

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

A medical case of renal insufficiency establishment during treatment of a patient with mycosis fungoides

Салахов Д. Р.¹, Константинова Т. С.¹, Куклин И. А.², Кохан М. М.²,
Сафонова Г. Д.², Римар О. Г.²

¹ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

² ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, Россия

Salakhov D. R.¹, Constantinova T. S.¹, Kuklin I. A.², Kokhan M. M.²,
Safonova G. D.², Rimar O. G.²

¹ Sverdlovsk Region's Clinical Hospital # 1, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural Research Institute of Dermatology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Представлено описание клинического случая длительного применения вориноста у больного грибвидным микозом, описаны наблюдавшиеся побочные эффекты и опыт комбинации препарата с другими противоопухолевыми средствами.

Ключевые слова: грибвидный микоз; вориностат; тубулоинтерстициальный нефрит; комбинированная химиотерапия

Для цитирования: Салахов Д. Р., Константинова Т. С., Куклин И. А., Кохан М. М., Сафонова Г. Д., Римар О. Г. Случай развития почечной недостаточности при лечении пациента с грибвидным микозом. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):266–274
doi: 10.25837/HAT.2019.86.73.006

Для корреспонденции: Салахов Денис Ринатович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия. Электронная почта: drsalahov@mis66.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.09.2018

Принята к печати 15.10.2018

ABSTRACT

Here is a description of a medical case of continuous use of vorinostat when treating a patient with mycosis fungoides, depiction of observed side effects and practice of combining the drug with other antineoplastic agents.

Key words: mycosis fungoides; vorinostat; tubulointerstitial nephritis; combination chemotherapy

For citation: Salakhov D. R., Constantinova T. S., Kuklin I. A., Kokhan M. M., Safonova G. D., Rimar O. G. A medical case of renal insufficiency establishment during treatment of a patient with mycosis fungoides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):266–274 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.86.73.006

For correspondence: Denis R. Salakhov, hematologist, the department of hematology of Sverdlovsk Region's Clinical Hospital # 1, 620102. E-mail: drsalahov@mis66.ru

Information about authors:

Salakhov D. R., <https://orcid.org/0000-0003-2674-3964>

Constantinova T. S., <https://orcid.org/0000-0003-4687-0784>

Kuklin I. A., <https://orcid.org/0000-0002-2340-1945>

Kokhan M. M., <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>

Safonova G. D., <https://orcid.org/0000-0003-2762-9282>

Rimar O. G., <https://orcid.org/0000-0001-8597-9630>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Received 03 Sep 2018

Accepted 15 Oct 2018

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — это первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами, с поэтапным появлением клинических симптомов в виде пятен, бляшек и опухолей. Болезнь чаще встречается в старшей возрастной группе, средний возраст больных составляет 55—60 лет [1].

Несмотря на современные достижения в лабораторной диагностике и иммунохимиотерапии гемобластозов, ГМ остается актуальной проблемой для врачей различного профиля. В дебюте заболевания нередки затруднения при клинической и морфологической диагностике, а на поздних стадиях требуется активный мониторинг и индивидуальный подбор оптимального режима лечения. Свойственные людям старшей возрастной группы сопутствующие заболевания осложняют проведение терапии.

В Свердловской области в среднем ежегодно выявляется 9—11 новых случаев ГМ [2]. Больные на ранних стадиях заболевания (IA—IIA по классификации ISCL-EORTC [3—6]) не нуждаются в проведении системной химиотерапии, поэтому, в соответствии с установленной маршрутизацией [7], получают лечение в учреждениях дерматовенерологического профиля высокого квалификационного уровня (ГБУ СО «УрНИИДВиИ»). Больным на поздних стадиях (IIIB—IVB) специализированная медицинская помощь осуществляется в учреждениях гематологического (онкологического) профиля. За 2015—2017 гг. под диспансерным наблюдением областной гематологической службы находились 10 больных на поздних стадиях заболевания.

