

Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи

А.В. Кильдюшевский, В.А. Молочков, И.В. Гостева
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ). Москва

Т-клеточная злокачественная лимфома кожи (ТЗЛК) - низкодифференцированная, не-Ходжкинская лимфома, характеризующаяся злокачественной пролиферацией Т-хелперных лимфоцитов, инфильтрирующих кожу [25].

Этиология злокачественных лимфом кожи (ЗЛК), как и других опухолей остается неясной. В литературе обсуждается роль генетических и инфекционных факторов, влияние окружающей среды. В качестве хронического стимулирующего агента, вызывающего развитие опухолевого процесса при определенном состоянии иммунной системы, может выступать вирус [19, 29, 49].

Анализ данных литературы последних лет свидетельствует о многообразии клинических проявлений ЗЛК, которые отличаются по локализации, распространенности, степени злокачественности и длительности течения, что сочетается с вариабельностью их фенотипа и гистологической картиной [31, 47].

При этом выделяют ЗЛК с преимущественной пролиферацией Т-лимфоцитов (ТЗЛК), в частности, Т-хелперов (грибовидный микоз (ГМ), синдром Сезари) и с преимущественной пролиферацией В-лимфоцитов (первичный ретикулез кожи, ретикулосаркоматоз кожи Готторна).

Распространение злокачественных клеток в лимфатические узлы, периферическую кровь и висцеральные органы может приводить в последствии к опухолевым образованиям. Наличие эритродермии совместно с лимфаденопатией и циркуляцией злокачественных клеток характеризуется как синдром Сезари [39].

Как правило, различные формы и стадии ТЗЛК имеют характерные изменения в очагах поражения. Больные с инфильтративно-бляшечной формой заболевания имеют относительно благоприятное течение процесса, а опухолевая или эритродермическая стадия характеризуется низкой медианой выживания, в пределах 30-50 месяцев [21]. Общая черта ТЗЛК - наличие экспансии доминантного Т-клеточного клона в коже.

На ранних этапах заболевания иммунологические показатели, как правило, не имеют существенных отклонений. На более поздних этапах иммунные нарушения становятся более очевидными [45]. Характерные изменения заключаются в уменьшении клеточной цитотоксичности (NK-клеток и лимфокин активированных киллеров (LAK)), снижении ответа Т-лимфоцитов на антигенные раздражители и митогены, эозинофилию и увеличение уровней IgE и IgA.

Существенный интерес связан с ролью злокачественного клона Т-клеточной популяции в патогенезе этих иммунных нарушений. Множество групп исследователей независимо пришли к выводу, что злокачественная популяция Т-клеток функционально является Т-хелперной [6].

Haynes et al. (1981) установили, что клетки Сезари экспрессируют на поверхности фенотипический признак Т-хелперного лимфоцита - CD4⁺ мембранный антиген [15]. Поскольку Т-хелперные лимфоциты высвобождают множество растворимых факторов, в основном лимфокинов, это послужило предположением, что хелперная функция клеток Сезари обусловлена производством этих факторов. Впоследствии подтвердилось, что моноклеарные клетки периферической крови больных ТЗЛК характеризуются изменением в секреции лимфокинов, которые и обуславливают многие иммунные нарушения, происходящие в процессе этого заболевания [10]. Vowels et al. (1994), используя моноклеарные клетки периферической крови больных с синдромом Сезари, показали, что они продуцируют повышенное количество цитокинов, характерных для 2 типа Т-хелперных клеток (Th2), в частности интерлейкина-4 (ИЛ-4), при значительном дефиците продукции цитокинов, характерных для 1 типа Т-хелперных клеток (Th1) - интерлейкина-2 (ИЛ-2), гамма интерферона (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [46]. Отмечены убедительные корреляционные ассоциации между количеством атипичных клеток и концентрацией произведенного ИЛ-4. Кроме того, было обнаружено, что у больных ТЗЛК с эозинофилией в периферической крови, моноклеарные клетки продуцировали повышенное количество интерлейкина-5 (ИЛ-5) [14]. В биоптатах кожи также часто обнаруживаются ИЛ-4 или ИЛ-5 [46].

Результаты повышенной экспрессии ИЛ-4 и ИЛ-5 в коже и крови больных с ТЗЛК говорят о том, что злокачественным клоном этой лимфоидной опухоли является Th2 хелперная клетка [38, 43]. В настоящее время известно, что Th2 клетки в основном производят ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ответственны за гуморальный иммунитет [28]. В связи с тем, что Th2 цитокины могут снижать Th1 цитотоксическую экспрессию, увеличенное производство Th2 цитокинов злокачественной Т-клеточной популяцией может, по крайней мере, частично объяснять сниженное содержание ИФН-γ и ИЛ-2, наблюдаемое на поздних стадиях заболевания [30]. Сниженное количество нормальных циркулирующих хелперных Т-клеток из-за экспансии

злокачественной клональной популяции может также играть существенную роль в дефиците Th1 цитокинового производства [17].

