

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.831.4.015.2:615.263].03:616-091:612.6.02.017.1

Волнухин В.А.¹, Кузьмина Л.А.², Васильева В.А.², Дубняк Д.С.², Паровичникова Е.Н.², Савченко В.Г.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

¹ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России,
107076, г. Москва, Россия;²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – изучить эффективность лечения кожных проявлений хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам, методами фототерапии (УФА1- и ПУВА-терапии). Проведен ретроспективный анализ результатов фототерапии у 12 больных с проявлениями хРТПХ, из них у 2 – лихеноидного типа, у 10 – склеродермоподобного типа. УФА1-терапию получали 9 больных, ПУВА-терапию – 1 больной, поэтапно ПУВА и УФА1-терапию – 2 больных. Фототерапию в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными препаратами проводили у 10 больных, в виде монотерапии – у 2. В результате проведенного лечения положительный эффект наблюдали у 10 (83%) больных, из них частичный ответ (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%) достигнут у 4 (33%) больных, клиническое улучшение (уменьшение площади поражения кожи на 15–50%) – у 6 (50%). Отсутствие эффекта (уменьшение площади поражения кожи менее чем на 15%) установлено у 2 больных. Под действием фототерапии наблюдалась положительная динамика в виде как уменьшения воспалительных изменений (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероза кожи. У 7 (58%) больных прекратилось прогрессирование кожных проявлений хРТПХ. У 4 (33%) больных фототерапия позволила уменьшить дозу применявшихся глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться полной их отмены. Переносимость лечения была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов не отмечено. При последующем наблюдении в сроки от 1 года до 12 лет (в среднем в течение 4 лет) 3 больных умерли (1 больная вследствие рецидива основного заболевания, 2 больных в результате развития осложнений хРТПХ). В настоящее время живы 9 больных, из них у 6 (67%) признаки прогрессирования кожного процесса отсутствовали. Ни у одного из больных мы не наблюдали развития рака кожи после фототерапии, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество процедур (60–136). УФА1- и ПУВА-терапия являются эффективными методами лечения кожных проявлений хРТПХ у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам.

Ключевые слова: хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; поражение кожи; УФА1-терапия; ПУВА-терапия; эффективность лечения.

Для цитирования: Волнухин В.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Эффективность фототерапии при хронической реакции «трансплантат против хозяина». *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 83–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-83-89>

Volnukhin V.A.¹, Kuzmina L.A.², Vasilieva V.A.², Dubnyak D.S.², Parovichnikova E.N.², Savchenko V.G.²

EFFICACY OF PHOTOTHERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, 107076, Russian Federation;²National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The aim of the study was to assess the efficacy of the phototherapy (UVA1 therapy and PUVA therapy) for the resistance to glucocorticosteroid and immunosuppressive treatment of cutaneous form of chronic graft-versus-host disease (chGVHD). The analysis of results of the phototherapy was performed. Twelve patients were included in the study (2 patients with lichenoid type and 10 patients with scleroderma-like type ($n = 10$) of chGVHD. The patients were treated with the phototherapy including UVA1 therapy ($n = 9$), PUVA therapy ($n = 1$), PUVA therapy and UVA1 therapy stepwise ($n = 2$). In 10 patients the phototherapy was combined with steroid and immunosuppressive therapy, 2 patients received phototherapy as a monotherapy. 10 (83%) patients responded to the phototherapy. The reduction more than 50% of skin lesions achieved in 4 (33%) patients. Reduction of the affected area on 15–50% was observed in 6 (50%) patients and was identified as the clinical improvement. There was no effect of the treatment in case of the reduction less than 15% of skin lesions and that was observed in 2 patients. Skin inflammation (erythema, maculopapular rash) and sclerosis decreased under the phototherapy. Progression of cutaneous manifestations in chGVHD was interrupted in 7 (58%) patients. Reduction or withdrawal of steroid or immunosuppressive therapy due to phototherapy was

Для корреспонденции:

Волнухин Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 107076, г. Москва, Россия. E-mail: vvln@rambler.ru.

For correspondence:

Volnukhin Vladimir A., MD, PhD, leading researcher of the dermatology department of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Moscow, 107076, Russian Federation. E-mail: vvln@rambler.ru.

