

40. Li X., Zhang D., Xiao S., Peng Z. Four novel mutations of the ATP2C1 gene in Chinese patients are associated with familial benign chronic pemphigus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012; 37(7): 797–9.
41. Zhang D., Li X., Xiao S., Huo J., Wang S., Zhou P. Detection and comparison of two types of ATP2C1 gene mutations in Chinese patients with Hailey–Hailey disease. *Arch. Dermatol. Res.* 2012; 304(2): 163–70.
42. Nicolis G., Tosca A., Marouli O., Stratigos J. Keratosis follicularis and familial benign chronic pemphigus in the same patient. *Dermatologica.* 1979; 159(4): 346–51.
43. Ganor S., Sagher F. Keratosis follicularis (Darier) and familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey) in the same patient. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77(1): 24–9.
44. Khaled A., Ben Hamida M., Goucha S., Zermani R., Rameh S., Ben Taazayet S., et al. Bullous Darier's disease mimicking Hailey–Hailey disease. *Dermatol. Ther.* 2011; 1(2): 31–5.
45. Mohr M., Kanter P., Cribier B., Lipsker D. Acantholytic rosacea of the forehead and scalp in a patient with Hailey–Hailey disease. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012; 139(10): 626–30. doi: 10.1016/j.annder.2012.06.038.
46. Mehregan D.A., Umberto I.J., Peters M.S. Histologic findings of Hailey–Hailey disease in a patient with bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 5(2): 1107–12.
47. Buteicr E., Burada F., Stoicescu I., Strnoiu B., Georgescu C.V. Darier disease and Hailey–Hailey disease. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2007; 48(4): 423–6.
48. Sabayan B., Namazi M.R., Mowla A., Moniri S.A. Are patients with Darier and Hailey–Hailey diseases susceptible to Alzheimer's disease? A theory based on abnormal intraneuronal Ca²⁺ homeostasis. *J. Alzheimers. Dis.* 2009; 16(3): 521–3.
49. Махнева Н.В., Полякова Г.А., Янковская Н.И., Чепик А.С., Белошицкий М.Е., Прошин Е.В. и др. Случай генерализованной формы болезни Хейли–Хейли, ассоциированной с аденомой-миелойпомой надпочечника. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004; 3: 10–5.
- [Makhneva N.V., Polyakova G.A., Yankovskaya N.I., Chepik A.S., Beloshitskiy M.E., Proshin E.V., et al. Case of generalized form of Hailey–Hailey disease associated with adenoma-myelolipoma adrenal gland. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2004; 3: 10–5]. (in Russian)
50. Mohr M.R., Erdag G., Shada A.L., Williams M.E., Slingluff C.L. Jr., Patterson J.W. Two patients with Hailey–Hailey disease, multiple primary melanomas, and other cancers. *Arch. Dermatol.* 2011; 147(2): 211–5.
51. von Felbert V., Hampl M., Talhari C., Engers R., Megahed M. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey–Hailey disease after tacrolimus therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(3): 5–7.
52. Vaclavinkova V., Neumann E. Vaginal involvement in familial benign chronic pemphigus (Morbus Hailey–Hailey). *Acta. Derm. Venereol.* 1982; 62(1): 80–1.
53. Fischer H., Nikolowski W. The oral mucosa in benign familial chronic pemphigus. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 1962; 214: 261–73.
54. Oğuz O., Gökler G., Ocaçoğlu O., Oğuz V., Demirkesen C., Aydemir E.H. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(4): 282–5.
55. Richter-Hintz D., Megahed M. Disseminated M. Hailey–Hailey. *Hautarzt.* 2003; 54(4): 372–4.

Поступила 22.06.15
Received 22.06.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-005-031:611.976/9861-02:616-006.04-085.277.3

Синдром «hand-foot» у онкологических больных на фоне химиотерапии

Орлова Е.В., Грабовская О.В., Белоусова Т.А., Севидова Л.Ю., Багирова А.А.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Представлены данные о побочных эффектах химиотерапии на фоне приема препарата фотемустин у больных онкологическими заболеваниями, проявляющихся ладонно-подошвенным синдромом по типу полиморфно-дермального ангиита язвенно-некротического типа.

Ключевые слова: ладонно-подошвенный синдром; химиотерапия; полиморфно-дермальный ангиит; фотемустин.

