

7. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2009. – № 5. – С. 3–15.

8. Скрипник І.Н. Функціональна роль мікробіоти кишечника і диференційні підходи по корекції порушень мікробіоценозу / І.Н. Скрипник // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 51–53.

9. Малов В.А. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы / В.А. Малов, Н.М. Гюлязян // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 10–13.

10. Метаболизм микроорганизмов. Практикум. / Под ред. проф. Н.С. Егорова. – М. : Московский университет, 1986. – 253 с.

11. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов. – К. : МОЗ УРСР, 1986. – 17 с.

12. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита [и др.]; пер. с англ. Г.А. Заварзина. – М. : Мир, 1997. – 800 с.

13. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism / R.J. Goodacre / Nutrilon. – 2007. – V. 5. – P. 259–266.

Надійшла 06.11.2017 року.

УДК 616-006.441-085

РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОТЕРАПІЇ ТА МІСЦЕВОГО АНТИСЕПТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ ШКІРИ ПРИ ГРИБОПОДІБНОМУ МІКОЗІ ТА СИНДРОМІ СЕЗАРІ

**В.Л. Новак, Д.М. Курган, М.В. Кокоруж, Ю.В. Деркач,
В.Є. Логінський, С.В. Примак, М.Г. Курган**

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів*

Резюме. В статті проаналізовано результати лікування 64 хворих, з них: 54 пацієнти на різних стадіях грибоподібного мікозу та 10 з синдром Сезарі. Як доповнення до загальнопоширеної терапії Т-клітинних лімфом шкіри (фотоферез) запропоновано оригінальний метод лікування, що включає детоксикацію і посилення захисних імунних реакцій шляхом застосування лікувального плазмаферезу, гепарину та вобензиму, а також місцеве лікування уражень шкіри за допомогою аплікацій поперемінно з розчинами гідрокарбонату натрію і оцтової кислоти. Ремісія наступила у 78% хворих.

Ключові слова: Т-клітинні лімфоми шкіри, субпопуляції лімфоцитів, плазмаферез, фотоферез.

**RESULTS OF IMMUNOTHERAPY AND TOPICAL ANTISEPTIC
TREATMENT OF SKIN LESIONS IN MYCOSIS FUNGOIDES
AND CÉZARY SYNDROME**

**V.L. Novak, D.M. Kurhan, M.V. Kokoruz, J.V. Derkach,
V.E. Loginsky, S.V. Prymak, M.H. Kurhan**

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine», Lviv

Resume. *The treatment of 64 patients (54 patients are at different stages of mycosis fungoides and 10 with Cézary syndrome) is analyzed in this article. As an adjunction to the common cutaneous T-cell lymphoma therapy (photopheresis), an original treatment method, including detoxification and enhancement of protective immune responses by applying therapeutic plasmapheresis, heparin and wobenzym, was proposed. In addition, local treatment of skin lesions by applications alternately with solutions of sodium bicarbonate and acetic acid was proposed. After the treatment remission was reached in 78% of the patients.*

Key words: *cutaneous T-cell lymphomas, subpopulation of lymphocytes, plasmapheresis, photopheresis.*

Вступ. Грибоподібний мікоз (ГМ; mycosis fungoides) і його лейкоїчний варіант синдром Сезарі (СС; Cézary syndrome) представляють собою найчастіші варіанти екстранодальних злоякісних Т-клітинних лімфом з ураженням шкіри малігнізованими зрілими CD4⁺ Т-лімфоцитами, які мають специфічний профіль експресії генів і дерматотропність яких зумовлена наявністю мембранного антигену CCR4 [1]. Антигени пухлинних Т-лімфоцитів взаємодіють з молекулами адгезії ендотелію шкірних венул, кератиноцитів і дендритних клітин шкіри, що сприяє їхньому нагромадженню в епідермісі і утворенню мікроабсцесів Потріє (Pautrier).

