

Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей

Т. С. Бельшева^{✉1}, Е. А. Шатохина^{2,3}, А. Д. Комарова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Современные противоопухолевые лекарственные препараты обладают высокой противоопухолевой активностью, однако лишь некоторые из них реализуют свой противоопухолевый эффект таргетно с минимальными проявлениями сопутствующей токсичности. Поражение кожи и слизистых в рамках токсических эффектов химиопрепаратов не только снижает качество жизни больных, но и может привести к нарушению нутритивного статуса пациента, присоединению инфекции, генерализации инфекционного процесса с развитием сепсиса. В статье приведены основные лекарственные препараты, которые обладают дерматологической токсичностью, а также клинические варианты дерматологической токсичности, способы их профилактики и лечения.

Ключевые слова: дерматологическая токсичность, химиотерапия, таргетная терапия, злокачественные опухоли, дети

Для цитирования: Бельшева Т. С., Шатохина Е. А., Комарова А. Д. Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей. Современная Онкология. 2023;25(4):518–524. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202513

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Dermatological toxicity in the treatment of malignant tumors in children: A review

Tatiana S. Belysheva^{✉1}, Evgeniya A. Shatokhina^{2,3}, Anastasia D. Komarova²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation;

³Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Modern antitumor drugs have high antitumor activity. But only a number of them realize their antitumor effect in a targeted manner with minimal manifestations of concomitant toxicity. Damage to the skin and mucous membranes as part of the toxic effects of chemotherapy not only reduces the quality of life of patients, but can lead to disruption of the patient's nutritional status, infection, and generalization of the infectious process with the development of sepsis. This review describes the major drugs that have dermatological toxicity, the main clinical variants of dermatological toxicity, methods for their prevention and treatment.

Keywords: dermatological toxicity, chemotherapy, targeted therapy, malignant tumors, children

For citation: Belysheva TS, Shatokhina EA, Komarova AD. Dermatological toxicity in the treatment of malignant tumors in children: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):518–524. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202513

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бельшева Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. поликлинического отд-ния Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Шатохина Евгения Афанасьевна – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, вед. науч. сотр. отд. внутренних болезней ФГБУ «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова». E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563

Комарова Анастасия Дмитриевна – клин. ординатор каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0009-0004-9146-6523

[✉]**Tatiana S. Belysheva** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Evgeniya A. Shatokhina – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563

Anastasia D. Komarova – Clinical Resident, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation. ORCID: 0009-0004-9146-6523

Лекарственное лечение злокачественных опухолей, или злокачественных новообразований (ЗНО), у детей уже давно не ограничивается химиотерапией, а использует достижения молекулярной биологии, иммунологии опухолевой клетки и включает таргетные, иммунные препараты. Использование всего арсенала средств для лечения ЗНО у детей позволило повысить показатели многолетней общей выживаемости. Так, даже при распространенных (III–IV) стадиях лимфомы Беркитта с использованием химиоиммунотерапии удается достичь 8-летней бессобытийной выживаемости у 96,5% детей [1], а при лимфоме Ходжкина современная риск-адаптированная терапия приводит к 14-летней бессобытийной выживаемости у 90,7% больных [2]. Принципы интенсивной риск-адаптированной химиотерапии, заложенные в детской онкогематологии, успешно адаптированы для лечения взрослых пациентов [3, 4].

Кроме непосредственного цитостатического влияния на опухоль противоопухолевые лекарственные средства (ЛС) обладают широким спектром токсических эффектов на многие органы и системы организма, среди которых одно из важных мест занимает кожа. Противоопухолевые ЛС подавляют процессы пролиферации, дифференцировки и миграции клеток либо опосредуют дерматотоксические эффекты иммунными механизмами [5]. Следует отметить, что кожа, ее придатки (волосы, ногти) и слизистые оболочки характеризуются быстрым жизненным циклом клеток.

Выраженные проявления дерматологической токсичности оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациента и его близких, способны приводить к функциональным нарушениям, а в тяжелых случаях представляют угрозу для жизни больного.

Принципиально важно понимать, что признаки дерматологической токсичности не являются лекарственной аллергической реакцией, имеют неинфекционную природу и представляют собой нежелательное явление (НЯ), ожидаемо ассоциированное с противоопухолевым лекарственным лечением.

