

## Фототерапия грибвидного микоза

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, А.А. Воронцова

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

Контакты: Арфеня Эдуардовна Карамова [karamova@snikvi.ru](mailto:karamova@snikvi.ru)

В настоящее время фототерапия нашла широкое применение в лечении различных заболеваний кожи, в том числе грибвидного микоза. В статье приводится обзор литературы, посвященный применению различных спектров ультрафиолетовой терапии в лечении больных грибвидным микозом на ранних стадиях развития заболевания. Описаны механизмы действия средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, обуславливающие иммуносупрессивный, противовоспалительный и антипролиферативный эффект. Представлены результаты ретроспективных исследований эффективности применения ПУВА-терапии и УФВ-311 нм у больных Т-клеточной лимфомой кожи, данные современной литературы, свидетельствующие о необходимости стандартизации методов фототерапии больных грибвидным микозом.

**Ключевые слова:** грибвидный микоз, Т-клеточная лимфома кожи, ПУВА-терапия, УФВ-311 нм, узкополосная фототерапия, узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия, фототерапия, ультрафиолетовое излучение, фотохимиотерапия, лимфома кожи, ретроспективное исследование

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Фототерапия грибвидного микоза. Онкогематология 2019;14(4):18–26.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-18-26

### Phototherapy of mycosis fungoides

A.A. Kubanov, A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya, A.A. Vorontsova

State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Build. 6, 3 Korolenko St., Moscow 107076, Russia

Currently, phototherapy has been widely used in the treatment of various skin diseases, including mycosis fungoides. The article provides a literature review on the use of various spectra ultraviolet therapy in the treatment of patients with early stages of mycosis fungoides. The mechanisms of action of medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy, causing the immunosuppressive, anti-inflammatory and anti-proliferative effect, are described. The results of retrospective studies of PUVA therapy and UVB-311 nm efficacy in patients with cutaneous T-cell lymphoma are presented, as well as modern literature evidence of the need for standardization of phototherapy methods for patients with mycosis fungoides.

**Keywords:** mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphoma, PUVA therapy, UVB-311 nm, narrow-band phototherapy, narrow-band medium-wave ultraviolet therapy, phototherapy, ultraviolet radiation, photochemotherapy, skin lymphoma, retrospective study

**For citation:** Kubanov A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Vorontsova A.A. Phototherapy of mycosis fungoides. Onkologematologiya = Oncohematology 2019;14 (4):18–26. (In Russ.).

#### Введение

Грибвидный микоз — наиболее часто встречающаяся форма первичной Т-клеточной лимфомы кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [1, 2].

В настоящее время лечение больных с ранними стадиями грибвидного микоза (IA–IIA) (табл. 1, 2) включает применение наружных глюкокортикостероидных препаратов, различных спектров ультрафиолетовой терапии, локальной лучевой терапии и тотального облучения кожи [1, 2]. Наиболее хорошо изученным методом фототерапии является длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм с сочетанным применением фотосенсибилизаторов

из группы фурукумаринов (ПУВА-терапия). Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ-311 нм) стала применяться позднее, чем ПУВА-терапия, однако успела зарекомендовать себя в качестве эффективного метода в лечении больных грибвидным микозом. В единичных публикациях отражен успешный опыт лечения больных Т-клеточной лимфомой кожи с применением широкополосного ультрафиолетового излучения, УФА-1 и монохромного эксимерного света (308 нм) [3–5].

#### Механизм действия ПУВА-терапии и УФВ-311 нм

ПУВА-терапия и УФВ-311 нм обладают разными электромагнитными свойствами, что обуславливает

**Таблица 1.** TNMB-стадирование грибовидного микоза и синдрома Сезари согласно рекомендациям ISLE и EORTC

**Table 1.** TNMB staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome, according to the ISLE and EORTC recommendations

