

DOI: 10.14427/jipai.2016.1.6

Комплексная терапия синдрома Сезари

Д.В. Заславский¹, А.А. Юновидова², П. Волькенштейн³, А.А. Сыдииков⁴, С.В. Скрек^{2,4},
А.К. Ковальчук⁵, К.С. Ким⁶

¹ СПбГПМУ

² СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретель, Франция

⁴ Французская клиника кожных болезней

⁵ Кожно-венерологический диспансер Центрального района г. Санкт-Петербурга №11

⁶ Городской кожно-венерологический диспансер города Санкт-Петербурга

Combined therapy Sezary syndrome

D.V. Zaslavsky¹, A.A. Yunovidova², P. Wolkenstein³, A.A. Sydikov⁴, S.V. Skrek^{2,4}, A.K. Kovalchuk⁵,
K.S. Kim⁶

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³ Department of Dermatology, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Henri-Mondor, Creteil, France

⁴ French clinic of skin diseases

⁵ Skin-Venereological Dispensary of the Central District of St. Petersburg №11

⁶ City Skin-Venereal Dispensary, St. Petersburg

Аннотация

В статье представлена современная концепция лечения синдрома Сезари, выбор оптимального терапевтического алгоритма, а также случай собственного наблюдения.

Ключевые слова

Синдром Сезари, кожные Т-клеточные лимфомы, фототерапия, ретинотены, бексаротен

Summary

This article presents the modern concept of major therapeutic algorithms Sézary syndrome, and the case of our own observation.

Keywords

Sezary syndrome, cutaneous T-cell lymphomas, phototherapy, retinoids, bexarotene

Синдром Сезари (СС) является лейкоэмическим вариантом Т-клеточной эпидермотропной лимфомы кожи, клинически проявляющийся покраснением всего кожного покрова, крупнопластинчатым шелушением, а также системными поражениями. Этот относительно редкий дерматоз характеризуется зачастую слабым клиническим ответом на проводимую терапию и

неблагоприятным прогнозом без адекватного лечения [1]. Еще одной объективной сложностью в ведении больных с данной патологией является необходимость участия в процессе диагностики и лечения врачей нескольких специальностей [2]. Недостаточное количество кабинетов фототерапии, отсутствие на территории Российской Федерации лицензированных FDA лекарственных препара-

тов второй и третьей линии терапии, являются одной из важных проблем практикующего врача. Кроме этого нерегулярное обеспечение или плохая доступность препаратов в аптечной сети, зарегистрированных в России и пригодных для лечения синдрома Сезари, не позволяют накапливать собственный положительный опыт в ведении больных с данной патологией у дерматологов и врачей других специальностей.

В этой связи, случаи полной реконвалесценции или длительной ремиссии у больных с синдромом Сезари являются редкими.

Описание больного

Больной Е., 52 лет обратился с жалобами на покраснение и сухость кожи, сопровождающихся интенсивным зудом.

Из анамнеза известно, что болен в течение шести лет, когда впервые появились красные пятна на коже туловища, которые не сопровождались субъективными ощущениями. Самостоятельно не лечился, за медицинской помощью обратился лишь через 3 года. За это время заболевание прогрессировало: зуд усилился, высыпания появились в местах соприкосновения с одеждой, а через некоторое время в патологический процесс была вовлечена вся кожа. В области внутренней поверхности обоих бедер на фоне сухой, гиперемированной кожи сформировались трещины, эксфолиации, усилилось крупнопластинчатое шелушение.

В апреле 2012 года при обращении за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства были выполнены лабораторные исследо-

вания, которые позволили выявить повышение относительного количества лимфоцитов до 95% в периферической крови. На основании данных клинического и лабораторного исследований выставлен диагноз: Лимфома. Рекомендована консультация гематолога. В течение нескольких месяцев проводилась терапия различными антигистаминными препаратами, без клинического эффекта.

В последующем больной был госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом: Т-клеточная лимфома с вовлечением кожи, лимфатических узлов шеи, подмышечных, паховых и портальных лимфатических узлов в стадии лейкемизации (синдром Сезари) / Т-клеточный хронический лейкоз.