Важное значение в патогенезе ТЗЛК имеет функциональное состояние естественных киллерных Т-лимфоцитов (NK-клеток). Активизированные NK-клетки осуществляют секрецию нескольких цитокинов, преимущественно ИФН- γ , который оказывает непосредственное противоопухолевое действие [8]. Исследования Chan S.H. et al. (1991) показали, что мощным индуктором выработки ИФН- γ является интерлейкин-12 (ИЛ-12), [8]. ИЛ-12 усиливает также пролиферацию и повышает функцию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые становятся более активными по отношению к патологическому клону Th2 хелперов [23, 27]. Исследования Rook et al. (1995) подтвердили, что моноклеарные клетки больных синдромом Сезари недостаточно продуцируют ИЛ-12 в ответ на разнообразные антигенные стимулы [35].

Поскольку ИЛ-12 стимулирует секрецию ИФН- γ , его дефицит может иметь важное значение в дефиците производства ИФН- γ на ранних стадиях заболевания. При добавлении рекомбинантного ИЛ-12 *in vitro* к культуре моноклеарных клеток периферической крови от больных с синдромом Сезари, происходит стимуляция выработки ИФН- γ , которая может быть увеличена до нормального уровня [50]. Кроме того, ИЛ-12 обладает подавляющим эффектом на избыток ИЛ-4, усиливая, таким образом, ингибирующее действие ИФН- γ [50]. Предварительные исследования указывают также на то, что ИЛ-12 подавляет рост злокачественных CD4⁺ Т-клеток *in vitro* [36]. Таким образом, ИЛ-12, обладает способностью *in vitro* модулировать, по крайней мере, частично, некоторое расстройство цитокинового взаимодействия при ТЗЛК и подавлять рост злокачественного клона. Несмотря на то, что ИЛ-12 один или вместе с другими активными биологическими средствами дают положительный клинический эффект в опытах над животными, тем не менее широкого клинического применения этот препарат пока не получил. В настоящее время проводятся только I и II фаза клинических испытаний над рекомбинантным ИЛ-12, вводимым подкожно для лечения ТЗЛК [36].

ИЛ-2, в качестве лечебного средства применяется с целью уменьшить выработку ИЛ-4 и снизить пролиферативный рост злокачественных CD4⁺ [26]. Однако из-за выраженного токсического эффекта этот препарат применяется редко.

В последние годы получила широкое признание идея активного лечения ТЗЛК с применением современных химиотерапевтических препаратов в качестве моно- или полихимиотерапии, альфа интерферона, электроимпульсной терапии на всю поверхность кожи, ПУВА-терапии, или сочетания этих методов. Тем не менее, резистентность к проводимой терапии, возникающая при тяжелом, прогрессирующем течении заболевания, осложнения, связанные с длительным применением агрессивных химиопрепаратов, а также низкая медиана выживания, в пределах 30 месяцев, делают чрезвычайно актуальной разработку новых подходов к лечению ТЗЛК [7, 24, 42, 50].

Большой интерес во всем мире вызывает применение различных модификаторов биологических реакций (ре-

комбинантные цитокины, ретиноиды и др.). В этой связи мы сосредоточили свое изучение на особенностях иммунных модификаций под воздействием нового модулятора биологических реакций - экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ). Этот метод был предложен Edelson et al. (1987, 1989) в качестве высокоэффективного способа лечения больных ТЗЛК. Авторы показали, что ЭФХТ или фотоферез (ФФ) был особенно эффективен у больных с эритродермической стадией ТЗЛК [11]. По данным авторов у 27 из 37 резистентных больных ТЗЛК был получен выраженный клинический эффект. Медиана выживания составила 60.3 месяца [12].

Фотоферез - это новая форма лечения, основанная на аферезной иммуно-модуляторной терапии, представляющая собой вариант ПУВА-терапии, в котором обогащенная лейкоцитами периферическая кровь подвергается ультрафиолетовому облучению (УФО) в экстракорпоральном контуре, чтобы фотоиницировать метоксален. В настоящее время этот метод лечения применяется примерно в 80 крупнейших медицинских центрах мира.

В нашем учреждении ФФ как метод монотерапии или в сочетании с другими модификаторами биологических реакций применяется в течение последних 10 лет и является стандартной терапией для лечения кожной Т-клеточной лимфомы и синдрома Сезари. Целью этого лечения является воздействие на циркулирующие патологические лимфоциты и на нормальные моноклеарные клетки крови.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 37 больных различными стадиями и формами ГМ, лечение которых включало в себя ФФ. Наибольшее количество больных (около 70%) находилось в возрасте от 50 до 70 лет. Наличие 12% пациентов в возрасте до 40 лет свидетельствовало об «омоложении» этого тяжелого процесса. Женщин было 12 человек, мужчин в 2 раза больше - 25.

Среди наблюдаемых пациентов четверо имели инвалидность II группы. Длительность заболевания была различной и варьировала от нескольких месяцев до нескольких лет. Наибольшую группу - 25 человек (67,5%) составили больные с давностью заболевания от 1 до 5 лет.

Распределение больных по клинико-морфологической картине проводилось по классификации Каламкаряна А.А. (1983).

Как видно из представленной таблицы 1, в эритематозно-эритродермической стадии классической формы ГМ находилось 9 человек. У больных на участках кожного покрова наблюдали эритематозные шелушащиеся пятна, иногда даже с явлениями везикуляции (у 2-х больных), в 80% случаев процесс носил распространенный характер с увеличением региональных лимфоузлов. Больные характеризовались отсутствием положительной динамики от гормональной и химиотерапии.

