

КОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ И КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА». ПРИНЦИПЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Н. Потеев², доктор медицинских наук, профессор,
П. Трахтман¹, доктор медицинских наук,
О. Рассохина², **Е. Шугина**³, кандидат медицинских наук,
Л. Иванова⁴, кандидат химических наук

¹Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

²Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

⁴ЗАО «Оберон», Москва

E-mail: olga-shuginina@yandex.ru

Рассматриваются особенности изменения кожи при хронической реакции «трансплантат против хозяина» и токсическом воздействии химиотерапевтических средств, используемых для лечения онкогематологических и гематологических больных до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в период кондиционирования и ранее. Предложены способы коррекции выявленных изменений.

Ключевые слова: кожная токсичность, хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ), кожные проявления хРТПХ, диагностика хРТПХ, экстенсивная форма хРТПХ, ограниченная форма хРТПХ, дерматоскопия, капилляроскопия, коррекция кожных проявлений хРТПХ и кожной токсичности.

На сегодняшний день отмечается рост онкозаболеваемости, в частности острыми лейкозами [4]. Несмотря на успехи в клинической медицине, фармакологии, эволюцию схем лечения, добиться излечения гематологических и онкогематологических заболеваний консервативными способами в ряде случаев остается невозможным. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет вылечить многие ранее неизлечимые гематологические и онкогематологические заболевания. Именно с развитием ТГСК и все более широким ее применением связаны успехи в лечении данных патологий [1]. Вместе с тем ТГСК может сопровождаться осложнениями, создающими угрозу жизни пациента. Благодаря современным протоколам лечения выживаемость больных в ранние сроки после ТГСК увеличилась. Вместе с тем возросло и число пациентов с поздними осложнениями ТГСК, одним из которых является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ). ХРТПХ — это тяжелое аллоаутоиммунное мультисистемное заболевание, приводящее к дисфункции пораженных органов. Главной мишенью этого заболевания являются соединительнотканые структуры. Чаще других органов поражаются

кожа, печень и фасции [11]. Поражение кожи при хРТПХ встречается у 90–95% пациентов [7, 9].

Поражение кожи у онкологических больных может быть обусловлено токсикоаллергической реакцией (токсидермия, синдром Стивенса–Джонса, синдром Лайела), токсичностью химиотерапевтических лекарственных средств, а при хРТПХ в патогенезе кожного синдрома ведущую роль играет иммунное воспаление. При ранних проявлениях сыпи дифференцировать природу кожного синдрома клинически сложно.

Кожная сыпь является следствием реакции гиперчувствительности на химиотерапию (ХТ). Первичные ее элементы появляются не ранее чем при 2-м курсе введения препаратов. Высыпания сопровождаются зудом, эозинофилией. При легкой степени реакции в патологический процесс вовлечена только кожа, высыпания имеют макулопапулезный характер, представлены пятнами, узелками и волдырями, как при крапивнице. Сыпь появляется через 10–14 дней после отмены препарата. Чаще всего подобная реакция возникает при антибиотикотерапии (β-лактамы), при назначении сульфаниламидов, антиконвульсантов, ХТ (флуорацил, цитарабин, этопозид, хлорамбуцил, мелфалан, прокарбазин). При среднетяжелой и тяжелой степени кожная сыпь может быть представлена как макулопапулезными высыпаниями, так и пузырями, вплоть до эпидермолиза (синдром Стивенса–Джонса), при этом в патологический процесс может быть вовлечена не только кожа, но и слизистые, внутренние органы, патологический процесс сопровождается лихорадкой и эозинофилией.

Кожная токсичность является одним из проявлений нежелательных явлений¹ (НЯ) и представляет собой результат токсического воздействия лекарственных средств (ЛС) на быстро делящиеся клетки, к которым, помимо опухолевых клеток, относятся также клетки кожи и ее придатков.

В отличие от токсидермии, синдрома Стивенса–Джонса и синдрома Лайела, высыпания при кожной токсичности не являются следствием реакции гиперчувствительности [10].

