

<https://doi.org/10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30>

## Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования

© Карамова А.Э.\*, Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Обоснование.** Существует необходимость оптимизации применения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом — определение продолжительности курса, количества сеансов в неделю и режима дозирования облучения.

**Цель исследования.** Оценка влияния вида и продолжительности фототерапии на ее эффективность у больных грибовидным микозом.

**Методы.** Сравнительное нерандомизированное исследование эффективности фототерапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Оценка эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии проводилась с использованием индекса BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT, а также по критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC).

**Результаты.** В исследование включены 14 больных грибовидным микозом, 5 из которых получали лечение УФВ-311 нм, 9 — ПУВА-терапию. Выявлена сильная корреляционная связь между продолжительностью терапии УФВ-311 нм с дельтой mSWAT ( $R = 0,90$ ;  $p = 0,038$ ) и дельтой BSA ( $R = 0,90$ ;  $p = 0,038$ ), в то время как в группе ПУВА-терапии подобной связи обнаружено не было (mSWAT ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,527$ ); BSA ( $R = -0,09$ ;  $p = 0,823$ )). При сравнении эффективности терапии между группой лечения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии, дельта mSWAT и BSA к 20-й процедуре, дельта mSWAT и BSA после завершения терапии статистически значимо не различались между группами УФВ-311 нм и ПУВА.

**Заключение.** В группе УФВ-311 нм выявлена статистически значимая взаимосвязь между числом процедур и эффективностью терапии. Увеличение числа процедур ПУВА-терапии (после 20) не приводит к статистически значимому увеличению эффективности лечения. Необходимо проведение дополнительных исследований, что позволит повысить уровень доказательности результатов и разработать оптимальные режимы фототерапии.

**Ключевые слова:** Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, ПУВА-терапия, УФВ-311 нм, фототерапия.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Источник финансирования:** исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00015-18-00.

Для цитирования: Карамова А.Э., Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(5):24–30.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30>

# Efficiency of phototherapy in patients with mycosis fungoides: preliminary results of a comparative non-randomized study

© Arfenya E. Karamova\*, Mar'yana B. Zhilova, Lyudmila F. Znamenskaya, Anastasia A. Vorontsova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

**Clinical reasoning.** There is a need to optimize the use of UV-B-311 nm and PUVA-therapy in patients with mycosis fungoides — to determine the duration of the treatment regimen, the number of sessions per week, and ultraviolet irradiation regimen.

**Goal of research.** Evaluation of the effect of the type and duration phototherapy on efficacy in patients with mycosis fungoides.

**Principle.** A comparative, non-randomized study of the effectiveness of phototherapy in patients with mycosis fungoides in the early stages. Evaluation of the effectiveness of UV-B-311 nm and PUVA therapy was performed using the BSA index (area of skin lesions) and Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT), as well as according to the criteria proposed by the International Society for Skin Lymphomas (ISCL), the European Organization for the Study and Cancer Treatment (EORTC) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC).

**Results.** The study included 14 patients with mycosis fungoides, 5 of whom received treatment with UV-B-311 nm, 9 — PUVA therapy. A strong correlation was found between the duration of UV-B-311 nm therapy with mSWAT delta ( $R = 0.90$ ;  $p = 0.038$ ) and BSA delta ( $R = 0.90$ ;  $p = 0.038$ ), while similar correlation was not found in the PUVA-therapy group (mSWAT ( $R = -0.24$ ;  $p = 0.527$ ); BSA ( $R = -0.09$ ;  $p = 0.823$ )). When comparing the effectiveness of therapy between the treatment group UV-B-311 nm and PUVA therapy, delta mSWAT and BSA at the 20th procedure, delta mSWAT and BSA after the end of therapy did not have a statistically significant difference between the UVB-311 nm and PUVA groups.

**Conclusion.** Statistically significant correlation was found between the number of procedures and the effectiveness of therapy in the UV-B-311 nm group. An increase in the number of PUVA therapy procedures (after 20) does not lead to a statistically significant increase in the effectiveness of treatment. Additional research is needed to increase the level of evidence of the results and develop optimal phototherapy regimens.

