каламкарян, А.А. Клиника и терапия ретикулезов кожи / А.А. Каламкарян. – Ереван : Айастан, 1983. – 256 с.
9. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под ред. А.А. Кубановой. – М. : ДЭКС-Пресс, 2007. – 320 с.

10. Белоусова, И.Э. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ/EORTC-классификации. Т-клеточные лимфомы кожи / И.Э. Белоусова, Д.В. Казаков, Ю.А. Криволапов // Архив патологии. – 2007. – Т. 69. – № 5. – С. 11–17.
11. Лезвинская, Е.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи / Е.М. Лезвинская, А.М. Вавилов. – М. : Практическая медицина, 2010. – 49 с.
12. Asadullah, K. Enhanced expression of T-cell activation and natural killer cell antigens indicates systemic anti-tumor response in early primary cutaneous T-cell lymphoma / K. Asadullah, M. Friedrich, W.D. Docke et al. // Journal of Investigative Dermatology. – 1997. – Vol. 108. – P. 743–747. – PMID: 9129226.
13. Abbott, R.A. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Wales / R.A. Abbott, C. Aldridge, S. Dojcinov, V. Piguet // The British Journal of Dermatology. – 2013. – Vol. 169. – № 6. – P. 1366–1367.
14. Aschebrook-Kilfoy, B. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project / B. Aschebrook-Kilfoy, P. Cocco, C. La Vecchia et al. // Journal of the National Cancer Institute Monographs. – 2014. – Vol. 2014. – № 48. – P. 98–105.
15. Agar, N.S. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal / N.S. Agar, E. Wedgeworth, S. Crichton et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – P. 4730–4739.
16. Anderson, R.R. The optics of human skin / R.R. Anderson, J.A. Parrish // Journal of Investigative Dermatology. – 1981. – Vol. 77. – P. 13–19. – PMID: 7252245. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
17. Averbek, D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism / D. Averbek // Photochemistry and Photobiology. – 1989. – Vol. 50. – № 6. – P. 859–882. – PMID: 2696993.

18. Aufiero, B.M. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes / B.M. Aufiero, H. Talwar, C. Young et al. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2006. – Vol. 82. – P. 132–139. – PMID: 16309917. – DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
19. Abel, E.A. PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study / E.A. Abel, E. Sendagorta, R.T. Hoppe, C.H. Hu // *Archives of Dermatology*. – 1987. – Vol. 123. – P. 897–901. – PMID: 3606168.
20. Ahmad, K. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study / K. Ahmad, S. Rogers, P.D. McNicholas, P. Collins // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2007. – Vol. 87. – P. 413–417. – PMID: 17721648. – DOI: 10.2340/00015555-0283.
21. Almohideb, M. Bath psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B phototherapy as initial therapy for early-stage mycosis fungoides: a retrospective cohort of 267 cases at the University of Toronto / M. Almohideb, S. Walsh, N. Shear et al. // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. 604–612. – PMID: 28711574. – DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.015.
22. Brender, C. STAT3-mediated constitutive expression of SOCS-3 in cutaneous T-cell lymphoma / C. Brender, M. Nielsen, K. Kaltoft et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 97, № 4. – P. 1056–1062. – PMID: 11159537.
23. Boursi, B. An association between newly diagnosed cutaneous T cell lymphoma and prior impetigo: a nested case-control study / B. Boursi, K. Haynes, R. Mamtani, Y.X. Yang // *Arch. Dermatol. Res*. – 2016. – Vol. 308, № 9. – P. 661–664. – PMID: 27613222. – DOI: 10.1007/s00403-016-1684-1.
24. Burns, M.K. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection / M.K. Burns, K.D. Cooper // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 1993. – Vol. 29. – P. 394–399.
25. Guitart, J. HIV-1 and an HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma / J. Guitart // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 343. – P. 303–304.
26. Burg, G. *Cutaneous Lymphomas (Basic and Clinical Dermatology)* / G. Burg, W. Kempf. – Informa Healthcare, 2005. – 592 p.