Для цитирования: Орлова Е.В., Грабовская О.В., Белоусова Т.А., Севидова Л.Ю., Багирова А.А. Синдром «hand-foot» у онкологических больных на фоне химиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(5): 21–26.

THE HAND-FOOT SYNDROME IN ONCOLOGICAL PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Belousova T.A., Sevidova L.Yu., Bagirova A.A.

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Side effects of chemotherapy in cancer patients treated by fotemustin are described, manifesting by the hand-foot syndrome – ulcerative necrotic polymorphic dermal angiitis.

Key words: hand-foot syndrome; chemotherapy; polymorphic dermal angiitis; fotemustin.

Citation: Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Belousova T.A., Sevidova L.Yu., Bagirova A.A. The hand-foot syndrome in oncological patients receiving chemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(5): 21–26. (in Russian)

Значительные успехи в терапии солидных опухолей последних двух десятилетий обусловлены применением таргетных агентов – препаратов, нацеленных на конкретную мишень в злокачественной клетке. Все известные на сегодняшний день мишени разной степени представлены на нормальных клетках организма и могут быть повреждены в процессе лечения. В целом таргетная терапия имеет значительно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с традиционными цитостатиками, однако использование новых препаратов связано с появлением новых типов побочных эффектов. Эти эффекты обусловлены особенностями действия самого препарата (например, моноклональные антитела) и клеточными мишенями, которые ими блокируются.

В настоящее время одним из вариантов подобных побочных эффектов использования таргетных препаратов является поражение кожного покрова дистальных отделов конечностей. В различных источниках [1–3] встречаются названия: «hand-foot»-синдром, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (*син.*: некролитическая вербальная эритема, ладонно-подошвенная эритродизестезия). R. Beveridge [1] предположил, что в процессе метаболизма препарата и его выхода из кровеносного русла в межклеточное пространство повреждаются окружающие ткани.

Редко ЛПС может локализоваться на других участках кожи, а именно в области локтевых и коленных суставов. Не стоит путать ЛПС с синдромом «рука-нога-рот» (Hand-Foot-and-Mouth Disease, HFMD), энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, встречающийся чаще у детей и представляющий симптомом комплексом, состоящим из поражения слизистой оболочки ротовой полости – энантемы и экзантемы на верхних и нижних конечностях. Данный синдром является одним из вариантов «энтеровирусной инфекции», так называемой «бостонской экзантемы».

Патогенетический механизм ЛПС до конца неизвестен. Обсуждают механизмы прямой токсичности препарата в результате накопления его в эпидермисе и дерме [2], повышенной концентрации лекарственных препаратов в дистальных отделах конечностей, что обусловлено богатой капиллярной сетью в утолщенном сосочковом слое дермы этих вен [3]. Описано поражение кожи в области подмышечных впадин, паховых складок, крестца и других мест, травматизация кожи [4], что можно рассматривать как фактор риска для развития ЛПС.

По теории D. Lorusso и соавт. [4] развитие ЛПС связано с накоплением препарата в эккриновых потовых железах ладоней и подошв и выделение его с

потом. А. Martschick и соавт. [5] с помощью сканирующей лазерной микроскопии изучали ЛПС, вызванный антрациклинами, в частности доксорубицином и эпирубицином и их метаболитами. Было обнаружено, что оба вещества выделялись на поверхность кожи через потовые железы и обратно проникали в роговой слой. Хотя в других местах, где имеются потовые железы, таких как лоб, вещество не было обнаружено. Из чего можно сделать вывод, что накопление препарата в роговом слое может послужить фактором для развития ЛПС. Накопление таких веществ может вызывать окислительные процессы и образование свободных радикалов в коже, что также может приводить к поражению кожи [5].

К факторам риска, способствующим развитию ладонно-подошвенного синдрома, относят пожилой возраст, женский пол, тяжесть общего состояния и воздействие общего облучения, тип, дозирование и продолжительность применяемой химиотерапии и длительность пауз между приемами.

В настоящее время используют следующие классификации, определяющие степени тяжести ЛПС:

Классификация российского Общества онкологов-химиотерапевтов [6], подразделяющая ЛПС на четыре степени:

- 1-я степень – папулы и/или пустулы, поражение тела менее 10%, сопровождается/не сопровождается зудом или болезненностью;
- 2-я степень – папулы и/или пустулы, поражение тела 10–30%, сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью, отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности;
- 3-я степень – папулы и/или пустулы, поражение тела более 30% сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью, ограничение самообслуживания, возможна локальная суперинфекция;
- 4-я степень – папулы и/или пустулы, площадь поражения тела любая, ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения внутривенной антибиотикотерапии, жизнеугрожающие последствия.