Кожная токсичность при применении высоких доз стероидов, ингибитора эпидермального фактора роста, фенотиаина может быть представлена акнеформными высыпаниями, представленными папулами, пустулами и узлами. В отличие от *acne vulgaris*, при акнеформных высыпаниях отсутствуют комедоны, при этом, помимо себорейных зон, в патологический процесс могут быть вовлечены ягодицы, конечности и волосистая часть головы. Применение метотрексата, ритуксимаба может спровоцировать васкулит, ограниченный сосудами кожи. Клинически проявляется папулами на нижних конечностях, появляется спустя 2–3 нед от начала приема ХТ [10]. Кожная токсичность в виде эритродермии может быть вызвана приемом системных ретиноидов, эритропоэтина, флуоурацила.

У пациентов, перенесших ТГСК, возможно развитие кожной токсичности как НЯ от препаратов, используемых в режиме кондиционирования – периода подготовки к ТГСК, на протяжении которого пациенты получают ХТ. Тяжелые поражения при кожной токсичности, возникшей на фоне кондиционирования, встречаются редко [7].

Характер высыпаний при кожной токсичности в период кондиционирования различен и зависит от конкретного препарата, послужившего триггером. Кожный процесс представлен эритемой при токсическом воздействии тиюТЕПА, цитарабина. Пятнисто-папулезная сыпь формируется как результат

токсического воздействия АТГ. Появление через 5–10 дней от начала приема препарата красно-фиолетовой инфильтрированной зудящей сыпи на коже задней поверхности туловища, включая ягодичную область, разгибательных поверхностях голеней, заушных складках, вызывается этопозидом.

Болезненное утолщение кожи складок, а также тыльной поверхности пальцев кистей и стоп, появление бурых тонов в окраске кожи характерно при токсическом воздействии бусульфана. Кожная токсичность, вызванная бусульфаном, возникает так же, как и в случае с этопозидом – спустя 5–10 дней от начала приема препарата и может разрешаться самостоятельно.

Акромелалгия² как проявление кожной токсичности, возникшей на фоне кондиционирования, встречается редко. Манифестация кожного процесса отмечается через 5–7 дней после начала лечения в период кондиционирования, сопровождается резкой болезненностью. Боль при акромелалгии жгучая, пульсирующая, обостряется при введении химиотерапевтических препаратов. Использование анальгетиков, включая наркотические, малоэффективно [10].

С учетом длительности терапии, которую получают пациенты с хРТПХ, особое внимание следует уделить НЯ при введении ЛС типа С (по классификации ВОЗ). Это НЯ, возникающие при длительном применении химиотерапевтических препаратов. Несмотря на то, что выявление НЯ типа С является показанием к уменьшению дозы ЛС, вплоть до полной отмены, прекращение терапии может быть постепенным.

При развитии хРТПХ с кожными проявлениями у больных, перенесших ТГСК, поражение кожи представлено склеродермоподобным синдромом, ранние проявления которого в виде пятен и папул неспецифичны. Основная жалоба больных – на сухость и стянутость кожи, невыраженный зуд. Эти субъективные ощущения, как правило, предшествуют появлению кожных высыпаний и доставляют пациентам серьезные страдания. Причина сухости кожи, по мнению большинства гематологов, связана с деструкцией потовых желез при хРТПХ [7]. Однако факт, что сухость кожи появляется на субклинической стадии хРТПХ, заставляет искать и другие ее причины.

Пусковым звеном развития кожного синдрома у онкологических больных, получающих ХТ, по-видимому, является нарушение барьерной функции кожи [10].

Ведущую роль в осуществлении барьерной функции кожи играет эпидермис. Липиды эпидермиса, синтезирующие кераиноциты (церамиды, холестерин и сульфат холестерина, жирные кислоты) в зернистом слое эпидермиса, выделяются во внеклеточную среду, обволакивают роговые клетки и образуют липидно-белковые структуры, формируя многослойную мембрану из липидных пластинок, в свою очередь, образующую эпидермальный барьер кожи [8]. Липидные пластинки препятствуют трансэпидермальной потере воды, предотвращают проникновение патогенных микроорганизмов и аллергенов. На границе между роговым и зернистым слоями происходит секреция ламеллярных телец, содержащих предшественники липидов, а также необходимые ферменты для переработки этих прекурсоров в зрелые составляющие липидной матрицы; липидные тельца доставляют в межклеточное пространство

¹Нежелательные явления – неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее у пациента после введения препарата или проведения вмешательства (LACOUTURE, 2014).