27. Bagot, M. Isolation of tumor-specific cytotoxic CD4⁺ and CD4⁺CD8^{dim}⁺ T-cell clones infiltrating a cutaneous T-cell lymphoma / M. Bagot, H. Echchakir, F. Mami-Chouaib et al. // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 4331–4341. – PMID: 9596682.
28. Biswas, S.K. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm / S.K. Biswas, A. Mantovani // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 889–896. – PMID: 20856220. – DOI: 10.1038/ni.1937.
29. Bakels, V. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between Cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas / V. Bakels, J.W. van Oostveen, S.C. van der Putte, C.J. Meijer, R. Willemze // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 1941–1949.
30. Bergman, R. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides / R. Bergman, D. Faclieru, D. Sahar et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1998. – Vol. 39. – P. 554–559.
31. Criscione, V.D. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002 / V.D. Criscione, M.A. Weinstock // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 854–859. – PMID: 17638728. – DOI: 10.1001/archderm.143.7.854.
32. Criscione, V.D. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002 / V.D. Criscione, M.A. Weinstock // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 854–859. – PMID: 17638728. – DOI: 10.1001/archderm.143.7.854.
33. Chen, F. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities / F. Chen, X. Zhuang, L. Lin et al. // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 45. – PMID: 25857315. – DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7.
34. Curco, N. Genotypic analysis of Cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study of Southern blot analysis with polymerase chain reaction amplification of the T-cell receptor-gamma gene / N. Curco, O. Servitje, M. Lluca et al. // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 137. – P. 673–679.
35. Dereure, O. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results / O.

- Dereure, E. Picot, C. Comte et al. // *Dermatology*. – 2009. – Vol. 218. – P. 1–6. – PMID: 18832806. – DOI: 10.1159/000161114.
36. Dobos, G. Epidemiology of cutaneous T-Cell lymphomas: a systematic review and meta-analysis of 16,953 patients / G. Dobos et al. // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 2921.
 37. Does, G.M. Cutaneous Lymphomas Reported to the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Applying the New WHO–European Organisation for Research and Treatment of Cancer Classification System / G.M. Does, W.F. Anderson, S.S. Devesa // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 28. – P. 7246–7248. – DOI: 10.1200/jco.2005.03.0395.
 38. Dobos, G. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8,593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry / G. Dobos, A. de Masson, C. Ram-Wolff et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2020. – DOI: 10.1111/bjd.19644.
 39. Dummer, R. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates / R. Dummer, S.A. Michie, D. Kell et al. // *J. Cutan. Pathol.* – 1995. – Vol. 22, № 1. – P. 11–17.
 40. Dummer, R. Pathogenesis of cutaneous lymphomas / R. Dummer et al. // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2000. – Vol. 19, № 2. – P. 78–86. – PMID: 10892708.
 41. Davis, M.S. Risk of Cutaneous T Cell Lymphoma with Psoriasis Biologic Therapies / M.S. Davis, R.K. Spencer, C.E. Johnson et al. // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 15–30. – PMID: 38043065. – DOI: 10.1007/s13555-023-01074-z.
 42. Danno, K. In vitro PUVA radiation abolishes fluorescent staining with epidermal cell and basement membrane zone markers / K. Danno, T. Horio // *Br. J. Dermatol.* – 1985. – Vol.
 43. Duthie, M.S. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system / M.S. Duthie, I. Kimber, M. Norval // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140, № 6. – P. 995–1009. – PMID: 10354063. – DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.

44. Diederer, P.V. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study / P.V. Diederer, H. van Weelden, C.J. Sanders et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 215–219. – PMID: 12582391. – DOI: 10.1067/mjd.2003.80.
45. Erkin, G. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque / G. Erkin, Y. Ugur, C.K. Gurer et al. // *J. Cutan. Pathol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 213–219. – PMID: 17302604. – DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00591.x.
46. Cirée, A. Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sezary syndrome) / A. Cirée, L. Michel, S. Camilleri-Bröet et al. // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 112. – P. 113–120. – DOI: 10.1002/ijc.20373.
47. Olsen, E.A. Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma / E.A. Olsen // *Dermatol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – P. 643–654.
48. El-Mofty, M. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study / M. El-Mofty, M. El-Darouty, M. Salonas et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2005. – Vol. 21, № 6. – P. 281–286. – PMID: 16313238. – DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00183.x.
49. Fanok, M.H. Role of dysregulated cytokine signaling and bacterial triggers in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma / M.H. Fanok, A. Sun, L.K. Fogli et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2018. – Vol. 138, № 5. – P. 1116–1125.
50. Fraser-Andrews, E.A. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides / E.A. Fraser-Andrews, A.J. Woolford, R. Russell-Jones et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 117–121.
51. Fraser-Andrews, E.A. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: Correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides / E.A. Fraser-