У одного из больных с ГМ IIIA стадии системная химиотерапия не позволила контролировать течение заболевания, вследствие чего ему был назначен препарат вориностат. Вориностат ингибирует гистондеацетилазы HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (класс I), а также HDAC6 (класс II). Предполагается, что подобное эпигенетическое действие приводит к усилению экспрессии антионкогенов, за счет чего и реализуется противоопухолевый эффект. Вориностат применяется для лечения кожных Т-клеточных лимфом после двух линий системной терапии. У больных, ранее получавших цитостатическую терапию, вориностат позволяет достичь полной и частичной ремиссии в 30% случаев, клинического улучшения — в 46%, уменьшения кожного зуда — в 30%, полного исчезновения зуда — в 11% случаев [8]. Наиболее частые побочные эффекты препарата — диарея (49%), слабость (46%), тошнота (43%), ухудшение аппетита (26%), преимущественно I—II степени, в то время как побочные эффекты III—V степени наблюдаются у 1,2—5,8% больных [8, 9].

Ниже приводится описание клинического случая мониторинга эффективности и безопасности терапии вориностатом у больного ГМ.

Клиническое наблюдение

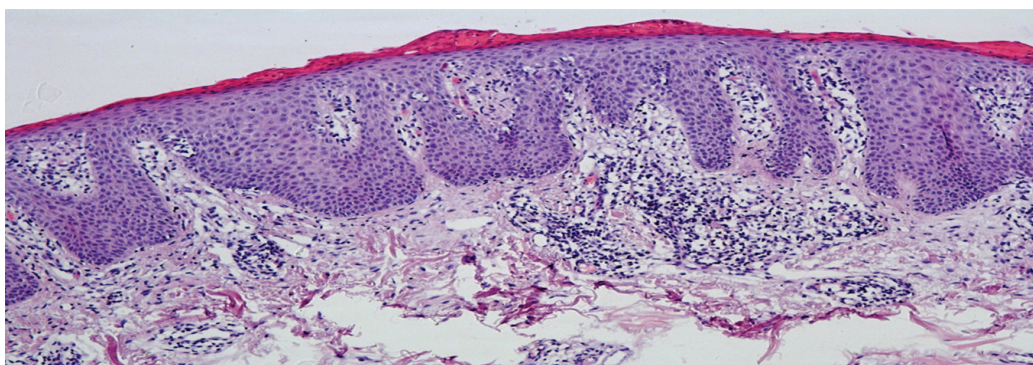
Больной Б., 77 лет, мужского пола. Считает себя больным с августа 2013 г., когда впервые возникли зудящие высыпания на коже туловища и конечностей.

Status specialis: на коже туловища и верхних конечностей множественные пятна бледно-красного цвета, с четкими границами, с мелкопластинчатым шелушением на поверхности и единичными геморрагическими эксфолиациями; бляшки округлой и овальной формы, диаметром от 1,5 до 7 см, бледно-красного цвета, умеренно инфильтрированные, мягко-эластической консистенции, покрытые блестящими серебристо-белыми чешуйками; дермографизм белый; региональные лимфатические узлы интактны.

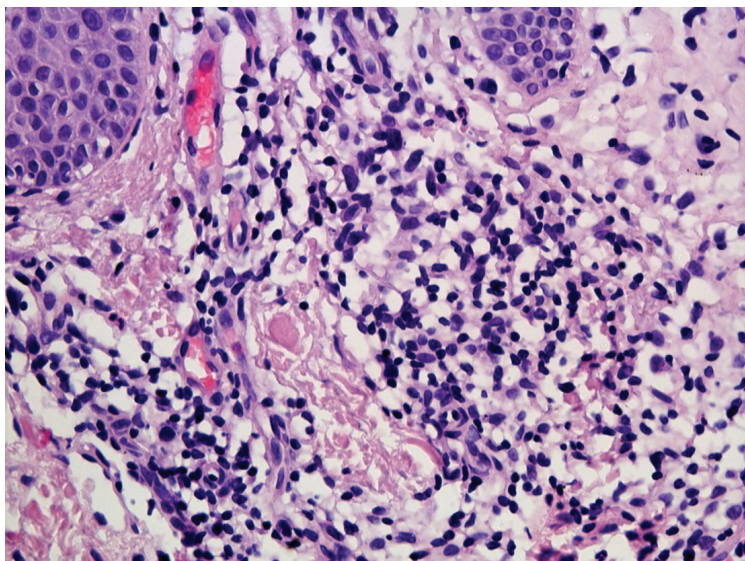
При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи (декабрь 2013 г.) в эпидермисе выявлялись акантоз и паракератоз с фокусами серозного пропитывания, умеренно выраженная вакуольная дистрофия клеток шиповатого слоя. Сосочки дермы были расширены, отечны, инфильтрированы лимфоидными клетками атипичного вида преимущественно среднего размера с варибельными по форме, в том числе церебриформными, гиперхромными ядрами; встречались крупные клетки, отмечалась эпидермотропность. Несколько глубже определялись периваскулярные инфильтраты, образованные лимфоцитами обычного вида с единичными атипичными клетками. В CD3-позитивном Т-клеточном инфильтрате значительно преобладали клетки с иммунофенотипом CD4⁺, CD8⁻. CD4-позитивные клетки были расположены цепочкой в базальном слое эпидермиса. Большое количество клеток экспрессировало CD7, по периферии фокусов инфильтрации в сосочках и в большем количестве периваскулярно определялись CD8-позитивные лимфоциты. Имелись единичные разрозненные В-лимфоциты и активированные CD30-позитивные лимфоциты (рис. 1).