Больных в инфильтративно-бляшечной стадии классической формы ГМ было 11 человек. Они характеризовались наличием бляшек, размером от крупной монеты до ладони взрослого человека застойно-красного цвета, с отсутствием роста волос, чешуйкокорками, лихенификацией на поверхности.

Таблица 1. Распределение больных по клиническим формам и стадиям грибовидного микоза

Форма заболевания	Количество больных	%
Классическая форма	31	83,8
а) эритематозно-эритродермическая стадия	9	24,3
б) инфильтративно-бляшечная стадия	11	29,7
в) опухолевая стадия	11	29,7
Эритродермическая форма	5	13,5
Синдром Сезари	1	2,7
Всего	37	100,0

В опухолевой стадии ГМ наблюдалось также 11 человек. На месте бляшек и на пораженной коже отмечали появление опухолей размером от вишни до кулака взрослого человека, плотно-эластической консистенции, плоской или шаровидной формы, фиолетовой окраски, в 60% случаев с некрозом или изъязвлениями в центре опухоли.

У 4 больных эритродермической формой Аллопо-Бенне наряду с эритродермией отмечалась выраженная инфильтрация кожи, лимфаденопатия, интенсивный зуд, аллопеция, опиходистрофия, гиперкератоз ладоней и подошв, гиперпигментация кожи.

Синдром Сезари мы рассматривали как лейкоэмический вариант эритродермической формы ГМ. Под нашим наблюдением находился 1 такой больной.

Во всех случаях заболевание характеризовалось хроническим прогрессирующим течением. У 11 пациентов очаги поражения практически не разрешились под воздействием стероидной и ПХТ. Из них 7 человек находилось в опухолевой стадии ГМ, 3 - с эритродермической формой ГМ и 1 - с синдромом Сезари.

При исследовании пунктатов лимфоузлов у всех больных отмечалась неспецифическая гиперплазия. У больного синдромом Сезари в пунктате лимфоузла были обнаружены крупные церибродерные клетки.

Методика экстракорпорального фотофереза

Фотоферез проводили на аппарате «ПРИЗ-2» по ранее описанной методике [11] в собственной модификации [3, 20].

Аппарат снабжен перистальтическим насосом с дискретным изменением скорости прокачки, имеется индикация времени и интенсивности облучения с автоматическим отключением аппарата при завершении процесса облучения. Облучение компонентов крови происходит в специальной кассете, снабженной одноразовой магистралью из инертного акрила. Внутренний просвет, направленной в кассету магистрали, составляет не более 1 мм, что обеспечивает адекватное воздействие УФ-облучения.

За 1,5-2 часа до процедуры больной принимал 8-methoxypsoralen (8-МОР) (0,6 мг/кг oxsoralen ultra). Затем больные подвергались прерывистой процедуре лейкофе-

реза. Во избежание перекрытия спектральных полос излучения УФ света белками плазмы, их удаляли дополнительным центрифугированием. Оставшиеся клетки ресуспендировали в 200,0 мл физиологического раствора NaCl. Таким образом, УФ облучению подвергали приблизительно 250,0 мл обогащенной лейкоцитами крови, состоящей на 70-80% из мононуклеарных клеток. При этом их общее количество составляло в среднем $2,4-3,6 \times 10^9$. Гематокрит находился в пределах от 2 до 5%. Перед реинфузией ее пропускали через стерильную одноразовую акриловую систему с внутренним просветом в 1 мм, и подвергали облучению ультрафиолетовым светом А ($\lambda = 360-420$ нм) в течение 30 мин на аппарате «ПРИЗ-2». Мощность излучения составляла 2 Дж/см². Полная процедура занимает приблизительно 2 часа. Курс лечения состоял из 4-х процедур, проводимых через день. Спустя 3-4 месяца курс лечения при необходимости повторяли. 19 больным ФФ был проведен в качестве монотерапии; 18 - в комплексе с кортикостероидной, цитостатической или ПХТ.

Оценка клинического ответа

Результаты лечения оценивались нами по следующим критериям: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение.

Клиническая ремиссия - полное разрешение очагов поражения, на месте которых оставались гиперпигментированные или депигментированные участки кожи без признаков воспаления, отсутствие зуда, значительное уменьшение в размерах лимфоузлов. **Значительное улучшение** - почти полное разрешение очагов поражения, когда в оставшихся элементах наблюдалась четко выраженная тенденция к их разрешению, значительное уменьшение зуда, уменьшение размеров лимфоузлов. **Улучшение** - очаги поражения бледнели, отмечалось уплощение инфильтративно-бляшечных и опухолевых элементов, уменьшался зуд кожи. **Ухудшение** - диссеминация процесса, дальнейший рост элементов, усиление зуда, дальнейшее увеличение лимфоузлов.

При оценке эффективности лечения учитывали также общее состояние больных (температура тела, потливость, слабость, утомляемость, клинические и биохимические анализы).

Лабораторные исследования

Всем больным проводились базовые методы исследования, включая общий анализ крови, биохимические показатели крови: определение концентрации печеночных ферментов, уровень общего белка и белковых фракций, креатинин, холестерин, триглицериды, электролитный состав и факторы свертывания крови. Эти исследования проводились перед каждым циклом ФФ.