²Акромелалгия (синонимы: болезненный ограниченный отек кожи Поспелова, синдром Митчела, эритромелалгия, вазомоторный паралич конечностей Ланнуа) – редкий синдром, появляющийся вследствие приступообразного расширения мелких артерий на руках и ногах. В результате этого появляется острая жгучая боль в конечностях, развивается покраснение кожи кистей и стоп, местно повышается температура (руки и ноги становятся горячими на ощупь).

рогового слоя протеолитические активные ферменты [6]. Защитная функция эпидермального барьера осуществляется с помощью меланоцитов (фотозащита) и макрофагов, клеток Лангерганса (иммунная функция) [2]. Кроме того, на поверхности кожи располагается гидролипидная мантия (мантия Маркионины), образованная секретом потовых и сальных желез, которая обеспечивает защиту кожи от внешних загрязнений, регуляцию биоценоза кожи, гидратацию [2].

Нарушение строения эпидермального барьера приводит к нарушению не только проницаемости, но и дифференцировки кератиноцитов, что проявляется эритемой, шелушением, сухостью и зудом [6, 8]. Выраженность НЯ химиотерапевтических ЛС на кожу определяет сохранность барьерных функций эпидермиса [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение барьерной функции кожи при хРТПХ, а также у онкогематологических и гематологических больных на фоне высокодозной иммуносупрессивной терапии и разработка принципов немедикаментозного восстановления эпидермального барьера.

Обследованы пациенты 3 групп:

- основная (n=34) – больные с кожными проявлениями хРТПХ;
- сравнения (n=25) – лица с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями без вовлечения кожи в патологический процесс, получающие высокодозную иммуносупрессивную терапию;
- контрольная (n=44) – здоровые лица.

Изучены изменения кожи на основании клинической картины, а также по данным функциональных методов исследования (измерение сальности кожи – себуметрии и влажности кожи – корнеометрии) с помощью портативного аппарата HydraTest (Великобритания). В основе указанного метода лежит технология измерения биоэлектрического сопротивления (ВИА). Измеряли показатели в очаге поражения и на симметричном участке в 7 точках. Измерения проводили в стандартных условиях (температурный режим, влажность воздуха). Последнее нанесение наружных средств на исследуемую зону проводили за 2 ч до диагностических процедур.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Biostat 6.1. с использованием непараметрических методов статистики; описательную статистику – с определением медианы и квартилей Me (Q1–Q3), точного критерия Фишера, критериев χ^2 , Манна–Уитни и Уилкоксона.

Анализ клинической картины заболевания показал, что у большинства пациентов кожный процесс носил волнообразный характер. Обострения процесса наблюдались на фоне снижения иммуносупрессивной терапии.

На стадии манифестации кожных проявлений хРТПХ высыпания носили остро- и подостро-воспалительный характер, были распространенными. В клинической картине кожного процесса преобладали яркие эритематозно-сквамозные пятна (рис. 1), на месте которых формировались лихенифицированные инфильтрированные бляшки размерами от 1–3 см в диаметре до крупных очагов, достигающих ≥ 10 –12 см, со стертыми границами, застойно-красного цвета со склонностью к периферическому росту, а также экссудативные эритематозно-папулезные высыпания. Пациенты жаловались на сухость, стянутость кожи и небольшой зуд, у 38% пациентов было ощущение «покалывания» кожи. У ряда пациентов отмечена ониходистрофия, представленная в основном онихолизисом, т.е. поперечным расщеплением ногтевой пластины. Изменения волос у обследованных пациентов на этой стадии отсутствовали.