На основании результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи больному был установлен диагноз грибовидного микоза, стадия IB (T₂N₀M₀B₀). Назначена первичная терапия блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов и местными глюкокортикостероидами (ГКС) сильного и суперсильного действия (фторцинолон, клобетазол), которая была проведена с удовлетворительным эффектом [10]. Проведение вариантов фотохимиотерапии (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, Ре-ПУВА-терапия) было противопоказано в связи с пожилым возрастом больного.

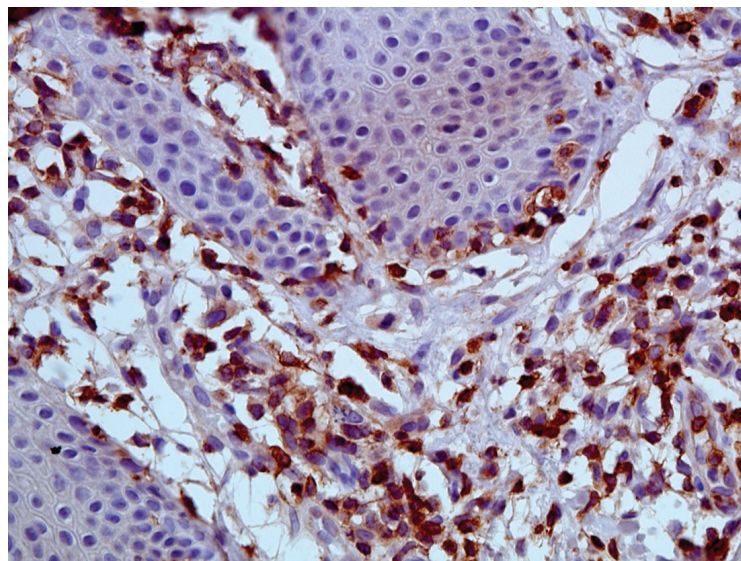
К июлю 2014 г. была отмечена прогрессия заболевания в виде появления новых бляшек, усиления интенсивности кожного зуда и увеличения площади поражения кожи с формированием эритродермии. Клиническая картина соответствовала стадии IIIA (T₄N₀M₀B₀), в связи с чем была назначена терапия сначала интерфероном-α в дозе 3 млн ЕД ежедневно в течение 6 месяцев [11], а затем метотрексатом в



А (А)



Б (В)



В (С)

Рисунок 1. Больной Б., диагноз ГМ, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. **А.** Эпидермис с диффузным гипер- и паракаротозом, очаговым спонгиозом, выраженным акантозом с удлинёнными анастомозирующими акантотическими выростами и папилломатозом сосочков дермы. Наличие в верхних отделах дермы очагового лимфогистиоцитарного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 100 раз. **Б.** Лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью атипичных лимфоидных клеток с гиперхромными ядрами, расположенный в верхних отделах дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение в 400 раз. **В.** Очаговый эпидермотропизм дермального инфильтрата с наличием экзоцитоза CD3-позитивных лимфоцитов в базальный слой удлинённых акантотических выростов. Иммуногистохимический метод. Увеличение в 400 раз.