Частота ГМ і СС сягає 0,4 випадки на 100 000 населення; вони складають біля 3% серед усіх злоякісних лімфом [2]. Основні клінічні прояви ГМ – ураження шкіри у вигляді плям, бляшок, еритродермії, шкірних пухлин, виразок і ран, підвищена десквамація епітелію [3, 4, 5]. У пізніх стадіях хвороби та при СС з'являються ураження периферичних лімфатичних вузлів, внутрішніх органів (печінки, селезінки), явища лейкоїзації з появою атипичних клітин Сезарі в периферичній крові. Діагностика ґрунтується на гістологічному і імуногістохімічному дослідженні уражень шкіри з виявленням інфільтрації дерми атипичними Т-лімфоцитами з фенотипом CD3⁺CD7⁻CD4⁺CD8⁻CD30⁻ та моноклональністю TCR, зрідка трапляються випадки CD4⁻CD8⁺. Найбільші труднощі представляє діагностика еритродермічної форми ГМ [6].

Опрацьовано декілька міжнародних класифікацій типу уражень шкіри, клінічних форм, гістологічних варіантів і стадій поширення хвороби [3, 4, 7]. Прогноз на ранніх стадіях ГМ добрий, у 75% випадків хвороба має торпідний перебіг. У пізніх стадіях ГМ та при СС при залученні лімфатичних вузлів, вісцеральних органів, лейкомізації прогноз несприятливий – тривалість життя хворих не перевищує 2,5–3 роки [4, 7, 8].

В літературі обговорюється можлива роль інфекції і асоційованих імунних реакцій у підтримці проліферації пухлинних CD4⁺ Т-лімфоцитів [9, 10]. Автори вказують на колонізацію шкіри *Staphylococcus aureus* у хворих на ГМ і СС, наявність запальної клітинної реакції у місцях уражень, позитивний ефект антибактеріальної терапії, смерть хворих від інфекції без ознак прогресії хвороби, проліферативну відповідь *in vitro* CD4⁺ Т-лімфоцитів хворих на стимуляцію суперантигеном ендотоксину *S. aureus* (SEA).

Мета дослідження. З'ясувати ефективність комплексу місцевого антисептичного лікування уражень шкіри, імуномодуляційної та проти-запальної терапії у хворих на ГМ та СС, які отримували лікування екстракорпоральним фотоферезом (ЕФФ).

Хворі та методи дослідження. У відділенні екстракорпоральної гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» з 2005 р. на лікуванні перебувало 64 хворих (54 пацієнти з ГМ і 10 – із СС) віком від 21 до 76 років, з них: 38 чоловіків і 26 жінок (співвідношення 1,5:1). Діагноз встановлювали на основі клінічних ознак хвороби, морфологічного дослідження біопсії шкіри з місць ураження, у частини хворих проведено імуногістохімічний аналіз лімфоїдних інфільтратів шкіри, цитологічного та імунофенотипового дослідження периферичної крові. За необхідності, для уточнення стадії хвороби виконували рентгенологічне і МРТ дослідження грудної клітки і черевної порожнини.

ЕФФ проводили за модифікованим методом Edelson [11]. За 2 год. до взяття крові хворий отримував *per os* 0,5–0,6 мг/кг маси тіла препарат 8-метоксипсоралену. Кров забирали з вени у пластикатні контейнери і центрифугували, еритроцитну масу повертали хворому, плазму утилізували, а лейкоцити (45–50 мл) доводили до 100 мл 0,9% розчину NaCl та опромінювали ультрафіолетом А (УФА), $\lambda=320\text{--}400$ нм лампою ЛУФ-8 (кількість енергії 0,45 Дж/мл лейкомаси) і повертали хворому.

Для лікування уражень шкіри всім хворим застосовували запропонований і опрацьований нами метод, який включає імунотерапію і місцеве антисептичне лікування [12]. Імуномодуляційне і протизапальне лікування складалося з лікувального плазмаферезу (ЛПФ), інфузій гепарину,

курсів вобензиму. Хворим проводили 2-5 операцій ЛПФ з інтервалом в одну-дві доби. Зсідання крові в екстракорпоральному контурі попереджували інфузією 200–250 ОД/кг маси тіла гепарину та змішуванням при взятті з консервантом у пластикатних контейнерах. За операцію ЛПФ видаляли 600–900 мл плазми. Видалену плазму заміщували 0,9% розчином NaCl та реосорбілактом з надлишком 100–150 мл. У випадку гіпопротеїнемії застосовували свіжозаморожену плазму. Вобензим призначали 0,25–0,30 табл./кг маси тіла на добу, курсами в 10 днів та перервами 14 днів. Кількість курсів вобензиму призначали залежно від тяжкості уражень.