**Keywords:** T-cell skin lymphoma, mycosis fungoides, PUVA therapy, UV-B-311 nm, phototherapy.

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Source of funding:** the study was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russian Federation No. 056-00015-18-00.

**For citation:** Karamova AE, Zhilova MB, Znamenskaya LF, Vorontsova AA. Efficiency of phototherapy in patients with mycosis fungoides: preliminary results of a comparative non-randomized study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):24–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1188-2020-96-5-24-30>

## Введение

ПУВА-терапия (длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм с сочетанным применением фотосенсибилизаторов из группы фурукумаринов) — наиболее изученный и давно применяемый метод фототерапии в лечении больных грибковидным микозом [1–3]. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311 нм) начала применяться позднее, чем ПУВА-терапия, однако зарекомендовала себя в качестве эффективного метода в лечении данного заболевания [1–3].

Доказательства эффективности методов фототерапии в лечении больных грибковидным микозом получены в ходе нерандомизированных про- и ретроспективных исследований, что обусловлено редкостью заболевания и неэтичностью проведения плацебо-контролируемых исследований [4]. Остается нерешенным ряд вопросов, связанных со стандартизацией протоколов фототерапии, содержащих информацию о длительности терапии, режиме дозирования облучения и с целесообразностью назначения поддерживающего курса после достижения желаемого клинического результата.

**Цель исследования.** Оценка влияния вида и продолжительности фототерапии на ее эффективность у больных грибковидным микозом.

## Методы

### Дизайн исследования

Сравнительное нерандомизированное исследование эффективности применения фототерапии у больных грибковидным микозом на ранних стадиях.

### Критерии соответствия

В исследование включали пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом Т-клеточной лимфомы кожи — грибковидный микоз на ранних стадиях (IA-IIA), не получающие в момент включения системной иммуномодулирующей и/или иммуносупрессивной терапии.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Продолжительность исследования

В статье представлены предварительные результаты исследования, полученные в период с 2018 по 2020 г.

## Материалы и методы

В исследование включены 14 больных (7 мужчин, 7 женщин) с диагнозом «грибовидный микоз на ранних стадиях»; 6 больных (42,8%) на стадии IB, 8 больных (57,2%) в связи с наличием увеличенных групп лимфатических узлов, выявленных при проведении ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов — IIA стадия. Возраст пациентов варьировал от 28 до 74 лет (среднее — 58,2 года). В качестве предшествующей терапии все пациенты получали топические глюкокортикостероиды, 1 (7,1%) больной ранее получал лечение интерфероном- $\alpha 2b$ , 1 (7,1%) — лечение метотрексатом (10–15 мг), 2 (14,2%) больных получали терапию УФВ-311 нм и 2 (14,2%) — ПУВА-терапию. В исследование не включались пациенты с сопутствующими патологиями, которые могли бы повлиять на эффективность лечения и/или оценку результатов фототерапии.

Оценка тяжести поражения кожных покровов проводилась до начала терапии, на 20-й процедуре и по завершению курса терапии с применением клинических индексов BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы mSWAT, применяемой для количественной оценки массы опухоли при Т-клеточных лимфомах кожи [5, 6]. Величина опухолевой массы mSWAT у пациентов варьировала от 11 до 99,4, медиана составила 27,8 (13,5; 44,1); площадь поражения кожных покровов BSA занимала от 8 до 64%, медиана составила 19,2 (9,0; 35,0).

Эффективность терапии оценивали также согласно критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [5].

5 (35,7%) пациентов получили курс УФВ-311 нм, 9 (64,3%) больных — ПУВА-терапию. В группы терапии распределяли на основании клинической картины заболевания: при преобладании инфильтративно-бляшечных элементов и/или выраженном характере инфильтрации очагов носила выраженный характер, предпочтение отдавалось назначению ПУВА-терапии. Все пациенты получали фототерапию в сочетании с применением топических глюкокортикостероидов в течение первых 3 недель терапии с дальнейшей отменой. Учитывая распространенность высыпаний, проводилось облучение всего кожного покрова с экранированием слизистых оболочек, половых органов, сосков, мочек ушей, губ.

