

<https://doi.org/10.25208/vdv1389>



# Комбинированная терапия больных грибковидным микозом с применением ультрафиолетового излучения

© Воронцова А.А.\*, Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Выбор тактики ведения больного грибковидным микозом определяется стадией заболевания. На ранних стадиях предпочтителен подход к лечению с применением наружной терапии и различных спектров ультрафиолетового облучения (УФВ-311 нм и ПУВА-терапии). При недостаточной эффективности и/или коротких ремиссиях у части пациентов возможно применение на ранних стадиях комбинированных методов: ПУВА-терапии или УФВ-311 нм терапии в сочетании с системной терапией, включающей препараты интерферона (ИФН)  $\alpha 2b$ , метотрексат и ретиноиды. Результаты оригинальных исследований демонстрируют увеличение общей доли ответа при комбинировании ПУВА-терапии с ИНФ- $\alpha$  или ретиноидами у больных на стадиях IB–IIB. Эффективность комбинированных схем лечения с применением УФВ-311 нм остается недостаточно изученной.

**Ключевые слова:** грибковидный микоз; фототерапия; ретиноиды; интерферон; метотрексат

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** работа выполнена за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Воронцова А.А., Карамова А.Э. Комбинированная терапия больных грибковидным микозом с применением ультрафиолетового излучения. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1389>



# Phototherapy combined with systemic agents for mycosis fungoides

© Anastasiia A. Vorontsova\*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology  
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The choice of tactics for managing a patient with mycosis fungoides is determined by the stage of the disease. In the early stages of mycosis fungoides, a treatment approach using external therapy and various ultraviolet irradiation spectra (UVB-311 nm and PUVA therapy) is preferable. With insufficient efficiency and / or short remissions in some patients, it is possible to use combined methods in the early stages: PUVA therapy or UVB-311 nm therapy. in combination with systemic therapy, including interferon (IFN)  $\alpha$ 2b preparations, methotrexate and retinoids. The results of original studies demonstrate an increase in the overall response rate when combining PUVA therapy with IFN- $\alpha$  or retinoids in patients with stages IB-IIIB. The effectiveness of combined treatment regimens using UVB-311 nm remains insufficiently studied.

**Keywords:** mycosis fungoides; phototherapy; interferon; methotrexate

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Vorontsova AA, Karamova AE. Phototherapy combined with systemic agents for mycosis fungoides. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1389>



## Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающийся подтип первичных Т-клеточных лимфом кожи, относящихся к гетерогенной группе экстранодальных неходжкинских лимфом [1]. Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим течением с поэтапной эволюцией клинических проявлений и последующей внекожной генерализацией процесса. Определение стадии заболевания является важным этапом, влияющим на оценку прогноза течения и выбор тактики ведения больного [2]. Наиболее благоприятный прогноз с общей 5-летней выживаемостью 94–78% наблюдается у пациентов на ранних стадиях ГМ (IA–IIA), по мере прогрессирования заболевания от IIB до IVB стадии общая 5-летняя выживаемость снижается с 47 до 18% соответственно [3]. Ведение пациентов с ГМ требует мультидисциплинарного подхода. В соответствии с одобренными Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации клиническими рекомендациями «Грибовидный микоз» (2020) специализированная медицинская помощь больным на ранних стадиях заболевания (IA–IIA) оказывается врачами-дерматовенерологами; на поздних стадиях (IIB–IVB) медицинская помощь, в том числе высокотехнологичная, оказывается врачами-гематологами/онкологами [4]. Для лечения ранних стадий ГМ в настоящее время широко применяются различные методы фототерапии (ПУВА, УФВ-311 нм), которые отражены в российских и зарубежных клинических рекомендациях [4, 5]. При недостаточной эффективности или отсутствии ответа на топические глюкокортикостероиды и фототерапию, согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам показано назначение системной терапии, включающей иммунотерапию интерфероном (ИФН)  $\alpha 2b$ , применение антиметаболита — метотрексат, ингибитора гистондеацетилаз «Воринонат» и различных методов лучевой терапии [4]. По данным метаанализа эффективности различных методов терапии при ГМ, в среднем у 9,2% больных ГМ на ранних стадиях наблюдается отсутствие ответа на фототерапию [6]; общий ответ на монотерапию интерфероном- $\alpha$  достигается в среднем у 70% пациентов, из которых полный ответ наблюдается у 25%, а 30% демонстрируют отсутствие ответа на лечение [7]; общий ответ на терапию малыми дозами метотрексата (25–50 мг) регистрируется лишь в 33% случаев [8]. Применение комбинированных методов лечения — стратегия, призванная повысить клиническую эффективность, расширить терапевтические возможности и потенциально продлить период ремиссии или стабилизации процесса у больных ГМ. В настоящее время в российских клинических рекомендациях указан лишь один вариант комбинированного лечения с использованием ультрафиолетового излучения — применение ПУВА-терапии в сочетании с иммунотерапией интерфероном (ИФН)  $\alpha 2b$  [4].

Цель настоящего обзора — обобщить литературные данные, посвященные применению комбинированных методов лечения (включая различные методы фототерапии), для выявления потенциально перспективных направлений в терапии больных ГМ.