В прогрессирующую стадию заболевания жалобы на зуд и покалывание были единичными, большинство пациентов (76%) жаловались на сухость и стянутость кожи. Кожный процесс переходил в стадию хронического иммунного воспаления, нарастала инфильтрация кожи, на ее фоне появлялись участки атрофии. Отдельные элементы сыпи подвергались обратному развитию и оставляли после себя гиперпигментацию. В окраске доминировали застойные ливидно-красные тона. Высыпания, как правило, были распространенными, вплоть до универсального поражения кожи, клинически были представлены в основном инфильтрированными бляшками (рис. 2), нередко сливающимися и образующими древовидный или сетчатый рисунок. Кожный рисунок на поверхности бляшек был подчеркнут. Наблюдалось выраженное мелко- и крупнопластинчатое шелушение, корки. У ряда пациентов зафиксированы язвы, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (рис. 3). Ониходистрофия, представленная в основном онихолексисом (80%) – продольным расщеплением ногтевой пластины; онихолизисом (20%) – отслоением ногтевой пластины от ложа; онихошизисом (26,66%), онихогрифозом (11,76%) – утолщением и деформацией ногтевой пластины, на данной стадии встречалась в 88% случаев (рис. 4); в 33% случаев наблюдалось сочетание разных видов ониходистрофий. Изменение волос в виде истончения наблюдалось в 50% случаев, алопеция – в 17%, корки на волосистой части головы – в 17%.

На стадии регресса признаки иммунного воспаления вытесняют дистрофические изменения кожи. Высыпания могут быть как распространенными, так и ограниченными; представлены преимущественно атрофией, склерозом и пигментацией (рис. 5). Изменения ногтей, представленные онихолексисом (36%), онихошизисом (9,1%), онихолизисом (18,2%), наблюдались у 45,45% пациентов. Пациенты не предъявляли жалоб на зуд и стянутость кожи, но жалобы на сухость кожи сохранялись у 41,6%.

Анализ клинической картины поражения кожи у онкогематологических и гематологических больных, находящихся на высокодозной иммуносупрессивной терапии стероидами, показал, что кожные покровы у



Рис. 1. Пациент П.
(стадия манифестации)



Рис. 2. Пациентка К.
(прогрессирующая стадия)

80% пациентов были свободны от высыпаний, у 5 (20%) из 25 наблюдавшихся больных высыпания были представлены шелушащимися пятнами, слабоотличимыми по цвету от окружающей кожи и едва инфильтрированными сквамозными бляшками на коже туловища и верхних конечностей. У 1 пациента кожный процесс носил распространенный характер. Классического ЛПС не выявлено, у 1 пациента отмечалось крупнопластинчатое шелушение на коже стоп (рис. 6). В отличие от ЛПС в рамках кожной токсичности, у данного пациента в кожном процессе отсутствовали гиперемия и отек, высыпания не сопровождались жжением, зудом и повышенной чувствительностью. Жалобы на сухость кожи предъявляли 72% больных этой группы, на стянутость кожи – 36%, на зуд – 20%.

Ониходистрофия наблюдалась у 16% пациентов. Поражение ногтей было представлено онихошизисом (поперечным расщеплением ногтевой пластины), у 1 (4%) пациента онихошизис сочетался с онихорексисом (продольным расщеплением ногтевой пластины); у 32% больных отмечено поражение волос в виде диффузной алопеции.

Кожные покровы здоровых пациентов (группа контроля) были свободны от высыпаний, изменения придатков кожи отсутствовали, жалоб на субъективные ощущения не отмечено.

Анализ функционального состояния кожи 34 больных с кожными проявлениями хРТПХ показал, что уровень влажности по данным корнеометрии был достоверно ниже как в очаге поражения, так и в зоне контроля по сравнению с нормой ($p < 0,05$) при нормальных показателях влажности кожи > 36 у.е., сальности – 2–3 баг. Отмечено снижение сальности и влажности кожи на всех стадиях процесса (см. таблицу).

Тенденция к незначительному увеличению влажности кожи в прогрессирующую стадию по сравнению с манифестацией говорит о нарастании отека кожи. Показано, что восстановление барьерных функций кожи сочетается с разрешением кожных проявлений хРТПХ в стадию регресса.

При обследовании 25 пациентов из группы сравнения методами себуметрии и корнеометрии зафиксировано также снижение влажности относительно нормы – 30 (30–34) у.е., при этом сальность кожи оставалась в пределах нормы. Снижение показателей корнеометрии в данном случае связано с изменением функционального состояния кожи, вызванного высокодозной гормональной терапией стероидами.