Figure 1. Patient B., diagnosis of mycosis fungoides, pathomorphological and immunohistochemical study of skin biopsy. **A.** Epidermis has diffuse hyper- and parakeratosis, focal spongiosis, massive acanthosis with elongated anastomosing acanthotic growths and papillomatosis of papillae. Presence of focal lymphohistiocytic infiltrate in upper layers of dermis. Hematoxylin and eosin staining, 100× magnification. **B.** Lymphohistiocytic infiltrate mixed with atypical lymphoid cells with hyperchromatic nuclei, located in upper layers of dermis. Hematoxylin and eosin staining, 400× magnification. **C.** Focal dermal infiltrate epidermotropism with CD3-positive lymphocyte exocytosis in basal layer of elongated acanthotic growths. Immunohistochemical method. 400× magnification.

дозе 25 мг/нед в течение 7 месяцев [12, 13]. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась умеренная отрицательная динамика кожного процесса. Через год системной терапии было выполнено рестадирирование: кожный процесс имел распространенный характер с формированием эритродермии, с умеренной застойной гиперемией и инфильтрацией, с мелкопластинчатым шелушением, гиперкератозом ладоней и подошв, геморрагическими эксфолиациями в местах расчесов; определялись единичные подмышечные лимфоузлы до 23 мм (без гистологического подтверждения); пока-

затели общего и биохимического анализа крови, цитологии и гистологии костного мозга, общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек оставались в норме. Степень поражения кожи и лимфоузлов соответствовала стадии IIIA ($T_4N_xM_0B_0$).

В связи с прогрессией заболевания в сентябре 2015 г. была начата химиотерапия гемцитабином в монорежиме (1200 мг/м² 1 раз в неделю, три введения, перерыв между курсами 2 недели), всего проведено 6 курсов [14–16]. Сразу же после первого курса отмечено улучшение: уменьшились зуд, шелушение, выра-

женность гиперемии и инфильтрации на пораженных участках, нормализовался размер периферических лимфоузлов. К шестому курсу проявления заболевания регрессировали полностью.

Ко времени окончания терапии гемцитабином (февраль 2016 г.) клинических и лабораторных признаков поражения почек не было (сывороточные концентрации креатинина 102 мкмоль/л, мочевины — 10,8 ммоль/л, общего белка — 84 г/л; протеинурия 0 г/л, удельный вес мочи 1012), хотя сниженная в соответствии с возрастом (79 лет) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 64,7 мл/мин и соответствовала хронической болезни почек (ХБП) II степени.

На фоне поддерживающей монотерапии местными ГКС сильного действия (мометазон, бетаметазон) через месяц после завершения терапии гемцитабином проявления заболевания возникли вновь в виде нескольких очагов, аналогичных прежним, на волосистой части головы, лице, туловище. Размер очагов постепенно увеличивался, в связи с чем была возобновлена терапия интерфероном- α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю. На фоне терапии высыпания продолжали прогрессировать: на волосистой части головы и лице сформировалась субтотальная эритема; на голове, шее и передней части грудной клетки отмечено увеличение размера бляшек до 8 см и пятен до 20 см; все указанные элементы сопровождались поверхностным шелушением и интенсивным зудом (рис. 2).

К августу 2016 г. стали появляться признаки ухудшения функции почек: сывороточные концентрации креатинина 129 мкмоль/л, мочевины — 17,8 ммоль/л, СКФ 50,3 мл/мин, протеинурия 0,34 г/л, в пробе Зимницкого удельный вес мочи минимальный 1005, максимальный — 1012.

Таким образом, последующая терапия проводилась на фоне сниженной функции почек.

В связи с низкой эффективностью предшествующей терапии в августе 2016 г. была начата терапия вориностатом в дозе 400 мг/сут. Перед этим был определен индекс mSWAT (модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи), который применяется для объективизации динамики клинических проявлений при лечении больных ГМ [17, 18]. До начала терапии вориностатом индекс mSWAT у больного составил 9 баллов (рис. 3).

Лечение переносилось хорошо. Через 4 месяца терапии больной отметил существенное улучшение качества жизни за счет уменьшения интенсивности кожного зуда (по субъективным оценкам больного в 2 раза) и площади поражения кожи (mSWAT 5,25 балла) (рис. 4, 5).

Через 5 месяцев терапии (январь 2017 г.) сывороточная концентрация креатинина увеличилась до 208 мкмоль/л; был диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП III степени: суточный диурез 1050 мл, концентрация креатинина



Рисунок 2. Тот же больной, клинические проявления заболевания перед терапией вориностатом.

Figure 2. The same patient, disease clinical displays before vorinostat therapy.

Рисунок 3. Картирование высыпаний с подсчетом тяжести поражения по шкале mSWAT перед терапией вориностатом.