Місцеве антисептичне лікування включало послідовну аплікацію на уражені ділянки шкіри розчину натрію гідрокарбонату в концентрації 0,05–0,2% та оцтової кислоти у концентрації 0,005–0,02% через день. При генералізованих ураженнях шкіри застосовували відповідні ванни. Для забезпечення комфортності пацієнта концентрацію розчинів у вказаних межах і їхню температуру встановлювали індивідуально. Кількість процедур призначали залежно від тяжкості уражень.

Під час лікування спостерігали за станом хворих, обсягом шкірних уражень і гемограмою. До та в кінці курсу запропонованої терапії проводили визначення популяцій лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), фактора некрозу пухлин (TNF), тканинного поліпептидного антигену (ТРА), активності печінкових ферментів. Результати цих досліджень опрацьовували методами описової статистики і порівнювали за допомогою t-критерію.

Результати та їх обговорення. За результатами клінічного та інструментального обстеження, морфологічного та імуногістохімічного дослідження біопсій шкіри, аналізу гемограми з імунофенотиповим визначенням популяцій лімфоцитів встановлювали стадію ГМ [4, 6]. До I стадії віднесли 23 хворих з еритемними плямами, лущенням епітелію, які уражали до 10% поверхні тіла, без залучення лімфовузлів та внутрішніх органів. II стадію ГМ діагностували у 19 хворих за наявності еритем та бляшок, які уражали більше ніж 10% поверхні тіла, поодиноких збільшених лімфовузлів та часом невеликої кількості (5–10%) клітин Сезарі у периферичній крові. III стадію ГМ встановлено у 12 хворих із значним розповсюдженням уражень шкіри, появою шкірних пухлин, ерозій, виразок, залученням лімфатичних вузлів та внутрішніх органів (селезінки, печінки), наявністю у периферичній крові більше ніж 10% клітин Сезарі та збільшеної популяції CD4⁺ лімфоцитів. СС спостерігали у 10 хворих з генералізованою еритемою і інфільтрацією шкіри, вираженою десквамацією епітелію, ерозіями та ранами, вкритими гноем, оніходистрофією та alopecією. У цих хворих виявляли генералізоване збільшення

лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалію, у периферичній крові – анемію, лімфоцитоз з 30–50% клітин Сезарі та перевагою CD4⁺ клітин.

Комплексне лікування за запропонованою схемою проведено 23 хворим з I стадією і 19 з II стадією ГМ. Воно привело до зменшення глибини та обсягу шкірних уражень в середньому на 8–14% за 10 днів. У хворих з I стадією ГМ відсутні суттєві зміни гемограми до і після лікування. Результати імунологічних досліджень у хворих до лікування і після його завершення представлено у табл. 1. Відсоток лімфоцитів усіх визначених популяцій, включаючи CD4⁺ клітини, у хворих на I стадії ГМ не виходив за межі референтних значень, як до, так і після курсу терапії. Після лікування достовірно зріс відсоток лімфоцитів, CD3⁺ Т-клітин, CD19⁺ В-лімфоцитів та NK клітин у межах нормальних величин. Концентрація імуноглобулінів (G, A, M) після лікування знизилася, залишаючись у межах норми. Підвищений рівень IgE також знизився, значно перевищуючи нормальний показник. Вдвічі, до норми, зменшилася концентрація ЦИК. Спостерігали також зниження концентрації TNF.

Лікування у II стадії ГМ привело до нормалізації кількості лейкоцитів (з $13,4 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ до $6,5 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$); ШОЕ (з $16,0 \pm 2,3$ до $7,4 \pm 0,9$ мм/год). У цих хворих до комплексного лікування відсоток лімфоцитів, Т-клітин CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ і В-клітин CD19⁺ був меншим за значення фізіологічної норми, а після лікування зріс до нормальних величин. Збільшився відсоток NK-клітин. У кінці курсу лікування знижувався рівень імуноглобулінів G, A, E, ЦИК, TNF (табл. 1). Нормалізувалися підвищені показники печінкових ферментів АЛТ і АСТ.