## Методы комбинированной терапии с применением ПУВА-терапии

*Сочетание ПУВА-терапии с иммунотерапией интерфероном- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ )*

Наиболее широко применяемым методом комбинированной терапии для лечения больных ГМ с использо-

ванием фототерапии является сочетание ПУВА-терапии с ИФН- $\alpha$ . По данным литературы, противоопухолевую активность ИФН- $\alpha$  в отношении Т-клеточных лимфом кожи связывают с активацией CD8+ Т-клеток, NK-клеток, подавлением активации цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2) и нормализацией продукции Т-клетками интерлейкина-4 и интерлейкина-5, избыточная экспрессия которого стимулирует пролиферацию эозинофилов (повышение титра эозинофилов в периферической крови связывают с ухудшением прогноза течения заболевания) [9, 10]. Первые упоминания в литературе о применении комбинации ПУВА-терапии с ИФН- $\alpha$  в лечении больных Т-клеточными лимфомами кожи относятся к 1990 г. [11, 12]. Т. Kuzel и соавт. (1990) опубликовали результаты сочетанного применения ПУВА-терапии с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2a$  у 15 больных Т-клеточными лимфомами кожи, из которых 9 больных были на стадии IB, 6 — на поздних стадиях заболевания; все больные, включенные в исследование, имели в анамнезе неэффективность хотя бы одной линии предшествующей терапии. Авторы сообщают о достижении полной ремиссии у 12 больных (80%), двое (13,3%) достигли частичной ремиссии; средняя продолжительность ответа на терапию составила 13 месяцев [12]. Схожие данные были получены Jr. Roenigk и соавт. (1990) (см. таблицу) [11]. R. Stadler и соавт. (1998) в рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность применения комбинации ПУВА-терапии с ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$  в сочетании с ацитретином у больных Т-клеточными лимфомами кожи на стадиях I–II. Исследование продемонстрировало превосходство применения комбинации ПУВА + ИФН- $\alpha$  — общий ответ на терапию составил 80% (из 40 больных) в группе ПУВА + ИФН- $\alpha$  и 59,5% (из 42 больных) в группе ИФН- $\alpha$  + ацитретин; полная ремиссия была зарегистрирована у 28 (70%) и 16 (38,1%) больных соответственно. Авторы отмечают, что время достижения полных ремиссий было короче в группе ПУВА + ИФН- $\alpha$  (18,6 недели) в сравнении с группой ИФН- $\alpha$  + ацитретин (21,8 недели) [13]. V. Nikolaou и соавт. (2011) описали опыт применения ПУВА + ИФН- $\alpha$  у 22 больных Т-клеточными лимфомами кожи, у которых ранее наблюдалась неэффективность проводимой ПУВА-терапии; 19 (86%) больных были с диагнозом ГМ (7 больных на ранних стадиях (IB–IIA)), 3 — с синдромом Сезари (СС). Общий ответ на терапию наблюдался у 15 (68%) больных, из которых у 10 (45%) была зарегистрирована полная ремиссия. Обращает на себя внимание выявленная зависимость между долей достижения полных ремиссий и стадией заболевания — 86% пациентов на ранних стадиях достигли полной ремиссии и лишь 27% на поздних стадиях, из которых наименьшая доля (14%) достижения полных ремиссий наблюдалась у пациентов с III стадией и СС, 37% — на стадии IIB [14]. M.B. Wozniak и соавт. (2009) провели сравнительное исследование эффективности между ПУВА-терапией в монорежиме и комбинацией с ИФН- $\alpha$  у больных на ранних стадиях ГМ; продолжительность терапии составляла 24 недели в обеих группах лечения, 17 пациентов получали ПУВА-терапию, 12 — комбинацию ПУВА + ИФН- $\alpha$ . Исследование показало сопоставимый результат достижения полных ремиссий между группами лечения — 13 больных (76,4%) в группе ПУВА-терапии и 9 (75%) в группе ПУВА + ИФН- $\alpha$  [15]. В 2017 г. отечественными авторами О.Ю. Олисовой и соавт. опубликованы результаты исследования

Таблица. Данные исследований эффективности применения комбинированных методов лечения с применением фототерапии у больных Т-клеточными лимфомами кожи  
Table. Efficacy data of combined treatment with phototherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma

Ссылка	Первый автор	Дизайн исслед.	Метод	Доза ИНФ	Кол-во пациентов	ГМ, %	Общий ответ, %	ПР, %	ЧР, %
11	Roenigk	Просп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2a	18–90 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. в/м)	15	100	93	80	13
13	Stadler	Просп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	40	> 90	80	70	10
14	Nicolaou	Ретросп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2b	6–15 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	22	86	68	45	23
15	Wozniak	Просп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед.)	12	100	75	75	0
40	Rupoli	Просп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2b	6–18 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	89	100	98	84	14
41	Chiarion-Sileni	Просп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2a	9–36 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	63	97	81	75	6
42	Stalder	–	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2a	9–27 $\times 10^6$ МЕ/нед.	16	81	81	63	18
43	Husken	Ретросп.	ПУВА + ИНФ- $\alpha$	27 $\times 10^6$ МЕ/нед.	8	100	51	38	13
44	Mostow	–	ПУВА + ИНФ- $\alpha$ 2a	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	5	100	100	100	0
45	Singh	Ретросп.	ПУВА + бексаротен	75–300 мг/м <sup>2</sup>	8	100	75	63	12
30	Whittaker	Просп.	ПУВА + бексаротен	–	48	100	77	31	46
46	Papadavid	Ретросп.	ПУВА + бексаротен	150–300 мг/м <sup>2</sup> в день	14	100	67	44	22
27	Thomsen	Просп.	ПУВА + изотретиноин/ этретинат	И: 0,5–1,5 мг/кг в день Э: 0,3–1 мг/кг в день	22	100	100	73	27
28	Serri	–	ПУВА + этретинат	1–1,5 мг/кг в день	48	83	79	–	–
47	Delfino	–	ПУВА + бексаротен	150–300 мг в день	22	100	86	47	39