Применение современных противоопухолевых ЛС в детской онкологии позволяет значительно повысить эффективность лечения, но при этом все более актуальными становятся вопросы безопасности проводимой терапии, так как появляются новые задачи по коррекции специфических НЯ. При этом следует помнить о том, что кожа является крупнейшим специализированным органом, который выполняет ряд важных функций, среди которых барьерная, иммунная, терморегуляторная. Кожа – это один из органов периферической иммунной системы, поскольку в ней присутствуют иммунные клетки (Skin-Associated Lymphoid Tissue – SALT). Клетками иммунной системы кожи являются лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты.

К лекарственным препаратам, применяемым в детской онкологии и наиболее часто ассоциированным с проявлениями кожной токсичности, относятся те из них, которые приведены в табл. 1.

Тяжесть дерматологической токсичности как частного проявления НЯ ранжируется по степеням (1–5). В настоящее время используется 5-я версия **общих терминологических критериев НЯ** (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v.5.0), разработанная Национальным институтом рака США (National Cancer Institute) [6], включающая описание всех видов токсического поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек полости рта, ассоциированных с противоопухолевым медикаментозным лечением.

Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) предложены виды дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, которые приведены в табл. 2 [7].

Следует отметить, что наиболее выраженные кожные токсические реакции вызывают препараты группы ингибиторов эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR), а также липосомальный доксорубин, редко применяемые в детской онкологии.

Таблица 1. Лекарственные препараты, ассоциированные с проявлениями кожной токсичности
Table 1. Drugs associated with skin toxicity

| Класс препаратов | Препараты | Симптомы со стороны кожных покровов, слизистых оболочек, придатков кожи |
|--|--|---|
| Цитостатики | Паклитаксел | Сыпь |
| | Доцетаксел | ЛПС |
| | Блеомицин | Ксероз |
| | Дактиномицин | Зуд |
| | 5-Фторурацил | Нарушение пигментации |
| | Доксорубин | Фоточувствительность |
| | Цитозин-арабинозид | Синдром Стивенса–Джонсона |
| | Доцетаксел | Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) |
| | Паклитаксел | Поражение ногтей (онихолизис) |
| | Метотрексат | Поражение слизистых оболочек (мукозит) |
| | Циклофосфамид | Поражение волос (алопеция) и др. |
| Ингибиторы тирозинкиназы или мультитикиназные ингибиторы | Сорафениб | Сыпь |
| | Ленватиниб | ЛПКР |
| | Регорафениб | Ксероз |
| | Лапатиниб | Зуд |
| | Эрлотиниб | Нарушение пигментации (гипер-/гипо-/депигментация) |
| | Траметиниб | Фоточувствительность |
| | Кризотиниб | Синдром Стивенса–Джонсона |
| | Лорлатиниб | Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) |
| | Ларотрентиниб | Поражение ногтей (паронихия) |
| | Энтректиниб | Поражение слизистых оболочек (мукозит) |
| Моноклональные и биклональные антитела | Пембролизумаб | Сыпь |
| | Ипилимумаб | Ксероз |
| | Ниволумаб | Зуд |
| | Ритуксимаб | ЛПКР |
| | Бевацизумаб | Поражение ногтей (паронихия и др.) |
| | Динутуксимаб | Поражение слизистых оболочек |
| | Блинатумомаб | Поражение волос (витилигоподобная депигментация волос, очаговая алопеция и др.) |
| | Гемтузумаб | Нарушение пигментации (витилигоподобная депигментация и др.) |
| | Озогамин | Фотосенсибилизация |
| | Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) [1] | |

Таблица 2. Виды дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию
Table 2. Types of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy

| Дерматологическая реакция | Группа препаратов или препарат | Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии | Профилактика и лечение |
|--|---|---|--|
| Акнеподобная сыпь | Ингибиторы EGFR | 2–3 нед | Да |
| Ксероз/ трещины кожи | Ингибиторы EGFR | 5 нед и более | Да |
| Изменения ногтей: паронихия | Ингибиторы EGFR | 5 нед и более | Да |
| Изменения ногтей: онихолизис | Химиопрепараты: доцетаксел | 6 нед и более | Нет |
| Изменения волос: трихомагалия, гипертрихоз | Ингибиторы EGFR | 5 нед и более | Тримминг, химическая или лазерная эпиляция |
| Алопеция | Цитарабин | 2–4 нед | Нет |
| | Метотрексат | 2–4 нед | Нет |
| | Циклофосфамид (как правило, в высоких дозах) | 2–4 нед | Нет |
| ЛПС | Ингибиторы EGFR | Любые | Да |
| | Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубицин и др. | Любые | Да |