До начала лечения кожа больного на всем протяжении была ярко красного цвета, значительно инфильтрирована, с признаками крупнопластинчатого шелушения (рис. 1).

За время нахождения в стационаре были проведены следующие виды исследований:

1. Гистологическое исследование кожи: кожа с рыхлым лимфоидным инфильтратом в поверхностных слоях дермы, состоящим из клеток среднего размера с ядрами неправильной формы и проявляющих тропность к эпидермису и образованием многочисленных абсцессов Потрие (рис. 2). Морфологическая картина и иммунофенотипирование клеток соответствовало грибовидному микозу.

2. Цитологическое исследование костного мозга. Клеточный костномозговой пунктат. Эритропоз нормобластический. Гиперплазия



Рис. 1. Кожа больного до начала лечения

лимфоидного ростка до 48,8%, лимфоидные клетки представлены малыми лимфоцитами с церибриформными ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (мелкоклеточный вариант клеток при синдроме Сезари). Мегакарициты различной степени зрелости с умеренным тромбоцитобразованием.

3. Иммунофенотипирование. При проточно-цитометрическом исследовании лизированных клеток цельного костного мозга на графиках зависимости экспрессии CD45 антигена от сигналов бокового светорассеяния в лимфоцитарном окне обнаружены патологические Т-лимфоциты с абберантным соотношением основных Т-лимфоидных антигенов CD4/CD8 (90% CD3+ Т-лимфоцитов имеют фенотип CD4+) и цепей Т-клеточного рецептора (TcR $\alpha\beta$ /TcR $\gamma\delta$, практически все Т-клетки позитивны по экспрессии TcR $\alpha\beta$; CD3+; TcR $\alpha\beta$ + = 93,4%), на этих клетках также выявлено снижение степени интенсивности экспрессии Т-клеточного антигена CD7, что нехарактерно для нормальных лимфоцитов. Таким образом, эти клетки имеют Т-клеточный иммунофенотип: CD2+; CD3+; CD4+; CD5+; CD7dim+; TcR $\alpha\beta$ +, что позволяет поставить предварительный иммунофенотипический диагноз: синдром Сезари.

4. При спиральной компьютерной томографии шеи и органов груди, живота и малого таза выявляются многочисленные глубокие и поверхностные узлы до 1,4x0,8 см (предгортанные лимфатические узлы). В шейном отделе позвоночника выявляются дегенеративно-дистрофи-

ческие изменения (остеохондроз, остеоартроз, артроз унко-verteбральных сочленений). В зоне сканирования в левой верхне-челюстной пазухе выявляются утолщение слизистой оболочки и наличие густого содержимого (до +15НУ). Визуализируются немногочисленные подмышечные лимфатические узлы до 2,9x0,7 см (с жировыми воротами) и 1,9x1,1 см-справа; до 3,3x2,0 см (с жировыми воротами) и 2,4x1,1 см. слева. Печень увеличена в размерах (KPP=20,1), однородной структуры, плотностью +40...+46НУ. Визуализируются: единичные портальные лимфатические узлы размерами 1,0x0,7 см и 1,1x0,7 см; единичные подвздошные лимфатические узлы до 0,9x0,6 см. справа, а также многочисленные паховые лимфатические узлы, до 2,7x1,4 см справа и 3,6x1,9 см слева. Выявляются дегенеративно-дистрофические изменения грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (остеохондроз, остеоартроз).

Заключение: КТ-признаки увеличения лимфоузлов шеи и паховых узлов. Гепатомегалия. Гепатоз I степени. КТ-признаки левостороннего гайморита.

5. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия с жировой инфильтрацией II степени.

6. Эхокардиографическое исследование: стенки аорты уплотнены, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция I типа.