- Andrews, T. Mitchell, S. Ferreira et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 756–762.
52. Fujii, M. Primary cutaneous cd-T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement / M. Fujii, J. Uehara, M. Honma et al. // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 368–372. – PMID: 21352347. – DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00998.x.
 53. Guenova, E. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma / E. Guenova, R. Watanabe, J.E. Teague et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 3755–3763. – PMID: 23785046. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3488.
 54. Gathers, R.C. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides / R.C. Gathers, L. Scherschun, F. Malick et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 47. – P. 191–197. – PMID: 12140464. – DOI: 10.1067/mjd.2002.120911.
 55. Goteri, G. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides / G. Goteri, A. Filosa, B. Mannello et al. // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56, № 6. – P. 453–458. – PMID: 12783973. – DOI: 10.1136/jcp.56.6.453.
 56. Gjerdrum, L.M. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival / L.M. Gjerdrum, A. Woetmann, N. Odum et al. // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21, № 12. – P. 2512–2518. – PMID: 17713545. – DOI: 10.1038/sj.leu.2404913.
 57. Gluud, M. Malignant T cells induce skin barrier defects through cytokine-mediated JAK/STAT signaling in cutaneous T-cell lymphoma / M. Gluud, E.M.H. Pallesen, T.B. Buus et al. // *Blood.* – 2023. – Vol. 141, № 2. – P. 180–193. – DOI: 10.1182/blood.2022016690.
 58. Guitart, J. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting / J. Guitart, J. Kennedy, S. Ronan et al. // *J. Cutan. Pathol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 174–183.

59. el-Ghorr, A.A. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review / A.A. el-Ghorr, M. Norval // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1997. – Vol. 38, № 2-3. – P. 99–106. – PMID: 9203371.
60. Gilchrest, B.A. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides / B.A. Gilchrest, J.A. Parrish, L. Tanenbaum et al. // *Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – P. 683–689. – PMID: 824045. – DOI: 10.1002/1097-0142(197608)38:2<683::aid-cnrcr2820380210>3.0.co;2-v.
61. Gokdemir, G. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes / G. Gokdemir, B. Barutcuoglu, D. Sakiz, A. Koslu // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 804–809. – PMID: 16898902. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01635.x.
62. Grandi, V. Standardization of regimens in Narrowband UVB and PUVA in early stage mycosis fungoides: position paper from the Italian Task Force for Cutaneous Lymphomas / V. Grandi, P. Fava, S. Rupoli et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 683–691. – PMID: 29105200. – DOI: 10.1111/jdv.14668.
63. Herrmann, J.J. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up / J.J. Herrmann, H.H. Roenigk Jr., A. Hurria et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 234–242.
64. Hodge, L. Photochemotherapy in mycosis fungoides / L. Hodge, A.P. Warin, R.W. Gange et al. // *Br. Med. J.* – 1977. – Vol. 2, № 6097. – P. 1257–1259. – PMID: 589125. – PMCID: PMC1632429. – DOI: 10.1136/bmj.2.6097.1257.
65. Helfand, S.C. Functional Interleukin-2 receptors are expressed on natural killer-like leukemic cells from a dog with cutaneous lymphoma / S.C. Helfand, F. Jaim, P.F. Modiano et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86, № 2. – P. 636–645. – PMID: 7605993.
66. Hernandez, Z. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands / Z. Hernandez, Y. Penate, B. Hernandez-Machin et al. // *Int. J.*

- Dermatol. – 2014. – Vol. 53. – P. 1417–1422. – PMID: 24697305. – DOI: 10.1111/ijd.12425.
67. Jawed, S.I. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers / S.I. Jawed, P.L. Myskowski, S. Horwitz et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, № 2. – P. 205.e1–16. – PMID: 24438969. – DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
 68. Johnson, R. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes / R. Johnson, L. Staiano-Coico, L. Austin et al. // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol. 63, № 5. – P. 566–571. – PMID: 8628746.
 69. Krejsgaard, T. Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway / T. Krejsgaard, U. Ralfkiaer, E. Clasen-Linde et al. // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131, № 6. – P. 1331–1338. – PMID: 21346774. – DOI: 10.1038/jid.2011.27.
 70. Krejsgaard, T. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma / T. Krejsgaard, I.V. Litvinov, Y. Wang et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122. – P. 943–950. – PMID: 23801634. – DOI: 10.1182/blood-2013-01-480889.
 71. Kasprzycka, M. Gamma c-signaling cytokines induce a regulatory T cell phenotype in malignant CD4⁺ T lymphocytes / M. Kasprzycka, Q. Zhang, A. Witkiewicz et al. // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181, № 4. – P. 2506–2512. – PMID: 18684941.
 72. Krejsgaard, T. Jak3- and JNK-dependent vascular endothelial growth factor expression in cutaneous T-cell lymphoma / T. Krejsgaard, C.S. Vetter-Kauczok, A. Woetmann et al. // Leukemia. – 2006. – Vol. 20, № 10. – P. 1759–1766. – PMID: 16932349. – DOI: 10.1038/sj.leu.2404350.
 73. Krejsgaard, T. Ectopic expression of B-lymphoid kinase in cutaneous T-cell lymphoma / T. Krejsgaard, C.S. Vetter-Kauczok, A. Woetmann et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 23. – P. 5896–5904. – PMID: 19351960. – DOI: 10.1182/blood-2008-09-181024.