Таблица 3. Степени тяжести ЛПС по NCI–CTCAE v.5.0 [6]. Адаптировано [11]
Table 3. The severity of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome according to NCI–CTCAE v.5.0 [6]. Adapted from [11]

| Степень | Описание |
|---------|---|
| I | Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема, отек или гиперкератоз), без боли |
| II | Изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, трещины, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие повседневную деятельность (при приготовлении пищи, покупке продуктов, одежды, использовании телефона и др.) |
| III | Выраженные изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, трещины, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие способность к самообслуживанию (при купании, одевании, принятии пищи и др.) |

Акнеподобная сыпь – поражение кожи, наиболее часто ассоциированное с лечением ингибиторами EGFR. Клиническая картина характеризуется асептическими фолликулярными папулами и пустулами. Возможны зуд, болезненность в области высыпаний [8], которые локализуются в зонах с большим количеством сальных желез: лоб, щеки, нос, носогубные складки, подбородок (периорбитальная область чаще остается интактной), верхняя часть туловища. В процессе лечения ингибиторами EGFR высыпания могут распространяться на кожу головы, шеи, верхнего плечевого пояса, крайне редко приобретать генерализованный характер. Нарушение гидролипидного барьера приводит к развитию ксероза.

Дифференциальной диагностике с истинной угревой болезнью (акне), характерной для пациентов подросткового возраста, способствуют монотипность высыпаний и отсутствие в клинической картине себореи [9].

Следует отметить, что степень выраженности акнеподобной сыпи является дозозависимой при терапии ингибиторами EGFR. Течение акнеподобной сыпи может усложнить импетигнизация – вторичное инфицирование *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus* spp. с появлением желтоватых корочек, пустул. Значимо ухудшают состояние пациентов инсоляция и лучевая терапия [10].

Рис. 1. ЛПС на фоне лечения адриамицином (a–d). На коже ладоней и стоп визуализируются выраженная эритема (a–d), отек (a–d), пузыри (b–d).
Fig. 1. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome during treatment with adriamycin (a–d). Severe erythema (a–d), edema (a–d), blisters (b–d) on the skin of the palms and feet.



Токсическое поражение кожи ладонно-подошвенной локализации на фоне противоопухолевого лечения обозначается термином «ладонно-подошвенный синдром» – ЛПС (hand-foot syndrome), или «ладонно-подошвенная эритродизестезия», – состояние, связанное с терапией цитостатическими химиотерапевтическими препаратами (5-фторурацил, доксорубицин и др.); рис. 1. ЛПС следует отличать от клинически схожего варианта дерматологической токсичности – ладонно-подошвенной кожной реакции – ЛПКР (hand-foot skin reaction), развитие которой обусловлено лечением мультикиназными ингибиторами и ингибиторами b-gaf серин-треонинкиназы (BRAF). ЛПС и ЛПКР во многом имеют схожие клинические проявления (локализация, симметричность, болезненность), но в первом случае поражение кожи носит диффузный характер, а во втором визуализируются отдельные очаги в точках давления (табл. 3).

Следует назвать целый спектр других поражений кожи, ее придатков и слизистых оболочек, которые могут появиться после применения ЛС. Практически у всех пациентов отмечаются разной степени выраженности ксероз, часто беспокоящий зуд (иногда при отсутствии высыпаний на коже). Могут возникнуть следующие НЯ: различные виды сыпи – эритематозная, макуло-папулезная (рис. 2), папулезная, пустулезная,

Рис. 2. Макуло-папулезная сыпь на коже туловища (а), конечностей (b). Состояние на фоне терапии нейробластомы динутуксимабом.
Fig. 2. Maculo-papular rash on the skin of the trunk (a) and extremities (b) during neuroblastoma therapy with dinutuximab.