За время нахождения в терапевтическом отделении было проведено 8 курсов полихи-

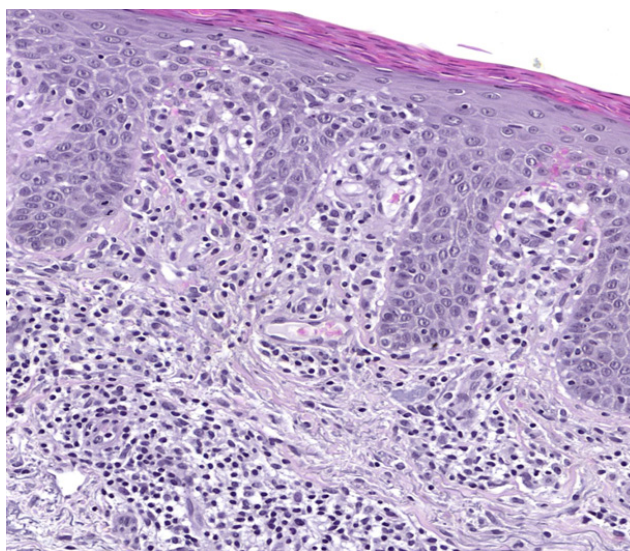


Рис. 2. Гистологическая картина кожи: лимфоидная инфильтрация дермы и эпителия

миотерапии: «СНОР» (циклофосфан-750 мг/м²+доксорибунин-50 мг/м², винкристин-1,4 мг/м²-первый день, преднизолон 40 мг/м² -1-5 дни) + «Проспидин» (200 мг в/м- 21 день).

От проводимой терапии наблюдался положительный, но непродолжительный клинический эффект в виде снижения относительного числа лимфоцитов до 48%, разрешение элементов кожной сыпи.

Через 2 месяца в связи с обострением в течение кожного процесса пациент был госпитализирован в радиологическое отделение для лечения по основному заболеванию. Проводилась терапия быстрыми электронами, однако, в связи с возникновением лучевого дерматита 2 степени лечение было прекращено.

При обращении на кафедру СЗГМУ им. И.И. Мечникова был выставлен диагноз: Синдром Сезари. Получал системные кортикостероиды (преднизолон) в суточной дозе 60 мг, с последующим снижением до поддерживающей дозы. От проводимой терапии эффекта не наблюдалось, напротив – появлялись новые высыпания в виде микровезикул на поверхности гиперимированной кожи, общее самочувствие ухудшилось, появилась нарастающая одышка, стойко повысилась артериальное давление до 140/100 мм рт. ст., появились головные боли. В связи с плохой переносимостью терапии, отсутствием клинического эффекта, суточная доза системных кортикостероидов была снижена, в последующем препарат был отменен. Рекомендованы наружные суперпотентные кортикостероиды- (клобетазол),

цитостатики (метотрексат) в/м 20-30 мг 1р/нед в течение 2 месяцев. В первые дни проводимой терапии отмечал незначительное улучшение в течение кожного процесса в виде снижения интенсивности зуда, уменьшении гиперемии кожи, однако после 12-ой инъекции метотрексата клинические симптомы возобновились, затем стали нарастать: зуд усилился, появился эктропион век, озноб не прекращался, в течение длительного времени температура тела сохранялась 38°C.

В августе 2014 больной был представлен на клиническом разборе Президенту французского Общества дерматологии. Диагноз подтвержден, однако план терапии был скорректирован. В течение последующих 6 месяцев пациент получал системные ретиноиды (ацитретин 25-50мг/сут) в сочетании с PUVA терапией (кумулятивная доза – 245 Дж/см²). От проводимой терапии уже с первых недель отметил улучшение в течение кожного процесса: интенсивность гиперемии и инфильтрация кожи значительно снизились, и полностью разрешились к началу 7 месяца фототерапии.

На всем протяжении кожа очистилась от специфических высыпаний (рис. 3). Чувство зуда стало появляться эпизодически, однако в области ладоней и подошв длительное время сохранялись очаги гиперкератоза.

Общее состояние значительно улучшилось, показатели гемодинамики восстановились до пределов возрастной нормы.

В клиническом анализе крови при выписке выявлялось: $E_r-4.50 \times 10^{12}$, H_b-141 г/л, $T_r-190 \times 10^9$, $Leu-$



Рис. 3. После получения курса Re-PUVA терапии кожа очистилась от специфических высыпаний

30.57x10⁹, СОЭ-35 мм/ч, лимфоциты-86.9%, моноциты-2.2%, нейтрофилы сегментоядерные-7,7%, эозинофилы-3,2%, триглицериды-1.75 ммоль/л, АЛТ-22.90 ЕД/л, АСТ-28.80 Ед/л, билирубин общий-8.10 мкмоль/л.