По клинико-гистологическому поражению выделяют [5]:

1. Дизестезия/парестезия, покалывание кожи рук и ног, эритема, расширение кровеносных сосудов поверхностной и дермальной сети.
2. Дискомфорт при проведении минимальных физических движений, безболезненный отек или покраснение.
3. Болезненная эритема и отек ладоней и подошв, околоногтевая эритема и отек 2-й степени, изолированные трещины, гистологически – некротические кератиноциты в верхнем слое эпидермиса.
4. Шелушение, изъязвления 3-й степени + пузыри, некроз полный эпидермальный.

При легкой и средней степени тяжести могут возникнуть покраснение (напоминающее солнечный ожог), отек, ощущение покалывания или жжения, повышенная чувствительность, папулезная сыпь.

Сведения об авторах:

Орлова Екатерина Вадимовна, кандидат мед. наук, ассистент (kolip7@mail.ru); Грабовская Ольга Валентиновна, кандидат мед. наук, доцент; Белоусова Татьяна Алексеевна, кандидат мед. наук, доцент; Севидова Людмила Юрьевна, кандидат мед. наук, ассистент; Багирова Айна Алиахмедовна, врач-ординатор (ayna_bagirova@mail.ru).

Corresponding author:

Orlova Ekaterina, MD, PhD, assistant (kolip7@mail.ru).

Симптомы тяжелой формы ЛПС включают трещины, шелушение, пузыри, язвы, сильную боль, ограничения выполнений физических действий. Препараты, наиболее часто провоцирующие ЛПС, входят в состав основных схем химиотерапии, широко применяющихся при лечении онкопатологии. Капецитабин (кселода) вызывает различные варианты ЛПС у 74% больных, 5-фторурацил (5-ФУ) – у 34% больных, идарубицин – у 48% [1].

Реже ЛПС встречается при непрерывном вливании доксорубицина, лечении высокими дозами интерлейкина-2 (ИЛ-2), липосомальным доксорубицином (Doxil), цитарабином (цитозаром-У), идарубицином, циклофосфамидом, гидроксимочевой, метотрексатом, доцетакселом, меркаптопурином, митозатроном, паклитакселей, винорелбином, флоксуридином (FUDR), тегафуром. Таргетная терапия сорафенибом, сунитинибом и лапатинибом также провоцирует развитие данного синдрома [1].

Обычно первыми проявлениями ЛПС является дизестезия в виде покалывания кожи рук и ног, появляющаяся на 2–12-е сутки после введения препарата. Эти симптомы могут прогрессировать в течение 3–4 дней. При легком варианте наблюдается отек и покраснение на симметричных участках кожи ладоней и подошв или других областей и, как правило, разрешается в течение 1–2 нед. Если следующий курс химиотерапии необходимо провести без снижения дозы, то возможно ухудшение со стороны кожного процесса. Отмечено появление пузырей, шелушения, корок, изъязвлений и некроза эпидермиса [2].

ЛПС следует дифференцировать от ладонно-подошвенного экзокринного гидраденита (болезненные эритематозные папулы и узлы, внезапно возникающие на подошвах и реже на ладонях); от узелков Ослера (болезненные, красные), которые обычно локализируются на подушечках пальцев рук или ног и являются кожным проявлением инфекционного эндокардита; от ладонно-подошвенной эритемы, связанной с болезнями печени, беременностью, тиреотоксикозом, ревматоидным артритом, а также у пациентов, подвергающихся химиотерапии при остром лейкозе, лимфоме Ходжкина или солидных опухолях.

Необходимым действием при развитии ЛПС, особенно когда токсичность достигает 2–4-й степени тяжести, является прекращение лечения до регресса симптомов до 1-й степени или полного исчезновения, либо продолжение терапии с редукцией доз на 50%. Далее коррекция дозы зависит от химиотерапии конкретного пациента.

Например, при лечении капецитабином, рекомендуют следующую схему редукции: при первом появлении ЛПС 3-й степени тяжести необходима коррекция дозы на 75%; при повторном развитии ЛПС 2-й степени тяжести – на 50%. При третьем эпизоде развития ЛПС 2-й и 3-й степени тяжести рекомендована отмена препарата с изменением схемы лечения [7].