74. Kelemen, K. Immunophenotypic correlation between skin biopsy and peripheral blood findings in mycosis fungoides / K. Kelemen, C.R. White, K. Gatter et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 134, № 5. – P. 739–748. – PMID: 20959657. – DOI: 10.1309/AJCP7LRRLK8SLUGE.
75. Kuen, D.S. IL-17-Producing Cells in Tumor Immunity: Friends or Foes? / D.S. Kuen, B.S. Kim, Y. Chung // *Immune Netw.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. e6. – PMID: 32158594. – PMCID: PMC7049578. – DOI: 10.4110/in.2020.20.e6.
76. Kazakov, D.V. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides / D.V. Kazakov, G. Burg, W. Kempf // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 397–415.
77. Keehn, C.A. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides / C.A. Keehn, I.P. Belongie, G. Shistik et al. // *Cancer Control.* – 2007. – Vol. 14. – P. 102–111.
78. Kandolf Sekulovic, L. TCRgamma gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients / L. Kandolf Sekulovic, B. Cikota, O. Stojadinovic et al. // *Acta Dermatovenereol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2007. – Vol. 16. – P. 149–155.
79. Kim, Y.H. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression / Y.H. Kim, H.L. Liu, S. Mraz-Gernhard et al. // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139, № 7. – P. 857.
80. Kienzl, P. The cytokine environment influence on human skin-derived T cells / P. Kienzl, R. Polacek, M. Reithofer et al. // *The FASEB Journal.* – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 6514–6525. – DOI: 10.1096/fj.201801416R.
81. Lindahl, L.M. STAT5 induces miR-21 expression in cutaneous T cell lymphoma / L.M. Lindahl, S. Fredholm, C. Joseph et al. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 29. – P. 730–744. – PMID: 27329723. – DOI: 10.18632/oncotarget.10160.
82. Li, B. miRNA-22 suppresses colon cancer cell migration and invasion by inhibiting the expression of T-cell lymphoma invasion and metastasis 1 and matrix metalloproteinases 2 and 9 / B. Li, Y. Song, T.J. Liu et al. // *Oncol. Rep.*

- 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 1932–1938. – PMID: 23440286. – DOI: 10.3892/or.2013.2300.
- 83. Luo, S. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes / S. Luo, Z. Peng, Y. Zheng et al. // Arch. Dermatol. Res. – 2007. – Vol. 299. – P. 409–413. – PMID: 17653734. – DOI: 10.1007/s00403-007-0768-3.
- 84. Luo, S. Effects of narrow-band ultraviolet B and tazarotene therapy on keratinocyte proliferation and TIG3 expression / S. Luo, Y. Zheng, Z. Peng et al. // J. Dermatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 651–657. – PMID: 19017044. – DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00538.x.
- 85. Matutes, E. The 2017 WHO update on mature T- and natural killer (NK) cell neoplasms / E. Matutes // Int. J. Lab. Hematol. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 97–103. – PMID: 29741263. – DOI: 10.1111/ijlh.12817.
- 86. Morales-Suarez-Varela, M.M. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations / M.M. Morales-Suarez-Varela, A. Llopis-Gonzalez, A. Marquina-Vila, J. Bell // Dermatology. – 2000. – Vol. 201, № 1. – P. 21–28. – DOI: 10.1159/000018423.
- 87. McMullan, D.M. Cutaneous T-cell lymphoma in a cardiac transplant recipient / D.M. McMullan, B. Radovanevic, C.M. Jackow, O.H. Frazier, M. Duvic // Tex. Heart Inst. J. – 2001. – Vol. 28. – P. 203–207.
- 88. Mittrucker, H.W. Requirement for the transcription factor LSIRF/IRF4 for mature B and T lymphocyte function / H.W. Mittrucker, T. Matsuyama, A. Grossman et al. // Science. – 1997. – Vol. 275. – P. 540–543.
- 89. Morimura, S. TOX expression in different subtypes of cutaneous lymphoma / S. Morimura, M. Sugaya, H. Suga et al. // Arch. Dermatol. Res. – 2014. – Vol. 306, № 9. – P. 843–849. – PMID: 25216799. – DOI: 10.1007/s00403-014-1501-7.
- 90. Moyal, L. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides / L. Moyal, A. Barzilai, B. Gorovitz et al. // Exp. Dermatol. – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 431–433. – PMID: 23711069. – DOI: 10.1111/exd.12161.