Figure 3. The same patient, rash mapping with calculations of affect severity according to mSWAT scale before vorinostat therapy.

1 – Modified Skin Weighted Assessment Tool. 2 – Patient name. 3 – Date of birth/Age. 4 – Diagnosis. 5 – Mycosis fungoides. 6 – Disease duration. 7 – Since 2013. 8 – Treated by. 9 – Interferon- α + methotrexate in low doses, gemcitabine, interferon- α monotherapy. 10 – Prescription. 11 – Vorinostat 400 mg daily. 12 – Date of consultation. 13 – Patch. 14 – Plaque. 15 – Tumour. 16 – Body region. 17 – Proportion of body surface area in this region. 18 – Assessment of involvement in patient’s skin. 19 – Patch. 20 – Plaque. 21 – Tumour. 22 – Head. 23 – Neck. 24 – Anterior surface of the torso. 25 – Upper arms. 26 – Forearms. 27 – Hands. 28 – Posterior surface of the torso. 29 – Buttocks. 30 – Thighs. 31 – Lower legs. 32 – Feet. 33 – Groin. 34 – Result for involved area. 35 – Severity factor. 36 – Subtotal of [result for involved area $\times$ severity factor]. 37 – In total.

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи (mSWAT)¹

ФНО² Б. Год рождения/возраст³ 1936/74 Место проживания _____

Диагноз (развернутый)⁴ Трибонидный микоз⁵

Длительность заболевания (годы, месяцы)⁶ Десять в 2013⁷ Срок установки Ds от начала заболевания _____

Проведена терапия⁸ интерферон α + метотрексат в малых дозах, гемцитабин, интерферон α ⁹

Рекомендовано¹⁰ вориностат 400 мг/сут¹¹

Дата консультации¹² VIII. 2016 Врач _____

ТBSA for 12 Main Body Areas

Поражение в виде пятна¹³

Поражение в виде бляшки¹⁴

Поражение в виде узла (опухоль)¹⁵

Область тела ¹⁶	% BSA в данной области ¹⁷	Оценка вовлеченности кожи пациента ¹⁸	Пятно ¹⁹	Бляшка ²⁰	Опухоль ²¹
Голова ²²	7	3.5	1		
Шея ²³	2	0.5			
Передняя поверхность туловища ²⁴	13	2+0.5			
Плечи ²⁵	8				
Предплечья ²⁶	6				
Кисти ²⁷	5				
Задняя поверхность туловища ²⁸	13				
Ягодицы ²⁹	5				
Бедра ³⁰	19				
Голени ³¹	14				
Ступни ³²	7				
Пах ³³	1				
Подитог поражения BSA ³⁴		6	1.5		
Утяжеляющий фактор ³⁵		x1	x2	x3	
Подитог поражения BSAx утяжеляющий фактор ³⁶		6	3		
Итого mSWAT ³⁷					9

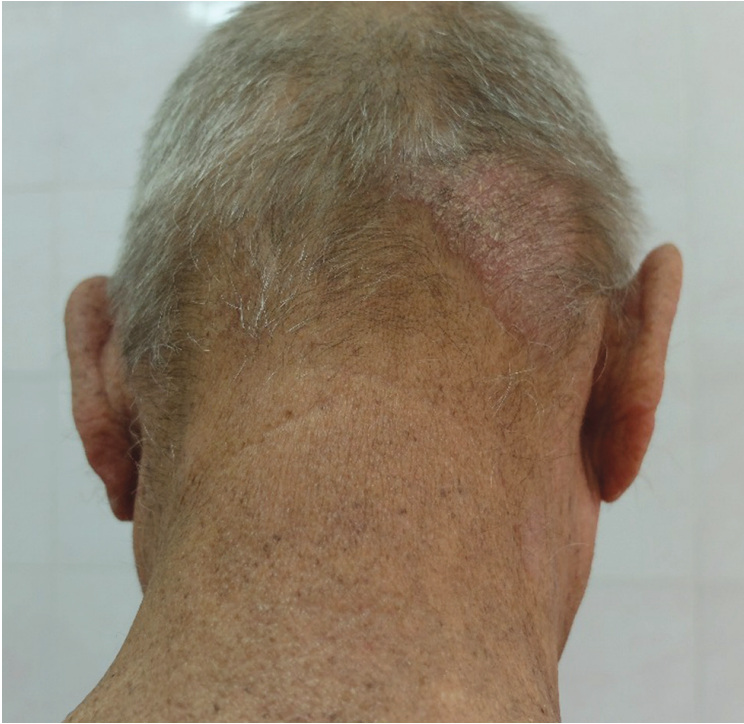


Рисунок 4. Тот же больной, клинические проявления заболевания через 4 месяца терапии вориностатом.