В результаті проведеного лікування ремісія лімфоми наступила у 39 (93%) хворих I і II стадій ГМ. Рецидив виник у двох пацієнтів, їм для досягнення ремісії проводили повторні курси комплексної терапії. В одного хворого, незважаючи на лікування, хвороба набула прогресивного перебігу, перейшла у III стадію ГМ, і він помер у межах часу спостереження. Решта хворих на цей час залишаються живими.

Комплексне лікування застосовано у 12 хворих з III стадією ГМ. Раніше в інших лікувальних закладах вони отримували різноманітне лікування (PUVA-терапію, кортикостероїдні препарати, хіміотерапію за схемами COP, CHOP, ACOP, CVP), яке призводило до короткочасної ремісії або стабілізації хвороби з подальшими тривалими рецидивами. Початковий стан хворих на ГМ у III стадії був тяжким і відповідав 3 ступеню за шкалою ECOG. Імунологічні показники у цих хворих до і після комплексного лікування представлено у табл. 2. Виявлено виражені зміни популяцій лімфоцитів до лікування: суттєво вищий від значень норми відсоток CD3⁺Т-лімфоцитів, цитотоксичних CD3⁺CD16⁺Т-клітин, CD4⁺Т-гелперів.

Таблиця 1 – Імунологічні показники у процесі лікування грибоподібного мікозу І і ІІ стадій (M±m)

Показник	Норма	І стадія ГМ (n=20)		ІІ стадія ГМ (n=16)	
		до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.
Лімфоцити і їхні популяції					
Лімфоцити (%)	18-40	22,4±1,3	30,6±2,2*	16,0±1,3	22,6±1,5*
T-лімфоцити CD3 ⁺ (%)	67-76	69,2±0,1	70,3±0,2*	64,6±1,1	68,7±1,6
T-хелпери CD4 ⁺ (%)	33-41	36,4±0,4	37,9±0,1*	30,2±2,1	34,3±0,5
T-супресори/цитотоксичні клітини CD8 ⁺ (%)	27-35	29,2±0,3	31,4±0,9	26,4±1,6	34,4±2,1*
Співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1-2	1,1±0,1	1,2±0,1	1,4±0,3	1,0±0,5
Цитотоксичні T-клітини CD3 ⁺ CD16 ⁺ (%)	0-0,3	0,4±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1
B-лімфоцити CD19 ⁺ (%)	9-19	12,4±0,3	13,9±0,2*	5,3±0,4	10,7±1,3*
NK-клітини CD16 ⁺ /56 ⁺ (%)	7-17	12,3±0,3	13,8±0,4*	7,5±0,7	11,8±0,8*
Імуноглобуліни					
IgG (г/л)	7,0-16,0	9,353±0,246	7,471±0,365*	12,652±0,625	9,897±0,464*
IgA (г/л)	0,7-4,0	2,378±0,042	2,124±0,051*	2,843±0,043	2,537±0,052*
IgM (г/л)	0,4-2,3	1,891±0,192	1,230±0,134*	1,357±0,066	1,129±0,081,5
IgE (МО/мл)	<100	287,6±26,3	163,8±17,6*	389,4±30,7	232,4±25,7*
ЦДК (мг/мл)	30-90	107,3±12,1	57,8±6,1*	117,3±6,2	91,2±5,6*
Фактор некрозу пухлин, тканинний поліпептидний антиген					
TNF (пг/мл)	0,0-8,1	4,1±0,4	2,0±0,3*	9,7±0,6	7,6±0,5
ТРА (Од/л)	<75	52±10	60±11	43±20	61±10

Примітка. * – p<0,05 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 2 – Імунологічні показники у процесі лікування грибоподібного мікозу III стадії та синдрому Сесарі (M±m)