Поверхностные антигены дифференцировки лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD95 и CD16) исследовали на проточном цитофлюориметре-сортере FACScan. Оцен-

ку субпопуляций лимфоцитов проводили до и после каждого цикла ФФ.

Результаты

Проведенный анализ показал, что у 31-го больного ГМ в результате ФФ был получен положительный терапевтический эффект различной степени выраженности. При этом в 13 случаях (35,1%) наблюдалась клиническая ремиссия, в 7 (18,9%) - значительное улучшение и в 11 (29,9%) улучшение состояния больных. Оценка клинической эффективности ФФ у больных ГМ в зависимости от формы и стадии заболевания представлена в табл. 2 и рис. 1.

Таблица 2. Оценка клинической эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных грибовидным микозом в зависимости от формы и стадии заболевания

Клиническая форма (стадия)	Количество больных	Терапевтическая эффективность				
		Ремиссия	Значительное улучшение	Улучшение	Без улучшения	Ухудшение
Эритематозно-эритродермическая	9	6	2	1	-	-
Инфильтративно-бляшечная	11	2	2	5	2	-
Опухолевая	11	1	2	4	4	-
Эритродермическая форма	5	4	1	-	-	-
Синдром Сезари	1	-	-	1	-	-
Всего	37	13	7	11	6	-

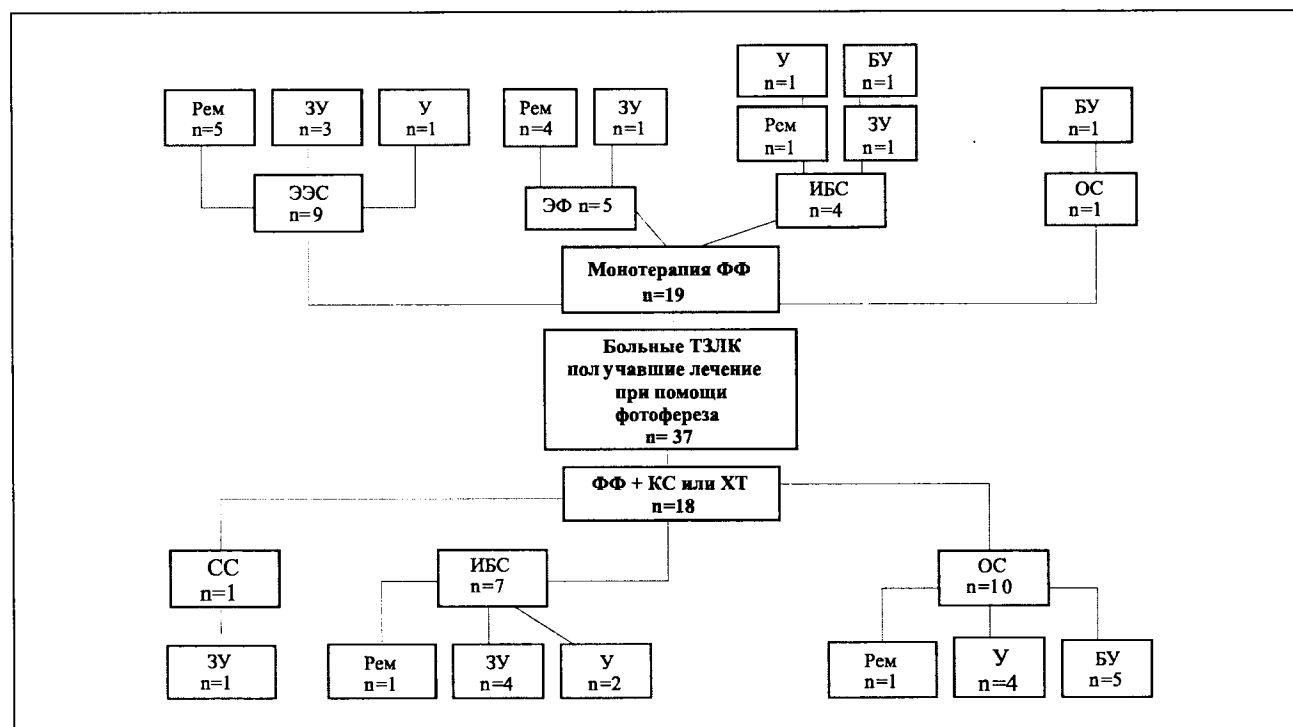


Рис. 1. Эффективность ФФ у больных различными формами и стадиями ГМ, проводимого в качестве монотерапии и в сочетании с кортикостероидной или химиотерапией.

Условные обозначения: КС - кортикостероиды, ХТ - химиотерапия, ЭЭС - эритематозно-эритродермическая стадия, ЭФ - эритематозная форма, ИБС - инфильтративно-бляшечная стадия, ОС - опухолевая стадия, СС - синдром Сезари, Рем - ремиссия, ЗУ - значительное улучшение, У - улучшение, БУ - без улучшения.