Стадия Stage	Описание Description
<b>Морфологические элементы и площадь поражения кожного покрова</b> <i>Morphological elements and skin lesion area</i>	
T1	Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие <10 % кожного покрова T1a – только пятна T1b – бляшки ± пятна  Limited patches, papules and/or plaques covering <10 % of the skin surface T1a – only patches T1b – plaque ± patches
T2	Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие >10 % кожного покрова T2a – только пятна T2b – бляшки ± пятна  Patches, papules and/or plaques covering >10 % of the skin surface T2a – only patches T2b – plaque ± patches
T3	Один узел и более (≥1 см в диаметре) One or more nodes (≥1 cm in diameter)
T4	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80 % поверхности тела Confluence of erythema covering ≥80 % of body surface
<b>Вовлеченность лимфатических узлов</b> <i>Lymph nodes involvement</i>	
N0	Нет увеличения периферических лимфатических узлов (LN), их биопсия не требуется No enlargement of peripheral lymph nodes (LN), no biopsy required
N1	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN 0–2 LN1a – клон-негативны LN1b – клон-позитивны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN 0–2 LN1a – clone negative LN1b – clone positive
N2	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN 3 LN2a – клон-негативны LN2b – клон-позитивны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN 3 LN2a – clone negative LN2b – clone positive
N3	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN 4 клон-позитивны или клон-негативны Peripheral lymph nodes are enlarged; histopathology Dutch grade 3–4 or NCI LN 4 clone negative or clone positive

Стадия Stage	Описание Description
Nx	Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения Peripheral lymph nodes are enlarged; no histologic confirmation
<b>Вовлеченность внутренних органов</b> <i>Visceral organ involvement</i>	
M0	Нет вовлечения внутренних органов No visceral organ involvement
M1	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением) Visceral involvement (must have pathology confirmation and organ involved should be specified)
<b>Вовлечение периферической крови в патологический процесс</b> <i>Blood involvement</i>	
B0	Отсутствие значительного вовлечения периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5 % лимфоцитов периферической крови B0a – клон-негативны B0b – клон-позитивны Absence of significant blood involvement: ≤5 % of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells B0a – clone negative B0b – clone positive
B1	Умеренное вовлечение периферической крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5 % лимфоцитов периферической крови B1a – клон-негативны B1b – клон-позитивны Low blood tumor burden: >5 % of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells B1a – clone negative B1b – clone positive
B2	Значительное вовлечение крови: ≥1000/μ/L клеток Сезари с позитивным клоном High blood tumor burden: ≥1000/μL Sézary cells with positive clone

различия в механизме действия и глубине проникновения излучения в кожу. Длинноволновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 320–400 нм (ПУВА) способно проникать через все слои кожи вплоть до гиподермы, в то время как УФВ-311 нм воздействует на поверхностные слои, затрагивая преимущественно эпидермис [6].

ПУВА-терапия реализует ряд важных фотобиологических эффектов, среди них – образование моно- и бифункциональных аддуктов ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран, индукция апоптоза Т-лимфоцитов. Ковалентное фотоприсоединение фурукумариновых фотосенсибилизаторов к пиримидиновым основаниям

ДНК под воздействием УФА-света приводит к формированию неустойчивых комплексов 3,4- или 4',5'-циклобутановых моноаддуктов с пиримидиновыми основаниями нативной ДНК, образуются поперечные сшивки между нитями ДНК, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и торможению пролиферации клеток [7–9].

Активированные УФА-светом фотосенсибилизаторы вступают во взаимодействие с молекулярным кислородом, образуя активные формы кислорода, вызывающие повреждение клеточных мембран и митохондрий и приводящие к УФА-индуцированному апоптозу Т-лимфоцитов [10–13]. Эксперименты *in vitro* показали, что апоптоз циркулирующих лимфоцитов начинается через 12 ч после облучения и усиливается через 24 и 48 ч, а выраженность апоптоза прямо пропорциональна дозе облучения [14, 15]. В ряде исследований отмечен избирательный принцип фототоксического влияния ПУВА-терапии на опухолевые Т-лимфоциты в коже [16, 17].