При обследовании 44 здоровых пациентов данные показатели себуметрии и корнеометрии были в норме.

Полученные результаты свидетельствуют, что нарушение эпидермального барьера наблюдается как у онкогематологических, гематологических больных, получающих ХТ, так

и у пациентов с хРТПХ. Однако у пациентов с хРТПХ нарушение эпидермального барьера выражено в большей мере, т.к. снижается не только влажность кожи, но и сальность. Восстановление кожного барьера у пациентов с хРТПХ сопровождалось разрешением высыпаний.

Для восстановления эпидермального барьера необходимо обеспечить удержание влаги в роговом слое эпидермиса, а также условия для деления, созревания и синтетической функции кератиноцитов. Все эти функции может выполнить гиалуроновая кислота (ГК) – один из представителей гликозаминогликанов (ГАГ), относящихся к гетерополисахаридам. ГАГ присутствуют не только в дерме, но и в эпидермисе, вырабатываются как фибробластами, так и кератиноцитами. Регулируют диффузию воды, кислорода, сигнальных молекул и питательных веществ [2, 3]. Антиоксическое действие ГАГ основано на способности связывать гидрофильные токсические вещества основного характера в межклеточном матриксе, блокируя их поступление в клетки. В 90-е годы прошлого века доказан терапевтический синергизм ГК и глюкокортикостероидов (ГКС). Их одновременное введение интраартикулярно предотвращало деградацию хрящевой ткани, вызываемую ГКС. Показан также антагонизм ГК и циклофосфана, что имеет большое значение в случае передозировки этого препарата [3]. ГК стимулирует монооксигеназные системы, антиоксидантные ферменты, реакции конъюгации и редукции воспаления, что играет определяющую роль в стимуляции репаративных процессов. Наружное применение ГАГ в экспериментальных исследованиях доказало их способность стимулировать процессы репаративной регенерации [3]. Фрагментированную ГК рассматривают как элемент защитной системы организма, обеспечивающий сигнальную функцию. Фрагменты ГК образуются при разрушении внеклеточного матрикса в ответ на травму,



Рис. 3. Пациент М., поражение ладоней при хРТПХ



Рис. 4. Ониходистрофия при хРТПХ (прогрессирующая стадия)



Рис. 5. Пациентка П. (стадия регресса)



Рис. 6. Пациент Л. (поражение кожи стоп на фоне высокодозной терапии стероидами)

стресс, бактериальную инфекцию, оказывают иммуностимулирующее, провоспалительное, ангиогенное, пролиферативное действие [5]. Фрагментированная ГК представляет особый интерес в качестве препаратов, модулирующих реакции воспаления и восстанавливающих эпидермальный барьер.

Кроме того, для этой группы пациентов большое значение имеет очищение кожи. С поверхности кожи необходимо смывать внешние загрязнения, в основном — метаболиты лекарственных веществ, которые выделяются с потом и кожным салом. Однако учитывая формирующуюся несостоятельность эпидермального барьера, моющие средства должны быть мягкими, без детергентов или с мягкими поверхностно-активными веществами, абсорберами кожного сала, растительными экстрактами очищающего, отшелушивающего и дезинфицирующего действия, а также содержать увлажняющие вещества, например эластин и коллаген — высокомолекулярные белки животного происхождения. Важно нормализовать кислотность кожи. Очищающие косметические композиции для лица (лосьоны, косметическое молочко или сливки, кремы) не должны содержать агрессивных растворителей и синтетических консервантов. Для ухода за кожей стоп допустимы мягкие солевые эксфолианты. На кожу, просушенную после мытья, необходимо нанести увлажняющие кремы/гели или легкие эмульсионные кремы.