Наибольший эффект ФФ проявился у больных эритродермической формой и в эритематозно-эритродермической стадии классической формы ГМ. Первые признаки регресса (снижение интенсивности зуда, уменьшение гиперемии и шелушения) отмечались уже после 1-го сеанса ФФ, а полное разрешение эритродермии наступало через 3-4 недели после окончания 2-го курса лечения. Лимфаденопатия уменьшалась в течение 4-6 недель после окончания лечения.

Менее эффективным клиническим действием ФФ обладал у больных инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадией заболевания.

Так, у больных инфильтративно-бляшечной стадией ГМ первые явления регресса патологического процесса (уменьшение зуда, уплотнение и побледнение бляшек) отмечались после 1-го курса ФФ, после 2-го - дальнейший регресс наблюдался у 4 больных (в течение 3-4 недель). Остальным 5 пациентам в связи с недостаточной эффективностью были назначены кортикостероидные препараты в дозе 30-40 мг преднизолона, а двум - в сочетании с проспирином.

При неэффективности ФФ у больных опухолевой стадией, был назначен курс ПХТ, включавший в себя проспиридин, циклофосфан и винкристин. Эффект от комплексной терапии, включавшей в себя ФФ и ПХТ, был отмечен у больного синдромом Сезари. Улучшение процесса выражалось в полном разрешении эритродермии и уменьшении количества клеток Сезари. Ремиссия наблюдалась более 1-го года.

Отдаленные результаты

Сроки развития рецидивов у больных ГМ в зависимости от формы и стадии заболевания представлены в таблице 3.

У 13 больных рецидивы наблюдались в сроки от 1 года до 3 лет после проведения лечения, еще у 13 - от 6 месяцев до 1 года, у 6 - от 3 до 6 месяцев, у 2 больных рецидив имел место спустя 3-3,5 года после окончания курса терапии и лишь у 3 больных рецидив возник спустя 3 месяца после выписки. Эти пациенты имели опухолевую стадию заболевания, получали комплексную терапию и закончили лечение без существенного улучшения.

Таким образом, анализ отдаленных результатов показал, что наиболее продолжительная ремиссия наблюдалась у больных эритематозно-эритродермической стадией и эритродермической формой ГМ.

В течение всего времени активного наблюдения был зафиксирован только 1 случай перехода инфильтративно-бляшечной стадии в опухолевую. Необходимо отметить также, что темп возникновения новых высыпаний при рецидивировании был значительно медленнее, чем у этих же больных до лечения.

В течение 5 лет наблюдения летальный исход зафиксирован у 4 больных, причем все находились в опухолевой стадии. У 2-х больных летальный исход наступил через 2 года после лечения в результате сепсиса, у 1-го - смерть наступила через 4 месяца также вследствие сепсиса и еще 1 больная погибла после трехлетней ремиссии вследствие астматического статуса.

По результатам наблюдения за больными в отдаленном периоде следует, что рецидивы возникали не только в более поздние сроки, но и протекали более благоприятно. Это выражалось в более полноценном ответе на проводимую терапию. Как известно, курсы стероидной терапии и ПХТ при каждом последующем рецидиве дают все меньший клинический эффект. У больных, получавших ФФ, последующие курсы банальной терапии были достаточно эффективны, более того, примерно в 50% случаев лечения рецидивов использовались редуцированные курсы ПХТ.

Обсуждение

Обнадешивающие результаты ФФ были достигнуты при лечении различных иммунопатологических заболеваний, включая аутоиммунные процессы [1, 2, 32, 33, 34] и реакции отторжения трансплантированных органов [9, 40, 37, 48]. Фотоферез был эффективен у 21 из 31 больного (68%) с прогрессирующей системной склеродермией [33]. Улучшение заключалось в существенном смягчении кожи, которое продолжалось на протяжении 10 месяцев. Кроме того, экспериментальные исследования ФФ в лечении вульгарной пузырчатки [34] и системной красной волчанки [22] указывают на высокую потенциальную роль этой терапии в случаях резистентности к иммуносупрессивным лекарственным препаратам.

Таблица 3. Отдаленные результаты фотофереза у больных различными формами и стадиями грибовидного микоза

Клиническая форма (стадия)	Кол-во больных	Сроки развития рецидивов				
		до 3 мес	3-6 мес	6-12 мес	1-3 года	3-5 лет
Эритематозно-эритродермическая стадия	9	-	-	4	4	1
Инфильтративно-бляшечная стадия	11	-	2	3	6	-
Опухолевая стадия	11	3	4	3	1	-
Эритродермическая форма	5	-	-	2	2	1
Синдром Сезари	1	-	-	1	-	-
Всего	37	3	6	13	13	2

Поскольку ФФ оказал выраженный эффект в купировании симптомов острого отторжения трансплантируемых органов, он все чаще используется в качестве альтернативы к применению иммуносупрессивных препаратов. В процессе рандомизированного исследования, включавшего 16 больных, Costanzo-Nordin et al. (1996) показали, что фотоферез был, по крайней мере, столь же эффективен, как и стероидная пульс-терапия для купирования острого отторжения пересаженного сердца [9]. Подобные результаты были получены после лечения легочного [40] и почечного трансплантационного отторжения [48]. Характерно, что во время этой процедуры, авторы отмечали отсутствие серьезных побочных эффектов. Кроме аутоиммунных заболеваний и отторжений аллотрансплантатов, ФФ является наиболее эффективным методом лечения Т-клеточных лимфом кожи [5, 16, 18].