91. Meissner, K. Epidermal Langerhans cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome / K. Meissner, T. Loning, W. Rehpennig // *In Vivo*. – 1993. – Vol. 7, № 3. – P. 277–280. – PMID: 8357970.
92. Muche, J.M. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma / J.M. Muche, A. Lukowsky, K. Asadullah et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 90. – P. 1636–1642.
93. Milstein, H.I. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: Preliminary observations / H.I. Milstein, E. Vonderheid, E.J. Van Scott, W.C. Johnson // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 355–362. – PMID: 7068964. – DOI: 10.1016/s0190-9622(82)70029-5.
94. Miyagaki, T. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma / T. Miyagaki, M. Sugaya, H. Suga et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17, № 24. – P. 7529–7538. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192
95. Netchiporouk, E. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression / E. Netchiporouk, I.V. Litvinov, L. Moreau et al. // *Cell Cycle*. – 2014. – Vol. 13, № 21. – P. 3331–3335. – PMID: 25485578. – DOI: 10.4161/15384101.2014.965061.
96. Natkunam, Y. Analysis of MUM1/IRF4 protein expression using tissue microarrays and immunohistochemistry / Y. Natkunam, R.A. Warnke, K. Montgomery, B. Falini, M. van De Rijn // *Mod. Pathol.* – 2001. – Vol. 14. – P. 686–694.
97. Nielsen, B.S. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients / B.S. Nielsen, S. Jorgensen, J.U. Fog et al. // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2011. – Vol. 28, № 1. – P. 27–38. – PMID: 21069438. – DOI: 10.1007/s10585-010-9355-7.
98. Nagy, E.M. Recent advances in PUVA photochemotherapy and PDT for the treatment of cancer / E.M. Nagy, L. Dalla Via, L. Ronconi et al. // *Curr. Pharm.*

- Des. – 2010. – Vol. 16, № 16. – P. 1863–1876. – PMID: 20337576. – DOI: 10.2174/138161210791209018.
99. Nikolaou, V. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis / V. Nikolaou, A. Sachlas, E. Papadavid et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 307–313. – PMID: 29533478. – DOI: 10.1111/phpp.12383.
 100. Olsen, E.A. 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 / E.A. Olsen, S. Whittaker, Y.H. Kim et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2598–2607. – PMID: 21576639. – DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0630.
 101. Ohmatsu, H. IL-32 induces indoleamine 2,3-dioxygenase+CD1c+ dendritic cells and indoleamine 2,3-dioxygenase+CD163+ macrophages: Relevance to mycosis fungoides progression / H. Ohmatsu, D. Humme, J. Gonzalez et al. // *Oncoimmunology.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e118237. – PMID: 28344860. – DOI: 10.1080/2162402X.2016.1181237.
 102. Olsen, E. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) / E. Olsen, E. Vonderheid, N. Pimpinelli et al. // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 1713–1722.
 103. Olsen, E.A. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium / E.A. Olsen, E. Hodak, T. Anderson et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2016. – Vol. 74. – P. 27–58. – PMID: 26547257. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.033.

104. Phan, K. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen–UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Phan, V. Ramachandran, H. Fassihi, D.F. Sebaratnam // *JAMA Dermatol.* – 2019. – Published online January 30, 2019. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5204. – PMID: 30698622.
105. Petersen, D.L. B-lymphoid tyrosine kinase (Blk) is an oncogene and a potential target for therapy with dasatinib in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) / D.L. Petersen, T. Krejsgaard, J. Berthelsen et al. // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28, № 10. – P. 2109–2112. – PMID: 24919804. – DOI: 10.1038/leu.2014.192.
106. Papatthemeli, D. Protein and mRNA Expression Levels of Interleukin-17A, -17F and -22 in Blood and Skin Samples of Patients with Mycosis Fungoides / D. Papatthemeli, A. Patsatsi, D. Papanastassiou et al. // *Acta Derm. Venereol.* – 2020. – Vol. 100, № 18. – P. adv00326. – DOI: 10.2340/00015555-3688. – PMID: 33170303.
107. Patil, K. The cross-talk between miRNAs and JAK/STAT pathway in cutaneous T cell lymphoma: Emphasis on therapeutic opportunities / K. Patil, G. Sher, S. Kuttikrishnan et al. // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2024. – Vol. 154, Pt C. – P. 239–249. – DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.09.015. – PMID: 36216715.
108. Pimpinelli, N. Defining early mycosis fungoides / N. Pimpinelli, E.A. Olsen, M. Santucci et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 1053–1063.
109. Pathak, M.A. The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity to psoralens and coal tar / M.A. Pathak, P.C. Joshi // *J. Invest. Dermatol.* – 1983. – Vol. 80, № 1, Suppl. – P. 66–74. – PMID: 20479739. – DOI: 10.1038/jid.1983.18.
110. Punnonen, K. Effects of in vitro UVA irradiation and PUVA treatment on membrane fatty acids and activities of antioxidant enzymes in human keratinocytes / K. Punnonen, C.T. Jansén, A. Puntala, M. Ahotupa // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, № 2. – P. 255–259. – PMID: 1991986. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462271.