В качестве источников ультрафиолетового излучения при УФВ-311 нм использовалась ультрафиолетовая кабина UV 7002K, укомплектованная лампами для узкополосной средневолновой фототерапии. Процедуры проводились 4 раза в неделю, начальная доза облучения назначалась с учетом фототипа кожи и составляла 0,1–0,2 Дж/см<sup>2</sup> с последующим повышением разовой дозы (каждую 1–2 процедуры) на 0,1 Дж/см<sup>2</sup>.

Для проведения ПУВА-терапии в качестве источников ультрафиолетового излучения использовалась ультрафиолетовая кабина UV 7002K, укомплектованная лампами для ПУВА-терапии; в качестве фотосенсибилизатора применялся перорально препарат Амми большой плодов фурукумарина в таблетках по 20 мг в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 ч до облучения. Начальная доза УФА назначалась в зависимости от фототипа кожи и составляла 0,25–1,0 Дж/см<sup>2</sup>. Процедуры проводились 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую вторую процедуру на 10–30%, или на 0,25–1,0 Дж/см<sup>2</sup>.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки:** размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных:** распределение данных отличалось от нормального, в связи с чем применялись непараметрические статистические методы. Данные представлены в виде медиан и квартилей (Me [Q1; Q3]). Для оценки различий данных в связанных выборках применяли непараметрический критерий Фридмана; в несвязанных — критерий Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости различий был принят равным 0,05. Хранение данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel, статистическую обработку — при помощи пакета Statistica.

**Основные результаты исследования**

Медиана числа процедур составила 33 (32; 38) в группе УФВ-311 нм и 38 (36; 40) процедур в группе ПУВА-терапии. В группе УФВ-311 нм доза облучения варьировала от 18,2 до 29,0 Дж/см<sup>2</sup> (медиана 21,4 Дж/см<sup>2</sup>), в группе ПУВА-терапии — от 79,6 до 218,3 Дж/см<sup>2</sup> (медиана 159,5 Дж/см<sup>2</sup>).

У 5 больных в группе УФВ-311 нм наблюдалось статистически значимое снижение индекса mSWAT к 20-й процедуре (14,0 (8,7; 16,3)) по отношению к исходным данным (16,0 (13,5; 34,3)), а также статистически значимое снижение к завершению курса терапии — 7,0 (2,3; 10,3) ( $p < 0,007$ ). Сходная картина наблюдалась и в отношении показателя индекса площади поражения BSA: исходно медиана значений индекса BSA составила 11,0

и (9,0; 28,8) к 20-й процедуре наблюдалось статистически значимое снижение индекса — 10,0 (6,2; 16,3), к завершению курса лечения медиана индекса BSA была равна 7,0 (2,3; 8,5) ( $p < 0,007$ , рис. 1).

Выявлена сильная корреляционная связь между продолжительностью терапии УФВ-311 нм с дельтой mSWAT ( $R = 0,90$ ;  $p = 0,038$ ) и дельтой BSA ( $R = 0,90$ ;  $p = 0,038$ ).

Исходные медианы значений в группе ПУВА-терапии составили для индекса mSWAT 29,5 (17,8; 58,6), для индекса BSA 22,0 (14,8; 35,5). Наблюдалось статистически значимое снижение показателей индексов как к 20-й процедуре (mSWAT — 13,7 (8,1; 18,0); BSA — 10,0 (5,8; 18,0)), так и к завершению терапии (mSWAT — 7,4 (2,5; 8,4); BSA — 4,4 (2,5; 7,8)) ( $p < 0,001$ , рис. 2).