В нашем исследовании было установлено, что ФФ более эффективен у больных эритродермической формой лимфомы кожи (у 98%) и в эритематозно-эритродермической стадии классической формы (88,8%). Положительное действие коррелировало с нормализацией иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры) и количеством естественных киллеров в периферической крови. Отдаленные результаты (до 5 лет) свидетельствовали об увеличении продолжительности межрецидивного периода в 1,5-2,0 раза. Химиотерапия по нашим и литературным данным не давала подобного эффекта.

Эффективность применения ФФ у больных опухолевой стадией заболевания по данным литературы носит противоречивый характер [16, 51]. По нашим данным эффективность фотофереза в этой стадии наименее выражена. Возможно, что этот метод лечения более целесообразно применять после уменьшения массы опухоли в результате использования других терапевтических средств, а ФФ назначать впоследствии в качестве модуляции остаточных атипичных лимфоцитов. В данном случае ФФ можно рассматривать как метод иммуноадаптивной терапии.

ФФ практически не обладает побочным действием и не дает серьезных осложнений. Иногда больные жаловались на кратковременные эпизоды тошноты после приема оксоралена, в некоторых случаях отмечалась транзиторная гипотензия, вызванная эксфузией крови. Депрессии костномозгового кроветворения или возникновения инфекционных осложнений в результате применения ФФ мы и другие авторы не наблюдали.

В исследовании Gottlieb S.L. et al. (1996) при использовании ФФ в качестве монотерапии у больных ТЗЛК удовлетворительный эффект продолжительностью более 6 месяцев составлял 71% из них у 25% была отмечена полная клинико-диагностическая ремиссия, а у 46% был достигнут частичный ответ. Авторы отмечают, что применение только альфа-интерферона давало 45-74% улучшения. Комбинация его с ретиноидами - около 69% улучшения [13]. Эти же авторы утверждают, что лечение мало эффективно при отсутствии в периферической крови клеток Сезари. На основании этого они пришли к заключению, что отсутствие клеток Сезари является относительным противопоказанием к применению ФФ [13]. По нашим наблюдениям из 37 обследованных больных только у од-

ного были выявлены эти клетки, тем не менее, клиническая эффективность лечения была достаточно высокой независимо от их присутствия.

В настоящее время механизм действия ФФ окончательно не определен. Считается, что УФ облучение лимфоцитов активизирует молекулу псоралена, в результате чего происходит «сшивание» тимидиновых оснований двойной спирали молекулы ДНК и прекращается ее репликация [41]. Это приводит к остановке пролиферации патологического клона лимфоцитов. Однако все больше и больше появляются данных, свидетельствующих о том, что ФФ может действовать как иммуномодулятор, приводящий к активации системных противоопухолевых ответов.

Нами было установлено, что ФФ приводит к восстановлению цитотоксической активности природных киллеров. Известно, что НК клетки обладают важными эффекторными механизмами в иммунных реакциях, главными из которых являются секреция иммунорегуляторных цитокинов, необходимых для активации Th1 хелперных клеток, таких как ИФН- γ , ФНО- α , и естественная цитотоксичность. Очевидно, что ФФ стимулирует цитолитический эффект НК-клеток и Т-супрессорных лимфоцитов, который направлен, в первую очередь, на лизис неопластических клеток. Кроме того, активизируется системный противоопухолевый ответ за счет секреции мононуклеарными клетками ФНО- α и ИЛ-12, которые играют важную иммунорегуляторную роль [44]. ИЛ-12 опосредованно стимулирует ответ цитотоксических Т-лимфоцитов, а ФНО- α оказывает непосредственное противоопухолевое действие [35, 44].

В дополнение к этому, ФФ стимулирует также синтез других лимфокинов, включая ИЛ-1 и ИЛ-6. Поскольку все они являются моноцит-зависимыми цитокинами, возможно, что ФФ может неспецифически активизировать периферические моноциты крови или макрофаги, чем, и обусловлено повышение концентрации этих цитокинов.

Многие авторы проводят сочетанное лечение ТЗЛК с применением ФФ и ИФН- α . Считается, что ИФН- α может усиливать действие ФФ за счет стимуляции синтеза ИФН- γ и клеточной цитотоксичности [13, 42].

Нами было установлено, что лимфокумулятивные нарушения у больных ТЗЛК преобладают над лимфопролиферативными. Можно предположить, что эпидермис является в некотором роде «убежищем» от апоптотических сигналов или же опухолевые клетки обладают невосприимчивостью к апоптозу в связи с нарушением освобождения ферментов, опосредующих апоптоз.

Результаты наших исследований свидетельствовали, что практически у всех больных было снижено количество CD95 позитивных клеток, а уже сразу после курса ФФ их количество возрастало в 3-4 раза. Такую же закономерность мы впервые отметили у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой [1, 2, 20]. Активизированные цитолитические Т-лимфоциты и НК клетки индуцируют апоптоз двумя различными путями. Первый путь реализуется через экзоцитоз гранул с последующей секрецией перфорины и серин-эстераз (гранзимов) к целевой клетке. Этот путь играет центральную роль в CD8⁺ Т клеточной литической функции. Предполагается, что лимфоцит гранул-опосредованная цитотоксич-

ность предназначена для защиты хозяина от вторжения опухолевых клеток и патогенных микроорганизмов. Второй путь требует прямой эффекторной клеточно - целевой передачи сигналов через FAS/FAS-лигандное взаимодействие.