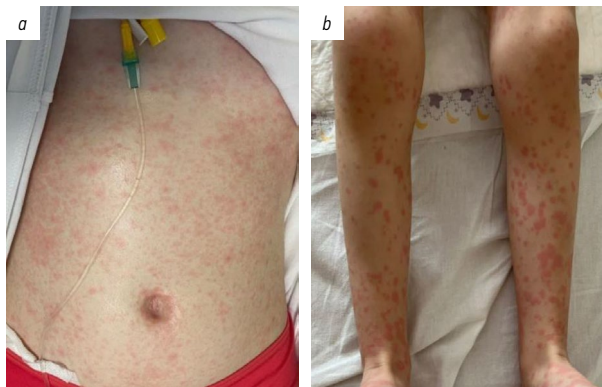
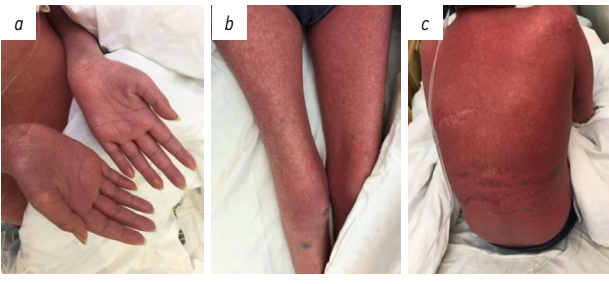


Рис. 3. Генерализованная эритродермия после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгама) на фоне реакции «трансплантат против хозяина» (а-с).
Fig. 3. Generalized erythrodermia after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease (a-c).



уртикарная, везикулезная; дерматиты – буллезный, эксфолиативный, себорейный и псориазиформный; экзематизация, трофические язвы, фолликулит, фурункулез. Достаточно часто развивается поражение слизистых оболочек полости рта – мукозит, нарушаются пигментация (гипо-, гипер- и депигментация), фотосенсибилизация, возможно развитие реакции на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), эритродермии (рис. 3), а также проявлений крайних степеней дерматологической токсичности в виде синдрома Стивенса–Джонсона (рис. 4), синдрома Лайелла (токсический-эпидермальный некролиз) и др. (рис. 5).

Основным механизмом развития дерматологических реакций при лекарственном лечении ЗНО является, вероятно, токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Характерные локализации токсических поражений, ассоциированных с медикаментозной терапией, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи.

Дерматологическая токсичность может приводить к редуции дозы ЛС или его отмене, что ухудшает результаты лечения ЗНО. Как уже отмечено ранее, помимо функциональных ограничений, поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек негативно отражаются на качестве жизни пациентов и их близких, включая психологическое состояние, эмоциональную и социальную адаптацию, приводя к разочарованию в эффективности проводимого лечения, развитию тревожных состояний, депрессии [12]. Соответственно, главная задача детского онколога/гематолога, дерматолога, дерматоонколога – обеспечение эффективности терапии препаратами, ассоциированными с проявлениями дерматологической токсичности, с целью улучшения результатов лечения и повышения продолжительности жизни пациентов.

Рис. 4. Синдром Стивенса–Джонсона. Мишеневидные элементы на коже конечностей (а, b), поражение слизистой полости рта (с), развитие клинической картины многоформной экссудативной эритемы после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгама) на фоне реакции «трансплантат против хозяина».
Fig. 4. Stevens-Johnson syndrome. Target-like rash on the skin of the extremities (a, b), oral mucosa lesions (c); clinical pattern of erythema multiforme after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease.

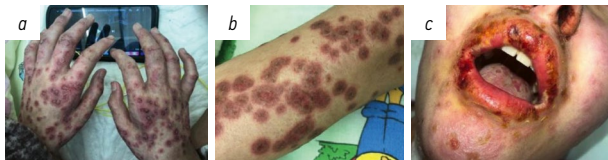


Рис. 5. Синдром Лайелла у пациентки после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгама) на фоне реакции «трансплантат против хозяина». Отслойка кожных покровов свыше 30% площади поверхности тела. Симптом Никольского – положительный (десквамация верхних слоев эпидермиса при потягивании за обрывок покрывки пузыря или небольшом трении кожи, гистологически обусловленная эпидермоллизом) (а, b).
Fig. 5. Lyell's syndrome after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease. Skin peeling over 30% of the body surface area. Positive Nikolsky's sign (desquamation of the upper layers of the epidermis when pulling on a fragment of the blister or slight skin friction, histologically caused by epidermolysis) (a, b).



Профильным специалистам следует предупредить и подготовить к ожидаемым токсическим дерматологическим реакциям самого пациента либо, если им является ребенок, – его родителей. Необходимо убедить ребенка и близких ему людей в том, что ожидаемые или уже развившиеся симптомы со стороны кожных покровов не являются признаком неудачно проведенного лечения. Требуется провести дерматологическую сопроводительную терапию пациенту, получающему противоопухолевое лечение, а также рассказать членам его семьи об основных принципах профилактики и коррекции проявлений кожной токсичности.