Механизмы действия УФВ-311 нм менее изучены. Излучение УФВ-311 нм способно запускать процесс апоптоза лимфоцитов, находящихся в эпидермисе, воздействовать на кератиноциты, приводя к снижению их пролиферативной активности и гибели части клеток [18–24]. Под влиянием УФВ-311 нм снижается антигенпрезентирующая способность клеток Лангерганса и уменьшается их число в эпидермисе [25, 26]. В то же время происходят снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1a, IL-2, IL-5, IL-6) и увеличение продукции противовоспалительного цитокина IL-10 [27–29].

Таким образом, описанные фотохимические реакции, развивающиеся под воздействием ПУВА-терапии и УФВ-311 нм, оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, что объясняет терапевтический эффект у больных грибковым микозом, однако механизмы действия различных спектров ультрафиолетового излучения еще нуждаются в дальнейшем изучении.

#### Эффективность ПУВА-терапии и УФВ-311 нм

В 1976 г. впервые опубликованы результаты успешного лечения 9 больных грибковым микозом с применением ПУВА-терапии. В.А. Gilchrest и соавт. применили ПУВА-терапию на всех стадиях грибкового микоза. Наиболее эффективным, по мнению авторов, оказалось лечение на ранних стадиях заболевания (не позднее стадии IIA) [30]. В работе J.J. Nettekoven и соавт. (1995) была дана оценка достижения полной ремиссии у пациентов после 1-го курса ПУВА-терапии. На стадии заболевания IA достижение полной ремиссии регистрировалось в 90 % случаев, на стадиях IB и IIA – в 78 %, на стадии IIB – в 59 %, на стадии III – в 61 % [31].

Первая публикация, посвященная использованию средневолнового ультрафиолетового излучения

Таблица 2. TNMB-стадирование грибкового микоза и синдрома Сезари, согласно рекомендациям ISLE и EORTC

Table 2. TNMB staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome, according to the ISLE and EORTC recommendations

Стадия Stage	T	N	M	B
<i>Ранние Early</i>				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
<i>Поздние Later</i>				
IIB	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

УФВ-(280–350 нм) в лечении больных Т-клеточной лимфомы кожи, вышла в 1982 г. Н.И. Milstein и соавт. представили результаты успешного применения УФВ-(280–350 нм) на примере 31 больного грибковым микозом [32]. По данным Е.А. Olsen и соавт., при использовании УФВ-311 нм у пациентов с ранней стадией грибкового микоза, не получавших в комбинации какой-либо системной терапии, процент достижения полной ремиссии колеблется от 54 до 90 % [33]. Такой широкий диапазон эффективности объясняется прежде всего неоднородностью исходных клинических проявлений. Отмечено, что пациенты с преимущественно пятнистыми поражениями кожи имеют более высокий процент достижения полных ремиссий [34]. Преимуществами применения УФВ-311 нм являются отсутствие необходимости в назначении пероральных фотосенсибилизаторов для проведения терапии, которые могут вызывать ряд побочных проявлений (диспепсические явления, головокружение, длительная фотосенсибилизация глаз и кожи), а также снижение канцерогенного риска при длительном применении по сравнению с ПУВА-терапией [35–37].

Несмотря на широкое применение фототерапии в лечении больных Т-клеточной лимфомой кожи, доказательства ее эффективности основываются на ряде нерандомизированных про- и ретроспективных исследований. Требуется изучения и уточнения вопроса, связанный с целесообразностью проведения

поддерживающего курса фототерапии по достижении полной ремиссии у пациентов с грибковидным микозом. Результаты некоторых исследований указывают на то, что прекращение фототерапии сразу по достижении полной клинической ремиссии заболевания сопряжено с высокими рисками ранних рецидивов, что, возможно, связано с недостаточным подавлением активности патологического клона Т-лимфоцитов в коже, несмотря на отсутствие видимых клинических проявлений [34, 38–40].

В исследовании F. Pavlotsky и соавт. не было найдено существенной разницы между продолжительностью ремиссий у пациентов, получавших поддерживающую терапию УФВ-311 нм, и у пациентов, которым был отменен курс УФВ-311 нм сразу по достижении ими полной ремиссии [41]. По данным 3 проведенных исследований на небольшой когорте больных грибковидным микозом, получавших ПУВА-терапию, статистически значимая разница в продолжительности ремиссии у пациентов, получавших поддерживающий курс, и у пациентов без поддерживающего лечения также не была выявлена [42–44]. Следует учитывать, что включение длительного поддерживающего курса фототерапии увеличивает риски возникновения нежелательных явлений, связанных с увеличением суммарной дозы облучения.