Принимая во внимание, что апоптоз направлен в первую очередь на элиминацию клоновой экспансии, можно предположить, что таким образом реализуется механизм противоопухолевого действия ФФ, усиливающийся под действием апоптогенных химиопрепаратов [1].

Анализ нашего опыта проведения ФФ в течение 10-летнего периода свидетельствует о том, что эта терапия эффективна для лечения ТЗЛК, и может явиться альтернативой к существующим методам лечения. В связи с более длительным периодом ремиссии и увеличением продолжительности жизни в отдаленном периоде, а также минимальным побочным действием, ФФ должен рассматриваться как метод выбора для больных ТЗЛК и синдромом Сезари. При опухолевой стадии заболевания или с недостаточно выраженным клиническим эффектом после 2-3 сеансов ФФ необходимо проводить комбинированный метод лечения в сочетании с гормональной, химиотерапией или с другими модификаторами биологических реакций (ИФН- α , ИЛ-12 и т.п.). Он позволяет в 97,3% случаев добиться положительного клинического эффекта различной степени выраженности и удлинения сроков ремиссии в 1,6-3,0 раза в зависимости от формы и стадии ТЗЛК, снизить темпы прогрессирования процесса и уменьшить летальность.

Литература:

1. Кильдюшевский А.В., Голенков А.К., Луцкая Т.Д., и соавт. Экстракорпоральная фотодинамическая иммуномодуляция при лекарственной устойчивости у больных множественной миеломой. Альманах клинической медицины. Том II, Москва, 1999, 245-253
2. Кильдюшевский А.В., Голенков А.К., Луцкая Т.Д., и соавт. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении хронического лимфолейкоза. 3-ий Всероссийский съезд гематологов и трансфузиологов. С-Петербург, 1996г. стр. 24.
3. Кильдюшевский А.В., Шабалин В.Н., Голенков А.К., Барышников А.Ю., и соавт. Опыт применения экстракорпоральной фотохимиотерапии при лечении хронического лимфолейкоза. Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии. Тезисы докладов Российской Конференции. С.-Петербург, 1995, стр. 396-397.
4. Agrewala J. N., Suvas S., Verma R. K. and Mishra G.C. Differential Effect of Anti-B7-1 and Anti-M150 Antibodies in Restricting the Delivery of Costimulatory Signals from B Cells and Macrophages. The Journal of Immunology, 1998, 160: 1067-1077.
5. Armus S., Keyes B., Cahill C., et al. Photopheresis for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol., 1990;23:898-902.
6. Broder S., Edelson R.L., Lutzner M. et al. Tte Sezary syndrome: A malignant proliferation of helper T cells. J Clin. Invest. 1976; 58: 1297-1306.
7. Bunn P.A., Hoffman S.J., Norris D., et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). Ann Intern Med 1994; 121:592-602.
8. Chan S.H., Perussia B., Gupta J.W. et al. Induction of IFN- γ production by NK cell Stimulatory factor (NKSf) Characterization of the responder cells and synergy with other inducers. J. Exp. Med. 1991; 173: 869-879.
9. Costanzo-Nordin M.R., Hubbell E.A., Cysullivan E.J., et al. Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. Circulation 1992;86(suppl 2):242-50.
10. Dummer R., Kohl O., Gillessen J et al. Peripheral blood mononuclear cells in non-leukemic cutaneous T-cell lymphoma patients: Reduced proliferation and preferential secretion of a T helper 2 like cytokine pattern upon stimulation. Arch Dermatol. 1993; 129:433-6.
11. Edelson R.L., Berger C., Gasparro F., et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. N Engl J Med. 1987;316: 297-303
12. Edelson R.L., Photopheresis: a new therapeutic concept. Yale J Biol Med 1989;62:565-577.
13. Gottlieb S.L., Wolfe J.T., Fox F.E. et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: A 10-year experience at a single institution. J Am Acad Dermatol 1996;35:946-57.
14. Gottlieb S.L., Fox F.E., Cassin M., et al. Interleukin 5 expression by peripheral blood mononuclear cells in Sezary syndrome correlates with peripheral eosinophilia and is suppressed by interferon alpha. J Invest. Dermatol. 1995; 104:683.
15. Haynes B.F., Bunn P., Mann D., Thomas C. Cell surface differentiation antigens of the malignant T cell in Sezary syndrome and mycosis fungoides. J Clin. Invest. 1981; 67: 523-30
16. Heald P., Rook A., Perez M., et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 1992;27:427-33.
17. Heald P., Van S.L., Latkowski J. et al. Profound deficiency in normal circulating T-cells in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1994;130:198-203.
18. Heald P.W., Perez M.I., Christensen L., et al. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven experience. Yale J Biol Med 1989;62:629-38.
19. Kaplan E.H., Leslie W.T. Cutaneous T-cell lymphomas. Curr-Opin-Onco. 1993; N.5. V.5.-P. 812-818.
20. Kildushevskiy A.V., Golencov A.K., Dudina G.A., Polosuchina E.R. Importance of ultra violet radiation of blood lymphocytes for induction of apoptosis in refractory patients of multiple myeloma 8th International Congress of the