В гистологическом заключении (рис. 4 а, б): в эпидермисе кожи отмечается неравномерный паракератоз, псориазиформный акантоз; имеются лимфоидные клетки с ядрами различной величины, степени выраженности базофилов, галолимфоциты. В дерме определяется полосовидный инфильтрат, состоящий преимущественно из атипичных лимфоцитов с ядрами треугольной формы и церебриформными ядрами. Данные клетки имеют тенденцию проникать в эпидермис на всем протяжении. Атипичные лимфоциты в эпидермисе имеют большие размеры, чем в дерме. Местами, между коллагеновыми волокнами отмечаются атипичные лимфоциты, располагающиеся линейно («indian-file cells» синдром).

Заключение: описанные гистологические изменения характеризуют картину Т клеточной эпидермотропной лимфомы кожи.

Больной был выписан из дерматологического отделения с целью продолжения лечения у гематолога по месту жительства.

При консультации гематолога изменения показателей периферической крови расценены как «не критические», а задача по поддержанию состояния кожи, свободной от специфических высыпаний определена как первостепенная.

При появлении симптомов гепато- и сплено-мегалии, повышении количества лимфоцитов в периферической крови целесообразна повторная консультация с целью назначения химиотерапии, или решения вопроса о целесообразности трансплантации костного мозга.

Обсуждение

Анализ данного клинического случая позволяет сделать вывод о неэффективности некоторых диагностических и терапевтических мероприятий, выполненных за время прохождения обследования и лечения пациента. Амбулаторно-диагностический алгоритм был выполнен либо в излишнем объеме, либо несвоевременно или не полностью. Так, в течение первых нескольких лет, при обращении к дерматологу пациенту выставлялись различные клинические диагнозы, характеризующие состояние кожи, не как злокачественное заболевание, а как воспалительный дерматоз.

Известно, что в большинстве случаев высыпания на начальных стадиях Т-клеточных лимфом кожи не имеют черт нозологической принадлежности и являются малоспецифичными [3], однако у данного пациента отсутствие клинического эффекта на проводимую длительно терапию могло бы являться показанием для проведения диагностической биопсии кожи. С другой стороны, именно характер элементов кожной сыпи, их топография- высыпания были всегда сфокусированы в местах трения кожи одеждой,

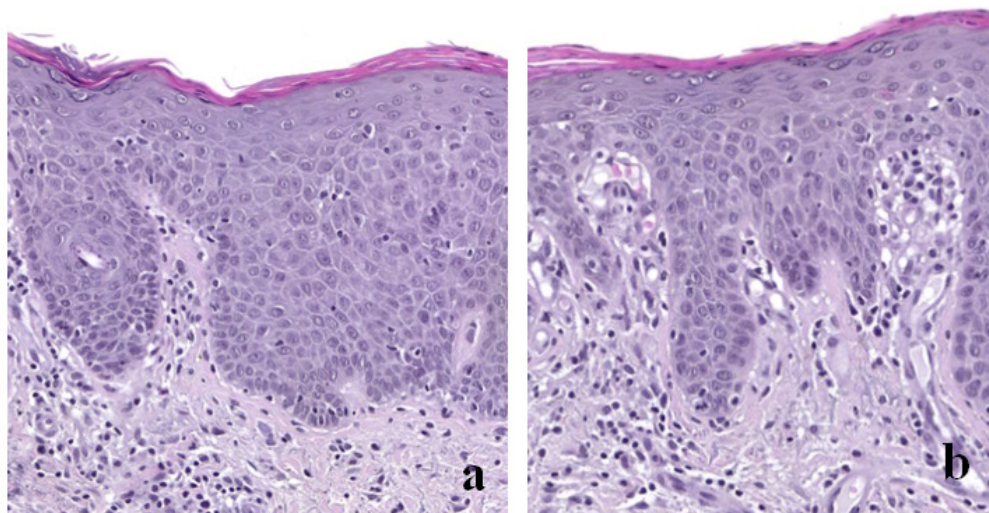


Рис. 4 а, б. Диагностическая биопсия у больного после лечения. По сравнению с морфологическими изменениями до начала лечения отмечается скудный инфильтрат из атипичных лимфоцитов в эпидермисе и дерме.