В 2016 г. американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) опубликованы рекомендации по проведению УФВ-311 нм и ПУВА-терапии при грибковидном микозе и синдроме Сезари (табл. 3) [34].

Консорциум предлагает пациентам, достигшим ремиссии, ввести поддерживающий курс фототерапии продолжительностью 1–3 мес с сохранением высокой дозы облучения и количества процедур в неделю, после чего увеличивать интервалы между процедурами до полной их отмены (табл. 4). Целью предложенных рекомендаций является дальнейшее объединение однородных данных из различных исследований для последующей их оценки, что позволит стандартизировать подход к фототерапии и повысить уровень доказательности рекомендаций [45].

В настоящее время эффективность терапии у больных грибковидным микозом оценивается в соответствии с критериями, предложенными Международным обществом лимфом кожи (ISCL), Всемирной организацией здравоохранения совместно с Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и USCLC, согласно которым в отношении кожных проявлений под полной ремиссией подразумевается 100 % регресс всех кожных высыпаний, под частичной ремиссией — 50–99 %, отсутствием ответа на терапию принято считать регресс высыпаний менее чем на 25 % [33].

По данным некоторых исследований, не выявлена существенная разница между эффективностью ПУВА-терапии или УФВ-311 нм у больных грибковидным микозом. Частота достижения полной ремиссии у пациентов с ранней стадией грибковидного микоза после

**Таблица 3.** Схема увеличения дозы облучения при узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, предложенная Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

**Table 3.** Increasing radiation dose scheme for narrow-band medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy proposed by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC)

Фототип кожи Skin phototype	Начальная доза, мДж/см <sup>2</sup> Initial dose, mJ/cm <sup>2</sup>	Увеличение дозы за период лечения, мДж/см <sup>2</sup> Dose increase per treatment, mJ/cm <sup>2</sup>
<b>УФВ-311 нм</b> UVB-311 nm		
I	130	15
II	220	25
III	260	40
IV	330	45
V	350	60
VI	400	65
<b>ПУВА-терапия</b> PUVA therapy		
I	500	500
II	1000	500
III	1500	1000
IV	2000	1000
V	2500	1500
VI	3000	1500

ПУВА-терапии составляет 100 %, после УФВ-311 нм варьирует от 80 до 100 % [33, 45]. Отмечено, что при использовании УФВ-311 нм частота достижения полной ремиссии снижается в случаях обширного поражения кожных покровов и наличия бляшек с выраженной инфильтрацией [45, 46]. В ретроспективном исследовании P. Ponte и соавт. были проанализированы данные 114 больных грибковидным микозом на ранних стадиях. Общий ответ в группе ПУВА-терапии составил 87,4 % (полная ремиссия — 62,1 %; частичная ремиссия — 25,3 %), отсутствие ответа на терапию наблюдалось у 12,6 % больных. В группе лечения УФВ-311 нм общий ответ составил 94,7 % (полная ремиссия — 68,4 %; частичная ремиссия — 26,3 %), не ответили на терапию 5,3 % пациентов. Средняя продолжительность ремиссии до наступления рецидива у пациентов в группе ПУВА-терапии составила 11,5 мес, в группе лечения УФВ-311 нм — 14 мес. Следует учесть, что часть пациентов в этом исследовании получали параллельно с фототерапией системные препараты [47]. Не было найдено значительных

**Таблица 4.** Схема назначения поддерживающего курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311 нм) и ПУВА-терапии, предложенная Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC)

**Table 4.** Schedule of maintenance course of narrow-band medium-wave ultraviolet therapy (UVB-311 nm) and PUVA therapy, proposed by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC)