**Аббревиатуры:** просп. — проспективное исследование; ретросп. — ретроспективное исследование; п/к — подкожно; в/м — внутримышечно; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

**Abbreviations:** Prosp. — prospective study; Retro. — retrospective study; s.k. — subcutaneous; i.m. — intramuscularly; CR — complete remission; PR — partial remission

эффективности применения ПУВА + ИНФ- $\alpha$  у 16 больных ГМ на стадиях заболевания IB–IVB. В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных на стадиях IB–IIIA отмечалось снижение показателя клинического индекса mSWAT на 90–100%, что было расценено как достижение полной клинической ремиссии заболевания; у 3 (19%) больных (IIIB–IVA стадии) достигнута частичная ремиссия (значение индекса mSWAT сократилось от 50 до 75%); у 1 (6%) больного ГМ на стадии IVB терапия оказалась неэффективна. Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что ПУВА-терапию в сочетании с ИНФ- $\alpha$  можно с успехом применять у больных ГМ независимо от стадии заболевания, однако более выраженный положительный эффект отмечается у больных ГМ на стадиях IB–IIB [16].

Применение ИНФ- $\alpha$  в комбинированных схемах или монотерапии часто сопряжено с развитием побочных эффектов, которые в ряде случаев носят дозозависимый характер и имеют обратимый характер после отмены препарата [17]. Острые состояния в виде лихорадки, озноба, артралгии и миалгии обычно исчезают в течение первой недели после начала лечения ИНФ- $\alpha$

[17]. В лабораторных показателях чаще всего наблюдаются увеличение печеночных трансаминаз (73% пациентов) [12] и миелосупрессия. Среди конституциональных изменений следует отметить потерю веса, утомляемость, изменения когнитивных функций и настроения, часто приводящие к депрессии. У 20% пациентов развивается гипотиреоз, нередко развивается телогеновая алопеция [17, 18–20].

*Сочетание ПУВА-терапии с ретиноидами (бексаротен, изотретиноин, ацитретин, этретинат)*

Первые упоминания в литературе об использовании ретиноидов в лечении Т-клеточных лимфом кожи относятся к 1983 г. [21, 22]. Ретиноиды — класс химических соединений, производных витамина А, его метаболитов и синтетических аналогов. Биологические эффекты ретиноидов опосредованы двумя различными семействами внутриклеточных рецепторов: рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноидные X-рецепторы (RXR). В противоопухолевой терапии ретиноиды применяются как модификаторы биологического ответа, не обладающие в отличие от химиотерапии иммуносупрессивным

эффектом [23]. Одним из эффектов ретиноидов семейства (RAR) при Т-клеточных лимфомах кожи является усиление производства интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) через интерлейкин-12 (IL-12), экспрессия которых снижается при прогрессировании ГМ за счет активации цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2) [24, 25]. Ретиноид (RXR) бексаротен (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) согласно исследованиям *in vitro* способен индуцировать апоптоз Т-клеток, а также снижать миграцию Т-клеток, воздействуя на молекулы адгезии [26, 27].