торпидность течения процесса, являлись достаточным основанием, для того чтобы заподозрить злокачественную лимфопрлиферацию.

Из анамнеза также известен факт использования антигистаминных препаратов, витаминов у данного пациента после подтверждения злокачественного характера пролиферации лимфоидной ткани. Согласно современным представлениям о терапии нет убедительных данных об эффективности десенсибилизирующей и витаминотерапии [4].

В настоящее время для лечения Синдрома Сезари используется стадийно-ориентированный подход. Принцип терапии основан на постепенном наращивании интенсивности терапевтического потенциала, в соответствии со стадией или фазой заболевания, избегая заранее агрессивных форм терапии в дебюте болезни [4]. Так, лечение ранних стадий синдрома Сезари (IA-IIA) включает в себя вначале назначение лишь топических кортикостероидов, а при их неэффективности – фототерапии (PUVA, NB-UVB (311 nm, TL01)) и лишь при торпидном, рецидивирующем течении или прогрессировании заболевания – системной терапии. Для лечения СС широкое применение нашли иммуномодулирующие препараты (интерферон α , интерферон γ), оральные ретиноиды (бексаротен), ретиноиды-АТРА (везаноид), агонисты toll-рецепторов (имиквимод, CpG 7909), дериваты ретиноевой кислоты (этретинат (тегизон), ацитретин (сориатан)), ингибиторы гистона дезацетилазы (вориностат (золинза), ромидепсин), гибридный токсин денилейкина дифтитокса (онтак), метотрексат, моноклональные антитела (алемтузумаб, бортезомиб (велкейд), занолинумаб, сиплизумаб), ингибиторы топоизомеразы: ВП-16 (этопозид), пэгилированный и липосомальный доксорубин (доксил), алкилирующие препараты (хлорамбуцил (леуке-ран), циклофосфамид (цитоксан), темозоломид (темода), аналоги пурина (флударабин монофосфат), 2-хлордеоксиаденозин (кладрибин), деоксикоформицин (петностатин), гемцитабин (гемзар), фородезин, пралатрексат, а также экстракорпоральный фотоферез и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [5].

Наиболее часто в дерматологической практике врач сталкивается с начальными стадиями СС. В этой связи, наиболее актуальными для дерматологов являются препараты первой линии- суперпотентные кортикостероиды и второй линии- фототерапия, а также препараты, успешно сочетающиеся со светолечением- рети-и рексиноиды [6].

Топические кортикостероиды

Кортикостероиды имея липофильную структуру легко проникают через цитоплазматическую мембрану кератиноцитов и других клеток кожи методом прямой диффузии и быстро связываются в цитоплазме с рецепторными белками. Активированный гормон- рецепторный комплекс перемещается из цитоплазмы в ядро, аккумулируясь в хроматине. Здесь он взаимодействует с определенными участками хроматина и воздействует на ДНК, что обуславливает целый каскад различных клеточных эффектов и реакций. В частности, кортикостероиды ингибируют синтез ИЛ-1 и повышают синтез липокортина, который угнетает активность фосфолипазы 2. Подавление фосфолипазы А2, осуществляющей либерализацию арахидоновой кислоты, влечет за собой снижение синтеза простагландинов и лейкотриенов.

Связываясь со специфическими рецепторами мембран лейкоцитов, липокортин-1 угнетает эпителиальную адгезию лейкоцитов, их миграцию из сосудистого русла, хемотаксис, фагоцитоз, окислительный метаболизм. Липокортин-1 также угнетает высвобождение различных медиаторов аллергии и воспаления, таких как лизосомальные ферменты, цитокины, тканевые активаторы пламиногена, воздействуя на нейтрофилы, макрофаги и мастоциты. Угнетая активность циклооксигеназы, кортикостероиды уменьшают синтез простагландинов.

Противовоспалительный эффект.