Показник	Норма	III стадія ГМ (n=6)		Синдром Сесарі (n=5)	
		до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.
Лімфоцити і їхні популяції					
Лімфоцити (%)	18–40	13,2±0,8	10,1±0,5*	39,5±0,2	41,6±0,6*
T-лімфоцити CD3 ⁺ (%)	67–76	86,4±0,4	89,5±0,5*	94,6±0,3	96,7±0,4*
T-гелпери CD4 ⁺ (%)	33–41	54,3±0,2	62,9±0,5*	83,3±0,2	88,3±0,7*
T-супресори/цитотоксичні клітини CD8 ⁺ (%)	27–35	21,4±0,6	18,3±0,3*	7,8±0,3	6,6±0,2*
Співвідношення CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1–2	2,5±0,1	3,4±0,1*	10,7±0,2	13,4±0,2*
Цитотоксичні T-клітини CD3 ⁺ CD16 ⁺ (%)	0–0,3	2,2±0,1	3,1±0,2*	0	0
B-лімфоцити CD19 ⁺ (%)	9–19	6,8±0,3	4,3±0,4*	2,8±0,2	2,1±0,3
NK-клітини CD16 ⁺ /56 ⁺ (%)	7–17	5,4±0,1	4,1±0,1*	2,3±0,1	1,2±0,1*
Імуноглобуліни					
Ig G (г/л)	7,0–16,0	18,213±0,987	11,746±0,994*	13,252±0,821	9,786±0,881
Ig A (г/л)	0,7–4,0	4,313±0,562	2,296±0,247*	2,175±0,231	1,305±0,147*
Ig M (г/л)	0,4–2,3	0,675±0,026	0,557±0,023	0,896±0,062	0,524±0,045*
Ig E (МО/мл)	<100	2018,1±8,6	1990,0±7,5	1181,3±41,2	918,5±52,6*
ЦПК (мг/мл)	30–90	127,3±1,2	130,8±0,9	131,3±6,2	95,2±5,6*5
Фактор некрозу пухлин, тканинний поліпептидний антиген					
TNF (пг/мл)	0,0–8,1	15,9±0,3	17,5±0,6	8,6±0,7	11,7±0,3*
ТРА (Од/л)	<75	89,6±2,2	98,7±1,3*	78,3±2,2	89,4±3,1*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з початковими показниками.

Одночасно відсоток CD8⁺T-лімфоцитів знижений, що викликало високе співвідношення CD4⁺/CD8⁺ клітин (2,5±0,1). Відносна кількість В-лімфоцитів та NK-клітин знижена. Комплексне лікування не призвело до позитивних зрушень у популяціях лімфоцитів периферичної крові: зменшився відсоток лімфоцитів і популяції CD8⁺T-клітин при зростанні рівня CD3⁺T-лімфоцитів та популяції CD4⁺T-гелперів, тим самим співвідношення CD4⁺/CD8⁺ клітин зросло до 3,4±0,1. Відсоток CD19⁺В-лімфоцитів, NK-клітин під кінець терапії ще зменшувався. Рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3⁺16⁺ під час лікування істотно зростав.

У пацієнтів з III стадією ГМ на початку лікування концентрація IgG, IgA, IgE була підвищеною (табл. 2). В результаті лікування нормалізувався рівень IgG і IgA, але не IgE. Залишалась високою і концентрація ЦІК. Лікування не впливало на підвищений рівень TNF і пухлинного антигену ТРА у хворих.

В результаті проведеного лікування ремісію досягнуто у 7 (58%) хворих з III стадією ГМ; у решті 5 випадках наступила смерть хворих внаслідок прогресування хвороби. На лікуванні перебувало 10 хворих з діагнозом СС. Вони за місцем проживання отримували PUVA-терапію, кортикостероїдні препарати, поліхіміотерапію за схемами COP, CNOP, ACOP, CVP. Стан хворих на час звернення був тяжким і відповідав 3-4 ступеню за шкалою ECOG. У багатьох хворих на СС були прояви дегідратації, яка посилювала тяжкість їхнього стану. Як показано у табл. 2, до лікування у хворих на СС спостерігали значний лімфоцитоз за рахунок різко збільшеної популяції Т-лімфоцитів CD3⁺ і Т-гелперів CD4⁺; відсоток Т-супресорів/цитотоксичних клітин CD8⁺ знижений, що зумовило дуже високе співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (10,7±0,2). Натомість відсоток В-лімфоцитів CD19⁺, NK-клітин був значно нижчим від значень норми, а цитотоксичні Т-клітини CD3⁺CD16⁺ взагалі відсутні. Концентрація IgG, А, М у межах нормальних величин, IgE та ЦІК – підвищена.