Принципы профилактики и лечения поражений кожи, обусловленных медикаментозной токсичностью, у детей, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

При ожидаемой акнеподобной реакции, развивающейся в ответ на применение преимущественно ингибиторов EGFR, профилактически может быть рекомендовано применение увлажняющего крема, кортикостероидов (КС) I класса для местного применения, солнцезащитного крема, предпочтительно содержащего минеральные экраны в качестве фотопротекторных компонентов (например, кремы и лосьоны SPF 50+ Avene Белая линия), системных антибиотиков (детям от 12 лет – доксициклин 100 мг 1 раз в сутки). В зависимости от степени выраженности акнеподобной сыпи в качестве терапии могут быть показаны: дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина; топические КС + антибактериальные

средства; КС для системного применения; местные и системные антибактериальные препараты.

В качестве профилактики ЛПС необходимо придерживаться следующих рекомендаций: ежедневно осматривать кожу ладоней и подошв ребенка; ежедневно утром и вечером мыть руки и ноги ребенка теплой водой; использовать теплую воду (следует избегать приема горячих ванн), мягкое жидкое мыло, после чего промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем; после ванны наносить на кожу ладоней и подошв ребенка увлажняющие, смягчающие кремы (минимум 2 раза в день, за 3–5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии); применять мягкие пилинги для обработки кожи стоп, делать ванночки с морской солью, используя натуральную необразивную мочалку, но не чаще 1 раза в неделю; носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь из натуральных материалов, хорошо вентилируемую, с мягкими (ортопедическими) стельками, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Регулярный уход за ногтевыми пластинами ребенка позволяет предупредить появление расчесов и вторичного инфицирования. Необходимо также профилактическое использование липидоуплотняющих увлажняющих средств без содержания спирта и ароматизаторов.

Перспективно применение средств «стерильной косметики», которые минимизируют риск инфицирования, связанный с нанесением дерматокосметического продукта на кожу.

Благодаря уникальной запатентованной конструкции тубы формованных средств Aveve Ксеракалм АД не содержат консервантов, консервантоподобных веществ, отдушек, красителей. Состав минимизирован по количеству ингредиентов – в него входят только нейтральные компоненты текстуры и активные вещества. В частности, к подобным средствам относят крем и бальзам Aveve Ксеракалм АД. Применение данных средств в качестве основного ухода за кожей онкологических больных, склонной к ксерозу, ставит целью профилактику и частичную коррекцию проявлений кожной токсичности при проведении медикаментозного лечения.

Клинические исследования показали, что благодаря активному компоненту-иммуномодулятору I-Modulia снижается выработка ряда провоспалительных интерлейкинов, блокируется передача ощущения зуда посредством конкурентного ингибирования рецепторов PAR-2 (дозозависимый эффект), увеличивается синтез антимикробных пептидов кожи, таких как дефансин, каталитидин, повышается количество колоний эпидермального стафилококка, рост которого подавляется при лекарственном лечении, приближая видовое разнообразие микробиома к показателям кожи здорового человека [13].

При проведении противоопухолевого лекарственного лечения питание ребенка должно быть полноценным и микробиологически безопасным (особенно важны продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами). Необходимо обеспечить адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи. Выявление первых симптомов ЛПС требует активного вмешательства. Однако терапевтические подходы при токсических поражениях, ассоциированных с лекарственным лечением, остаются неспецифическими и, в первую очередь, симптоматическими. К ним относятся: местные антисептические средства; увлажняющие, репаративные покрытия; КС, применяемые в дерматологии; топические анестетики; комбинированные составы (КС + антибактериальный и/или антимикотический компонент); прием анальгетиков внутрь. При нарушении целостности кожи рекомендовано применять эпителизирующие мази и гели, например А-Derma Дермалибур-Барьер крем, А-Derma Дермалибур + Цика восстанавливающий крем, Aveve Сикальфат + восстанавливающий заживляющий крем. Помимо активных компонентов, стимулирующих заживление, наличие в составе соединений меди и цинка позволяет снизить риск вторичного инфицирования [14].

При гиперкератозе могут быть рекомендованы местные кератолитические средства, косметические препараты для

чувствительной и раздраженной кожи, оказывающие смягчающее, успокаивающее и заживляющее действие, эмульты, увлажняющие кремы без фталатов, парабенов, красителей и ароматизаторов.