111. Pavlotsky, F. UVB in the management of early stage mycosis fungoides / F. Pavlotsky, A. Barzilai, R. Kasem et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Vol. 20. – P. 565–572. – PMID: 16684285. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01557.x.
112. Ponte, P. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides / P. Ponte, V. Serrao, M. Apetato // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2010. – Vol. 24. – P. 716–721. – PMID: 19929938. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03500.x.
113. Pattamadilok, B. A retrospective, descriptive study of patients with Mycosis fungoides treated by phototherapy (oral PUVA, NB-UVB) with a twice-weekly regimen at the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand, with an experiential timeline of 13 years / B. Pattamadilok, T. Poomputsar // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 49–55. – DOI: 10.1111/phpp.12611. – PMID: 32964521.
114. Rodriguez-Gil, Y. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases / Y. Rodriguez-Gil, S.I. Palencia, F. Lopez-Rios, P.L. Ortiz, J.L. Rodriguez-Peralto // Am. J. Dermatopathol. – 2008. – Vol. 30. – P. 150–155.
115. Ravat, F.E. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation / F.E. Ravat, M.F. Spittle, R. Russell-Jones // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 668–675.
116. Roncador, G. Analysis of FOXP3 protein expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells at the single-cell level / G. Roncador, P.J. Brown, L. Maestre et al. // Eur. J. Immunol. – 2005. – Vol. 35, № 6. – P. 1681–1691. – PMID: 15902688. – DOI: 10.1002/eji.200526189.
117. Ralfkiaer, U. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) / U. Ralfkiaer, P.H. Hagedorn, N. Bangsgaard et al. // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 22. – P. 5891–5900. – PMID: 21865341. – DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382.
118. Rosen, S.T. Primary cutaneous T-cell lymphomas / S.T. Rosen, C. Querfeld // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2006. – P. 323–330, 513.

119. Reich, A. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy / A. Reich, B. Lehmann, M. Meurer, D.J. Muller // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1007–1015. – PMID: 18031460. – DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x.
120. Reich, A. Narrow-band UVB induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis / A. Reich, M. Meurer, A. Viehweg, D.J. Muller // *Photochem. Photobiol.* – 2009. – Vol. 85. – P. 1–7. – PMID: 19076311. – DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x.
121. Reich, A. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks / A. Reich, D. Schwudke, M. Meurer et al. // *Exp. Dermatol.* – 2010. – Vol. 19. – P. 103–110. – PMID: 19845761. – DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x.
122. Shevach, E.M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression / E.M. Shevach // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 636–645. – PMID: 19464986. – DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.010.
123. Sommer, V.H. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3 / V.H. Sommer, O.J. Clemmensen, O. Nielsen et al. // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1288–1295. – PMID: 15141228. – DOI: 10.1038/sj.leu.2403385.
124. Sors, A. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis / A. Sors, F. Jean-Louis, C. Pellet et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, № 6. – P. 2354–2363. – PMID: 16219794. – DOI: 10.1182/blood-2005-06-2536.
125. Stone, T.W. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development / T.W. Stone, L.G. Darlington // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2002. – Vol. 1, № 8. – P. 609–620. – PMID: 12402501. – DOI: 10.1038/nrd870.
126. Saunes, M. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway / M. Saunes, T.I. Lund Nilsen, T.B. Johannesen // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160, № 2. – P. 376–379. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08852.x.