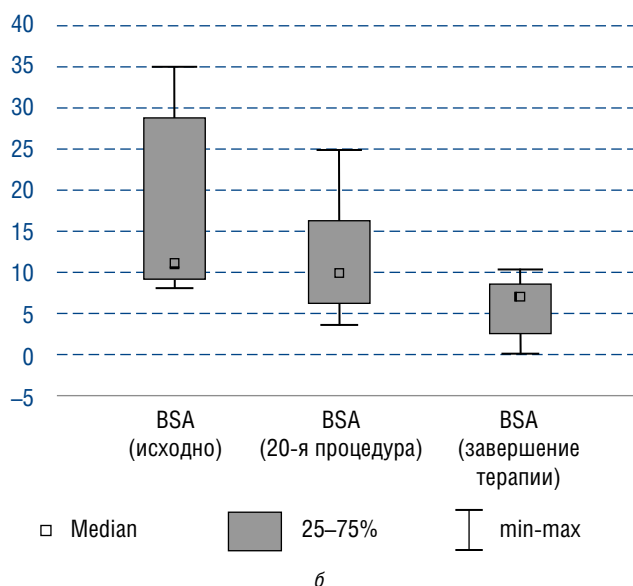
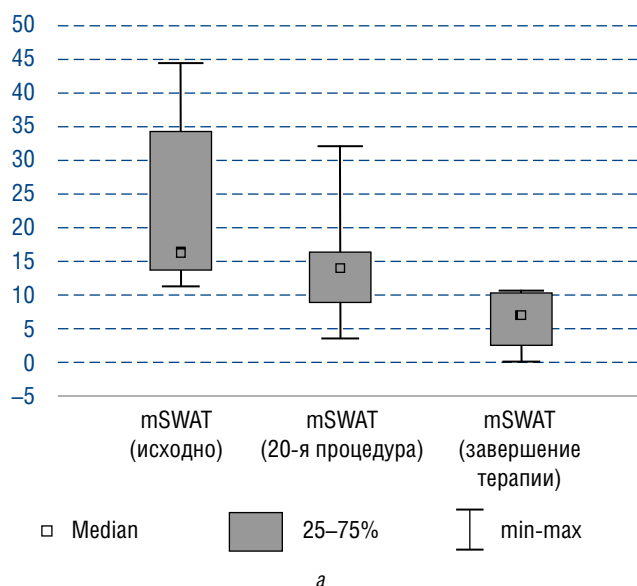


Рис. 1. Показатели эффективности УФВ-311 нм: а — mSWAT; б — BSA  
 Fig. 1. Success rate of UV-B 311 nm: a — mSWAT; b — BSA

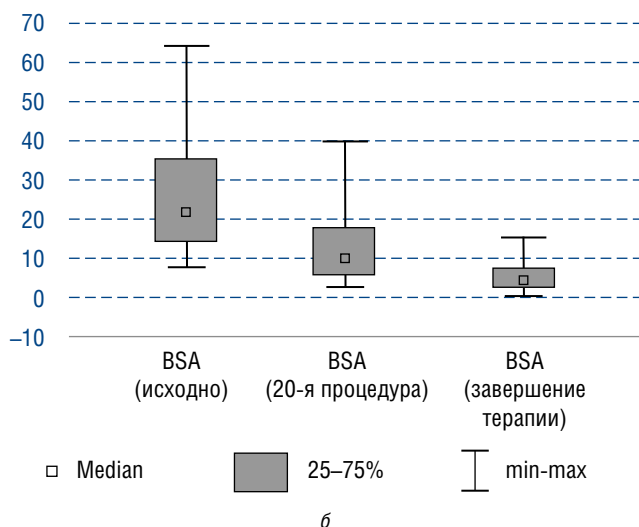
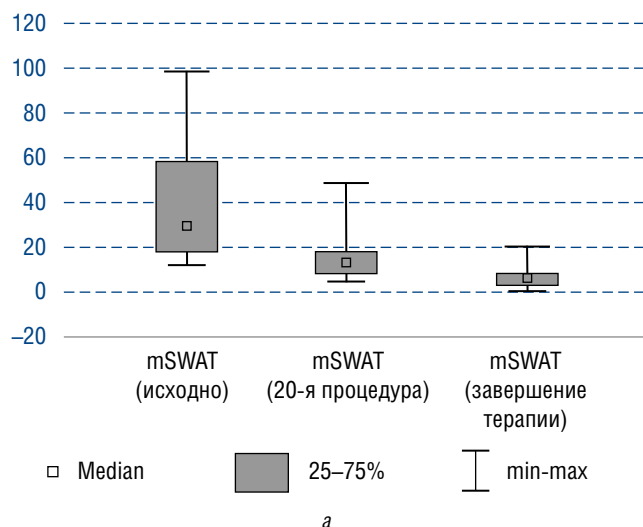


Рис. 2. Показатели эффективности ПУВА-терапии: а — mSWAT; б — BSA  
 Fig. 2. Success rate of PUVA: a — mSWAT; b — BSA

Не обнаружена корреляционная связь между числом процедур ПУВА-терапии с дельтой mSWAT ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,527$ ) и дельтой BSA ( $R = -0,09$ ;  $p = 0,823$ ).