Кортикостероиды снижают интенсивность эритематозной реакции, отек и другие признаки воспаления (неспецифическое действие).

Иммunosupрессорный эффект.

Кроме снижения количества клеток Лангерганса (популяция CD1+, DR+) редуцируется их способность представлять антигены. Этот относительно быстрый эффект (24 часа) обратим и, восстановление функциональной активности клеток в полном объеме определяется на 14-21 день [7].

Фототерапия

Механизм действия фототерапии при синдроме Сезари заключается в повреждении опухолевого пула Т- лимфоцитов в дерме и эпидермисе, чем и достигается терапевтический эффект. При попадании УФ луча в кожу формируются устойчивые соединения, обратимо связывающиеся с ДНК, в результате чего образуются бифункциональные аддукты к пиримидиновым основаниям. Конечным этапом воздействия является инги-

бирование синтеза клеточной ДНК, лимфоцитотоксичность, а при регулярном и длительном воздействии стойкое снижение циркулирующих в коже иммунокомпетентных клеток [8].

Выбор методики фототерапии зависит от множества факторов, таких как фаза или стадия заболевания, возраст, наличие у пациента коморбидных состояний.

Существует несколько основных методик фототерапии: UVA1, UVA2 в сочетании с фотосенсибилизатором и NB-UVB (311 nm, TL01).

NB-UVB (311 nm, TL01) не требует использования сенсибилизирующих агентов и по своей интенсивности значительно превышает таковую у UV лучей типа А, однако ее терапевтический эффект ограничен лишь поверхностным воздействием. В этой связи длительно существующие высыпания, сопровождающиеся значительным акантозом, (лихенизацией) или наличием корок на поверхности делают этот вид фототерапии малоэффективным, а применение UVA2 с более высокой пенетрационной способностью приоритетным. С другой стороны, из-за своего поверхностного воздействия NB-UVB (311 nm, TL01) в отличие от PUVA-терапии способно более стойко подавлять функцию клеток Лангерганса и продукции цитокинов из иммунокомпетентных кератиноцитов, чем и объясняется более быстрый терапевтический ответ.

В этой связи выбор методики является для лечащего врача одной из самых основополагающих задач успешного лечения.

Сочетанное лечение светом и лекарственной терапии позволило значительно раздвинуть рамки эффективного лечения СС.

Недавние исследования показали высокую эффективность светолечения синдрома Сезари в сочетании с иммуномодуляторами.

К. Томсен и соавт., проведя рандомизированное исследование доказали более высокую эффективность этритината и изотретиноина в сочетании с PUVA терапией по сравнению с монотерапией лучами PUVA у 69 больных с ранней стадией грибовидного микоза (частота клинического ответа 72%) [9]. Другие авторы отметили более выраженный эффект от сочетанного применения циклофосфида и PUVA-терапии по сравнению с длительно проводимой терапией преднизолоном и фототерапии у больных синдромом Сезари со значительным повышением уровня лимфоцитов (более 20000). Доказано, что сочетание циклофосфида и фототерапии приводит к снижению клиренса эритродермии и зуду [10].

Ретиноиды

Ацитретин (Неотигазон)

Препарат ацитретин относится к группе моноароматических ретиноидов второго поколения и является главным кислотным дериватом и активным метаболитом этретиноата (Тигазон) [11]. Этот системный ретиноид применяется в лечении тяжелых форм псориаза. Он также используется для спектра других трудно поддающихся лечению дерматозов, в том числе гиперкератотических и воспалительных дерматозов, а также немеланомных раков кожи [12]. В настоящее время ацитретин рассматривается как один из видов системной терапии для лечения пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи, либо в качестве вспомогательного препарата к стандартной терапии или в ситуациях, когда другие методы лечения не имеют положительного эффекта [13]. Механизм действия ацитретина заключается в регрессии пролиферации и индуцировании дифференциации эпидермиса в области поражённой кожи. Также он подавляет миграцию нейтрофилов и ингибирует презентацию антигена. Это ингибирование происходит не только через клетки Лангерганса, но и с помощью кератиноцитов. Период полураспада ацитретина составляет 48 часов. Возможен обратный метаболизм, но только в присутствии спирта, с преобразованием в этретиноат который также тератогенен, как и ацитретин, период полураспада которого составляет 100 дней [14].