Ретиноиды применяются для лечения Т-клеточных лимфом кожи как в монорежиме, так и в комбинации с другими методами терапии [5, 28, 29]. До 1999 г. для лечения Т-клеточных лимфом кожи применяли ретиноиды семейства RAR (этретинат, изотретинин и ацитретин) [28]; начиная с 1999 г., после одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ретиноида (RXR) бексаротен, зарегистрированного для лечения Т-клеточных лимфом кожи (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), применение ретиноидов семейства (RAR) значительно сократилось [5, 28, 30]. К. Thomsen и соавт. (1989), сравнивая эффективность применения изотретинина в монорежиме и в комбинации с ПУВА-терапией у 69 больных ГМ на ранних стадиях, сообщили об отсутствии существенной разницы в достижении полных ремиссий между группами лечения — 72 и 73% соответственно. Однако авторы подчеркивают, что достижение полной ремиссии в группе изотретинин + ПУВА наступало быстрее и требовало меньших суммарных доз облучения [31]. Serri F. и соавт. (1990) описали опыт применения этретината в комбинации с ПУВА-терапией у 40 больных ГМ на стадиях IB–IVA (23 (57,5%) на ранних стадиях) и восьми больных СС. Этретинат назначался в дозе 1,0–1,5 мг/кг в течение 2–3 недель с последующим присоединением ПУВА-терапии и переходом на поддерживающую дозу этретината 0,2–0,3 мг/кг после достижения ремиссии заболевания. Ответ на терапию был достигнут у 32 (80%) из 40 больных ГМ и у 6 (75%) из 8 больных СС; у двоих больных ГМ на стадиях IIB–III на фоне лечения наблюдалось прогрессирование заболевания, двое больных СС умерли на поддерживающей терапии [32]. В 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования эффективности применения ацетритина у больных ГМ. V. Nikolaou и соавт. проанализировали данные 128 больных ГМ (118 (92,2%) на ранних стадиях IA–IIA), из которых 28 больных получали монотерапию ацетритином, 100 — различные схемы комбинированного лечения, включая 65 — в сочетании с фототерапией. Доза ацетритина варьировала от 10 до 50 мг/день, в среднем 25 мг ежедневно. Достижение полных ремиссий (ПР) и частичных ремиссий (ЧР) в группе ацетритин + фототерапия превышало аналогичные показатели в группе монотерапии ацетритином — ПР 44,4–34,6%; ЧР 36,5–26,9% соответственно [33]. Пероральный прием ретиноидов семейства (RAR) часто сопровождается развитием побочных эффектов, таких как сухость кожи, хейлит, конъюнктивит и алопеция, степень выраженности которых часто носит дозозависимый характер [28, 34, 35]; в лабораторных показателях часто наблюдается гипертриглицеридемия, которая корректируется снижением дозы ретиноида [28]. S. Whittaker и соавт. (2012) в рандомизированном клиническом исследовании

III фазы сравнили эффективность применения монотерапии ПУВА и сочетания ПУВА + бексаротен у 87 больных ГМ на ранних стадиях (IB–IIA); 41 пациент получал ПУВА-терапию, 46 — комбинацию ПУВА + бексаротен. Общий ответ на терапию составил 77% в комбинированной группе лечения, 71% в группе лечения ПУВА, достижение полных ремиссий также чаще наблюдалось в группе лечения ПУВА + бексаротен — 31,3%, в группе монотерапии ПУВА — 22,2%; прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечалось у 3 (6,7%) больных, получавших ПУВА-терапию, и лишь у 1 (2,1%) больного, получавшего комбинированную схему лечения [36]. В 2022 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования применения бексаротена в монотерапии и комбинации с фототерапией у 46 больных Т-клеточной лимфомой кожи в Японии. Все больные получали бексаротен в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 8 недель: 24 — в монотерапии, 22 — в комбинации с фототерапией; примечательно, что в качестве фототерапии исследователи применяли ПУВА-ванны, а 7 (31,8%) больным был назначен метод УФВ-311 нм. Частота достижения общего ответа в обеих группах была сопоставима — 83,3% в группе монотерапии бексаротеном и 81,0% при сочетании с фототерапией; однако было отмечено, что полные ремиссии были зарегистрированы только в группе комбинированного лечения. Следует отметить, что при оценке эффективности терапии на 8-й неделе исследователи дополнительно применяли шкалу оценки тяжести PGA; согласно данным оценки PGA врачами-исследователями, доля ответа на терапию была выше в группе комбинированной терапии (90,5%) в сравнении с монотерапией бексаротеном (77,8%) [37]. Побочные эффекты бексаротена часто выражаются в развитии гипертриглицеридемии (82%), гиперхолестеринемии (30%), лейкопении (11%), у 29% развивается гипотиреоз; следует особо отметить важность контроля триглицеридов, т.к. была выявлена связь высоких показателей триглицеридов с ухудшением ответа на терапию [38–40]. Отсутствуют публикации, посвященные опыту применения ретиноидов в лечении ГМ в российской популяции.

#### *Сочетание ПУВА-терапии с другими методами лечения*

В литературе мало работ, посвященных применению ПУВА-терапии в комбинации с другими методами лечения, помимо ретиноидов и препаратов ИНФ- $\alpha$ . S. Dogra и R. Mahajan указывают на возможность комбинации ПУВА-терапии с метотрексатом, однако данных об эффективности метода авторы не приводят [41]. В рекомендациях Американского консорциума по лимфомам кожи (2015) указана возможная комбинация ПУВА-терапии с метотрексатом, однако отмечен высокий риск развития фототоксических реакций и канцерогенеза со ссылкой на работу 1983 г., посвященную терапии ПУВА, метотрексатом и их комбинацией у больных псориазом [42, 43]. В литературе широко представлен опыт применения метотрексата в комбинации с фототерапией в лечении псориаза [44–46], в отношении лимфом кожи имеются лишь единичные описания клинических случаев. Так, Y.R. Woo и соавт. (2013) описали случай успешного применения комбинации метотрексата, ПУВА-терапии и изотретинина у пациента с ГМ на стадии IIA; пациент в течение 5 недель получал метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю и ПУВА-терапию с максимальной разовой дозой облучения 1,3 Дж/м<sup>2</sup>,



однако наблюдался недостаточный ответ, в связи с чем был присоединен к терапии изотретиноин в дозе 20 мг ежедневно, и в течение 6 недель достигнута полная ремиссия заболевания [47]. N. Vookey и соавт. (2010) применяли ПУВА-терапию в сочетании с экстракорпоральным фотоферезом и ИНФ- $\alpha$  у 12 пациентов с СС с положительным ответом — 42% больных достигли частичной ремиссии [48].