127. Smoller, B.R. Hystopatology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma / B.R. Smoller, M. Santucci, G.S. Wood et al. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1277–1311.
128. Syrnioti, A. Immunohistochemical Evidence Linking Interleukin-22 Tissue Expression Levels to FOXP3+ Cells and Neutrophil Densities in the Mycosis Fungoides Microenvironment / A. Syrnioti, E. Georgiou, A. Patsatsi et al. // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 9. – P. e46085. – DOI: 10.7759/cureus.46085. – PMID: 37900389.
129. Shevach, E.M. The lifestyle of naturally occurring CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells / E.M. Shevach, R.A. DiPaolo, J. Andersson et al. // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 212. – P. 60–73. – DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00415.x. – PMID: 16903906.
130. Schlapbach, C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin / C. Schlapbach // *Blood.* – 2023. – Vol. 141, № 2. – P. 127–128. – DOI: 10.1182/blood.2022018390.
131. Smigielska-Czepiel, K. Dual role of miR-21 in CD4+ T-cells: activation-induced miR-21 supports survival of memory T-cells and regulates CCR7 expression in naive T-cells / K. Smigielska-Czepiel, A. van den Berg, P. Jellema et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76217. – PMID: 24098447. – DOI: 10.1371/journal.pone.0076217.
132. Smoller, B.R. Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides / B.R. Smoller, S.P. Detwiler, S. Kohler et al. // *J. Cutan. Pathol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 311–315.
133. Santucci, M. Role of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC Cutaneous lymphoma study group investigation / M. Santucci, A. Biggeri, A.C. Feller et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 40–50.
134. Scheffer, E. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides / E. Scheffer, C.J. Meijer, W.A. van Vloten // *Cancer.* – 1980. – Vol. 45. – P. 137–148.

135. Schindl, A. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies / A. Schindl, G. Klosner, H. Honigsmann et al. // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1998. – Vol. 44. – P. 97–106. – PMID: 9757590.
136. Sigmundsdottir, H. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells / H. Sigmundsdottir, A. Johnston, J.E. Gudjonsson, H. Valdimarsson // *Arch. Dermatol. Res.* – 2005. – Vol. 297. – P. 39–42. – PMID: 15889264. – DOI: 10.1007/s00403-005-0565-9.
137. Slaper, H. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients / H. Slaper, A.A. Schothorst, J.C. van der Leun // *Photodermatol.* – 1986. – Vol. 3, № 5. – P. 271–283. – PMID: 3822871.
138. Sanchez, M.A. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up / M.A. Sanchez, T. Gonzalez, M.F. Gaitan et al. // *Int. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 50. – P. 1086–1093. – PMID: 21375528. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04833.x.
139. Trautinger, F. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017 / F. Trautinger, J. Eder, C. Assaf et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – May. – Vol. 77. – P. 57–74. – DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.027. – Epub 2017 Mar 31. – PMID: 28365528.
140. Talpur, R. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome / R. Talpur, M. Bassett, D. Duvic // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Jul. – Vol. 159, № 1. – P. 105–112. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08612.x. – Epub 2008 Jul 1.
141. Tjioe, M. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation / M. Tjioe, T. Smits, P.C. van de Kerkhof, M.J. Gerritsen // *Exp. Dermatol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 729–733. – PMID: 14714551.

142. Usui, T. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription / T. Usui, J.C. Preiss, Y. Kanno et al. // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203. – P. 755–766.
143. Unal, M. Mikozis fungoides tedavisinde dbuvb ve puva: Retrospektif değerlendirme / M. Unal, H. Tol, Ş. Balevi et al. // Genel Tip Dergisi. – 2015. – Vol. 25. – P. 89–94. – DOI: 10.15321/GenelTipDer.2015313137.
144. van Kester, M.S. A Meta-Analysis of Gene Expression Data Identifies a Molecular Signature Characteristic for Tumor-Stage Mycosis Fungoides / M.S. van Kester, M.K. Borg, W.H. Zoutman et al. // J. Invest. Dermatol. – 2012. – Vol. 132, № 8. – P. 2050–2059. – PMID: 22513784. – DOI: 10.1038/jid.2012.117.
145. Vieyra-Garcia, P.A. STAT3/5-Dependent IL9 Overexpression Contributes to Neoplastic Cell Survival in Mycosis Fungoides / P.A. Vieyra-Garcia, T. Wei, D.G. Naym et al. // Clin. Cancer Res. – 2016. – Jul 1. – Vol. 22, № 13. – P. 3328–3339. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1784. – Epub 2016 Feb 5. – PMID: 26851186. – PMCID: PMC4967550.
146. Vergier, B. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases / B. Vergier, A. de Muret, M. Beylot-Barry et al. // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 2212–2218.
147. Vonderheid, E.C. Lymph node histopathologic findings in cutaneous T-cell lymphoma. A prognostic classification system based on morphologic assessment / E.C. Vonderheid, L.W. Diamond, S.M. Lai et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 1992. – Vol. 97. – P. 121–129.
148. Vowels, B.R. Kinetic analysis of apoptosis induction in human cell lines by UVA and 8-MOP / B.R. Vowels, E.K. Yoo, F.P. Gasparro // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol. 63. – P. 572–576. – PMID: 8628747.
149. Van Weelden, H. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis / H. Van Weelden, H. Baart de la Faille, E. Young, J.C. van der Leun // Acta Derm. Venereol. – 1990. – Vol. 70, № 3. – P. 212–215. – PMID: 1972833.