Рядом авторов предложены различные методы коррекции кожной токсичности, в частности пиридоксином [1]. На основании ретроспективных ко-

гортных исследований было выявлено значительное улучшение со стороны высыпаний у 38–92% пациентов при приеме пиридоксина в дозах от 50 до 300 мг ежедневно [1]. А. Lipworth и соавт. [8] изучали влияние ингибитора циклооксигеназы-2 на ЛПС с профилактической целью. Ретроспективные исследования показали снижение частоты ЛПС у пациентов, принимающих целекоксиб с капецитабином.

Немногие эффективные методы лечения были проверены в рандомизированных клинических испытаниях в 2008 г. [9], которые показали перспективные результаты лечения витамином Е. Было выявлено, что витамин Е в дозировке 300 мг в сутки внутрь позволил 4 пациентам группы 2–3-й степени ЛПС продолжить терапию доцетакселом и капецитабином без коррекции дозы. После 1-й недели лечения симптомы ЛПС начали исчезать [9].

Стероиды препараты показали себя с переменным успехом [8]. Было проведено несколько неконтролируемых серий испытаний, где наблюдалось снижение процента развития ЛПС от доксорубицина, цитарабина и доцетаксела в сочетании со стероидной терапией, в то время как другие испытания не показали положительных результатов [8].

Было изучено влияние сосудосуживающей терапии на развитие ЛПС (доставка лекарственных веществ снижается в области дистальных отделов конечностей). Локализованное охлаждение для лечения и профилактики и применение никотинового пластыря во время лечения показали положительный эффект и снижение проявлений ЛПС [8]. Также было отмечено, что использование пакетов со льдом вокруг запястья и лодыжек предотвращает развитие ЛПС в группе женщин, получавших таргетные препараты при онкогинекологических заболеваниях. Тем не менее нет никаких контролируемых рандомизированных исследований, доказывающих положительный эффект при использовании холода в качестве снижения риска развития ЛПС [10].

Использование только местной терапии (12,5% мочевины, диметилсульфоксид и цитопротекторный ризлтор амифостин) считается малоэффективным [8]. Смягчающие, увлажняющие крема при использовании совместно с пиридоксином и нефтепродуктами, а также ланолин на основе мази, содержащей гидроксиминолин, облегчают симптомы [8].

На основании анализа данных, полученных из литературных источников [1, 2] и отечественных исследований [6], проведенных в 2011–2012 гг. на базе кафедры и клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и 10 российских онкологических центров, были разработаны рекомендации [6] использования у всех пациентов, получающих химиотерапию, солнцезащитных средств, ограничения пребывания на солнце; использования увлажняющих и солнцезащитных средств; избегания травм, контакта с агрессивными реагентами (моющие, чистящие средства); ношения свободной, хлопчатобумажной одежды; ограничения водных процедур; при 3–4-й степени ЛПС – консультация ассоциированного дерматолога с последующим динамическим наблюдением.



Больной Г. Полиморфно-дермальный ангиит, язвенно-некротический тип.

a – единичные папулезные элементы и эрозии, покрытые гнойно-геморрагическими корками в диаметре до 0,5 см; *б* – множественные язвенные дефекты, неправильных очертаний, различных размеров, плотные гнойно-геморрагические корки; дно язв покрыто вялыми грануляциями, валик воспаленный с отслаивающимся эпидермисом; по периферии очагов множественные точечные эрозии; *в* – на 10-й день терапии, уменьшение отечности в области высыпаний; *г* – на 28–30-й день терапии, эпителизация очагов.

Чем раньше ЛПС идентифицируют, тем скорее вмешательство может быть реализовано с надеждой на снижение тяжести ЛПС и оптимизации химиотерапии.

Приводим клиническое наблюдение случая ладонно-подошвенного синдрома.

Больной Г., 52 лет, инвалид 1-й группы, 09.10.14 поступил в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Из сопутствующих заболеваний: олигодендроглиома лобно-теменной области; эпилепсия. Прооперирован 13.03.14 – стереотаксическая биопсия объемного образования правого полушария; 16.03.14 – удаление внутримозговой гематомы теменной области. Считает себя больным с 16.05.14, когда проходил лечение в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. На фоне специализированного лечения опухолевого процесса, было назначено лечение препаратами финлепсином, фотемустинем (однократно 3 курса 1 раз в 2 нед в/в капельно). На 3-й день после третьего приема препарата больной отметил появление высыпаний в виде пузырьков на нижних конечностях.

В связи с ухудшением общего состояния был госпитализирован в городскую клиническую больницу №14 им. В.Г. Короленко, где и проходил стационарное лечение с 09.06 по 30.06.14, был установлен диагноз токсидермии буллезной формы.

Немного более подробно хотелось бы рассказать о препарате финлепсин. Действующее вещество фотему-

стин (Fotemustinum), порошок для приготовления раствора для инфузий.

Побочные действия: наиболее часто в клинических исследованиях отмечены побочные эффекты со стороны системы кроветворения. Данные токсические эффекты фотемустина были отсроченными и проявлялись анемией (14%), тромбоцитопенией (40,3%) и лейкопенией (46,3%), достигая максимальной выраженности на 4–5-й и 5–6-й неделях после начала индукционной терапии. Также возможно развитие панцитопении. Гематологическая токсичность на фоне приема фотемустина может усиливаться в случае предшествующей химиотерапии и/или комбинированной терапии с другими препаратами, оказывающими токсическое действие на систему кроветворения. У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и пищеварительного тракта. Со стороны системы кроветворения: очень часто – тромбоцитопения, лейкопения (3–4-я степень), анемия (3–4-я степень). Со стороны системы пищеварения: очень часто – тошнота и рвота, развивающиеся в течение 2 ч после начала введения препарата; умеренное обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, щелочная фосфатаза и концентрации билирубина в сыворотке крови; часто – диарея, боль в животе; частота развития гепатита не выяснена. Со стороны нервной системы: нечасто – преходящие неврологические симптомы (нарушение сознания, парестезии, потеря вкусовой чувствительности). Со стороны мочевыводящей системы: нечасто – преходящее

повышение концентрации мочевины в сыворотке крови. Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд. Прочие: часто – лихорадка, флебит в месте введения препарата. Со стороны дыхательной системы: при одновременном введении с дакарбазином были отмечены случаи токсичности в отношении органов дыхания (респираторный дистресс-синдром).

Накоплен достаточный клинический материал для использования данного препарата в лечении ряда злокачественных образований. Противоопухолевая активность реализуется на поздних этапах клеточного цикла, фаза S и G₂-M. Цитостатический эффект обусловлен алкилирующим действием на нуклеофильные группы и белки, при которых индуцируются такие аномалии, как разрывы связей внутри и между молекулами ДНК, нарушения развития клеток. В состав молекулы входит биозостер аланина-1-этилфосфоновая кислота, которая способствует проникновению препарата в клетку и прохождению через гематоэнцефалический барьер.

В клинике проводили следующее лечение: дексаметазон 8 мг в/м 7 инъекций; аспаркам по 1 таблетке 3 раза в день; диклофенак внутримышечно 5 инъекций; сонпакс 20 мг по 1 таблетке на ночь; омез 20 мг по 1 таблетке на ночь; левоцетиризин 5 мг по 1 таблетке в сутки; актовегин 2 мг внутримышечно 6 инъекций. Местно: фукурцин; дерматоловая мазь. Самостоятельно применял солкосерил гель 5 дней по 1 разу в день. Динамики со стороны кожного процесса не наблюдалось. Был направлен 09.10.14 в стационар, в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Состояние при поступлении оценивалось как тяжелое. Большой заторможен, контактен. Температура тела 36,6°C; артериальное давление 130/90 мм рт.ст., пульс 80 ударов в 1 мин.

Поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания распространенные, локализованы на коже обеих голеней, тыльных поверхностях кистей и стоп (см. рисунок, а, б). Сыпь представлена единичными папулезными элементами, обширными эрозиями, покрытыми геморрагическими корками до 0,5 см в диаметре. Кожа нижних конечностей синюшно-багрового цвета. Высыпания представлены дряблыми пузырями с гнойно-геморрагическим содержимым, фолликулярными пустулами округлых очертаний диаметром от 0,2 до 0,5 см. Множественные язвенные дефекты неправильных очертаний, различных размеров (от 1,5 до 5 см в диаметре), плотные гнойно-геморрагические корки (при отделении корок – серозно-гнойное отделяемое). Дно язв покрыто вялыми грануляциями, валик воспаленный с отслаивающимся эпидермисом. По периферии очагов множественные точечные эрозии (см. рисунок, б).