В 2014 г. опубликован обзор, посвященный применению комбинированной терапии у больных ГМ; авторы проанализировали библиографические базы данных Embase, Cochrane и Medline с целью отобрать оригинальные исследования, опубликованные до декабря 2013 г., которые бы содержали информацию о методе терапии и данные об его эффективности (общий ответ, полные ремиссии, частичные ремиссии). Для анализа были отобраны 28 исследований эффективности применения различных схем комбинированного лечения больных Т-клеточными лимфомами кожи, в том числе 15 (53,5%) с применением фототерапии [11, 13–15, 31, 32, 36, 49–56]. Частота общего ответа при комбинации ПУВА + ИНФ- $\alpha$  находилась в пределах 50–100% (средний показатель  $79 \pm 16\%$ ) и была сопоставима с данными, полученными при анализе эффективности сочетания ПУВА + ретиноиды (см. таблицу). Полученные результаты, привели авторов к заключению, что комбинированные методы лечения с применением ПУВА-терапии не увеличивают показатель общего ответа в сравнении с монотерапией ПУВА, в связи с чем нецелесообразно назначение комбинированных схем больным ГМ на ранних стадиях в качестве первой линии терапии. Однако авторы отмечают, что комбинация ПУВА-терапии с ИНФ- $\alpha$  или ретиноидами может существенно улучшить ответ у больных с ГМ на стадиях IB–IIB, у которых наблюдается недостаточная эффективность применения монотерапии ПУВА [57].

#### **Методы комбинированной терапии с применением УФВ-311 нм**

Опубликовано ограниченное число работ, посвященных комбинированным схемам лечения больных ГМ с применением УФВ-311 нм. В ранее упомянутом исследовании A. Morita и соавт. (2022) сообщалось о применении УФВ-311 нм в сочетании с бексаротеном у 7 больных ГМ, однако авторы не уточняют данные эффективности данной схемы, приводя показатели, рассчитанные для общей группы комбинированной терапии бексаротеном с фототерапией [37]. C. D'Acunto и соавт. (2010) опубликовали клинический случай успешного лечения 83-летней пациентки с ГМ на стадии IB, у которой ранее неоднократно применялся метод ПУВА-терапии с последующими 2 эпизодами базальноклеточной карциномы в анамнезе. Учитывая клинико-анамнестические данные, пациентке назначена терапия бексаротеном в дозе 75 мг/день и УФВ-311 нм с разовой дозой не выше  $1,6 \text{ Дж/см}^2$ ; за 8 недель терапии была достигнута частичная ремиссия. Авторы отмечают, что данная комбинация позволяет достичь хорошего ответа на терапию у больных ранними стадиями, используя ретиноиды в меньшей дозе, чем при монотерапии бексаротеном (300 мг/день), что снижает риск развития нежелательных явлений на фоне применения ретиноидов [58]. L. Michele и соавт. (2007) также сообщают об эффективности комбинации бексаротена и УФВ-311 нм у пациента с ГМ на стадии IB с распространенными пят-

нистыми, инфильтративно-бляшечными высыпаниями и с сопутствующей офтальмологической патологией, ограничивающей назначение ПУВА-терапии. Пациент проходил курс УФВ-311 нм с режимом 3 раза в неделю в сочетании с ежедневным применением мази триамцинолон 0,1% 2 раза в день с выраженной положительной динамикой в виде почти полного регресса высыпаний; однако по истечении месяца на фоне продолжающегося курса УФВ-311 началось прогрессирование кожного патологического процесса, в связи с чем к терапии УФВ-311 нм был присоединен бексаротен в дозе 75 мг/день с последующим увеличением дозы до 150 мг/день. На фоне комбинированной терапии отмечалось выраженное улучшение, однако в связи с усугублением имеющейся сердечной недостаточности пациент был госпитализирован в профильное отделение и курс УФВ-311 нм был прерван (ежедневный прием бексаротена в дозе 150 мг был сохранен). На фоне монотерапии бексаротеном отмечалось ухудшение клинической картины, которое регрессировало после возвращения процедур УФВ-311 нм, что свидетельствует об эффективности синергии двух методов терапии у данного пациента [59]. В Японии T. Shimauchi и соавт. (2007) проведено исследование влияния комбинированной терапии УФВ-311–312 нм с интерфероном- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) и монотерапии УФВ-311–312 нм на уровень хемокинов Th1 и Th2 в сыворотке больных ГМ. УФВ-311–312 нм и ИНФ- $\gamma$  получали 12 больных (стадии IB, IIB, III); 3 (стадии IB, IVA) — монотерапию УФВ-311–312. ИНФ- $\gamma$  больные получали ежедневно в дозе  $2\text{--}8 \times 10^6 \text{ МЕ}$  продолжительностью от 1 до 4 недель; терапия УФВ-311–312 нм проводилась 3 раза в неделю с начальной дозой 50% от индивидуальной минимальной эритематозной дозы с последующим повышением 10–20% на каждой процедуре. Достижение полных ремиссий было зарегистрировано только в группе комбинированной терапии — 4 (33,3%) больных (2 из которых были с III стадией заболевания); частичные ремиссии — 6 (50%) на комбинированном лечении, 2 (66,6%) — на монотерапии; отсутствие ответа наблюдалось у 1 больного в каждой группе. Авторы обнаружили, что терапия ИНФ- $\gamma$  в комбинации или в монорежиме [60] способна влиять на повышение концентрации хемокинов Th1 и практически не оказывает влияния на звено Th2 [61]. M. Fujii и соавт. (2010) описали пациента в возрасте 81 года с первичной кожной  $\gamma\delta$  Т-клеточной лимфомой с вовлечением яичка, которому проводилась терапия УФВ-311 нм в сочетании с метотрексатом в дозе 17,5 мг 1 раз в неделю с выраженным положительным эффектом; рецидива не наблюдалось в течение 6 месяцев после проведенной терапии [62]. Сообщений о применении у больных ГМ сочетаний УФВ-311 нм с интерфероном- $\alpha$  или метотрексатом в российских и зарубежных библиографических базах данных не найдено.