Частота визитов Visits frequency	Количество недель Number of weeks	Доза облучения относительно завершения основного курса Radiation dose relative to completion of the basic course
<b>УФВ-311 нм</b> <i>UVB-311 nm</i>		
2 раза в неделю 2 times per week	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в неделю Once a week	4–8	Остается прежней Remains the same
Каждые 10 дней Every 10 days	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 2 нед 1 time in 2 weeks	4–8	Снижается на 25 % Reduced by 25 %
1 раз в 3 нед 1 time in 3 weeks	Не применимо Not applicable	Снижается на 50 % Reduced by 50 %
<b>ПУВА-терапия</b> <i>PUVA therapy</i>		
2 раза в неделю 2 times per week	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в неделю Once a week	4–8	Остается прежней Remains the same
Каждые 10 дней Every 10 days	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 2 нед 1 time in 2 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 3 нед 1 time in 3 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same
1 раз в 4 нед 1 time in 4 weeks	4–8	Остается прежней Remains the same

различий между эффективностью применения ПУВА и УФВ-311 нм в исследовании P.V. Diederer и соавт., процент достижения полной ремиссии в группе ПУВА-терапии составил 81 %, в группе лечения УФВ-311 нм – 71 %, средняя продолжительность ремиссии – 24,5 и 22,8 мес для ПУВА-терапии и УФВ-311 нм соответственно [48]. По результатам проведенного ретроспективного исследования эффективности применения фототерапии у 40 больных грибковидным микозом на стадиях IA–IV К. Ahmad и соавт. сообщили о достижении полной ремиссии у 50 % больных в группе лечения УФВ-311 нм и у 64 % в группе лечения ПУВА, медиана продолжительности ремиссии составила 10 и 11,5 мес в группах ПУВА-терапии

и УФВ-311 нм соответственно [49]. Согласно опубликованным результатам ретроспективного исследования V. Nikolaou и соавт., в которое вошли данные 227 пациентов с грибковидным микозом на ранних стадиях, уровень достижения полной ремиссии у больных, получающих ПУВА-терапию, был выше на 25 % по сравнению с таковым у больных после УФВ-311 нм (74,5 % против 55,9 % соответственно) [50].

В январе 2019 г. в журнале JAMA Dermatology были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования сравнительной эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии у больных грибковидным микозом на стадиях IA–IIA [51]. Авторы выполнили метаанализ данных 778 больных из 7 ранее проведенных ретроспективных исследований, при выборе пациентов учитывалась стадия заболевания (IA–IIA), а также в целях объективизации результатов отбирались пациенты со схожими режимами назначения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии (табл. 5) [47–50, 52–54].

ПУВА-терапию получали 527 из 778 больных, УФВ-311 нм – 251. В группе лечения ПУВА 238 (45,3 %) больных имели стадию IA, 271 (51,4 %) – IB, 17 (3,3 %) – IIA. В группе лечения УФВ-311 нм 137 (54,5 %) больных имели стадию заболевания IA, 108 (43,0 %) – IB, 6 (2,2 %) – IIA.

При оценке эффективности проведенного лечения авторами учитывались общий ответ, который включал совокупность полных и частичных ремиссий, а также отдельные результаты полных, частичных ремиссий и случаи неэффективности. Общий ответ был зарегистрирован у 479 (90,9 %) из 527 пациентов, получавших ПУВА-терапию, и у 220 (87,6 %) из 251 пациентов, получавших УФВ-311 нм. Достижение полной ремиссии наблюдалось у 389 (73,8 %) и 156 (62,2 %) пациентов, получавших ПУВА-терапию и УФВ-311 нм соответственно. Частичный ответ отмечался у 90 (18 %) больных в группе лечения ПУВА и у 64 (27,5 %) пациентов в группе УФВ-311 нм. Неэффективность проведенной терапии наблюдалась суммарно у 72 (9,2 %) больных, из которых 44 (8,3 %) были зарегистрированы в группе лечения ПУВА и 28 (11,1 %) в группе УФВ-311 нм (табл. 6). Средняя продолжительность ремиссии составила 33,4 мес после курса ПУВА-терапии и 14,9 мес после курса УФВ-311 нм.