Information about authors:

Volnukhin V.A., <http://orcid.org/0000-0002-8363-5188>; Kuzmina L.A., <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>;

Vasilieva V.A., <http://orcid.org/0000-0003-0904-7385>; Dubnyak D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2253-98>;

Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

achieved in 4 patients. Tolerability of UVA1 therapy and PUVA therapy was sufficient, and no adverse effect was observed. Patients were followed for 1 to 12 years (average: 4 years). One patient died due to the relapse of hematological disease, two patients died due to severe complications of chGVHD, others 9 patients are alive. No progression of cutaneous manifestations of chGVHD was observed in 6 (67%) alive patients. None of the patients developed skin cancer after phototherapy, even after several courses of treatment including a large number of procedures (60–136 procedures). Conclusion UVA1 therapy and PUVA therapy are effective methods of the treatment for patients with cutaneous manifestations of chGVHD which are resistant steroid and immunosuppressive therapy.

Key words: chronic graft-versus-host disease (chGVHD); cutaneous manifestations; UVA1 therapy; PUVA therapy; efficacy.

For citation: Volnukhin V.A., Kuzmina L.A., Vasilieva V.A., Dubnyak D.S., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Efficacy of phototherapy for patients with chronic graft versus host disease. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 83–89. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-83-89

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 17 Nov 2016

Accepted 29 May 2017

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) относится к основным методам лечения многих онкогематологических заболеваний [1–5]. Однако этот вид терапии часто сопровождается развитием осложнений.

Наиболее частым осложнением алло-ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). По срокам возникновения РТПХ подразделяют на острую форму (оРТПХ), развивающуюся в первые 100 дней после трансплантации (классическая форма), и хроническую форму (хРТПХ), проявления которой возникают в более поздние сроки. Обозначенные временные рамки имеют условный характер, поскольку оРТПХ иногда возникает в более поздние сроки после алло-ТГСК, а проявления хРТПХ могут развиваться начиная с +60-го дня после трансплантации.

К факторам риска развития как острой, так и хронической форм РТПХ относят несовместимость между донором и реципиентом по системе гистосовместимости (HLA), трансплантацию от неродственного донора, использование в качестве источника трансплантата периферических стволовых клеток, более старший возраст донора или реципиента, инфузии донорских лимфоцитов и другие.

Донорский трансплантат содержит большое количество Т-клеток, распознающих различия в антигенах гистосовместимости. Распознавание лимфоцитами донора антигенов реципиента запускает иммунные реакции, приводящие к повреждению тканей реципиента. Основными Т-клетками, участвующими в развитии РТПХ, являются цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые напрямую или опосредованно атакуют ткани реципиента. Дисбаланс между субпопуляциями клеток Th1, Th2 и Th17 приводит к развитию тяжелой РТПХ. Активация и пролиферация Т-лимфоцитов сопровождаются синтезом различных провоспалительных цитокинов, активирующих другие клеточные популяции, в том числе В-лимфоциты [6–8].

РТПХ относят к мультисистемным заболеваниям. При оРТПХ основными органами-мишенями являются кожа, печень и кишечник, хотя в патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы и системы организма. При хРТПХ возможно поражение любых органов: кожи и ее придатков, слизистых оболочек ротовой полости, глаз, гениталий и пищеварительного тракта, печени, легких, мышц, фасций, нервной системы, почек, сердца, а также гематopoэтической и иммунной систем с развитием лимфо-

цитопении, тромбоцитопении, эозинофилии, гипо- или гипергаммаглобулинемии.

По некоторым данным, хРТПХ встречается в 20–85% случаев трансплантаций костного мозга [9], до 30% таких больных умирают в течение последующих 5 лет [10].

Выделяют два основных типа кожных проявлений хРТПХ: лихеноидный и склеродермоподобный. Лихеноидный тип характеризуется появлением на коже эритематозных и пятнисто-папулезных высыпаний, клинически похожих на красный плоский лишай, токсидермию, псориаз, экзему и некоторые другие дерматозы. При склеродермоподобном типе, протекающем более упорно и тяжело, в коже образуются очаги индурации и склероза, напоминающие ограниченную склеродермию, системную склеродермию или склероатрофический лишай. Нередко в патологический процесс вовлекаются подкожная клетчатка, фасции, мышцы, ткани суставов с формированием фасциита, паникулита, миозита, контрактур суставов. Выделение лихеноидного и склеродермоподобного типов хРТПХ имеет условный характер, поскольку у многих больных могут одновременно наблюдаться проявления обоих типов заболевания, а также разные другие симптомы поражения кожи и ее придатков: шелушение, телеангиэктазии, нарушения пигментации, пойкилодермия, алопеция, ониходистрофия и другие.

Для лечения хРТПХ обычно используют глюкокортикоидные препараты и иммуносупрессивные средства: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус), антиметаболиты (метотрексат, микофенолата мофетил), сиролимус, моноклональные антитела и другие [11]. Однако их применение нередко сопровождается развитием осложнений, главным образом образом остеопороза, а также инфекционных и токсических осложнений, часто приводящих к смерти больного. Кроме того, при склеродермоподобном типе заболевания медикаментозная иммуносупрессивная терапия часто оказывается неэффективной.