- European Medical Laser Association (EMLA). 1-й Российский Конгресс Медицинской Лазерной Ассоциации (ПМЛА). Book of Abstracts. Russia, Moscow, May 23-26, 2001, P.74
21. Kim Y.H., Bishop K., Varghese A., Hoppe R.T. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch. Dermatol.* 1995; 131:1003-1008
 22. Knobler R.M., Graninger W., Graninger W., et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992;35:319-24.
 23. Koayashi M., Fitz L., Hewick P.M. et al. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF) a cytokine with multiple biologic effects human lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1989; 170: 827-846
 24. Kuzel T.M., Roenigk H.H. Jr., Samuelson E., et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257-63.
 25. Lutzner M., Edelson R., Schein P. et al. Cutaneous T-cell lymphomas: The Sezary syndrome, micosis fungoides and related disorders. *Ann Int. Med.* 1975; 83:534-52.
 26. Marolleau J.P., Baccard M., Flageul B et al. High-dose interleukin 2 in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arh. Dermatol.* 1995; 131: 574-579.
 27. Mehrotra P.T., Wu D., Crim J.A., Mostowski H.S., Siegal J.P. Effects of IL-12 on the generation of cytotoxic activity in human CD8+ T lymphocytes. *J. Immunol.* 1993; 151: 2444-2452.
 28. Mosmann, T. R., M. Cherwinski, M. W. Bond, M. A. Gieldin, and R. L. Coffman. Two types of murine T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokines activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986; 136:2348.
 29. Nagatani T., Baba N., Nakajima H. Lymphomas of the skin // *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* - 1993. - N.10. - V.20. - P.1308-1313
 30. Peleman R., Wu J., Rargeas C, Delespesse G. Recombinant interleukin -4 suppresses the production of interferon gamma by human mononuclear cells. *J Exp Med.* 1989; 170:1751-56.
 31. Prinz B., Behrens W., Holze E. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma - the Dusseldorf and Munich experience. *Arh. Dermatol. Res.* 1995; 287 (7): 621-626.
 32. Rook A.H., Cohen J.H., Lessin S.R., et al. Therapeutic applications of photopheresis. *Dermatol Clin* 1993;11:339-47.
 33. Rook A.H., Freundlich B., Nahass G., et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy: results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128: 337-46.
 34. Rook A.H., Jegasothy B.V., Heald P, et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990; 112: 303-305.
 35. Rook A.H., Kubin M., Cassin M., et al. Interleukin 12 reverses cytokine and immune abnormalities in Sezary syndrome. *J Immunol* 1995; 154:1491-1498.
 36. Rook A.H., Gottlieb., Wolfe J.T., Vowels B.R. et al. Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. *Clin. Exp. Immunol* 1997; 107 (Suppl. 1): 16-22.
 37. Rossetti F., Zulian F., DalFamico R., et al. Extracorporeal photochemotherapy as single therapy for extensive, cutaneous, chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 1995; 59:149-51.
 38. Rottevel F.T.M., Kokkelink I., vanLier R.A.W. et al. Clonal analysis of functionally distinct human CD4+ T cell subsets. *J Fxp Med* 1988; 168: 1659-1673.
 39. Sezary A., Bouvrain Y., Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans le derme et dans le sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol. Syphiligr* 1939; 45:254-260.
 40. Slovis B.S., Loyd J.E., King L.E. Photopheresis for chronic rejection of lung allografts [letter]. *N Engl J Med* 1995;332:362.
 41. Song P.S., Tapley K.J. Photochemistry and photobiology of psoralens. *Photochem Photobiol* 1979;29:1177-1197.
 42. Stadler R., One H.G. Combination therapy of cutaneous T cell lymphoma with interferon alpha-2a and photochemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1995;139:392-401.
 43. Umetsu D.T., Jabara H.H., DeKruyff R.H. et al. Functional heterogeneity among human inducer T cell clones. *J. Immunol.* 1988; 140:421-426.
 44. Vowels B.R., Cassin M. et al Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J.Inv.Derm* 1992; N.5.-V.98.-P.68
 45. Vowels B.R., Cassin M., Vonderheid E. Rook A.H. Aberrant cytokine production by Sezary syndrome patients: Cytokine secretion pattern resembles murine Th 2 cells. *J Invest Dermatol.* 1992, 99: 90-94.
 46. Vowels B.R., Lessin S.R., Cassin M. et al. Th2 cytokine expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103:669-673.
 47. Wieselthier J.S., Koh H.K. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1990. - N.3. - V.22. - P. 381-401.
 48. Wolfe J.T., Tomaszewski J., Grossman R., et al. Reversal of acute renal allograft rejection by extracorporeal photopheresis: A case presentation and review of the literature. *J Apheresis* 1996; 11:36-41.
 49. Worobec-Victor S.M. Cutaneous T-cell lymphoma // *N.J. Med.* - 1989. - N.5. - V.86. - P.395-400.
 50. Zackheim H.S. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Dermatol* 1994; 13:207-15.
 51. Zic J., Arzubiaza C., Salhany K.E., et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 729-36.