У 55 больных (у 38 (7,2 %) в группе ПУВА-терапии и у 17 (6,7 %) в группе УФВ-311 нм) были зарегистрированы нежелательные явления: эритема, тошнота, зуд, фототоксические реакции, диспепсия (табл. 7).

Таким образом, метаанализ данных 7 ретроспективных исследований эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 нм в лечении больных грибковидным микозом с ранними стадиями показал, что частота общего ответа в обеих группах лечения была почти одинакова, однако применение ПУВА-терапии чаще приводит к достижению полных ремиссий, а случаи неэффективности регистрировались реже по сравнению с группой лечения УФВ-311 нм [51].

Таблица 5. Информация об исследованиях и включенных в метаанализ больных

Table 5. Information about the studies and patients included in meta-analysis

Исследование Study	Стадия заболевания Disease stage	Число пациентов, получавших ПУВА/УФВ-311 нм The number of patients receiving PUVA/ UVB-311 nm	Число процедур ПУВА в неделю Number of PUVA procedures per week	Число процедур УФВ-311 нм в неделю Number of UVB-311 nm procedures per week
К. Ahmad и соавт., 2007 [49] K. Ahmad et al., 2007 [49]	IA–IIb	28/12	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
М. Almohideb и соавт., 2017 [52] M. Almohideb et al., 2017 [52]	IA–IB	158/109	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
P.V. Diederer и соавт., 2003 [48] P.V. Diederer et al., 2003 [48]	IA–IB	35/21	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
El-Mofty и соавт., 2005 [53] El-Mofty et al., 2005 [53]	IA–IB	10/10	3 раза в неделю 3 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
V. Nikolaou и соавт., 2018 [50] V. Nikolaou et al., 2018 [50]	IA–IB	175/52	2–4 раза в неделю 2–4 times per week	2–4 раза в неделю 2–4 times per week
P. Ponte и соавт., 2010 [47] P. Ponte et al., 2010 [47]	IA–IIa	95/19	2 раза в неделю 2 times per week	3 раза в неделю 3 times per week
М. Unal и соавт., 2015 [54] M. Unal et al., 2015 [54]	IA–IIa	26/28	3 раза в неделю 3 times per week	3 раза в неделю 3 times per week

Таблица 6. Данные исследования сравнительной эффективности ПУВА-терапии и УФВ-311 нм (n = 778)

Table 6. Data on the comparative effectiveness of PUVA and UVB-311 nm therapy (n = 778)

Терапия Therapy	Общий ответ, n (%) Total response, n (%)	Полная ремиссия, n (%) Complete remission, n (%)	Частичная ремиссия, n (%) Partial remission, n (%)	Случаи неэффективности, n (%) Cases of inefficiency, n (%)
ПУВА (n = 527) PUVA (n = 527)	479 (90,9)	389 (73,8)	90 (18,0)	44 (8,3)
УФВ-311 нм (n = 251) UVB-311 nm (n = 251)	220 (87,6)	156 (62,2)	64 (27,5)	28 (11,1)

Таблица 7. Нежелательные явления

Table 7. Adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Группа ПУВА, n (%) PUVA group, n (%)	Группа УФВ-311 нм, n (%) UVB-311 nm group, n (%)
Эритема Erythema	38 (7,2)	17 (6,7)
Тошнота Nausea	10 (1,9)	3 (1,2)
Зуд Pruritus	2 (0,4)	4 (1,7)
Фототоксические реакции Phototoxic reactions	7 (1,4)	2 (0,9)
Диспепсия Dyspepsia	6 (1,2)	0

**Заключение**

Обобщая данные литературы, можно резюмировать, что ПУВА-терапия и УФВ-311 нм являются эффективными методами лечения больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Однако, как показывают данные ретроспективных исследований эффективности различных методов фототерапии, ПУВА-терапия является терапией выбора у пациентов с инфильтративно-бляшечными элементами и большой площадью поражения. Использование УФВ-311 нм зарекомендовало себя как эффективный метод в лечении больных с преимущественно пятнистыми высыпаниями, но может быть эффективным и у больных

с инфильтративно-бляшечными элементами. Кроме этого, УФВ-311 нм не требует приема фотосенсибилизаторов, что снижает риск развития нежелательных явлений, связанных с их приемом.