В литературе имеются сообщения о лечении кожных проявлений хРТПХ методами ультрафиолетовой (УФ) фототерапии, среди которых наибольшей эффективностью обладают УФА1-терапия (облучение кожи УФ-светом дальнего длинноволнового диапазона с длиной волны 340–400 нм) и ПУВА-терапия (сочетанное применение фотосенсибилизаторов из группы псораленов и УФ-излучения с длиной волны 320–400 нм) [12, 13]. Оба метода хорошо зарекомендовали себя при лечении других болезней кожи (атопического дерматита, Т-клеточной лимфомы кожи, красного плоского лишая), в том числе

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хРТПХ

Больной №	Пол	Возраст, годы	Основное заболевание	Тип поражения кожи	Вовлечение других органов и тканей	Длительность хРТПХ, мес	Число линий ИСТ (до ФТ)
1	Ж	20	ОМЛ	Склеродермоподобный	Панникулит, фасциит, миозит	29	3
2	М	43	МДС	Склеродермоподобный	Миозит, контрактуры суставов	12	2
3	Ж	54	ОМЛ	Склеродермоподобный	Панникулит, сухой синдром	28	3
4	Ж	56	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение пищевода, панникулит, сухой синдром	48	3
5	М	25	ХМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, сухой синдром	28	3
6	М	49	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, пищевода, сухой синдром	88	3
7	М	70	МДС	Склеродермоподобный	Поражение печени, легких, панникулит, контрактуры суставов, сухой синдром	80	2
8	Ж	35	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени	2	2
9	Ж	23	ОМЛ	Лихеноидный	Поражение печени, влагища	12	2
10	М	52	МДС	Склеродермоподобный	Панникулит, сухой синдром	4	0
11	М	43	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, легких, контрактуры суставов, сухой синдром	14	3
12	М	41	ОМЛ	Лихеноидный	Поражение печени	5	3

Примечание. ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ИСТ – иммуносупрессивная терапия. Здесь и в табл. 3: ФТ – фототерапия.

заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи (локализованной склеродермией, склероатрофическим лихеном). Отечественные гематологи с данными методами знакомы недостаточно.

Цель настоящей работы – изучение эффективности лечения кожных проявлений хРТПХ у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам, методами УФА1- и ПУВА-терапии.

Материал и методы

Для оценки эффективности фототерапии проведен ретроспективный анализ результатов лечения 12 больных хРТПХ,

которым в связи с резистентностью к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным препаратам была назначена УФА1- или ПУВА-терапия.

Облучение кожи осуществляли в УФ-кабинах Waldmann UV 7001K (“Herbert Waldmann GmbH & Co. KG”, Германия), оснащенных соответствующим типом ламп. УФА1-терапию проводили в кабине, укомплектованной лампами TL 100W 10R (генерирующими излучение в диапазоне волн 350–400 нм), ПУВА-терапию – в кабине, укомплектованной лампами F85/100W PUVA (генерирующими излучение в диапазоне волн 320–410 нм). При ПУВА-терапии больные за 2 ч до облучения однократно принимали перорально фотосенсибилизирующий препарат аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). Облучению подвергали весь кожный покров, процедуры проводили 3–5 раз в неделю.

Таблица 2

Параметры фототерапии больных хРТПХ

Больной №	№ курса	Метод фототерапии	Число процедур	Начальная разовая доза облучения, Дж/см ²	Максимальная разовая доза облучения, Дж/см ²	Курсовая доза облучения, Дж/см ²
1	1	ПУВА-терапия с 60 мг аммифурина	20	0,25	3,3	29,9
	2	ПУВА-терапия с 50 мг аммифурина	42	0,5	4,5	97,2
	3	УФА1-терапия	40	5	30	1085
2	1	ПУВА-терапия с 80 мг аммифурина	45	0,25	5	138
	2	УФА1-терапия	40	10	40	1300
	3	УФА1-терапия	32	5	30	725
	4	УФА1-терапия	19	10	50	710
3	1	УФА1-терапия	42	5	20	800
4	1	УФА1-терапия	37	5	20	720
		УФА1-терапия	23	5	20	440
5	1	УФА1-терапия	40	10	30	990
6	1	УФА1-терапия	40	5	40	1415
7	1	УФА1-терапия	21	5	40	565
8	1	УФА1-терапия	14	5	20	250
9*	1	УФА1-терапия	25	5	20	480
10*	1	ПУВА-терапия с 10 мг аммифурина	47	0,2	7	141
11	1	УФА1-терапия	23	5	20	392
12	1	УФА1-терапия	25	1	20	404

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – больные, получавшие фототерапию в виде монотерапии.