Figure 4. The same patient, disease clinical displays after 4-months-long vorinostat therapy.

Рисунок 5. Картирование высыпаний с подсчетом тяжести поражения по шкале mSWAT через 4 месяца терапии вориностатом.

Figure 5. The same patient, rash mapping with calculations of affect severity according to mSWAT scale after 4-months-long vorinostat therapy. 1 – Modified Skin Weighted Assessment Tool. 2 – Patient name. 3 – Date of birth / Age. 4 – Diagnosis. 5 – Mycosis fungoides. 6 – Disease duration. 7 – Since 2013. 8 – Treated by. 9 – Interferon- α + methotrexate in low doses, gemcitabine, interferon- α monotherapy, vorinostat. 10 – Date of consultation. 11 – Patch. 12 – Plaque. 13 – Tumour. 14 – Body region. 15 – Proportion of body surface area in this region. 16 – Assessment of involvement in patient's skin. 17 – Patch. 18 – Plaque. 19 – Tumour. 20 – Head. 21 – Neck. 22 – Anterior surface of the torso. 23 – Upper arms. 24 – Forearms. 25 – Hands. 26 – Posterior surface of the torso. 27 – Buttocks. 28 – Thighs. 29 – Lower legs. 30 – Feet. 31 – Groin. 32 – Result for involved area. 33 – Severity factor. 34 – Subtotal of [result for involved area $\times$ severity factor]. 35 – In total.

Модифицированная шкала оценки тяжести поражения кожи (mSWAT)

ФИО Б. Год рождения/возраст 1936 г. Место проживания _____

Диагноз (развернутый) Трибодитный микоз

Длительность заболевания (годы, месяцы) Дебют в 2013 г. Срок установок Ds от начала заболевания _____

Проведена терапия интерферон α + метотрексат в малых дозах, гемцитабин, интерферон α , вориностат

Рекомендовано: _____

Дата консультации XII. 2016 Врач _____

%TBSA for 12 Main Body Areas

Область тела	% BSA в данной области	Оценка вовлеченности кожи пациента		
		пятно	бляшка	опухоль
Голова	7	3	0.5	
Шея	2		0.25	
Передняя поверхность туловища	13	0.5 + 0.25		
Плечи	8			
Предплечья	6			
Кисти	5			
Задняя поверхность туловища	13			
Ягодицы	5			
Бедра	19			
Голени	14			
Ступни	7			
Gen (гениталии)?	1			
Подитог поражения BSA		3.75	0.75	
Утяжеляющий фактор		x1	x2	x3
Подитог поражения BSAх утяжеляющий фактор		3.75	1.5	
		Итого mSWAT: 5.25		

сыворотки 208 мкмоль/л, мочевины — 12,4 ммоль/л, общего белка — 73 г/л, альбумина — 35,1 г/л, суточная протеинурия 1,66 г/сут, СКФ 31,2 мл/мин; канальцевая реабсорбция 96,3%, удельный вес мочи минимальный 1010, максимальный 1015, эхоплотность паренхимы почек повышена, линейная скорость кровотока снижена (в паренхиме вплоть до 10 см/с).

Была назначена нефропротективная терапия (канефрон, 2 драже 3 раза в сутки курсами по 2 недели ежемесячно, пентоксифиллин, 100 мг 3 раза в сутки в течение месяца, энтеросорбенты по 14 дней в месяц), а вориностат отменен. Перерыв в терапии составил 1 месяц. В это время отмечено снижение концентрации креатинина сыворотки до 173 мкмоль/л. В феврале 2017 г. прием препарата был возобновлен в дозе 300 мг/сут, концентрация креатинина оставался в диапазоне 170—180 мкмоль/л. При попытке увеличить дозу до 400 мг/сут сывороточная концентрация креатинина выросла до 202 мкмоль/л, поэтому последующая терапия проводилась в сниженной дозе (300 мг/сут).