Стандартизация методов лечения с применением УФВ-311 нм 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 многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 94–101. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. M.: Buki-Vedi, 2016. P. 94–101 (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации. Грибовидный микоз. Утвержденные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов на XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16 июня 2016 г.). Доступно по: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/). [Clinical recommendations. Mycosis fungoides. Approved by the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists at the 16th Russian Congress of Dermatovenereologists and Cosmetologists (Moscow, June 16, 2016). Available at: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/). (In Russ.)].
3. Olek-Hrab K., Silny W., Dańczak-Pazdrowska A. et al. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(2):126–30. DOI: 10.1111/ced.12001.
4. Adışen E., Tektaş V., Erduran F. et al. Ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of early mycosis fungoides. *Dermatology* 2017;233:192–8. DOI: 10.1159/000458149.
5. 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;38:368–72. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00998.x.
6. Anderson R.R., Parrish J.A. The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981;77:13–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
7. Pathak M.A., Joshi P.C. The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity to psoralens and coal tar. *J Invest Dermatol* 1983;80(1, Suppl):66–74. DOI: 10.1038/jid.1983.18.
8. Zarebska Z., Waszkowska E., Caffieri S. et al. PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: processes triggered in the cells. *Farmaco* 2000;55(8):515–20.
9. Nagy E.M., Dalla Via L., Ronconi L. et al. Recent advances in PUVA photochemotherapy and PDT for the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2010;16(16):1863–76. DOI: 10.2174/138161210791209018.
10. Danno K., Horio T. *In vitro* PUVA radiation abolishes fluorescent staining with epidermal cell and basement membrane zone markers. *Br J Dermatol* 1985;113(4):391–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1985.tb02352.x.
11. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem Photobiol* 1989;50(6):859–82.
12. Punnonen K., Jansén C.T., Puntala A., Ahotupa M. Effects of *in vitro* UVA irradiation and PUVA treatment on membrane fatty acids and activities of antioxidant enzymes in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1991;96(2):255–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12462271.
13. Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996;63(5):566–71.
14. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R. et al. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996;107:235–42. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
15. Vowels B.R., Yoo E.K., Gasparro F.P. Kinetic analysis of apoptosis induction in human cell lines by UVA and 8-MOP. *Photochem Photobiol* 1996;63:572–6.
16. Cox N.H., Turbitt M.L., Ashworth J., Mackie R.M. Distribution of T cell subsets and Langerhans cells in mycosis fungoides, and the effect of PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 1986;11(6):564–8.
17. Okamoto H., Takigawa M., Horio T. Alteration of lymphocyte functions by 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet radiation. I. Suppressive effects of PUVA on T-lymphocyte migration *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1985;84(3):203–5. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12265126.
18. Aufiero B.M., Talwar H., Young C. et al. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B* 2006;82:132–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011.
19. Schindl A., Klosner G., Honigsmann H. et al. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies. *J Photochem Photobiol B* 1998;44:97–106.
20. Luo S., Peng Z., Zheng Y. et al. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparinbinding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007;299:409–13. DOI: 10.1007/s00403-007-0768-3.
21. Luo S., Zheng Y., Peng Z. et al. Effects of narrow-band ultraviolet B and tazarotene therapy on keratinocyte proliferation and TIG3 expression. *J Dermatol* 2008;35:651–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00538.x.
22. Reich A., Lehmann B., Meurer M., Muller D.J. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy. *Exp Dermatol* 2007;16:1007–15. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x.