Таблица 3

Результаты фототерапии больных хРТПХ

Больной №	Эффект фототерапии	Прогрессирование кожных проявлений хРТПХ (до ФТ/после ФТ)	Суточные дозы иммуносупрессивных препаратов (до ФТ/после ФТ)
1	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (15 мг/7,5 мг)
2	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (15 мг/отменен) Азатиоприн (100 мг/отменен)
3	Клиническое улучшение	++	Преднизолон (15 мг/15 мг) Азатиоприн (100 мг/100 мг)
4	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (15 мг/7,5 мг)
5	Без эффекта	++	Преднизолон (5 мг/5 мг) Азатиоприн (75 мг/62 мг)
6	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (30 мг/отменен)
7	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (22,5 мг/22,5 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г)
8	Клиническое улучшение	++	Микофенолата мофетил (1 г/1 г)
9*	Частичный ответ	+/-	–
10*	Клиническое улучшение	++	–
11	Без эффекта	++	Преднизолон (16,25 мг/16,25 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г) Эверолимус (1,5 мг/1,5 мг)
12	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (40 мг/40 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г) Циклоспорин А (150 мг/150 мг)

Примечание. ФТ – фототерапия; плюс – признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ имеются; минус – признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ отсутствуют.

Указанные методы назначали в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными средствами или в виде монотерапии. Результаты лечения оценивали после окончания фототерапии по следующим критериям: полному разрешению высыпаний, частичному ответу (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%), клиническому улучшению заболевания (уменьшение площади поражения на 15–50%) и отсутствию эффекта (уменьшение площади поражения менее чем на 15%).

Результаты

Под наблюдением находились 12 больных хРТПХ (5 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 43 года). Лихеноидный тип поражения кожи диагностирован у 2 больных, склеродермоподобный тип – у 10 (табл. 1). У 83% больных кожный процесс имел рас-

пространенный характер, захватывая более 50% поверхности тела.

Длительность хРТПХ до проведения фототерапии варьировала от 2 до 88 мес (в среднем 29 мес), число линий иммуносупрессивной терапии – от 0 до 3.

УФА1-терапию получали 9 больных, ПУВА-терапию – 1, поэтапно ПУВА- и УФА1-терапию – 2 больных (табл. 2). Фототерапию выполняли в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными препаратами у 10 больных, в виде монотерапии – у 2.

В результате лечения положительный эффект наблюдали у 10 (83%) больных. Полного разрешения высыпаний не отмечено ни в одном случае. Частичный ответ констатирован у 4 (33%) больных, клиническое улучшение – у 6 (50%) (табл. 3). Эффект лечения отсутствовал у 2 больных.

При лихеноидном типе хРТПХ частичный ответ на лечение установлен в обоих случаях (100%) (рис. 1, 2). При склеродермоподобном типе заболевания положительный эффект наблюдали у 8 (80%) больных, из них частичный ответ – у 2 (20%), клиническое улучшение – у 6 (60%).

У обоих больных, получавших фототерапию в виде монотерапии, также отмечен положительный эффект, из них у одного наблюдали частичный ответ, у другого – клиническое улучшение.

После фототерапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения как воспалительных изменений (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероза кожи. У 7 (58%) больных в результате лечения прекратилось прогрессирование кожных проявлений хРТПХ, у 2 (17%) увеличился объем движений в суставах. У 3 (25%) больных улучшение клинических симптомов продолжалось в течение нескольких месяцев после окончания лечения. У 4 (40%) из 10 больных, получавших иммуносупрессивную терапию, фототерапия позволила уменьшить дозу глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться полной их отмены.

Переносимость УФА1- и ПУВА-терапии была удовлетворительной, побочных эффектов, таких как эритема, кожный зуд, буллезные высыпания, обострение простого герпеса,

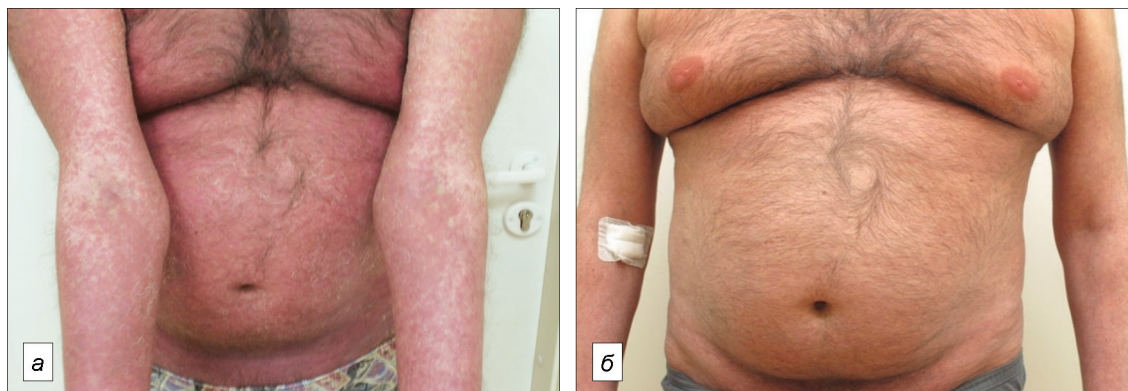


Рис. 1. Динамика клинических симптомов после курса фототерапии у больного №12.