При сравнении эффективности терапии между группой лечения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии дельта mSWAT и BSA к 20-й процедуре, дельта mSWAT и BSA после завершения терапии статистически значимо не различались между группами УФВ-311 нм и ПУВА (рис. 3 и 4).

Согласно критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака

(EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC), в группе УФВ-311 нм к 20-й неделе терапии у 4 (80%) больных была достигнута стабилизация заболевания, у 1 (20%) — частичная ремиссия; по завершению терапии у 1 (20%) больного сохранялась стабилизация заболевания, у 3 (60%) больных наблюдалась частичная ремиссия и у 1 (20%) больного удалось достичь полной ремиссии заболевания. В группе ПУВА-терапии к 20-й неделе стабилизация заболевания наблюдалась у 4 (44,5%) больных, частичная ремиссия у 5 (55,5%) больных; к концу терапии полной ремиссии достиг 1 (11,2%) больной, остальные

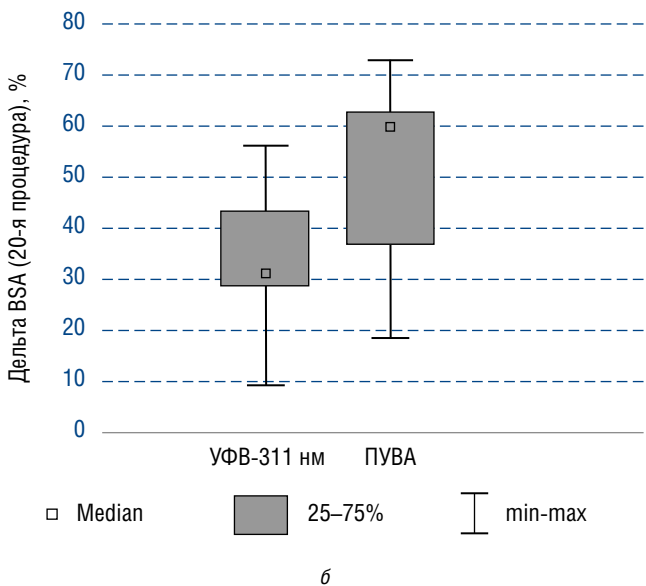
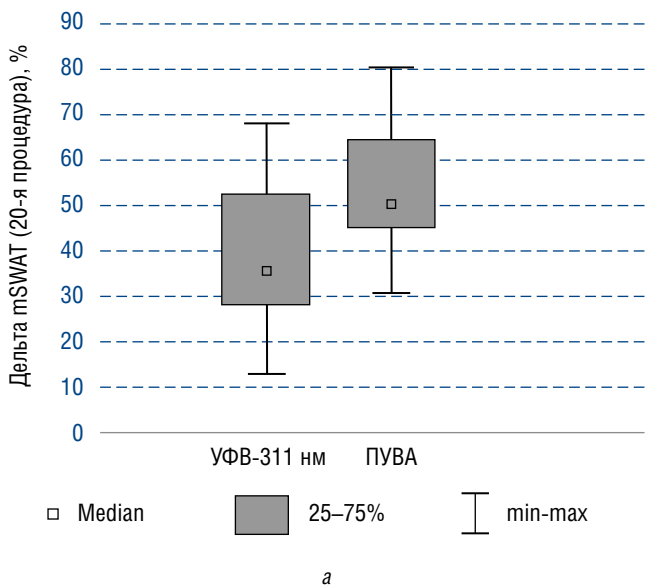