23. Reich A., Meurer M., Viehweg A., Muller D.J. Narrow-band UVB induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol* 2009;85:1–7. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x.
24. Reich A., Schwudke D., Meurer M. et al. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks. *Exp Dermatol* 2010;19:103–10. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x.
25. Duthie M.S., Kimber I., Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140(6):995–1009. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x.
26. el-Ghorr A.A., Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B* 1997;38(2–3):99–106.
27. Tjioe M., Smits T., van de Kerkhof P.C., Gerritsen M.J. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. *Exp Dermatol* 2003;12:729–33.
28. Erkin G., Ugur Y., Gurer C.K. et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol* 2007;34:213–9. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00591.x.
29. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J.E., Valdimarsson H. Narrow-band-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch Dermatol Res* 2005;297:39–42. DOI: 10.1007/s00403-005-0565-9.
30. Gilchrist B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L. et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197608)38:2<683::aid-cncr2820380210>3.0.co;2-v.
31. Herrmann J.J., Roenigk H.H. Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1077–88.
32. Milstein H.I., Vonderheid E., Van Scott E.J., Johnson W.C. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: Preliminary observations. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:355–62. DOI: 10.1016/s0190-9622(82)70029-5.
33. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598–607. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0630.
34. Gokdemir G., Barutcuoglu B., Sakiz D., Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01635.x.
35. Van Weelden H., Baart de la Faille H., Young E., van der Leun J.C. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):212–5.
36. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995;345:1431–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8.
37. Slaper H., Schothorst A.A., van der Leun J.C. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatology* 1986;3(5):271–83.
38. Gathers R.C., Scherschun L., Malick F. et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191–7. DOI: 10.1067/mjd.2002.120911.
39. Dereure O., Picot E., Comte C. et al. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1–6. DOI: 10.1159/000161114.
40. Hodge L., Warin A.P., Gange R.W. et al. Photochemotherapy in mycosis fungoides. *Br Med J* 1977;2:1257–9. DOI: 10.1136/bmj.2.6097.1257.
41. Pavlotsky F., Barzilay A., Kasem R. et al. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:565–72. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01557.x.
42. Sanchez M.A., Gonzalez T., Gaitan M.F. et al. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol* 2011;50:1086–93. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04833.x.
43. Hernandez Z., Penate Y., Hernandez-Machin B. et al. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *Int J Dermatol* 2014;53:1417–22. DOI: 10.1111/ijd.12425.
44. Wackernagel A., Hofer A., Legat F. et al. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;154:519–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07008.x.
45. Olsen E.A., Hodak E., Anderson T. et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27–58. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.033.
46. Abel E.A., Sendagorta E., Hoppe R.T., Hu C.H. PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1987;123:897–901.
47. Ponte P., Serrao V., Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:716–21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03500.x.
48. Diederer P.V., van Weelden H., Sanders C.J. et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215–9. DOI:10.1067/mjd.2003.80
49. Ahmad K., Rogers S., McNicholas P.D., Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:413–7. DOI: 10.2340/00015555-0283.
50. Nikolaou V., Sachlas A., Papadavid E. et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: the results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34(5):307–13. DOI: 10.1111/phpp.12383.
51. Phan K., Ramachandran V., Fassihi H., Sebaratnam D.F. 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.
52. Almohideb M., Walsh S., Shear N. et al. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(9):604–12. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.015.
53. El-Mofty M., El-Darouty M., Salonas M. et al. 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. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21(6):281–6. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00183.x.
54. Unal M., Tol H., Balevi S. et al. Mikozis fungoides tedavisinde dbuvb ve puva: Retrospektif değerlendirme. *Genel Tip Dergisi* 2015;25:89–94. DOI: 10.15321/GenelTipDer.2015313137.

**Вклад авторов**

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова: разработка концепции исследования, окончательное одобрение рукописи;  
А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская: разработка концепции и дизайна исследования, участие в написании статьи;  
А.А. Воронцова: написание текста статьи, сбор и анализ данных литературы.

**Authors' contributions**

A.A. Kubanov: article concept development, final approval of the article;  
A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya: article concept and design development, article writing;  
A.A. Vorontsova: article writing, collection and analysis of literature data.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

А.А. Кубанов/A.A. Kubanov: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>  
А.Э. Карамова/A.E. Karamova: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>  
Л.Ф. Знаменская/L.F. Znamenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>  
А.А. Воронцова/A.A. Vorontsova: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.