#### **Обсуждение**

Литературные данные по эффективности комбинированных схем терапии ГМ с использованием ПУВА-терапии весьма неоднозначны. По данным ряда исследований, показатель общего ответа между группами комбинированного лечения и монотерапии ПУВА был сопоставим, что демонстрирует отсутствие преимущества комбинированных схем лечения над ПУВА-терапией [57]. Вместе с тем D. Humme и соавт. (2014) указывают на невозможность страти-

фикации пациентов в зависимости от наличия предшествующей ПУВА-терапии или другой терапии и ее эффективности, что повлияло на полученные результаты [57]. Лишь в двух приведенных в нашем обзоре исследованиях критерием включения пациентов являлась неэффективность ранее применяемых методов фототерапии и/или системных препаратов; продемонстрирована значимая доля достижения полных ремиссий при проведении комбинированной терапии ПУВА + ИНФ- $\alpha$ , однако авторы обращают внимание на зависимость достижения полных ремиссий от стадии заболевания (доля существенно снижается на III и IV стадиях) [12, 14].

Преимуществами применения ПУВА-терапии в комбинации с системными препаратами являются более быстрое достижение клинической эффективности и, как следствие, снижение необходимой суммарной дозы облучения, а также назначение более низких доз ретиноидов в сравнении с монотерапией [13, 31]. Вопрос эффективности комбинированных схем лечения ГМ с применением УФВ-311 нм остается недостаточно изученным, несмотря на известные преимущества: низкий канцерогенный риск по сравнению с ПУВА-терапией, нет необходимости в приеме фотосенсибилизаторов, вызывающих побочные явления, зачастую приводящих к отмене лечения, возможность применения у больных с офтальмологической патологией [65–67] и доказанную эффективность в терапии ряда дерматозов, в частности псориаза, имеющего общие иммунологические механизмы развития с ГМ [68–70].

Так, R. Mahajan и соавт. (2010) продемонстрировали более высокую эффективность комбинации УФВ-311 с метотрексатом по сравнению с монотерапией (достижение показателя эффективности PASI 75 составило 95 и 70% соответственно) [71]. Проведение рандомизированных клинических исследований, унифицированных по схемам назначения терапии и критериям включения, затруднено в связи орфанностью заболевания и, как следствие, малыми выборками и неоднородностью дизайна исследований, что приво-

дит к отсутствию доказательств высокой достоверности эффективности применения тех или иных схем лечения ГМ, в том числе с применением фототерапии [57, 63, 64]. W. Soonthornchai и соавт. (2021) опубликовали результаты исследования влияния терапии УФВ-311 нм и метотрексата на экспрессию miR-155, miR-135b и miR-125b в коже больных псориазом и выявили статистически значимое снижение уровня miR-155 на фоне терапии метотрексатом ( $p < 0,01$ ) и УФВ-311 нм ( $p < 0,05$ ) [72]. Предполагается, что микро-РНК-155 (miR-155) обладает проонкогенными свойствами, стимулирующими процесс пролиферации в клетках, и служит «мостом» между доброкачественными воспалительными и онко-пролиферативными процессами. Учитывая вовлечение miR-155 в механизмы опухолевого развития и значительное увеличение его экспрессии по мере прогрессирования ГМ [73], можно предположить потенциальную эффективность применения комбинации метотрексата с УФВ-311 нм в лечении больных ГМ, что нуждается в проведении дополнительных исследований.

### Заключение

Учитывая хронический прогрессирующий характер течения ГМ, необходимость следования тактике ведения больных, направленной на максимально длительное сохранение собственного иммунного ответа, не прибегая к химиотерапии, важным направлением исследований является поиск новых методов и/или подходов к лечению, которые позволили бы расширить терапевтические возможности в лечении данной патологии. Принимая во внимание недоступность ряда лекарственных средств в Российской Федерации, с успехом применяемых в международной клинической практике (ретиноид (RXR) бексаротен для системного и местного применения, мехлорэтамин и кармустин), особенно актуален вопрос дальнейшего изучения эффективности различных методов терапии с применением ультрафиолетового излучения в сочетании с метотрексатом и изотретиноином. ■

## Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. 324 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju limfoproliferativnyh zabolovanij (Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases). Ed. by IV Poddubnoy, VG Savchenko. Moscow: Buki Vedi 2016. 344 p. (In Russ.)]
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. 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). *Blood*. 2007;110(6):1713–1722. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749
3. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitcnell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730–4739. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибкового микоза. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju gribovidnogo mikoza. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij (Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mycosis fungoides. Rubricator of clinical recommendations). (In Russ.)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1) (20 November 2022)
5. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1014–1030. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.025
6. Phan K, Ramachandran V, Fassih 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;155(3):335–341. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5204

7. Ross C, Tingsgaard P, Jørgensen H, Vejlsgaard GL. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 1993;51(2):63–72. doi: 10.1111/j.1600-0609.1993.tb01595.x
8. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873–878. doi: 10.1016/s0190-9622(03)01591-3
9. Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL, Sood S, Cucchiara AJ, Vonderheid EC, et al. Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: regulation by interferon alfa and interleukin 12. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):28–32. doi: 10.1067/mjd.2001.109853
10. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33(4):731–745. doi: 10.1016/j.det.2015.05.008
11. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1990;95(6 Suppl.):198S–205S. doi: 10.1111/1523-1747
12. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D, Kaul K, Bunn PA, et al. Interferon alfa-2a Combined With Phototherapy in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(3):203–207. doi: 10.1093/jnci/82.3.203
13. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood.* 1998;92(10):3578–3581.
14. Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, Papadavid E, Stratigos A, Economidi A, et al. PUVA plus interferon aa-2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):354–357. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03732.x
15. Wozniak MB, Tracey L, Ortiz-Romero PL, Montes S, Alvarez M, Fraga J, et al. Psoralen plus ultraviolet A +/- interferon-alpha treatment resistance in mycosis fungoides: the role of tumour microenvironment, nuclear transcription factor-kappaB and T-cell receptor pathways. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):92–102. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08886.x
16. Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Грекова Е.В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном  $\alpha$  у больных грибовидным микозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(3):132–139 [Olisova OY, Smirnov KV, Grekova EV. PUVA and interferon  $\alpha$  combined therapy in patients with mycosis fungoides. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2017;20(3):132–139. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139
17. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9(5):1089–1107.
18. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Havelec L, Linkesch W, Weissel M. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol.* 1992;90(3):363–367. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05852.x
19. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(3):399–403.
20. Kuriyama K, Hori T, Mori T, Nakashima T. Actions of interferon alpha and interleukin-1 beta on the glucose-responsive neurons in the ventromedial hypothalamus. *Brain Res Bull.* 1990;24(6):803–810. doi: 10.1016/0361-9230(90)90143-n
21. Alexander M. Treatment of mycosis fungoides with isotretinoin. *Lancet.* 1983;2(8347):463. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90435-x
22. Claudy AL, Rouchouse B, Boucheron S, Le Petit JC. Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Br J Dermatol.* 1983;109(1):49–56. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03991.x
23. Degos L, Parkinson DR (eds). *Retinoids in Oncology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. 115 p.
24. Rook AH, Kubin M, Fox FE, Niu Z, Cassin M, Vowels BR, et al. The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;795:310–318. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb52680.x
25. Dummer R, Kohl O, Gillissen J, Kägi M, Burget G. Peripheral blood mononuclear cells in patients with nonleukemic cutaneous T-cell lymphoma. Reduced proliferation and preferential secretion of a T helper-2-like cytokine pattern on stimulation. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):433–436.
26. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* 2002;8(5):1234–1240.
27. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, Budgin JB, Benoit BM, Lin JH, et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol.* 2007;82(9):792–797. doi: 10.1002/ajh.20952
28. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264–271. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00083.x
29. Sokołowska-Wojdyło M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(1):19–29. doi: 10.5114/pdia.2013.33375
30. Henney JE. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 2000;283(9):1131.
31. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):536–538.
32. Serri F, De Simone C, Venier A, Rusciari L, Marchetti F. Combination of retinoids and PUVA (re-PUVA) in the treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Curr Probl Dermatol.* 1990;19:252–257. doi: 10.1159/000418097
33. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, Chlouverakis G, Kavvalou E, Koletsis T, et al. Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2534–2540. doi: 10.1111/jdv.16567
34. Warrell RP Jr, Coonley CJ, Kempin SJ, Myskowski P, Safai B, Itri LM. Isotretinoin in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet.* 1983;2(8350):629. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90717-1
35. Molin L, Thomsen K, Volden G, Aronsson A, Hammar H, Hellbe L, et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Dermatol Venereol.* 1987;67(3):232–236.
36. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012;167(3):678–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11156.x
37. Morita A, Tateishi C, Ikumi K, Hayashi D, Nakada A, Nishihara H, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Bexarotene and Photo(Chemo)Therapy Combination Therapy and Bexarotene Monotherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(3):615–629. doi: 10.1007/s13555-021-00655-0
38. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000;137(5):581–593.
39. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II–III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2456–2471. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2456
40. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):672–684. doi: 10.1067/mjd.2002.124607
41. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(2):124–135. doi: 10.4103/0378-6323.152169
42. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and



- Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):27–58. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.033
43. MacKie RM, Fitzsimons CP. Risk of carcinogenicity in patients with psoriasis treated with methotrexate or PUVA singly or in combination. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(3):467–469. doi: 10.1016/s0190-9622(83)80215-1
44. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis—a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):595–600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03486.x
45. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(1):46–51. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70005-2
46. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(9):453–455.
47. Woo YR, Lee HM, Lee JS, Koo DW. Long-term follow-up of refractory mycosis fungoides which achieved remission with the addition of isotretinoin to methotrexate and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Ann Dermatol.* 2013;25(2):259–260. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.259
48. Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon- $\alpha$ , PUVA and topical corticosteroids in the management of Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(6):428–438. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07319.x
49. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, Tassetti A, Offidani M, et al. Long-term experience with low-dose interferon- $\alpha$  and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005;75(2):136–145. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00497.x
50. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, Soraru M, Alaibac M, Ferrazzi E, et al. Phase II trial of interferon- $\alpha$ -2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2002;95(3):569–575. doi: 10.1002/cncr.10706
51. Stadler R, Otte HG. Combination therapy of cutaneous T cell lymphoma with interferon  $\alpha$ -2a and photochemotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 1995;139:391–401. doi: 10.1007/978-3-642-78771-3\_30
52. Hüsken AC, Tsiannakas A, Hensen P, Nashan D, Loquai C, Beissert S, et al. Comparison of pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus psoralen PUVA versus standard interferon  $\alpha$ -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):71–78. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04011.x
53. Mostow EN, Neckel SL, Oberhelman L, Anderson TF, Cooper KD. Complete remissions in psoralen and UV-A (PUVA)-refractory mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma with combined interferon  $\alpha$  and PUVA. *Arch Dermatol.* 1993;129(6):747–752.
54. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):570–573. doi: 10.1016/j.jaad.2003.05.010
55. Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, Siakantaris M, Vassilakopoulos TP, Stratigos A, et al. Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(3):169–173. doi: 10.2165/00128071-200809030-00005
56. Delfino C, Grandi V, Pileri A, Rupoli S, Quaglino P, Alterini R, et al. Combination treatment in CTCL: the current role of bexarotene. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(6):573–580.
57. Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):927–933. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.06.005
58. D'Acunto C, Gurioli C, Neri I. Plaque stage mycosis fungoides treated with bexarotene at low dosage and UVB-NB. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):45–48. doi: 10.3109/09546630903103980
59. Lokitz ML, Wong HK. Bexarotene and narrowband ultraviolet B phototherapy combination treatment for mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(6):255–257. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00315.x
60. Hino R, Shimauchi T, Tokura Y. Treatment with IFN- $\gamma$  increases serum levels of Th1 chemokines and decreases those of Th2 chemokines in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2005;38(3):189–195. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.01.005
61. Shimauchi T, Sugita K, Nishio D, Isoda H, Abe S, Yamada Y, et al. Alterations of serum Th1 and Th2 chemokines by combination therapy of interferon- $\gamma$  and narrowband UVB in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2008;50(3):217–225. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.12.004
62. Fujii M, Uehara J, Honma M, Ito Y, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, et al. Primary cutaneous  $\gamma\delta$ -T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement. *J Dermatol.* 2011;38(4):368–372. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00998.x
63. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Perechen' redkih (orfannyh) zabolevaniy (List of rare (orphan) diseases). (In Russ.)] <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048> (20 November 2022)
64. Valipour A, Jäger M, Wu P, Schmitt J, Bunch C, Weberschock T. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD008946. doi: 10.1002/14651858.CD008946.pub3
65. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, Leun JC van der. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(3):212–215.
66. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet.* 1995;345:1431–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8
67. Slaper H, Schothorst AA, Leun JC van der. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol.* 1986;3(5):271–283.
68. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, Papadavid E, Economidi A, Christofidou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1848–1852. doi: 10.1111/jdv.14365
69. Yoo J, Shah F, Velangi S, Stewart G, Scarisbrick JS. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):414–417. doi: 10.1111/ced.13777
70. Diakomopoulos A, Dalamaga M, Papadavid E. Understanding the enigmatic association between mycosis fungoides and psoriasis: Report of two cases and review of the literature. *Metabol Open.* 2021;12:100148. doi: 10.1016/j.metop.2021.100148
71. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis—a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):595–600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03486.x
72. Soonthornchai W, Tangnatakul P, Meehansan J, Ruchusatsawat K, Reantragoon R, Hirankarn N, et al. Down-regulation of miR-155 after treatment with narrow-band UVB and methotrexate associates with apoptosis of keratinocytes in psoriasis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):206–213. doi: 10.12932/AP-031218-0451
73. Moyal L, Barzilai A, Gorovitz B, Hirshberg A, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, et al. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides. *Exp Dermatol.* 2013;22(6):431–433. doi: 10.1111/exd.12161

---

**Участие авторов:** авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — А.А. Воронцова. Концепция, дизайн, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова.

---

**Authors' participation:** all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Anastasiia A. Vorontsova; concept and design of the study, editing, final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova.

---

---

---

### **Информация об авторах**

---

**\*Воронцова Анастасия Александровна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

**Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

---

### **Information about the authors**

---

**\*Anastasiia A. Vorontsova** — Junior Research Associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

**Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.) Assistant Professor; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

---

Статья поступила в редакцию: 17.10.2022

Принята к публикации: 11.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 17.10.2022

Accepted: 11.11.2022

Published: 15.12.2022