Особое внимание следует уделять пациентам с ЛПС (синонимы: пальмарно-плантарная эритродизестезия, эритро-мелалгия), являющимся серьезным осложнением ХТ, которое приводит к ограничению физической активности, доставляет тяжелые страдания больному и может стать препятствием для дальнейшего лечения. Частота этого осложнения при лечении доксорубицином составляет 22–26%, а при назначении сорафениба в комбинации с бевацизумабом — до 79%. Локальное охлаждение конечностей, ограничение физической нагрузки, нанесение для смягчения кожи индифферентных кремов, содержащих ланолин, вазелин, мочевины или молочную кислоту, практически не облегчают состояние. В этой связи определенный интерес представляют косметические средства, предназначенные для устранения ЛПС при проведении ХТ. При нанесении на кожу они образуют пленку, выполняющую функцию физического барьера — препятствуют всасыванию метаболитов лекарственных веществ и свободных радикалов обратно в кожу. В их состав входят в основном натуральные экстракты из растений и морских губок (масло ши; масло бурчника; экстракт цветков календулы; экстракт листьев камелии китайской, водный экстракт губки и др.) и мощный запатентованный антиоксидантный комплекс (комплекс-5). Благодаря

современным методам доставки активного комплекса в кожу антиоксидантный потенциал таких средств позволяет избежать пациента от ЛПС, а превентивное назначение за несколько дней до проведения ХТ предотвращает его развитие.

В состав косметических гелей и кремов, используемых на основном этапе ухода за кожей для увлажнения и питания у этой группы пациентов, должны быть обязательно включены антиоксиданты и противовоспалительные средства. Такие косметические средства наряду со своим основным действием предотвращают развитие пигментации, так как известно, что провоспалительные кинины являются мощными стимуляторами меланогенеза. Отечественными учеными разработан гликолан-органический комплекс полиоксисоединений и водорастворимой соли лантана. Этот комплекс обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, антимикробной и дигидратирующей активностью, обеспечивает местное обезболивающее и противозудное действие, благодаря чему косметические средства, содержащие гликолан, используются для ухода за кожей после ожогов, инвазивных косметологических процедур и даже при буллезном эпидермолизе. Успешный опыт американских коллег, создавших систему ухода за кожей онкологических больных, подтвержден и одобрен Национальным институтом здравоохранения США. Эта система включает косметические сыворотки с высоким содержанием аскорбиновой кислоты, противовоспалительные и отбеливающие растительные экстракты и ГК. В последние годы разработаны удобные системы упаковки косметических средств. Благодаря конструктивным особенностям крышек для баллончиков с кремом сохраняется стерильность крема. Это важно как для предотвращения бактериальной обсемененности крема и профилактики инфекции, так и для сохранения его антиоксидантных свойств (PierreFaber, Франция и Viscoderm, IBSA, Италия).

Для ухода за кожей онкологических больных после ХТ, радиотерапии и лечения проявлений кожной токсичности ХТ (ксероз кожи, дерматит, сопровождающийся не только воспалением и сухостью кожи, но и болезненными трещинами, зудом) французская дерматологическая лаборатория Авен (Avène), входящая в группу компаний PierreFabre (Франция), предлагает ряд дермокосметических средств на основе термальной воды Авен.

Дерматологические лаборатории Авен разработали программу реабилитации кожи онкологических больных, профилактики токсидермии, постлучевых поражений кожи и санитарного просвещения этих больных. Основа реабилитационной программы — термальная вода Авен и дермокосметические средства линии Ксеракалм А.Д. Термальная вода Авен успокаивает кожу, снимает раздражение, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием. Может использоваться для примочек и орошений. Косметические средства линии Ксеракалм А.Д в своей композиции содержат до 55% термальной воды Авен и Ω -кислоты, благодаря наличию которых они восстанавливают кожный барьер, увлажняют кожу, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и противозудное действие. Наносить средства по уходу за кожей линии Ксеракалм А.Д нужно на все тело дважды в день не менее 3–4 недель, либо, при необходимости коррекции ксероза, на протяжении всего курса основного лечения. Средства линии Ксеракалм А.Д идеально подходят и в качестве средств базового ухода за кожей в восстановительный период после терапии.

Важным завершением любого косметического ухода является применение фотозащитных средств. Для наших пациентов предпочтение следует отдать косметическим средствам, содержащим минеральные фильтры.