Рексиноиды

Бексаротен (Таргретин)

Препарат бексаротен относится к группе ретиноидов-агонистов рецептора RXR (α , β , γ). Он селективно связывается с этими рецепторами, образуя гомодимеры, которые при активации функции в качестве факторов транскрипции регулируют клеточную дифференцировку и пролиферацию. Бексаротен также может образовывать гетеродимеры с другими видами ядерных рецепторов (RAR, рецептор витамина D, рецептор тиреоидного гормона), чем и объясняется возможность различной биологической активности [15]. In vitro бексаротен имеет проапоптотический эффект и подавляет клеточный рост лимфоцитов Т-клеточных лимфом кожи и в особенности при синдроме Сезари. In vivo вызывает регрессию опухоли на животных моделях. Также препарат имеет иммуномодулирующее действие, он увеличивает продукцию CD8+ лимфоцитов. Тем не менее, точный механизм

действия бексаротена на Т-клеточные лимфомы кожи пока неизвестен [16].

Выводы

Основной принцип лечения синдрома Сезари заключается в постепенном наращивании терапевтического потенциала с учетом стадии

заболевания, одновременно, избегая применения агрессивных схем полихимиотерапии с низким уровнем клинического ответа.

Синдром Сезари является междисциплинарной проблемой, требующей пристального внимания врачей различных специальностей-дерматолога, гематолога, патоморфолога и онколога.

Литература

1. Scarisbrick J.J., Kim Y.H., Whittaker S.J. et al. Prince and P. Quaglino Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *British Journal of Dermatology* June 2014; Volume 170, Issue 6: 1226–1236.
2. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M. et al. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas *British Journal of Dermatology* December 2003; Volume 149, Issue 6: 1095–1107.
3. Girardi M., Edelson L. Cutaneous T-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Treatment *Oncology* 14(7): July 01, 2000: 1061-1070.
4. Trautinger F., Knobler R., Willemzeb R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome *European Journal of Cancer* 42 (2006): 1014–1030.
5. Olsen E.A., Rook A.H., Zic J. et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. February 2011; Volume 64(2): 352-404.
6. Stadler R., Kremer A. Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): from retinoids to rexinoids. *Semin Oncol*. 2006 Feb; 33(1 Suppl 3): S7-10.
7. Ashworth J., Booker J., Breathnach S.M. Effects of topical corticosteroid therapy on Langerhans cell antigen presenting function in human skin *British Journal of Dermatology* April 1988; Volume 118, Issue 4: 457–470.
8. Herrmann J.J., Roenigk H.H., Honigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma *Hematol Oncol Clin North Am*, 9 (1995): 1077–1088.
9. Thomsen K., Hammar H., Molin L. et al. Retinoids plus PUVA (Re-PUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian mycosis fungoides group *Acta Derm Venereol*, 69 (1989): 536–538.
10. Lowe N.J., Cripps D.J., Dufton P.A. et al. Vickers Photochemotherapy for mycosis fungoides: a clinical and histological study *Arch Dermatol*, 115 (1979): 50–53.
11. Bleiker T.O., Bourke J.F., Graham-Brown R.A. Etretinate may work where acitretin fails. *British Journal of Dermatology*, March 1997, Volume 136, Issue 3: 368–370.
12. Dunn L.K., Gaar L.R., Yentzer B.A. et al. Acitretin in dermatology: a review *J Drugs Dermatol*, 10 (2011): 772–782.
13. Cheeley J., Rachel E.S., DeLong L.K. et al. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 68, Issue 2, February 2013: 247–254.
14. Dubertret L. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Vol 138, №12, décembre 2011: 829-832.
15. Ларина С.Н., Чебышев Н.В., Ших Е.В. и др. Модулирование действия ядерных рецепторов и регуляция биотрансформации веществ. *Биомедицина* 2009; Вып. №2, том 1: 70-80.
16. Beylot-Barry M., Bexarotène: Targretin®, *Ann Dermatol Venerol* 2007; 134: 987-991.