Рассмотрим общие подходы к терапии иммуноопосредованных НЯ со стороны кожи. В зависимости от степени выраженности может быть рекомендована симптоматическая терапия: топические КС III–IV класса; при зуде – антигистаминные препараты внутрь; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия – при необходимости. По показаниям применяются иммуносупрессивные средства, например КС (преднизолон – 1–2 мг/кг/сут) и др.

Пациентам с проявлениями любой дерматологической токсичности следует ограничить пребывание на солнце, максимально закрывать кожу одеждой из хлопковой ткани, носить головные уборы, поскольку солнечный свет может усилить любые кожные реакции. Детям следует наносить на открытые участки кожи (лицо, шею, руки) солнцезащитные средства с максимальным фактором защиты, предпочтительно содержащие минеральные экраны в качестве фотопротекторных компонентов. Примером такого средства могут служить фотозащитные крем и лосьон Aveve Белая линия SPF 50+. При этом средство рекомендовано наносить за 20 мин до выхода на солнце и обновлять его 1 раз каждые 2 ч или сразу после смывания.

Общие принципы профилактики и лечения дерматологической токсичности при проведении цитотоксической химиотерапии включают ряд мероприятий, к которым относятся:

- ежедневная смена постельного и нательного белья;
- ежедневная обработка кожных покровов (наиболее эффективными для обработки кожи с профилактической и лечебной целью являются растворы антисептиков, мази и гели, способствующие быстрой регенерации кожи, очищающие гипоаллергенные гели);
- противопролежневые мероприятия, которые требуются, если ребенок находится в вынужденном лежачем положении (ограничен в вертикализации). К данным мероприятиям относятся применение противопролежневых матрасов, частая смена положения тела, обработка выступающих участков тела, находящихся в длительном сдавлении (затылок, лопатки, крестец, пятки). Используются противопролежневые прокладки, валики, круги, позволяющие уменьшить давление и предотвратить появление пролежня. Обязательными являются гимнастика, занятия лечебной физкультурой. При развитии пролежня на ранних стадиях эффективно применение современных бактерицидных, гидрогелевых и адсорбирующих повязок;
- ежедневная, после каждого приема пищи, обработка слизистых полости рта растворами Мирамистина, хлоргексидина, Гексорала.

Мукозиты. Химиотерапия метотрексатом в высоких дозах (1000–12000 мг/м²), цисплатином или паклитакселом ассоциируется с развитием дерматологической токсичности и мукозита. Дополнительным фактором риска развития мукозита является проведение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.

Вероятность развития мукозита слизистой оболочки полости рта зависит от стадии опухолевого процесса, наличия признаков прогрессирования опухоли, функционального состояния пациента (индекс массы тела, количество лейкоцитов), отягощенного анамнеза по тяжелому мукозиту слизистой оболочки полости рта, наличия сопутствующих заболеваний [15].

Симптомы мукозита полости рта широко варьируются – от умеренной гиперемии, отека, появления эрозий до массивных язв. Умеренные проявления мукозита требуют тщательной гигиены полости рта, обработки растворами антисептиков, местного обезболивания. Мукозиты тяжелой степени существенно затрудняют потребление пищи (могут возникнуть показания для постановки назогастрального зонда), сопровождаются интенсивным болевым синдромом (с целью

обезболивания используются анальгетики, вплоть до наркотических).

Особое внимание следует уделять регулярному осмотру полости рта в целях определения показаний для микробиологического исследования мазков со слизистых, поскольку бактериальная (часто грамотрицательная), вирусная (часто вирус простого герпеса) и грибковая инфекции (часто кандидоз) могут осложнять течение мукозита слизистой оболочки полости рта. У иммунокомпрометированных пациентов локальный инфекционный процесс в полости рта может генерализоваться до септического состояния.