Показатели корнеометрии у пациентов с различными стадиями ХРТПХ

Группа	Число пациентов, n	Влажность, у.е.
Стадия манифестации	9	25,5 (24,0–27,5) ^{3, 4}
Прогрессирующая стадия	17	29 (26,75–30,00) ^{3, 4}
Стадия регресса	13	34 (31,75–35,00) ^{1, 2, 4}
Рецидив основного заболевания (причины ТГСК)	3	37,5 (36,25–38,75) ¹⁻³

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ – по отношению к стадии манифестации; ² – $p < 0,05$ – по отношению к прогрессирующей стадии; ³ – $p < 0,05$ – по отношению к стадии регресса; ⁴ – $p < 0,05$ – по отношению к рецидиву основного заболевания.

Для коррекции отдаленных последствий ХТ – рубцовой атрофии кожи, атрофодермии и пигментации, как показывает наш опыт, незаменимы препараты ГК, в частности плацентарные маски (Плазан, Уфа). Благодаря ГАГ происходит увлажнение кожи, повышение тургора и эластичности, восстанавливается внешний вид кожи. Восстановление физиологии кожи имеет принципиальное значение для профилактики рака кожи, развивающегося на фоне рубцовой атрофии.

Реабилитация кожи онкологических больных – задача сложная, требующая вдумчивого отношения, но вполне решаемая, благодаря чему удается в значительной степени облегчить состояние пациента. Рациональный уход за кожей – это одновременно превентивные меры, направленные против развития кожной токсичности при ХТ, и местная немедикаментозная терапия, направленная на восстановление барьерных функций эпидермиса.

Литература

1. Афанасьев Б.В. Зубаровская Л.С. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Рос. журн. детской гематол. и онкол. – 2016; 3 (3): 30–6.
2. Баррет-Хилл Флоренс Косметическая химия для косметологов и дерматологов / М.: Косметика и медицина, 2017.
3. Зимницкий А.Н., Башкатов С.А. Гликозаминогликаны в биохимических механизмах адаптации организма к некоторым физиологическим и патологическим состояниям / Глобус, 2004.
4. Кнышова Л.П. Динамика заболеваемости острыми лейкозами в детско-подростковом возрасте на материале статистических данных Волгоградской области. Сб. науч. тр. по итогам Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине», 2015.
5. Коробкова Е.В. Озерская А.С. Гиалуроновая кислота, размер имеет значение: зависимость косметического эффекта от размера молекулы // Косметические средства. – 2015; 1: 52–62.
6. Левашева С.В. Нарушение регуляции эпидермального барьера в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
7. Румнцев А.Г. Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей / М.: МИА, 2003.
8. Эрнандес Е., Марголина А. Новая косметология. Основы современной косметологии / М.: Косметика и медицина, 2012; с. 65–72.
9. Atkinson K. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation / UK: Cambridge university press, 701–5, 993–1000.
10. Lacouture M. Dermatologic Principles and Practice in Oncology. Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients / Wiley Blackwell, 2014.
11. Lee S. Classification systems for chronic graft-versus-host disease // Blood. – 2017; 129 (1): 30–7.

SKIN TOXICITY OF CHEMOTHERAPY AND CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF CHRONIC GRAFT VERSUS HOST REACTION. THE PRINCIPLES OF NON-DRUG CORRECTION OF SKIN LESIONS

Professor **N. Potekaev**², MD; **P. Trakhtman**¹, MD; **O. Passokhina**²;
E. Shuginina³, Candidate of Medical Sciences; **L. Ivanova**⁴, PhD

¹Dmitry Rogachev National Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴ZAO «Oberon», Moscow

The paper considers the specific features of changes in chronic graft versus host reaction and the toxic effects of chemotherapeutic agents used to treat hematological cancer and hematological patients prior to hematopoietic stem cell transplantation during conditioning and before. Methods for correcting the detected changes are proposed.

Key words: skin toxicity; chronic graft versus host reaction (cGVHR); cutaneous manifestations of cGVHR; diagnosis of cGVHR; extensive cGVHR; circumscribed cGVHR; dermatoscopy; capillaroscopy; correction of skin manifestations of cGVHR; skin toxicity.