Кожа вне очагов сухая, тургор и эластичность снижены. Отмечено мелкопластинчатое шелушение на передней поверхности плеч; дермографизм розовый, стойкий; слизистые оболочки не изменены; волосы не поражены; ногтевые пластины на верхних и нижних конечностях деформированы, утолщены, отмечается отслаивание ногтевого края пластины, изменение цвета на фоне применения анилиновых красителей. Субъективно в местах высыпаний интенсивная болезненность, чувство жжения, стянутости кожи.

Данные клинического и биохимического анализа крови в пределах нормы; в моче – микрогематурия.

Диагноз: полиморфно-дермальный ангиит, язвенно-некротический тип.

При появлении высыпаний на верхних и нижних конечностях прием химиотерапевтического препарата был прекращен.

В стационаре проводили следующее лечение: дексаметазон 0,0005 г по 8 таблеток в сутки (13 дней); аспаркам 350 мг по 1 таблетке 3 раза в день (13 дней); ранитидин 150 мг по 1 таблетке 2 раза в день (13 дней); супрастин 0,025 г по 1 таблетке 2 раза в день (13 дней); азитромицин 0,25 г по 1 таблетке 2 раза в день (7 дней); диклофенак 100 мг (13 дней); цефтриаксон 1 г 2 раза в день в/м (5 дней); метронидазол 0,25 г 3 раза в день (5 дней); верошпирон 0,025 г 2 раза в день (5 дней). Местно: утром примочки с хлоргексидином, вечером повязки с левомеколем.

На фоне проводимой терапии отмечено уменьшение отечности в области высыпаний (см. рисунок, в), очаги эпителизации, уменьшение гнойного отделяемого (субъективно уменьшение болезненности и жжения), регресс высыпаний на 70–80%, эпителизация на 28–30-е сутки, после чего пациент был выписан под амбулаторное наблюдение (см. рисунок, г).

Таким образом, развитие ЛПС в легких степенях тяжести может быть побочным эффектом терапии онкологических больных. Учитывая распространенность использования биологических препаратов, частота развития данных осложнений будет увеличиваться. Особенность данного случая заключается в том, что у пациента развилась тяжелая форма синдрома «hand-foot», требующая длительного стационарного лечения и коррекции специфической противоопухолевой терапии онкологами-химиотерапевтами.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Beveridge R.A., Kales A.N., Binder R.A., Miller J.A., Virts S.G. Pyridoxine (B6) and amelioration of hand/foot syndrome. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990; 9 (Suppl): 102a.
2. Yarbro C.H., Frogge M.H., Goodman M. *Cancer symptom management*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2004.
3. Gabizon A., Goldenhersh M.A., Hubert A., Ingber A., Lotem M., Peretz T., Gabizon A. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch. Dermatol.* 2000; 136(12): 1475–80.
4. Lorusso D., Di Stefano A., Carone V., Fagotti A., Pisconti S., Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia («hand-foot»-syndrome). *Ann. Oncol.* 2007; 18(7): 1159–64.
5. Martschick A., Schouli J., Patzelt A., Richter H., Jacobi U., Oskay-Ozcelik G., et al. The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Anticancer Res.* 2009; 29(6): 2307–13.
6. Болотина Л.В., Горбунова В.А., Кононенко И.Б., Моисеенко В.М., Орлова Е.В. и др. В сб.: Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей и практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. М.: RUSSCO; 2014: 371–4.
7. [Bolotina L.V., Gorbunova V.A., Kononenko I.B., Moisenko V.M., Orlova E.V., et al. In: *Practice guidelines for treatment and maintenance therapy in oncology*. Moscow: RUSSCO; 2014: 371–4]. (in Russian)
8. Gressett S.M., Stanford B.L., Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2006; 12(3): 131–41.
9. Lipworth A.D., Robert C., Zhu A.X. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology*. 2009; 77(5): 257–71. doi: 10.1159/000258880.
10. Kara I.O., Sahin B., Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast*. 2006; 15(3): 414–24.
11. Mangili G., Petrone M., Gentile C., De Marzi P., Vigano R., Rabaiotti E. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: The role of regional cooling. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108(2): 332–35.

Поступила 80.06.15
Received 08.06.15