а – пятнисто-папулезные высыпания на туловище и верхних конечностях до лечения;
б – почти полный регресс высыпаний после 25 процедур УФА1-терапии.

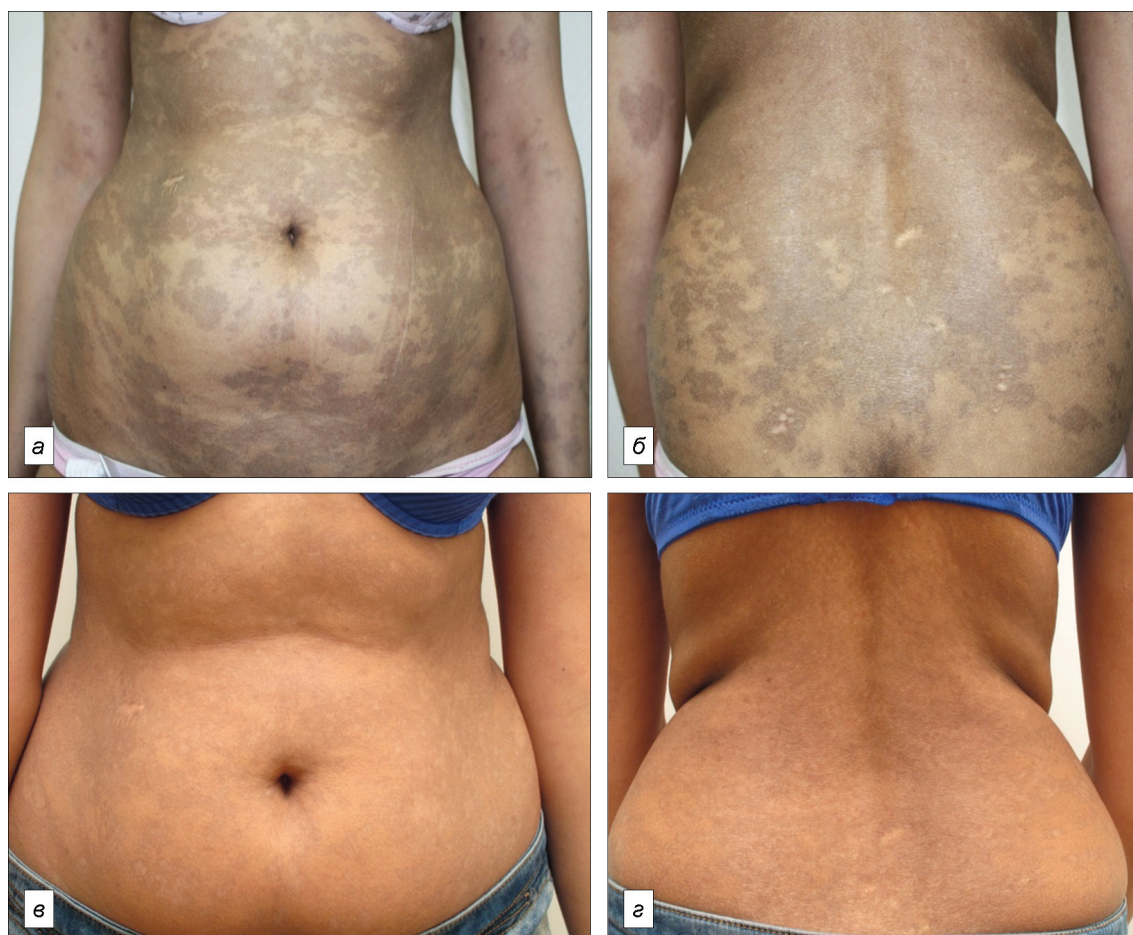


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у больной №9, получавшей УФА1-терапию в виде монотерапии.

а, б – пятнисто-папулезные высыпания на туловище и верхних конечностях до лечения;
в, з – значительное уменьшение высыпаний через 7 мес после курса УФА1-терапии (25 процедур).

не наблюдали. Лишь у 1 больной во время процедур УФА1-терапии эпизодически возникало ощущение «жара».