В результате терапии вориностатом в сниженной дозе высыпания стали быстро прогрессировать, увеличилась интенсивность кожного зуда (рис. 6).

К схеме терапии были добавлены вначале дакарбазин в дозе 375 мг/м² каждые 2 недели (апрель—май 2017 г.) — без эффекта, а затем, с июля 2017 г. по март 2018 г. — дексаметазон в дозе 8 мг/сут по 4 дня подряд каждые 2 недели, что дало хороший эффект: уменьшились размеры и инфильтрация бляшек, интенсивность кожного зуда. Увеличения периферических лимфоузлов, печени и селезенки не зафиксировано (рис. 7). Все это время продолжалась терапия вориностатом в дозе 300 мг/сут.

После добавления дексаметазона отмечено уменьшение сывороточной концентрации креатинина со 173 до 147 мкмоль/л, выраженности протеинурии с 1,66 до 1,0 г/сут, вероятно, за счет уменьшения активности воспалительного процесса в канальцевом аппарате и интерстиции почек.

Обсуждение

Применение вориностата в приведенном клиническом наблюдении продолжалось более года — пять месяцев в полной дозе в виде монотерапии и затем в сниженной дозе в комбинации с системными цитостатиками; был достигнут хороший клинический эффект. Больной относился к старшей возрастной группе, лечение проводилось на фоне сниженной функции почек.

Впервые нарастание показателей азотемии у больного отмечено во время повторной терапии интерфероном- α ; до этого больной получал также метотрексат в малых дозах и гемцитабин. В литературе имеются указания на то, что токсическое действие на почки могут оказывать как интерферон- α [19], так и метотрексат [20]. Сообщений о повреждающем действии гемцитабина в режиме монотерапии на интерстиций почки и канальцевую часть нефрона нами найдено не было.

Вориностат не противопоказан при почечной недостаточности, однако использование его в данном наблюдении привело к ухудшению выделительной функции почек, был диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит с ХБП III степени. Колебания уровня азотемии коррелировали с изменениями дозы препарата. При комбинировании вориностата с дексаметазоном отмечено снижение сывороточной



Рисунок 6. Тот же больной, клинические проявления заболевания после снижения дозы вориностата.

Figure 6. The same patient, disease clinical displays after vorinostat dose decline



Рисунок 7. Тот же больной, клинические проявления заболевания на фоне комбинации вориностата и дексаметазона. Кожа волосистой части головы обработана фукорцином.

Figure 7. The same patient, disease clinical displays in the setting of combining vorinostat and dexamethasone. Scalp has been treated by Castellani's paint

концентрации креатинина и протеинурии, вероятно, за счет противовоспалительного действия ГКС. Других нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение

В течение первых 4 месяцев терапии вориностатом в дозе 400 мг/сут наблюдалось существенное улучшение качества жизни больного ГМ, что определяло общую положительную динамику, однако это сопровождалось одновременным прогрессированием хронического тубулоинтерстициального нефрита.

В аннотации к вориностату среди побочных эффектов указана почечная недостаточность, которая ранее регистрировалась только у больных с некожными Т-клеточными лимфомами и солидными опухолями. В данном случае выраженность почечной недостаточности коррелировала с суточной дозой вориностата: при уменьшении дозы отмечалось уменьшение выраженности азотемии; это свидетельствовало о возможной связи патологии почек с применением препарата. Снижение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке отмечалось также при добавлении к терапии системных глюкокортикостероидов. Других побочных эффектов при применении вориностата не наблюдалось.

В процессе клинко-лабораторного мониторинга эффективности терапии у больного ГМ со сниженной функцией почек было отмечено, что курсовое применение гемцитабина в режиме монотерапии привело лишь к кратковременному уменьшению клинических проявлений заболевания, тогда как длительное применение вориностата в качестве монотерапии и в комбинации с дексаметазоном позволяло контролировать течение заболевания на протяжении долгого времени.