Рис. 3. Дельта mSWAT (а) и BSA (б) в группах УФВ-311 нм и ПУВА после выполнения 20 процедур,  $p > 0,05$   
 Fig. 3. Delta mSWAT (a) and BSA (b) in the UV-B 311 nm and PUVA groups after 20 procedures,  $p > 0.05$

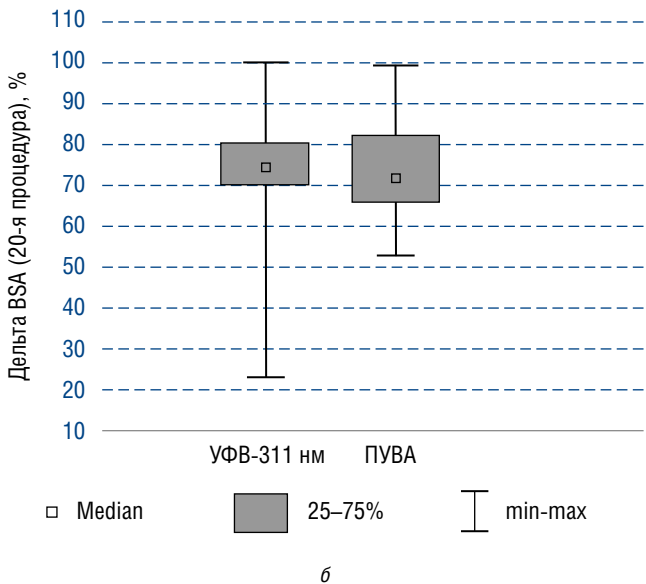
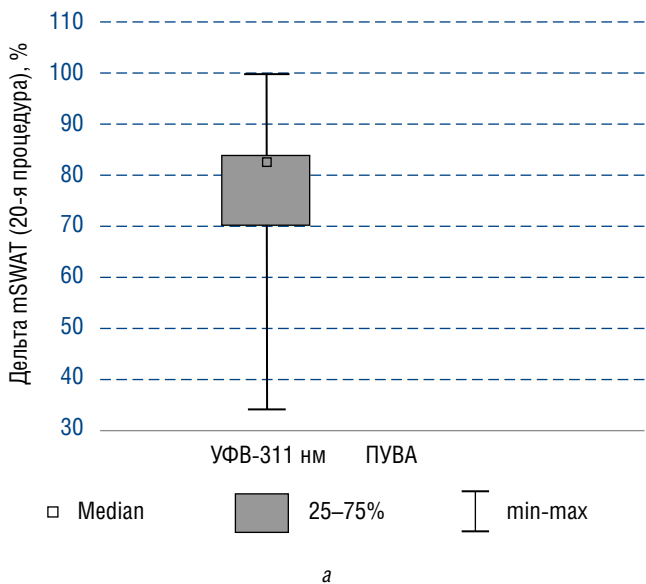


Рис. 4. Дельта mSWAT (а) и BSA (б) в группах УФВ-311 нм и ПУВА после завершения терапии,  $p > 0,05$   
 Fig. 4. Delta mSWAT (a) and BSA (b) in the UV-B 311 nm and PUVA groups after the end of treatment,  $p > 0.05$

8 (88,8%) достигли частичной ремиссии. Таким образом, общий ответ, включающий в себя полную и частичную ремиссии, составил 80% в группе УФВ-311 нм и 100% в группе ПУВА-терапии.

*Нежелательные явления*

За время исследования у 1 больной (П7) наблюдалось развитие фототоксической реакции начиная с 33-й процедуры ПУВА-терапии в виде нарастания эритемы и появления болезненности в области подушечек пальцев обеих кистей, в связи с чем курс лечения был завершен на 36-й процедуре, суммарная доза облучения составила 218,25 Дж/см<sup>2</sup>.

**Обсуждение**

Полученные предварительные результаты согласуются с данными крупного ретроспективного исследования сравнительной эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии; К. Phan и соавт. (2019 г.) провели метаанализ данных 778 больных грибковым микозом на ранних стадиях со схожими режимами проведения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии. Из 778 больных 527 получали ПУВА-терапию, 251 — УФВ-311 нм. Авторами было установлено отсутствие существенной разницы между частотой общего ответа в группах терапии (90,9% в группе ПУВА-терапии и 87,6% в группе УФВ-311 нм) [4].