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки от 1 года до 12 лет (в среднем в течение 4 лет) (табл. 4). За этот период 3 больных умерли (1 больная вследствие рецидива основного заболевания, 2 больных в результате развития осложнений хРТПХ). В настоящее время 9 больных живы, из них у 6 (67%) больных прогрессирования кожного процесса не наблюдали, у 3 (33%) – зафиксировано появление новых очагов поражения. Ни у одного из больных, получавших фототерапию, мы не обнаружили развития рака кожи, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество процедур (60–136).

Обсуждение

В литературе нет публикаций, посвященных рандомизированным исследованиям эффективности УФА1- и ПУВА-терапии кожных проявлений хРТПХ. В большинстве имеющихся работ приводится описание отдельных случаев или серий случаев. Среди исследований, в которые были включены не менее 5 больных, 4 публикации касаются УФА1-терапии [14–17], 9 – ПУВА-терапии [18–26]. При УФА1-терапии полный регресс кожных проявлений разные авторы наблюдали у 12–60% больных (в среднем у 43%) [14–17], частичный регресс – у 30–44% больных (в среднем у 37%) [14–17], при ПУВА-терапии – у 29–67% (в среднем у 44%), у 17–70% больных (в среднем у 44%) соответственно [18–26].

Р. Calzavara Pinton и соавт. [15] в своем исследовании показали, что улучшение клинической картины после курса фототерапии обусловлено не естественным течением заболевания, а терапевтическим воздействием, поскольку в участках тела, не подвергавшихся облучению, положительной динамики кожных проявлений не наблюдалось.

В некоторых исследованиях клинический эффект был подтвержден положительными изменениями при гистологических [15, 20] и ультразвуковых исследованиях кожи [23, 25]. В ряде работ у части больных в результате лечения удалось снизить дозу применявшихся глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или полностью их отменить [15, 16, 18, 19, 23, 26].

Полученные нами результаты несколько отличаются от опубликованных данных. Полного разрешения кожных симптомов мы не отметили ни в одном случае, частичный ответ (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%) установлен нами у 4 (33%) больных, клиническое улучшение (уменьшение площади поражения на 15–50%) – у 6 (50%).

По данным литературы [16, 26], более высокая эффективность фототерапии наблюдается при лихеноидном типе хРТПХ. Результаты нашего исследования согласуются с этими наблюдениями. В группе больных лихеноидным типом заболевания частичный ответ на лечение мы отметили в 100% случаев. При склеродермоподобном типе положительный эффект отмечен у 8 (80%) больных, однако частичный ответ наблюдался лишь у 2 (20%) больных.

Таблица 4

Отдаленные результаты лечения больных хРТПХ с применением фототерапии

Больной №	Сроки наблюдения, годы	Признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ	Иммуносупрессивная терапия	Развитие опухолей кожи за период наблюдения
1	12	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
2	12	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
3	5*	–	–	Не наблюдалось
4	6*	–	–	Не наблюдалось
5	1*	–	–	Не наблюдалось
6	5	Сохраняются	Не получает	Не наблюдалось
7	3	Отсутствуют	Микофенолата мофетил 250 мг/сут	Не наблюдалось
8	3	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
9	1,5	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
10	1	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
11	1,5	Сохраняются	Преднизолон 10 мг через сутки Эверолимус 0,75 мг/сут Микофенолата мофетил 500 мг/сут	Не наблюдалось
12	1	Сохраняются	Преднизолон 30 мг/сут Циклоспорин 100 мг/сут Микофенолата мофетил 1000 мг/сут	Не наблюдалось

Примечание. * – больной умер.

Отчасти такие результаты могут быть связаны с выполнением у отдельных больных небольшого количества процедур и использованием низких доз облучения. По нашему мнению, при склеродермоподобном типе хРТПХ для получения хорошего эффекта необходимо проведение продолжительного курса лечения, включающего не менее 40–60 процедур, или нескольких повторных курсов фототерапии.

Н. Greinix и А. Tanew [12] выявили обратную корреляцию эффективности фототерапии склеродермоподобного типа хРТПХ от длительности заболевания. Наши наблюдения подтверждают эти данные, поэтому мы считаем, что фототерапию таким больным необходимо назначать как можно раньше – при появлении первых признаков поражения кожи (эритемы, индурации, блеска, нарушения пигментации) и отсутствии выраженного склероза.

УФА1-терапия и ПУВА-терапия оказывают как противовоспалительное, так и антифиброзное действие, поскольку после лечения обратному развитию подвергаются как воспалительные явления (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероз кожи. Эти эффекты фототерапии могут быть обусловлены индукцией апоптоза активированных Т-лимфоцитов в очагах поражения, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и стимуляцией синтеза интерстициальных коллагеназ фибробластами кожи [27–31].