Информация об авторах

Салахов Денис Ринатович (Salakhov D. R.), врач-гематолог ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбург, drsalahov@mis66.ru

Константинова Татьяна Семеновна (Constantinova T. S.), кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбург, kthema@yandex.ru

Куклин Игорь Александрович (Kuklin I. A.), кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, kuklin71@mail.ru

Кохан Муза Михайловна (Kokhan M. M.), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, mkokhan@yandex.ru

Сафонова Галина Дмитриевна (Safonova G. D.), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, galdm@mail.ru

Римар Ольга Генриховна (Rimar O. G.), врач-дерматовенеролог, патоморфолог ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург, k27082003@me.com

Литература

1. Белоусова ИЭ, Тумян ГС, Поддубная ИВ. Диагностика и лечение первичных лимфом кожи: практическое руководство. МСД Фармация. Москва; 2015. 34 с.
2. Куклин ИА, Кохан ММ, Сафонова ГД, Римар ОГ. Клинико-лабораторная диагностика редких форм первичных лимфом кожи. Лечащий врач. 2017;5:42–6.
4. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): атлас. Под общей редакцией Кунгурова НВ. Изд-во Урал. ун-та. Екатеринбург; 2016. 168 с.
7. О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 06.08.2013 № 1005-п «Об организации проведения химиотерапевтического лечения больных онкогематологическими заболеваниями»: приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 28.08.2014 № 1098-п. // Официальный сайт Министерства здравоохранения Свердловской области. URL: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/1098-p.pdf> (дата обращения: 18.01.2018).
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Деловой экспресс. Москва; 2016. 768 с.
18. Карта оценки тяжести поражения у больных Т-клеточными лимфомами кожи (MSWAT): пат. 102441 Рос. Федерация: МКПО 19–08; 19–07. Куклин ИА, Кохан ММ, Римар ОГ; заявитель и патентообладатель ГБУ СО «УрНИИДВиИ». № 2016502332; заявлено 15.06.2016; опубликовано 09.03.2017, Бюл. № 3.
19. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. Под редакцией Шиловой ЕМ. 2-е изд., испр. и доп. ГЭОТАР-Медиа. Москва; 2008. 696 с.
20. Нефрология: руководство для врачей. Под редакцией Тареевой ИЕ. Медицина. Москва; 2000. 688 с.

Остальные источники см. в References.

References

1. Belousova IE, Tumjan GS, Poddubnaja IV. Diagnosis and treatment of primary cutaneous lymphomas: practical guidelines. MSD Pharmaceuticals. Moscow. 2015. 34 p. (in Russian).
2. Kuklin IA, Kokhan MM, Safonova GD, Rimar OG. Clinical and laboratory diagnosis of rare forms of primary cutaneous lymphomas. Lechashchij vrach. 2017;5:42–6 (in Russian).
3. 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;110:1713–22.

4. Dermato-oncology (malignant skin neoplasms, primary cutaneous lymphomas): atlas. Kungurova NV, editor. USU publishing house. Yekaterinburg. 2016. 168 p. (in Russian).
5. Les lymphomes cutanés: sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés / sous la direction de Martine Bagot. Springer-Verlag France. Paris. 2013. 275 p.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC. Lyon. 2008. 586 p.
7. On the amendment of the Order of the Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast No. 1005-n of 6 December 2013 "On organization of providing chemotherapeutic treatment for patients with oncological diseases": Order of the Ministry of Health of Sverdlovsk Oblast No. 1098-n of 28 August 2014. URL: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/1098-n.pdf> (last assessed: 18.01.2018).
8. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:3109–15.
9. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, Pacheco TR, Parker S, Vonderheid EC et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymph Myel*. 2009;9:412–6.
10. Federal clinical recommendations. Dermatovenerology 2015: Cutaneous diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., updated. Delovoj ekspres. Moscow. 2016. 768 p. (in Russian).
11. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16:311–21.
12. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:626–31.
13. 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;49:873–8.
14. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005;104:2437–41.
15. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:2603–6.
16. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol*. 2010;21:860–3.
17. Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32:368–83.
18. Modified Skin Weighted Assessment Tool (mSWAT) for patients with cutaneous T-cell lymphoma: pat. 102441 Russian Federation: Locarno Classification 19-01; 19-07. Kuklin IA, Kokhan MM, Rimar OG; applicant and holder GBU SO "UrNIIDVil". — No. 2016502332; appl. 15 Jun 2016; publ. 09 Mar 2017, bulletin No. 3 (in Russian).
19. Nephrology: training manual for postgraduate education. Shilov JeM, editor, 2nd ed., updated. GEOTAR-Media. Moscow. 2008. 696 p. (in Russian).
20. Nephrology: Guide for physicians. Tareeva IJe, editor, 2nd ed., updated. Meditsina. Moscow. 2000. 688 p. (in Russian).