Комплексне лікування призводило (у 5 хворих на СС з негативним його результатом) до вірогідного зростання лімфоцитозу та поглиблення розладів у популяціях лімфоцитів. Збільшувався відсоток Т-лімфоцитів CD3⁺ і Т-гелперів CD4⁺, знижувався відсоток Т-супресорів/цитотоксичних клітин CD8⁺, а співвідношення CD4⁺/CD8⁺ стало 13,4±0,2 (p<0,05). Після лікування відсоток Т-супресорів/цитотоксичних клітин CD8⁺ і NK-клітин зменшувався. Знижувалася (у межах нормальних величин) концентрація IgG, А, М. Вміст TNF та ТРА зростав.

Комплексне лікування зумовило ремісію у 3 (30%) з 10 хворих на СС. Один пацієнт помер від хронічної обструктивної хвороби легень, а шестеро, стан яких був дуже тяжкий, померли в різні терміни під час лікування.

Стандарти лікування ГМ і СС не розроблено, і різні центри у США і Європі пропонують свої лікувальні схеми залежно від форми і стадії лімфоми, жодна з яких не має доведених переваг [1, 6, 13, 14]. Стратегію лікування ГМ і СС визначає інтенсивність клінічних симптомів. Вона обов'язково включає фотодинамічну терапію (опромінення ультрафіолетом В, PUVA-терапію, екстракорпоральний фотоферез) або тотальне опромінення шкіри пучком електронів, а також місцеве або пероральне застосування ретиноїдів, кортикостероїдів, хіміопрепаратів, інтерферону α . Постійно апробуються нові препарати для лікування Т-клітинних лімфом шкіри (ТКЛШ) на основі інгібіторів гістонової ацетилази (воріностаг, ромідепсин) та моноклональних антитіл (анти-CCR4 – могамулізумаб) [15]. Позитивним результатом лікування вважають зменшення уражень шкіри на 25% і відсутність прогресії хвороби при підтримувальній терапії [4, 6, 13]. Лікування кортикостероїдами та цитостатичними препаратами дає покращення на 3–25 міс. і може ускладнитися пригніченням гемопоєзу, ураженням печінки [6, 13]. Застосування екстракорпорального фотоферезу (ЕФФ) у хворих на ГМ I–II стадій призводить до ремісії тривалістю до 3 років [1, 6, 16].

На основі повідомлень літератури про роль імунних реакцій, спричинених бактеріальними збудниками з вогнищ ураження, у патогенезі ГМ і СС та підтриманні проліферації зрілих дерматотропних CD4⁺ Т-лімфоцитів злякисного клону [9, 10] нами розроблено метод комплексного лікування цих хворих, який включає імуномодуляційну терапію та місцеве антисептичне лікування уражень шкіри [12]. Лікування розпочинали з детоксикації хворих шляхом проведення 2–5 операцій ЛПФ з інтервалом в одну-дві доби. Гепарин застосовували для запобігання зсіданню крові при ЛПФ, утворенню ЦІК, активації процесів очищення – фагоцитозу. Обґрунтуванням застосування курсів вобензиму були його протизапальна дія, зменшення проявів автоімунних та імунокомплексних реакцій, поліпшення мікроциркуляції. Для подолання бактеріальної інфекції шкіри деякі автори рекомендують антибіотикотерапію, що однак не здобуло загального визнання [6, 13]. Для уникнення побічної дії антибіотиків ми застосували простий метод антисептичного лікування – послідовні аплікації або ванни з натрію гідрокарбонату, який сприяв очищенню та загоєнню ран, ерозій, нормалізації показників рН, та розчину оцтової кислоти з антисептичною і в'язучою дією шляхом ацетилювання.

Результати опрацьованого нами лікування хворих на ГМ і СС, спрямованого на пригнічення супутньої інфекції та викликаних нею та пухлинною імунних і імунокомплексних процесів, залежали від стадії пухлинного процесу. У пацієнтів з I–II стадіями ГМ після лікування у 93% хворих

виникала тривала ремісія (термін спостереження 9 років), яка характеризувалася зникненням уражень шкіри, нормалізацією імунологічних показників (популяції лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів, зниженням рівня ЦІК), поліпшенням якості життя хворих. На III стадії ГМ ефективність лікування була нижчою, тільки у 58% пацієнтів наступила ремісія. У хворих на СС з генералізованим пухлинним процесом і наявністю злоякісних CD4⁺ Т-лімфоцитів у периферичній крові ремісію вдалося досягнути тільки у 30% випадків.