УФА1-терапия, в отличие от ПУВА-терапии, не требует использования фотосенсибилизирующих препаратов и дает меньше побочных эффектов. В связи с этим ее можно использовать у больных с выраженными нарушениями функции печени. Некоторые авторы [14, 32, 33] рекомендуют применять данный метод лечения в качестве 1-й линии терапии склеродермоподобного типа хРТПХ.

Сведения об отдаленных результатах УФ-фототерапии хРТПХ немногочисленны. При наблюдении за больными соответственно в течение 18 и 24 мес (усредненные данные) авторы констатировали состояние ремиссии у 33% больных [15, 24], в других работах [16, 26] при наблюдении за больными, соответственно, в течение 14 и 25 мес

(медианы) ремиссия наблюдалась у 80% больных. В нашем исследовании при наблюдении за больными в течение 1–12 лет (в среднем в течение 4 лет) умерли 3 больных. Среди 9 оставшихся в живых больных признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ отсутствовали у 6 (67%).

Отдаленные побочные эффекты фототерапии хРТПХ изучены недостаточно. В отдельных работах показано, что больные, перенесшие ТГСК, подвержены повышенному риску развития немеланомного рака кожи [34]. Вместе с тем при проведении многокурсовой ПУВА-терапии (данные получены при лечении больных псориазом) также выявлен повышенный риск развития немеланомного (базально-клеточного и плоскоклеточного) рака кожи [35]. Частота развития указанных опухолей кожи зависела от общего количества процедур, полученных больными в течение всех курсов ПУВА-терапии, и кумулятивной дозы УФ-облучения.

Риск канцерогенного действия УФА1-терапии окончательно не установлен. Считается, что он значительно меньше, чем при ПУВА-терапии, поскольку дальний длинноволновый диапазон ультрафиолета не включает волны 320–340 нм, обладающие более высоким канцерогенным потенциалом. Тем не менее в исследованиях на здоровых добровольцах показана способность УФА1-излучения индуцировать образование в коже циклобутановых пиримидиновых димеров [36]. Таким образом, УФА1-терапия теоретически может быть ассоциирована с повышенным риском развития рака кожи при длительном ее применении.

Мы не наблюдали развития рака кожи ни у одного из больных, получавших фототерапию, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество (60–136) процедур (см. табл. 4). Аналогичные данные получены в некоторых других исследованиях, однако число больных и сроки наблюдения в них были небольшими [13].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности лечения кожных проявлений хРТПХ методами УФА1-терапии и ПУВА-терапии.

УФ-фототерапию следует рекомендовать больным в случаях отсутствия эффекта лечения глюкокортикоидными и иммуносупрессивными средствами или развития осложнений при их применении. Данный вид лечения приводит к уменьшению воспалительных явлений и склероза в коже и у части больных позволяет снизить дозу глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться их полной отмены. Важными достоинствами фототерапии являются хорошая переносимость лечения пациентами и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью уточнения эффективности и безопасности фототерапии хРТПХ, выяснения ее механизмов действия и разработки оптимальных методов лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П., Момотюк К.С., Демидова И.А. и др. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив*. 2007; 79(7): 30–5.
2. Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С., Желнова Е.И., Анухина М.В., Менделеева Л.П. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(3): 6–10.
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А. *Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N., Mendeleeva L.P., Momotyuk K.S., Demidova I.A., et al. Transplantations of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20-year experience). *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2007; 79(7): 30–5. (in Russian)
2. Lyubimova L.S., Kuzmina L.A., Urnova E.S., Zhelnova E.I., Anukhina M.V., Mendeleeva L.P., et al. Early HLA-identical bone marrow transplantation during chronic myeloid leukemia chronic phase vs. long-term tyrosine kinase inhibitor therapy? *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2012; 57(3): 6–10. (in Russian)
3. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. *Hematopoietic stem cell transplantation in children: a guide for physicians*. Moscow: Medical Informative Agency; 2003. (in Russian)
4. Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., Nishihori T., Abdel-Azim H., Malone A., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: a CIBMTR cohort analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(6): 1056–64.
5. van Besien K. Current status of allogeneic transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Curr. Opin. Oncol*. 2011; 23(6): 681–91.
6. Patriarca F., Skert C., Sperotto A., Zaja F., Falletti E., Mestroni R., et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery. *Exp. Hematol*. 2006; 34(3): 389–96.
7. Henden A.S., Hill G.R. Cytokines in graft-versus-host disease. *J. Immunol*. 2015; 194(10): 4604–12.
8. Zhang L., Chu J., Yu J., Wei W. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease. *J. Leukoc. Biol*. 2016; 99(2): 279–87. doi: 10.1189/jlb.4RU0615-254RR.
9. Flowers M.E.D., Deeg H.J. Chronic graft-versus-host disease. In: Treleaven J., Barrett A.J., eds. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*. Edinburgh: Elsevier; 2009: 401–7.
10. Andrews M.L., Robertson I., Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas. J. Dermatol*. 1997; 38(2): 53–62.
11. Maziarz R.T., Slater S., eds. *Blood and marrow transplant handbook. Comprehensive guide for patient care*. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer Science+Business Media; 2011.
12. Greinix H.T., Tanew A. UV treatment of chronic skin graft-versus-host disease – focus on UVA1 and extracorporeal photopheresis. *Curr. Probl. Dermatol*. 2012; 43: 116–31. doi: 10.1159/000335404.