При проведении оценки влияния продолжительности фототерапии на эффективность у больных грибковым микозом не обнаружено корреляционной связи между числом процедур и дельтой клинических индексов

в группе ПУВА-терапии, в то время как для УФВ-311 нм была выявлена сильная корреляционная связь между числом процедур и показателями эффективности, что может указывать на целесообразность проведения продолжительных (свыше 20 процедур) курсов лечения данным спектральным диапазоном.

*Ограничения исследования*

Грибовидный микоз относится к орфанным заболеваниям [7], в связи с чем формирование сопоставимых групп больных по клиническим характеристикам для проведения рандомизированных проспективных клинических исследований требует большей выборки и сопряжено с трудностями.

Гетерогенные клинические характеристики пациентов в нашем исследовании (BSA, mSWAT, фототип кожи) определили широкое варьирование суммарных доз облучения, полученных за курс фототерапии, в связи с чем при оценке клинической эффективности проведенного лечения учитывалось число процедур, а не суммарные дозы.

**Заключение**

Определение оптимальных режимов фототерапии у больных грибковым микозом — вопрос, требующий дальнейшего изучения, для решения которого необходимо проведение дополнительных исследований и/или объединение однородных данных из других исследований для последующей их оценки, что позволит разработать подход к назначению фототерапии и повысить уровень доказательности результатов. ■

**Литература/References**

1. Olek-Hrab K, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. Clin Exp Dermatol 2013 Mar; 38(2):126–30. PMID: 23082901. doi: 10.1111/ced.12001
2. Adışen E, Tektaş V, Erduran F, et al. Ultraviolet A1 Phototherapy in the Treatment of Early Mycosis Fungoides. Dermatology 2017;233:192–198. PMID: 28441652. doi: 10.1159/000458149
3. Fujii M, Uehara J, Honma M, et al. Primary cutaneous cd-T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement. J Dermatol 2011;38:368–372.
4. Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen–UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol 2019. Published online January 30, 2019. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5204. PMID:30698622
5. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598–2607. doi:10.1200/JCO.2010.32.0630
6. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: The severity-weighted assessment tool (SWAT) Arch Dermatol. 2002;138:42–48.
7. Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048>

---

---

**Информация об авторах**

---

**Арфеня Эдуардовна Карамова** — к.м.н.; ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующий отделом дерматологии; тел.: +7 (916) 130-31-12; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

**Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н.; ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии; тел.: +7 (916) 999-60-37; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: [znaml@cnikvi.ru](mailto:znaml@cnikvi.ru).

**Марьяна Борисовна Жилова** — д.м.н.; ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, заведующая отделением физиотерапии; тел.: +7 (903) 256-49-07; ORCID ID: 0000-0003-2545-2129; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: [zhilova@cnikvi.ru](mailto:zhilova@cnikvi.ru)

**Анастасия Александровна Воронцова** — ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, младший научный сотрудник отдела дерматологии; тел.: +7 (916) 236-77-61; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: [vorontsova@cnikvi.ru](mailto:vorontsova@cnikvi.ru)

---

**Information about the authors**

---

**Arfenya E. Karamova** — MD, PhD; tel.: +7 (916) 130-31-12; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: [karamova@cnikvi.ru](mailto:karamova@cnikvi.ru)

**Lyudmila F. Znamenskaya** — MD, PhD; tel.: +7 (916) 999-60-37; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: [znaml@cnikvi.ru](mailto:znaml@cnikvi.ru)

**Mar'yana B. Zhilova** — MD, PhD; tel.: +7 (903) 256-49-07; ORCID ID: 0000-0003-2545-2129; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: [zhilova@cnikvi.ru](mailto:zhilova@cnikvi.ru)

**Anastasia A. Vorontsova** — MD; tel.: +7 (916) 236-77-61; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: [vorontsova@cnikvi.ru](mailto:vorontsova@cnikvi.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 24.11.2020

Принята к публикации: 01.12.2020

Дата публикации: 02.12.2020

Submitted: 24.11.2020

Accepted: 01.12.2020

Published: 02.12.2020