Висновки

1. Запропоновано оригінальний метод лікування хворих на грибоподібний мікоз і синдром Сезарі, спрямований на пригнічення супутньої інфекції та викликаних нею та пухлиною імунних і імунокомплексних процесів, як доповнення до екстракорпорального фотоферезу.

2. Опрацьований метод включає детоксикацію і посилення захисних імунних реакцій шляхом застосування лікувального плазмаферезу, гепарину та вобензиму, а також місцеве лікування уражень шкіри за допомогою аплікацій (ванн) поперемінно з розчинами гідрокарбонату натрію і оцтової кислоти.

3. Застосування такої терапії приводить у хворих на грибоподібний мікоз і синдром Сезарі до поступового зникнення уражень шкіри, нормалізації імунологічних показників, поліпшення якості життя.

4. Віддалені результати лікування залежать від стадії пухлинного процесу. У пацієнтів з I-II стадіями грибоподібного мікозу після лікування у 93% хворих виникала тривала ремісія. На III стадії хвороби ремісія наступила тільки у 58% пацієнтів. У хворих на синдром Сезарі ремісію вдалося досягнути у 30% випадків.

Література

1. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options / J.Y. Li, S. Horwitz, A. Moskowitz, [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2012. – V. 4, No 3. – P. 75–89.

2. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases / P.T. Bradford, S.S. Devesa, W.F. Anderson, J.R. Toro // *Blood.* – 2009. – V. 113, No 21. – P. 5064–5073.

3. Zinzani P.L. Mycosis fungoides // P.L. Zinzani, A.J.M. Ferreri, L. Cerroni // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2008. – V. 65. – P. 172–182.

4. 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 Organization for Research and Treatment of Cancer / E.A. Olsen, S. Whittaker, Y.H. Kim [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 29, No 18. – P. 2598–2607.

5. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / R.A. Wilcox // *Am. J. Hematol.* – 2016. – V. 91, No 1. – P. 151–165.
6. Whittaker S. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome / S. Whittaker, R. Hoppe, H.M. Prince // *Blood.* – 2016 – V. 127, No 25. – P. 3142–3153.
7. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal / N.S. Agar, E. Wedgeworth, S. Crichton, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28, No 31. – P. 4730–4739.
8. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression / Y.H. Kim, H.L. Liu, S. Mraz-Gernhard, [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2003. – V. 139, No 7. – P. 857–866.
9. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor $V\beta$ gene expansion / C.M. Jackow, J.C. Cather, V. Hearne, [et al.] // *Blood.* – 1997. – V. 89, No 1. – P. 32–40.
10. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma // A. Willerslev-Olsen, T. Krejsgaard, L.M. Lindahl, [et al.] // *Blood.* – 2016. – V. 127, No 10. – P. 1287–1296.
11. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis / R. Knobler, G. Berlin, P. Calzavara-Pinton, [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – V. 28, Suppl. 1. – P. 1–37.
12. Патент 104878 Україна (UA), МПК А61К 31/37 (2006.01), А61К 31/4745 (2006.01), А61К 38/13 (2006.01), А61К 31/727 (2006.01), А61К 37/04 (2006.01). Спосіб лікування Т-клітинних лімфом шкіри / Курган Д.М., Курган М.Г., Кокоруз М.В. [та ін.]; № u201107382; Заявл. 14.06.2011; Опубл. 25.03.2014; Бюл. № 6.
13. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome / F. Trautinger, R. Knobler, R. Willemze, [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – V. 42, No 8. – P. 1014–1030.
14. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides / S.R. Lessin, M. Duvic, J. Guitart, [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – V. 149, No 1. – P. 25–32.
15. Jain S. Novel therapeutic agents for cutaneous T-cell lymphoma / S. Jain, J. Zain, O. O'Connor // *J. Hematol. Oncol.* – 2012. – V. 5, No 1. – P. 24–39.
16. High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sézary syndrome / S.K. Richardson, J.H. Lin, C.C.Vittorio, [et al.] // *Clin. Lymph. Myel.* – 2006. – V. 7, No 3. – P. 226–232.

Надійшла 08.11.2017 року.