13. Garbutcheon-Singh K.B., Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas. J. Dermatol*. 2015; 56(2): 93–9.
14. Ständer H., Schiller M., Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002; 46(5): 799–800.
15. Calzavara Pinton P., Porta F., Izzi T., Venturini M., Capezzera R., Zane C., et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2003; 88(10): 1169–75.
16. Wetzig T., Sticherling M., Simon J.C., Hegenbart U., Niederwieser D., Al-Ali H.K. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(5): 515–9.
17. Connolly K.L., Griffith J.L., McEvoy M., Lim H.W. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2015; 31(6): 289–95.
18. Jaschonek K., Einsele H., Schmidt H., Lenz H.J., Ehninger G., Dopfer R., Steinert M. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Lancet*. 1988; 1(8585): 599.
19. Eppinger T., Ehninger G., Steinert M., Niethammer D., Dopfer R. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990; 50(5): 807–11.
20. Jampel R.M., Farmer E.R., Vogelsang G.B., Wingard J., Santos G.W., Morison W.L. PUVA therapy for chronic cutaneous graft-vs-host disease. *Arch. Dermatol*. 1991; 127(11): 1673–8.
21. Aubin F., Brion A., Deconinck E., Plouvier E., Hervé P., Humbert P., Cahn J.Y. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. Our preliminary experience in resistant patients. *Transplantation*. 1995; 59(1): 151–5.
22. Vogelsang G.B., Wolff D., Altomonte V., Farmer E., Morison W.L., Corio R., Horn T. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17(6): 1061–7.
23. Leiter U., Kaskel P., Krahn G., Gottlob P., Bunjes D., Peter R.U., Kersch M. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2002; 18(4): 183–90.
24. Creamer D., Martyn-Simmons C.L., Osborne G., Kenyon M., Salisbury J.R., Devereux S., et al. Eczematoid graft-vs-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs-host disease and its response to psoralen UV-A therapy. *Arch. Dermatol*. 2007; 143(9): 1157–62.
25. Ghoreschi K., Thomas P., Penovici M., Ullmann J., Sander C.A., Lederose G., et al. PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur. J. Dermatol*. 2008; 18(6): 667–70.
26. Ballester-Sánchez R., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Pujol-Marco C., Sanz-Caballer J., Botella-Estrada R. The role of phototherapy in cutaneous chronic graft-vs-host disease: a retrospective study and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(8): 651–7.
27. Krutmann J., Morita A., Elmets C.A., eds. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
28. Morita A., Werfel T., Stege H., Ahrens C., Karmann K., Grewe M., et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J. Exp. Med*. 1997; 186(10): 1763–8.
29. Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A., Bolsen K., Schothorst A., Goerz G., et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch. Dermatol. Res*. 1991; 283(8): 506–11.
30. Gruss C., Reed J.A., Altmeyer P., McNutt N.S., Kersch M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997; 350(9087): 1295–6.
31. Stege H., Berneburg M., Humke S., Klammer M., Grewe M., Grether-Beck S., et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1997; 36(6, Pt 1): 938–44.
32. Chavan R., el-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. *Dermatol. Ther*. 2011; 24(2): 219–28.
33. Kerr A.C., Ferguson J., Attili S.K., Beattie P.E., Coleman A.J., Dawe R.S., et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin. Exp. Dermatol*. 2012; 37(3): 219–26.
34. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E., Schwartz J.L., Deeg H.J. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24(7): 1119–26.
35. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A., Aubin F., Le Maître M., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2012; 26 (Suppl. 3): 22–31.
36. Tewari A., Sarkany R.P., Young A.R. UVA1 induces cyclobutane pyrimidine dimers but not 6-4 photoproducts in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol*. 2012; 132(2): 394–400.

Поступила 17.11.16

Принята к печати 29.05.17