150. Wolk, K. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function / K. Wolk, H. Mitsui, K. Witte et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, № 21. – P. 5507–5516. – PMID: 25212608. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0707.
151. Weshahy, H. Bcl-2 expression in mycosis fungoides before and after PUVA therapy / H. Weshahy, D. Mahgoub, N. El-Eishy et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2010. – Apr. – Vol. 26, № 2. – P. 107–109. – DOI: 10.1111/j.1600-0781.2010.00496.x. – PMID: 20415745.
152. Wu, J. Reduction of Fas/CD95 promoter methylation, upregulation of Fas protein, and enhancement of sensitivity to apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma / J. Wu, G.S. Wood // *Arch. Dermatol.* – 2011. – Vol. 147. – P. 443–449. – PMID: 21173302. – DOI: 10.1001/archdermatol.2010.376.
153. Wechsler, J. Prevalence of T-cell antigen losses in mycosis fungoides and CD30-positive cutaneous T-cell lymphoproliferations in a series of 153 patients / J. Wechsler, S. Ingen-Housz-Oro, L. Deschamps et al. // *Pathology.* – 2022. – Oct. – Vol. 54, № 6. – P. 729–737. – DOI: 10.1016/j.pathol.2022.02.008. – Epub 2022 May 14. – PMID: 35577607.
154. Willerslev-Olsen, A. IL-15 and IL-17F are differentially regulated and expressed in mycosis fungoides (MF) / A. Willerslev-Olsen, I.V. Litvinov, S.M. Fredholm et al. // *Cell Cycle.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1306–1312. – PMID: 24621498. – DOI: 10.4161/cc.28256.
155. Whittaker, S.J. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas / S.J. Whittaker, J.R. Marsden, M. Spittle et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 1095–1107.
156. Wackernagel, A. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides / A. Wackernagel, A. Hofer, F. Legat et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 519–523. – PMID: 16445785. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07008.x.

157. Wasco, M.J. The expression of MUM1 in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders / M.J. Wasco, D. Fullen, L. Su, L. Ma // *Human Pathology*. – 2008. – Vol. 39, № 4. – P. 557–563. – DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.012.
158. Young, A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed / A. Young // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 1431–1432. – DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8.
159. Yagi, H. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay / H. Yagi, N. Seo, A. Ohshima et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30, № 9. – P. 1111–1119. – PMID: 16931956. – DOI: 10.1097/01.pas.0000213267.92349.59.
160. Yoo, E.K. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action / E.K. Yoo, A.H. Rook, R. Elenitsas et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol. 107. – P. 235–242. – PMID: 8757769. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
161. Young, A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed / A. Young // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 1431–1432. – DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8.
162. Zhang, Y. Molecular Markers of Early-Stage Mycosis Fungoides / Y. Zhang, Y. Wang, R. Yu et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, № 6. – P. 1698–1706. – PMID: 22377759. – DOI: 10.1038/jid.2012.13.
163. Zhu, J. Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in T(H)1-T(H)2 responses / J. Zhu, B. Min, J. Hu-Li et al. // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1157–1165.
164. Zackheim, H.S. Mycosis fungoides: the great imitator / H.S. Zackheim, T.H. McCalmot // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 914–918.
165. Zarebska, Z. PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: processes triggered in the cells / Z. Zarebska, E. Waszkowska, S. Caffieri et al. // *Farmaco*. – 2000. – Vol. 55, № 8. – P. 515–520. – PMID: 11132728.
166. Zengarini, C. Nb-UVB and PUVA therapy in treating early stages of Mycosis Fungoides: A single-center cross-sectional study / C. Zengarini, G. Baruffaldi,

B.M. Piraccini et al. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2023. – Vol. 39, № 5. – P. 435–440. – PMID: 36974002. – DOI: 10.1111/phpp.12873.