Профилактика. Поддержание надлежащей гигиены полости рта имеет решающее значение для профилактики мукозита. В рамках этого комплекса мероприятий необходимо:

- проходить стоматологический скрининг за 2–3 нед до начала химиотерапии. Санация полости рта – важное условие профилактики мукозита и жизнеугрожающих системных инфекционных осложнений при проведении химиотерапии;
- после каждого приема пищи и перед сном с помощью мягкой зубной щетки чистить зубы пастой с мягким вкусом или соевым раствором при непереносимости зубной пасты;
- полоскать полость рта 2–4 (по показаниям – до 10) раз в день. Рекомендуются средства для полоскания рта: водные солевые растворы для орошения, антисептические растворы. Следует избегать средств на основе спирта;
- в случае развития хейлита, шелушения кожи в области носогубного треугольника одновременно с мукозитом желателен бальзам/косметические стики/кремы с заживляющим действием, обладающие «мягкой», легко распределяющейся по слизистой губ и поверхности кожи текстурой. Может быть рекомендован бальзам для губ Avene Сикальфат, восстанавливающий крем Avene Сикальфат+, восстанавливающий заживляющий крем и/или стик линии средств A-Derma Дермалибур+;
- выпивать соответствующее возрасту количество жидкости;
- исключить жидкости и продукты с высоким содержанием сахара, кислот (с витамином С), чипсы, а также содержащие специи, твердую фракцию (например, кости). Пища должна быть мягкой, теплой (не горячей);
- принимать препараты цинка. Данный микроэлемент участвует в таких важнейших процессах организма, как пролиферация клеток, заживление ран, а также он способствует защите от свободных радикалов и обладает противовоспалительным действием. Пероральный прием сульфата цинка может предотвратить и задержать развитие мукозита слизистой оболочки полости рта.

Заключение

Таким образом, современный арсенал противоопухолевых ЛС обеспечивает цитотоксическое действие не только на опухолевые клетки, но и на кожные покровы, слизистые оболочки. Дистрофически, токсически и воспалительно измененные барьерные ткани позволяют инфекционным агентам транслоцироваться в системный кровоток и стать причиной жизнеугрожающих осложнений. Понимание факторов риска, своевременная профилактика и лечение дерматологических проявлений токсичности позволят сохранить качество жизни пациента, избежать тяжелых инфекционных осложнений и своевременно провести химиотерапию.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы

в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

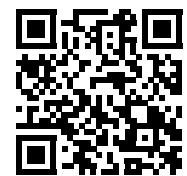
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2014 [Valiev TT. Sovremennaiia strategiiia diagnostiki i lecheniia nekhodzhknskikh limfom u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2014 (in Russian)].
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Belyaeva ES, Susuleva NA, Valiev TT. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):149-53 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-153
3. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):4-14 [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyev VI. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(7):4-14 (in Russian)]. DOI:10.1716/terarkh20158774-14
4. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008;80(7):33-7 [Vinogradova IuE, Lutsenko IN, Kaplanskaia IB, et al. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(7):33-7 (in Russian)].
5. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022;17(3):137-59 [Valiev TT, Shervashidze MA, Belysheva TS. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Oncohematology*. 2022;17(3):137-59 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
6. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 22.11.2023.
7. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11:99-113 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer drug therapy. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO*. 2021;11:99-113 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42
8. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33. DOI:10.1093/annonc/mdi279
9. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345-56. DOI:10.1634/theoncologist.10-5-345
10. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008;19(1):142-9. DOI:10.1093/annonc/mdm400
11. Шатохина Е.А., Поткин С.Б., Мальков П.Г., и др. Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(2):30-7 [Shatkhina EA, Potkin SB, Malkov PG, et al. Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(2):30-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2020-10-2-30-37
12. Сачук О.В., Валиев Т.Т., Кравченко Н.Е., Суетина О.А. Вопросы качества жизни при лимфомах у детей. *MD-Onco*. 2022;2(1):65-73 [Sachuk OV, Valiev TT, Kravchenko NE, Suetina OA. Aspects of quality of life in pediatric lymphoma patients. *MD-Onco*. 2022;2(1):65-73 (in Russian)]. DOI:10.17650/2782-3202-2022-2-1-65-73
13. Noizet M, Bianchi P, Galliano M, et al. Broad spectrum repairing properties of an extract of *Aquaphilus dolomiae* on in vitro and ex vivo models of injured skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl. 5):37-42. DOI:10.1111/jdv.16477
14. Nguyen T, Chol B, Maitre M, et al. Additional pharmacological activity of *I-modulia* and generation of two newly designed extracts of *Aquaphilus dolomiae* culture for dermocosmetic actives. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl. 5):27-9. DOI:10.1111/jdv.16546
15. Miyamoto M. Reducing the incidence and severity of oral mucositis – can it be done? *US Oncological Disease*. 2007;1(2):18-21.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU