

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-08>

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и соавт. Дерматологические реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):133–175.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С., Орлова Е.В., Орлова Р.В.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акнеподобная сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихия, ладонно-подошвенный синдром, ЛПС, ладонно-подошвенная реакция, ЛПР, EGFR

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (кожная токсичность). Кожная токсичность может сопровождаться такими симптомами, как зуд и боль, причиняя дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается многими как уродующая внешность, что значительно ухудшает качество их жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты, наиболее часто — ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Дерматологическая токсичность также характерна для ингибиторов протеинкиназ (ингибиторов тирозинкиназ), PI3K (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы), ингибиторов контрольных точек и противоопухолевых химиопрепаратов. Дерматологические реакции развиваются в разные сроки противоопухолевой терапии (табл. 1), с различной частотой (табл. 2).

Таблица 1. Виды дерматологических реакций

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Макуло-папулезная сыпь	Ингибитор PI3K, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы BRAF/MET	2 недели	Да
	Ингибиторы контрольных точек	1–3 недели	Профилактики нет
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	1–2 недели	Да

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Сухость кожи (ксероз), трещины кожи	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: доцетаксел	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Алопеция (диффузная, 1 степени)	Антиэстрогены, ингибиторы BRAF, интерфероны	2–4 месяца	нет
Ладонно-подошвенный синдром	Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубин и др.	8–12 недель	Да
Ладонно-подошвенная реакция	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	2–3 недели	Да
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Ингибиторы контрольных точек, реже химиопрепараты	Развивается остро	Профилактики нет
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	Ингибиторы контрольных точек, ингибитор PI3K (алпелисиб).	Развивается остро	Профилактики нет

Таблица 2. Наиболее частые виды кожной токсичности при противоопухолевой терапии согласно инструкциям к препаратам

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%) / часто (1%–10%)
Химиопрепараты		
Блеомин	Потемнение кожи	Часто
	Сыпь	Часто
	Алопеция	Часто
Доксорубин липосомальный	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Часто
	Алопеция	Очень часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Доцетаксел	Тяжелая кожная реакция: сыпь с последующей десквамацией Сыпь Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей (в том числе онихолизис) Алопеция	Часто Очень часто Часто Очень часто Очень часто
Иксабепилон	Сыпь Гиперпигментация кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей Алопеция	Часто Часто Часто Часто Очень часто
Кабазитаксел	Сухость кожи Алопеция	Часто Очень часто
Кальция фолитат	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
Капецитабин	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Часто
Карбоплатин	Сыпь аллергическая Алопеция	Часто Часто
Месна	Сыпь	Очень часто
Митотан	Сыпь	Очень часто
Пеметрексед	Сыпь Шелушение кожи Алопеция	Очень часто Очень часто Часто
Темозоломид	Сыпь Сухость кожи Алопеция	Очень часто Часто Очень часто
5-Фторурацил	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Эрибулин	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Этопозид	Сыпь	Часто
Ингибиторы EGFR		
Гефитиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Оасто
Осимертиниб	Сухость кожи Паронихия Акнеподобная сыпь Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто Очень часто Очень часто Часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Панитумумаб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто Очень часто Часто
Цетуксимаб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Паронихия	Очень часто Очень часто Очень часто
Эрлотиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Паронихия	Очень часто Очень часто Часто
Ингибиторы протеинкиназ		
Акситиниб	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Алектиниб	Акнеподобная сыпь Реакция фоточувствительности	Очень часто Очень часто
Афатиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Часто Часто
Вандетаниб	Акнеподобная сыпь Сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Часто Часто Часто
Дазатиниб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Иматиниб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Кабозантиниб	Сухость кожи	Часто
Кризотиниб	Сыпь	Часто
Ленватиниб	Сыпь	Очень часто
Нилотиниб	Сыпь Алопеция Усиленное потоотделение	Очень часто Очень часто Часто
Нинтеданиб	Сыпь	Очень часто
Пазопаниб	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10 %)/ часто (1%–10%)
Регорафениб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Часто
Сорафениб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
Сунитиниб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
Церитиниб	Сыпь	Очень часто
Эверолимус	Сыпь	Часто
Ингибиторы BRAF/MEK		
Вемурафениб	Сыпь	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
Дабрафениб	Сыпь	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сухость кожи	Часто
Кобиметиниб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
Траметиниб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
Ингибиторы PI3K		
Алпелисиб	Сыпь	Очень часто
Ингибиторы VEGF/VEGFR		
Афлиберцепт	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Бевацизумаб	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
	Сухость кожи	Очень часто
Рамуцирумаб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Ингибиторы CDK4/6		
Абемациклиб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Поражения ногтей	Очень часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Палбоциклиб	Сыпь Алопеция незначительная Сухость кожи	Очень часто Очень часто Часто
Рибоциклиб	Сыпь Алопеция незначительная Сухость кожи	Очень часто Очень часто Часто
Антагонист эстрогеновых рецепторов		
Фулвестрант	Сыпь	Часто
Гонадотропин-рилизинг гормона аналог		
Гозерелин	Сыпь незначительная Алопеция незначительная	Часто Часто
Дегареликс	Усиленное потоотделение	Часто
Лейпрорелин	Сыпь незначительная Сухость кожи	Часто Часто
Ингибиторы стероидогенеза		
Абиратерон	Сыпь	Часто
Антагонисты андрогеновых рецепторов		
Апалутамид	Макуло-папулезная сыпь	Очень часто
Бикалутамид	Сыпь Сухость кожи Алопеция	Очень часто Часто Часто
Энзалутамид	Сухость кожи	Часто
Ингибиторы контрольных точек		
Авелумаб	Макуло-папулезная сыпь Сухость кожи	Часто Часто
Атезолизумаб	Сухость кожи	Часто
Дурвалумаб	Сыпь	Очень часто
Ипилимумаб	Сыпь	Очень часто
Ниволумаб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Пембролизумаб	Сухость кожи Тяжелые кожные реакции (сыпь, буллезный дерматит и др.)	Очень часто Часто
Пролголимаб	Сыпь	Часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Ингибитор резорбции костной ткани		
Деносумаб	Повышенное потоотделение	Часто
Интерфероны		
Интерферон альфа-2b	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Анти-HER2		
Лапатиниб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Пертузумаб	Сухость кожи Сыпь Паронихия	Очень часто Очень часто Часто
Трастузумаб	Сыпь Алопеция Поражения ногтей	Часто Часто Часто
Трастузумаб эмтазин	Сыпь Алопеция Поражения ногтей Ладонно-подошвенный синдром	Часто Часто Часто Часто
Другие противоопухолевые средства		
Висмодегиб	Сыпь	Очень часто
Олапариб	Сыпь	Часто

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR, ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНКИНАЗ

1.1. Акнеподобная сыпь (папуло-пустулезные высыпания)

Акнеподобная сыпь является наиболее распространенным нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, также может развиваться при терапии ингибиторами протеинкиназ. Для ингибиторов EGFR цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Акнеподобная сыпь развивается первой при назначении ингибиторов EGFR, часто сопровождается зудом и болезненностью. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, в полости которых содержится

гной). Обычно акнеподобная сыпь появляется на коже средней трети лица, волосистой части головы и верхней части груди и спины; ладони и подошвы никогда не вовлекаются в процесс. Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса. Импетигинизация (образование гнойничков) — классическое осложнение акнеподобной сыпи, чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus*. Обычно после 2–4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести сыпи (акнеподобной и макуло-папулезной) используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 3). Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела. Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток»: поверхность головы и шеи составляет 9%, руки — 9%, передней поверхности туловища — 18%, задней поверхности туловища — 18%, ноги — 18%, промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела. Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны.

Таблица 3. Степени выраженности сыпи NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ, реже ингибиторами BRAF/MEK, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом и жжением, реже болезненностью, гиперемией и отечностью. Далее (после 2–4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся сухость кожи (ксероз), связанный с ней кожный зуд, трещины кожи, паронихия.

1.1.2. Профилактика

Памятка для пациентов доступна на сайте gosoncoweб.ru в разделе «Инструкции и памятки для пациентов».

Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназы, ингибиторами BRAF/MEK, рекомендуется использовать ежедневно увлажняющий крем; использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.

Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные средства (с солнцезащитным фильтром SPF > 30 (защита от УФВ излучения) и PPD > 1/3 SPF (защита от УФА излучения)) средства на открытые участки кожи (лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь).

Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т. п.). Необходимо уменьшить контакт кожи с водой, использовать бережное очищение кожи (косметическое молочко и тоник). По возможности исключить макияж и обрезной маникюр. Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.

Рекомендуется носить свободную и удобную одежду и обувь, использовать хлопчатобумажное белье. Рекомендуется ограничить водные процедуры.

Для больных, получающих ингибиторы EGFR, профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата (табл. 4). Прием доксициклина 100 мг в сутки внутрь длительно является необходимым компонентом при назначении цетуксимаба и панитумумаба. Для других ингибиторов EGFR и ингибиторов протеинкиназы можно ограничиться только топическим глюкокортикостероидом (ГКС) 1 класса активности. Чек-лист для назначения доступен на сайте gosoncoweб.ru в разделе «Справочные материалы».

Таблица 4. Профилактическая медикаментозная терапия акнеподобной сыпи, сухости кожи, трещин кожи

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Бережное очищение кожи	–	Использовать для очищения кожи косметическое молочко и тоник
Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения (ГКС 1 класса активности)	Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% — 10 г.	Наносить перед сном на лицо, кисти рук, стопы, шею, верхнюю часть туловища (площадь не более 20% поверхности тела), длительно
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 30, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики	Доксициклин 100 мг №10 ¹	Принимать по 1 капсуле 1 раз в сутки внутрь длительно

¹ Доксциклин наиболее часто назначают для профилактики акнеподобной сыпи при проведении терапии цетуксимабом и панитумумабом. Профилактический прием доксициклина должен быть начат одновременно с началом терапии цетуксимабом или панитумумабом, позволяет избежать развития акнеподобной сыпи III степени. Длительный прием доксициклина хорошо переносится, но до начала приема пациент должен быть проинформирован о возможных нежелательных явлениях.

1.1.3. Лечение акнеподобной сыпи

Если на фоне терапии ингибиторами EGFR или ингибиторами протеинкиназ развивается сыпь I–II степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ и одновременно продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств, наружно назначить топический ГКС II–III класса (высокой степени) активности, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или такролимус (табл. 5,6). Следует продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклинового ряда в терапевтических дозировках, и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6).

При появлении сыпи III–IV степени следует прервать терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ до стихания сыпи до 0–I степени. Показана консультация дерматолога. При необходимости используют системный ГКС короткими курсами. Используют топический ГКС II–III класса (высокой степени) активности, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или такролимус. Следует продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклинового ряда в терапевтических дозировках, и назначить терапию местным антибактериальным средством, назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6). Редукцию доз ингибиторов EGFR, ингибиторов протеинкиназ, при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому конкретному препарату.

В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи III степени (более 30% поверхности тела), если она не сопровождается значимым снижением качества жизни и отсутствуют дальнейшая отрицательная динамика на фоне назначенного сопроводительного лечения акнеподобной сыпи.

Таблица 5. Топические глюкокортикостероиды (ГКС), используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (согласно Европейской классификации Миллер–Монро)

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
ГКС с низкой активностью (I класс — слабые)		
Гидрокортизона ацетат 1%	Кортикостероидный препарат. Обладает самым слабым терапевтическим эффектом и коротким действием, применяется до 4–6 раз в сутки. Эффективен только при слабых воспалительных проявлениях.	Крем, мазь
Комбинированные препараты с гидрокортизона ацетатом		

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
ГКС с умеренной активностью (II класс — умеренно сильные)		
Алклометазона дипропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает умеренно выраженным и средним по продолжительности действием, используется 2–3 раза в сутки.	Крем, мазь
Флуметазона пивалат 0,02%; 0,2%; 2%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 2 атома фтора. Обладает умеренно выраженным действием. Может использоваться при умеренно выраженных воспалительных проявлениях, применяется до 2 раз в сутки, после наступления улучшения — 1 раз в сутки.	Мазь
Комбинированные препараты с флуметазона пивалатом		
Активные ГКС (III класс — сильные)		
Бетаметазона валерат 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь
Комбинированные препараты с бетаметазона валератом		
Бетаметазона дипропионат 0,05%, 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным местным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь
Комбинированные препараты с бетаметазона дипропионатом		Крем, мазь, лосьон
Беклометазона дипропионат 0,025%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем
Комбинированные препараты с беклометазона дипропионатом		
Гидрокортизона бутират 0,1%	Негалогенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью.	Эмульсия, крем, мазь, жирный крем
Метилпреднизолона ацепонат 0,1%	Негалогенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью.	Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Высокоактивные ГКС (IV класс — сверхсильные)		
Клобетазола пропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора и 1 атом хлора. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при значительно выраженных воспалительных проявлениях. После применения препарата необходимо вымыть руки. Лечение прекращают сразу после достижения улучшения. Максимальный курс лечения не более 14 дней. Если необходимо продолжать лечение, следует перейти на менее активные ГКС. Препарат нельзя применять при наличии инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и под окклюзией. С осторожностью применять у лиц пожилого возраста. Не использовать на коже лица и в зонах с повышенной чувствительностью.	Крем, мазь

Таблица 6. Алгоритм терапии акнеподобной сыпи¹

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе.Продолжить применять увлажняющий крем.Продолжить применять солнцезащитный крем. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недельилиМиноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС слабой/средней активности (I–II класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% –10 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недельилиАлклометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недельилиАлклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недель.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<p>Наружно на зону высыпаний на кожу лица топические активные ГКС (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат эмульсия для наружного применения 0,1% — 20 г. Наносить очень тонким слоем до 2 раз в день на зоны высыпания на лице, при уменьшении высыпаний — 1 раз в день. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат крем для наружного применения 0,1% — 15 г. Наносить очень тонким слоем до 2 раз в день на зоны высыпания на лице, при уменьшении высыпаний — 1 раз в день. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает перейти к следующему этапу.</p> <p>Контрольный осмотр через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день внутрь или миноциклина до 50 мг в день внутрь. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности) — т. е. перейти на режим профилактической терапии (табл. 4).</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Продолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 2 недели. Через 2 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Метронидазол крем для наружного применения 1% — 25 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 2 раза в день — 4 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Клиндамицин гель для наружного применения 1% — 30 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 4 недели, а при необходимости можно продолжить до 6 мес. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Бензоила пероксид гель для наружного применения 2,5% — 40 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 4 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат, крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Цинка ацетат + эритромицин порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем (цинка ацетат 12 мг + эритромицин 40 мг/мл) — 30 мл. Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день — 2 недели. <p>Наружно при выраженном отеке и зуде — дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает, перейти к следующему этапу. Противоопухолевый препарат отменить до уменьшения тяжести сыпи до 0–I степени. Если сыпь сохраняется продолжить терапию до 6 недель. Если тяжесть сыпи уменьшилась до 0 степени, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день. Наружно топические ГКС слабой/умеренной активности (I–II класс активности) + местное антибактериальное средство: метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5%.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–I степени, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день. Наружно топические ГКС слабой/умеренной активности (I–II класс активности) + местное антибактериальное средство: метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5%.</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III–IV	<ul style="list-style-type: none">Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжестиКонсультация дерматологаБактериологическое/вирусологическое/микологическое культуральное исследование при подозрении на инфекциюПродолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Глюкокортикостероиды для системного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Преднизолон 5 мг № 100 — Внутрь 0,5–1 мг/кг массы тела в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней. <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Эритромицин мазь для наружного применения эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г</p> <p>Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 6 недель.</p> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Бацитрацин и неомицин мазь для наружного применения (бацитрацин и 250 МЕ, неомицин 5000 МЕ/1 г) — 20 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем 2–3 раза в день — 10 дней.</p> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Мупиноцин мазь для наружного применения 2% — 15 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 10 дней.</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III–IV	<p>Наружно при выраженном отеке и зуде — дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–I степени, возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназ, редукцию дозы таргетного препарата при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату;</p> <ul style="list-style-type: none"> • возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день*; • наружно топические ГКС слабой/средней активности (1–2 класс активности); • наружно местное антибактериальное средство: метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5%.

¹ Чек-лист для врача по назначению терапии акнеподобной сыпи доступен на сайте rosoncoweb.ru в разделе «Справочные материалы».

Таблица 7. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии¹

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г.	
Топический ГКС I–II класса активности	Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% –10 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания
	Акллометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г.	
	Акллометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г.	
Топический ГКС III класса активности	Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество (при сыпи II–IV степеней, при выраженном отеке и зуде)	Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
ГКС для системного применения	Преднизолон 5 мг № 100.	Внутрь 0,5–1 мг/кг массы тела в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней.
	Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл.	1–2 мл внутримышечно один раз в день 1–2 дня.
Местные антибактериальные средства (при сыпи II–III степени)	Метронидазол крем для наружного применения 1% — 25 г.	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день.
	Клиндамицин гель для наружного применения 1% — 30 г.	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в день.
	Цинка ацетат + эритромицин порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем (цинка ацетат 12 мг + эритромицин 40 мг/мл) — 30 мл.	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день.
	Бензоила пероксид гель 2,5% — 40 г.	Тонкий слой геля наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недель.
Местные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени)	Эритромицин мазь для наружного применения эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г.	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца.
	Бацитрацин и неомицин мазь для наружного применения (бацитрацин и 250 МЕ, неомицин 5000 МЕ/1 г) — 20 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
	Мупироцин мазь для наружного применения 2% — 15 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
Системные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ²	Доксикалин 100 мг №20.	По 1 капсуле (или таблетке) внутрь 2 раза в сутки.
	Миноциклин 50 мг № 20.	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки.

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Дерматотропные средства (при трещинах кожи)	Пантенол мазь 5% — 25 г. Пантенол Форте крем 9% — 30 мл.	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку.
Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения (при трещинах кожи)	Декспантенол мазь для наружного применения 5% — 25 г. Салициловая кислота мазь для наружного применения 2% — 25 г.	Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на пораженный участок кожи.
Комбинированный ГКС для местного применения (при паронихии)	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней.
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил — 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат	Наружно 1 раз в день, не более 14 дней.
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Бензилдиметил [3- (миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл.	Наружно 2–3 раза в день.
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра 0,18 г ляписный карандаш.	Точечно на пораженный участок 1 раз в день.

¹ Для уточнения торгового названия комбинированного препарата следует ввести состав препарата из таблицы в поисковую строку в любой поисковой системе интернета.

² Рекомендована консультация дерматолога.

Если на фоне акнеподобной сыпи у пациента развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендованы:

- консультация хирурга;
- системная антибиотикотерапия (препараты резерва: цефалоспорины, фторхинолоны);
- мазь с антибиотиком (табл. 7);
- солевые компрессы: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить мазь с антибиотиком.

При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и, по его результатам, системной антибиотикотерапии.

1.2. Сухость кожи (ксероз), трещины кожи

Сухость кожи (ксероз) обусловлена нарушением барьерной функции кожи. Кожа выглядит шершавой, сухой на ощупь, субъективно пациент отмечает чувство стягивания и дискомфорта. Пациента может беспокоить зуд, порой очень интенсивный. Наблюдается шелушение кожи от незначительного до сильного. Возникают трещины кожи, часто на кистях, иногда кровоточащие и болезненные.

1.2.1. Диагностика

Для определения степени сухости кожи (ксероза) используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 8).

Таблица 8. Степени выраженности сухости кожи (ксероза) NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<ul style="list-style-type: none">Поражение тела < 10%;не сопровождается эритемой или кожным зудом	<ul style="list-style-type: none">Поражение тела 10–30%;сопровождается эритемой или кожным зудом;ограничение активности	<ul style="list-style-type: none">Поражение тела > 30%;сопровождается кожным зудом;ограничение самообслуживания

Как правило, ксероз развивается примерно через 30–60 дней или более от начала терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеникиназ, изменения кожи могут быть как на участках кожи с акнеподобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи.

1.2.2. Профилактика

Во время лечения с первого дня необходимо уменьшить контакт с водой, избегать контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т. п.). Необходимо использовать бережное очищение кожи косметическим молочком и тоником.

Регулярно применение увлажняющих средств позволяет снизить степень выраженности ксероза.

При зуде рекомендована противозудная терапия (табл. 9), консультация дерматолога. При развитии трещин кожи рекомендованы репаранты (декспантенол), для лечения инфицированных трещин применяют топические средства с антибиотиком/антисептиком (табл. 10).

Таблица 9. Препараты, рекомендованные для купирования зуда

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина	Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г.	
	Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г.	
Топический ГКС III класса активности	Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество	Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
ГКС для системного применения (при выраженном зуде)	Преднизолон 5 мг № 100	Внутрь 20–40 мг в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы
	Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR.
Антигистаминные препараты 2 поколения	Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10	Внутрь по 1 таблетке в сутки.
	Левосетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10	
	Лоратадин 10 мг № 10	
	Дезлоратадин 5 мг №10	
	Эбастин 10 мг №10	
Ингибиторы тучных клеток	Натрия кромогликат 100 мг №100	По 2 капсулы 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды.
	Кетотифен 1 мг №30 По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером.	По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером.
Дерматокосметика	Специализированные противозудные средства, содержащие полидоканол, синтетический танин, цинк. Эмоленты.	

Таблица 10. Алгоритм терапии сухости кожи (ксероза) и трещин кожи

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозеПродолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневноПродолжить применять солнцезащитный кремПри сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога — косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маски
I	<p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <ul style="list-style-type: none">Продолжить режим профилактической терапии. <p>Контрольный осмотр через 4–6 недель: если тяжесть сухости кожи (ксероза) нарастает, перейти к следующему этапу</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0–I степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Продолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневноПродолжить применять солнцезащитный кремПри сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога-косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маскиКонсультация дерматологаДерматокосметика — специализированные противозудные средства, содержащие полидо-канол, синтетический танин, цинк, эмуленты. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Терапия зуда кожи</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЛевосетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЛоратадин 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиДезлоратадин 5 мг №10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЭбастин 10 мг №10, по 1 таблетке в день внутрь длительно. <p>Ингибиторы тучных клеток</p> <ul style="list-style-type: none">Натрия кромогликат 100 мг №100. По 2 капсулы 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды илиКетотифен 1 мг №30 по 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<p>Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none"> Пимекролимус, крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус, мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус, мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день. <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III–IV класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели. Метилпреднизолона ацетонат крем для наружного применения 0,1% — 15 г, 1 раз в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Метилпреднизолона ацетонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г, 1 раз в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели. Клобетазол 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сухости кожи (ксероза) нарастает, перейти к следующему этапу.</p> <p>Контроль через 4–6 недель: если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до 0–I степени, продолжить применять увлажняющий крем, солнцезащитный крем. Отменить антигистаминные препараты и ГКС III класса активности. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности) — т.е. перейти на режим профилактической терапии акнеподобной сыпи (табл. 4).</p>
III	<ul style="list-style-type: none"> Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести Продолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневно Продолжить применять солнцезащитный крем При сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога — косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маски Консультация дерматолога Дерматокосметика — специализированные противозудные средства, содержащие полидо-канол, синтетический танин, цинк, эмуленты.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Терапия зуда кожи</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">• Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно или• Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно или• Лоратадин 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно или• Дезлоратадин 5 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно или• Эбастин 10 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно. <p>Ингибиторы тучных клеток</p> <ul style="list-style-type: none">• Натрия кромогликат 100 мг №100. По 2 капсулы 4 раза в сутки, примерно за 15 минут до еды или• Кетотифен 1 мг №30 По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером. <p>ГКС для системного применения</p> <ul style="list-style-type: none">• Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 20–40 мг в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней или• Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл 1–2 мл внутримышечно один раз в день 1–2 дня. <p>Дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none">• Пимекролимус, крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день или• Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день или• Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день. <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">• Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны кожи с ксерозом и зудом — 2 недели или• Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>ТЕРАПИЯ ТРЕЩИН КОЖИ</p> <p>Дерматотропные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Пантенол мазь 5% — 25 г. Наносить на трещины кожи 2 раза в день, можно под окклюзионную повязку <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Пантенол Форте крем 9% — 30 мл. Наносить на трещины кожи 2 раза в день, можно под окклюзионную повязку. <p>Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения</p> <ul style="list-style-type: none"> Декспантенол мазь для наружного применения 5% — 25 г. Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на трещины кожи Салициловая кислота мазь для наружного применения 2% — 25 г. Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на трещины кожи. <p>Противомикробное комбинированное средство</p> <ul style="list-style-type: none"> Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид — 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на болезненные трещины кожи 1 раз в день. <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none"> Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день, Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Контроль через 1 неделю</p> <ul style="list-style-type: none"> Если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до I–II степени, возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназы. Редукцию дозы ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназы при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату. Если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до II степени, то следует продолжить терапию, рекомендованную для данной степени тяжести сухости кожи (ксероза). При уменьшении тяжести сухости кожи (ксероза) до 0–I степени следует продолжить применять увлажняющий крем, солнцезащитный крем. Отменить антигистаминные препараты и ГКС III класса активности. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности), т. е. перейти на режим профилактической терапии акнеподобной сыпи (табл. 4).

1.3. Изменение ногтей

1.3.1. Онихолизис

Онихолизис — отделение ногтя от ногтевого ложа, сопровождающееся болезненностью и легкой травматизацией. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназы, изменения ногтей обычно развиваются после двух и более месяцев терапии. Также могут развиваться различные виды деформации ногтевых пластин: так, для терапии таксанами характерно появление борозд или волн на ногтях, может появляться изменение цвета ногтей (потемнение или осветление), их повышенная ломкость, изменение формы или текстуры ногтей (табл. 11).

1.3.2. Паронихия

Паронихия (поверхностный панариций) — воспаление околоногтевого валика, фликтена на воспаленном основании, локализующаяся вокруг ногтевой пластинки. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальных ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами, как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек (табл. 11). При терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ паронихии могут развиваться одновременно на нескольких пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ — асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем.

1.3.2.1. Диагностика

Для определения степени тяжести онихолизиса и паронихии используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 11).

Таблица 11. Степени выраженности поражения ногтей NCI-CTCAE v. 5.0

	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Онихолизис	Бессимптомное отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя	Симптоматическое отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя; ограничение активности	
Деформация ногтевой пластинки	Бессимптомно. Только клинические или диагностические наблюдения		
Паронихия ¹	Отек ногтевого валика или эритема; разрушение кутикулы	Отек ногтевой складки или эритема с болью; отделение ногтевой пластины; ограничение самообслуживания; показано локальное вмешательство, пероральная терапия (например, антибиотик)	Показано хирургическое вмешательство или внутривенное введение антибиотиков; ограничение самообслуживания.

¹ Хирургическая классификация паронихии приведена в Клинических рекомендациях Минздрава РФ по хирургическому лечению паронихии.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ после 4–5 недель приема препарата. Паронихии могут развиваться как на верхних, так и на нижних конечностях.

Паронихия может рецидивировать на одном и том же пальце несколько раз за время терапии ингибитором EGFR, ингибитором протеинкиназ. При нагноении, выраженной симптоматике или формировании инфекционной гранулемы рекомендована консультация хирурга. У пациентов с сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов паронихия пальцев ног может вызвать более обширную инфекцию.



1.3.2.2. Профилактика паронихий

Выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра целесообразно до начала терапии. Своевременная антисептическая обработка микротравм, трещин в области ногтевого валика. Дополнительное информирование больных сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов о риске паронихии.

1.3.2.3. Лечение паронихии

При выявлении паронихии 1 степени лечение может проводить онколог (табл. 12). Используют местную терапию: обработка антисептиком, затем мазь с антибиотиком или с ГКС и антибиотиком. Возможно назначение солевых компрессов: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить мазь с антибиотиком или с ГКС и антибиотиком. Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.

При выявлении паронихии 2 степени необходимо назначение пероральных антибиотиков.

При нагноении необходима консультация хирурга.

При паронихии 3 степени, нагноении, выраженной симптоматике следует прервать терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ, пациента следует направить к хирургу для дальнейшего лечения (хирургического вмешательства, системной антибиотикотерапии). При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

У пациентов с сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов паронихия пальцев ног может вызвать более обширную инфекцию.

Таблица 12. Алгоритм терапии паронихии

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ	
Антисептики	
	<ul style="list-style-type: none"> Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день, 2 недели
	или
	<ul style="list-style-type: none"> Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день, 2 недели.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<p>Комбинированные ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней, <p>или</p> <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота, крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи 2 недели. <p>или</p> <p>Противомикробные комбинированные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на пораженный участок кожи 1 раз в день 2 недели, <p>или</p> <p>Местные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Эритромицин мазь для наружного применения (эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г.) Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть паронихия нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений продолжить применять хлоргексидин и эритромицин мазь еще 2 недели.</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Консультация хирурга. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксциклин* 100 мг внутрь 2 раза в день 2 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день 2 недели. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Комбинированный ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 2 недель.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<p>Топические ГКС, комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи 2 недели <p>или</p> <p>Противомикробные комбинированные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на пораженный участок кожи 1 раз в день, 2 недели, <p>или</p> <p>Местные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Эритромицин мазь для наружного применения (эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г). Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть паронихии нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить доксициклин, ГКС, продолжить применять хлоргексидин и эритромицин мазь еще 2 недели или выполнять назначения хирурга.</p>
III	<ul style="list-style-type: none"> Отменить таргетную терапию до достижения 0–I степени тяжести; Направить пациента на консультацию хирурга. Лечение у хирурга согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению паронихии Системная антибиотикотерапия (группы пеницилинов, цефалоспоринов, макролидов). При наличии абсцесса — хирургическое вскрытие паронихии. <p>Контрольный осмотр через 2–3 недели (после окончания лечения у хирурга).</p> <p>При разрешении паронихии возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназ, редуцицию дозы таргетного препарата при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.</p>

1.4. Фотоиндуцированные кожные реакции

На фоне терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ у пациентов отмечается фотосенсибилизация, поэтому тактика ведения больных включает обучающие программы и фотопroteкцию (солнцезащитные средства с SPF > 30, фильтрами от UVA излучения, голубого спектра и инфракрасного излучения). В случае развития у пациента фотоиндуцированной кожной реакции, которая обычно проявляется выраженным отеком, эритемой, кожным зудом, необходимо направить пациента для лечения к дерматологу. Лечение фотоиндуцированных реакций включает системные и топические ГКС.

2. СЫПЬ МАКУЛО-ПАПУЛЕЗНАЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ PI3K (АЛЬФА-ИЗОФОРМА ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ), ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕНКИНАЗ, ИНГИБИТОРАМИ BRAF/MEK

Макуло-папулезная сыпь представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи, диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности. Макуло-папулезная сыпь может развиваться на фоне терапии ингибитора PI3K, ингибиторами протеинкиназ, ингибиторами BRAF/MEK. При терапии ингибитором PI3K аллелисибом сыпь развивается у 35% пациентов. PI3K в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса. Блокада этого пути ингибитором PI3K приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема аллелисиба в первые 2 недели отмечается повышение уровня эозинофилов. Сыпь представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи, диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности.

2.1. Диагностика

Для определения степени макуло-папулезной сыпи используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 3).

2.2. Профилактика сыпи при терапии ингибитором PI3K

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта (2 поколение) с профилактической целью; следует одновременно с аллелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4 недели при отсутствии признаков сыпи (табл. 13). Для профилактики появления сыпи рекомендуется прием цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки, левоцетиризина в дозе 5 мг 1 раз в сутки. У пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе профилактический прием блокаторов H1-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта рекомендуется как обязательный. До начала применения аллелисиба необходима оценка состояния кожи и при необходимости консультация дерматолога.

Пациенту следует дать следующие рекомендации по уходу за кожей:

- Избегать частого мытья горячей водой (мытье рук, душ, ванны) с использованием антимикробных моющих средств.
- Использовать тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.
- Избегать воздействия химических веществ: раздражающих веществ на кожу, растворителей или дезинфицирующих средств.

- Ежедневное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов и хумиктантов).
- Увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины.
- Хотя алпелисиб не оказывает прямого фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия солнечных лучей: использовать солнцезащитные кремы SPF ≥ 15 на открытые участки тела каждые 2 часа при пребывании на улице (при УФ-индексе > 3).

Таблица 13. Профилактическая медикаментозная терапия макуло-папулезной сыпи получающих ингибитор PI3K (алпелисиб)

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	Предпочтительны кремы с содержанием 5–10% мочевины	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Бережное очищение кожи	–	Использовать тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF $> 30F$	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Антигистаминные препараты 2 поколения	<ul style="list-style-type: none"> • Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10 или • Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10 	По 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 4–8 недель. Если через 4 недели терапии сыпь не развилась, можно отменить антигистаминный препарат.

2.3. Лечение макуло-папулезной сыпи при терапии ингибитором PI3K

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести. Алгоритм лечения макуло-папулезной сыпи при терапии ингибитором PI3K (табл. 14) может быть использован для терапии макуло-папулезной сыпи, развившейся на фоне терапии ингибитором BRAF и ингибиторами протеинкиназ.

Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления язвочек) или усиливающейся кожной сыпи.

На фоне применения алпелисиба отмечались редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной экссудативной эритемы. При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения.

Гипергликемия является одним из самых частых нежелательных явлений, возникающих на фоне приема аллелисиба, применение системных ГКС для лечения сыпи может усугубить гипергликемию. При повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию.

Таблица 14. Алгоритм ведения пациентов с макуло-папулезной сыпью, получающих ингибитор Р13К (аллелисиб)

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I–II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозеПродолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>Топические ГКС II–IV класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату</p> <ul style="list-style-type: none">Алклометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Алклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 1 раз в день на зоны высыпания не более 12 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 3 раз в день на зоны высыпания не более 4 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Клобетазола пропионат мазь, 1–2 раза в сутки не более 4 недель. <p>ТЕРАПИЯ ЗУДА</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (имеется клинический опыт непрерывного применения левоцетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительно до 6 месяцев) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Эбастин 10 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания). <p>Седативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (при интенсивном зуде, нарушение ночного сна)</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоропирамин раствор для в/в и в/м введения 20 мг/1 мл № 10. По 1 мл внутримышечно 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания). <p>Анксиолитическое средство (транквилизатор) (при интенсивном зуде, нарушение ночного сна и психоэмоциональном влиянии — тревожности)</p> <ul style="list-style-type: none">Гидроксизина гидрохлорид 25 мг №10. Внутрь от 1 до 4 таблеток по 25 мг в сутки (следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени).

**Степень
тяжести****Рекомендованная терапия**

I–II

Контрольный осмотр через 4 недели: отсутствие регресса кожных высыпаний в течение 28 дней при применении топических ГКС, антигистаминных и анксиолитических средств является показанием к назначению системных ГКС в низких дозах на короткое время.

Контрольный осмотр через 4–12 недель (истечения разрешенных сроков применения топических ГКС III–IV классов): при уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату.

Глюкокортикостероиды для системного применения

- Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 20–40 мг/сутки (0,25–0,5 мг на кг массы тела в сутки) разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы, 2–10 дней.

Контрольный осмотр через 10 дней приема ГКС для системного применения. Если сыпь не купировалась до ≤ I степени в течение 10 дней, назначить системные ГКС в терапевтических дозах: преднизолон 0,5–1 мг/кг/сутки (при отсутствии терапевтического эффекта увеличить дозу до 2 мг/кг/сутки). Лечение продолжить до достижения I степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 недель. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови.

Дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина

- Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день.

III

- Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести;
- Срочно консультация дерматолога;
- Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи;
- Продолжить применять увлажняющий крем;
- Продолжить применять солнцезащитный крем.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ**Глюкокортикостероиды для системного применения**

- Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 1 мг на кг массы тела в сутки, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы, снижая в течение 4 недель или при необходимости дольше. При быстром улучшении на фоне терапии ГКС можно отменить быстрее — в течение 2 недель.

Контрольный осмотр через 5–7 дней приема ГКС для системного применения.

При быстром улучшении на фоне терапии ГКС постепенно уменьшать дозу ГКС до полной отмены в течение в течение 2 недель.

При отсутствии терапевтического эффекта в течение 5 дней увеличить дозу преднизолона до 2 мг/кг/сутки.

Лечение продолжить до достижения I степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 недель. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	Контрольный осмотр через 2 недели приема ГКС для системного применения, далее по клинической необходимости. При рецидиве на фоне снижения или отмены ГКС рассмотреть поддерживающую терапию преднизолоном внутрь (например, 10 мг/сут), и возобновление противоопухолевой терапии, либо дополнительная дерматологическая терапия (например, узкополосная УФ-В фототерапия 2–3 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев с отменой после регресса сыпи).
IV	<ul style="list-style-type: none">Отменить таргетную терапию до достижения 0–I степени тяжести;Срочно госпитализация в дерматологическое отделение;Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи. ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ: Глюкокортикостероиды для системного применения <ul style="list-style-type: none">Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 2 мг на кг массы тела в сутки, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете до уменьшения тяжести сыпи, с постепенной отменой в течение как минимум 4 недель или при необходимости дольше.

3. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ/РЕАКЦИЯ

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв высыпных элементов, возникающая в результате применения противоопухолевых препаратов. Характерна симметричная реакция на ладонях и подошвах, диффузная эритема, дизестезия, выраженный физический дискомфорт, парестезии, отек, десквамация, трещины. Наиболее часто ЛПС развивается при терапии капецитабином (табл. 15). Развитие и степень тяжести ЛПС коррелирует с ответом на терапию: выживаемость без прогрессирования у пациентов с ЛПС больше, чем у других пациентов.

В инструкциях к лекарственным препаратам выделяют ЛПС независимо от группы препаратов, вызвавших данное нежелательное явление. ЛПС, вызванный ингибиторами протеинкиназ значительно отличается от ЛПС, вызванного классическими цитостатиками. В связи с этим с клинической точки зрения помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (ЛПКР, hand-foot skin reaction, HFSR), возникающую в результате применения ингибиторов протеинкиназ (ингибиторов тирозинкиназ). HFSR зависит от дозы и локализуется в областях давления или трения на коже, таких как пятки, плюсовые головки и области трения, вызванные обувью. Очаги поражения резко ограничены, эритематозные, отечные, болезненные, характерны нежные волдыри, которые эволюционируют в воспаленные и болезненные мозоли, трещины.



Таблица 15. Частота возникновения ладонно-подошвенного синдрома (в том числе ладонно-подошвенной реакции)

Препарат	Частота возникновения
Капецитабин	60%
Фторурацил, длительные инфузии	35%
Липосомальный доксорубин	75%
Цитарабин	14–33%
Доцетаксел	37%
Регорафениб	60%
Сорафениб	34–48%
Акситиниб	29%
Сунитиниб	36%
Вемурафениб	19–28%
Цетуксимаб + FOLFIRI	18%
Афлиберцепт + FOLFIRI	11%

Менее часто ЛПС возникает при назначении препаратов: паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, **цисплатин**, этопозид, винорелбин, иринотекан, **эпирубицин**.

3.1. Факторы риска развития ЛПС

- Противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст < 65 лет;
- женский пол;
- нарушения функции почек и печени;
- сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенная кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы, трение в местах физиологических складок, сгибов).

3.2. Диагностика

Химиопрепараты способствуют возникновению ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи ладоней и стоп. Таргетные препараты обуславливают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит

к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего трения (табл. 16). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 17).

Таблица 16. Особенности клинической картины ладонно-подошвенного синдрома в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Ингибиторы протеинкиназ и ингибиторы BRAF — ладонно-подошвенная реакция (ЛПР)
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none">• Вентральная поверхность• Локальное поражение• Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера¹: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

¹ Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

Таблица 17. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<ul style="list-style-type: none">• Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз• Нет боли• Нет нарушения повседневной активности	<ul style="list-style-type: none">• Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.• Контактная болезненность.• Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	<ul style="list-style-type: none">• Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.• Болезненность.• Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба)

3.3. Профилактика ЛПС

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии
- Осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
- Проинформировать пациента о мерах профилактики, необходимости ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительно обращаться к врачу при появлении первых признаков ЛПС.
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день).
- Избегать соприкосновения с веществами, раздражающими кожу (духи, алкоголь, сильнодействующие моющие средства и др.).
- Рекомендовать пациенту до начала терапии удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом). Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку — не чаще одного раза в неделю. Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую воду (не горячую!), мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- За 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию (табл. 18).
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедическими) стельками.
- Избегать использования любых типов пластырей.
- Избегать длительно повторяющихся движений, вызывающих трение кожи, а также пребывание в одном положении в течение длительного времени.
- Давать в течение дня несколько раз возвышенное положение конечностям.
- Рекомендовать пациенту ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто изменять позицию стопы; по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т. д.); выполнять работу лучше сидя.
- Использовать перчатки при домашней работе, приготовлении пищи.
- Аккуратно использовать полотенца, не растирать кожу.
- Рекомендовать пациенту полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами (особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3 жирными кислотами); обеспечить

адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

Таблица 18. Профилактическая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Кератолитический крем	Крем для рук с мочевиной 2–5 % Крем для ног с мочевиной 10 %	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день
Дерматотропные средства	Пантенол мазь 5 % — 25 г. или Пантенол Форте крем 9 % — 30 мл.	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак натрия мазь для наружного применения 1 % — 30 г. или Диклофенак натрия гель для наружного применения 1 % — 40 г.	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день
Другие разные средства	Гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии 150 г.	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день

3.4. Лечение ЛПС

При развитии ЛПС наиболее важным является правильная оценка степени выраженности. При ЛПС I степени терапия может быть продолжена, при ЛПС II–III степени необходимо прервать прием препарата до снижения ЛПС до I степени. Медикаментозная терапия ЛПС назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 19). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 19. Алгоритм терапии ладонно-подошвенного синдрома (в том числе ладонно-подошвенной реакции)

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе Продолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день Продолжить применять кератолитический крем — 3 раза в день. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ Антисептики и дезинфицирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Салициловая мазь 2 % — 25 г в виде компрессов 2 раза в день.


**Степень
тяжести**
Рекомендованная терапия

I

Дерматотропные средства

- Пантенол мазь 5% — 25 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)

или

- Пантенол Форте крем 9% — 30 мл. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном).

Нестероидные противовоспалительные средства

- Диклофенак натрия мазь для наружного применения 1% — 30 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

или

- Диклофенак натрия гель для наружного применения 1% — 40 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день.

Другие разные средства

- Гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии 150 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день

или

Увлажняющие, репаративные покрытия

- Силиконовые повязка
- Силиконовая повязка сетчатая
- Гидрогель
- Гидроколлоидная повязка
- Биополимерная пленка
- Губчатая повязка.

Контрольный осмотр через 2 недели: если ЛПС нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить салициловую мазь, продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия.

II

- Противоопухолевый препарат — редукция дозы препарата согласно инструкции к конкретному препарату (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату).
- Продолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Топические ГКС II–IV класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на воспаленные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату

- Алклометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции)

или

- Алклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции)

или

- Метилпреднизолона ацетонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 1 раз в день на зоны воспаления не более 12 недель

или

- Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем до 3 раз в день на зоны воспаления не более 4 недель

или

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none">Клобетазола пропионат мазь для наружного применения 0,05% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недельилиКлобетазола пропионат крем для наружного применения 0,05% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недельилиФлуметазона пивалат мазь для наружного применения 0,02% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недель. <p>Местноанестезирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none">Лидокаин спрей для местного применения дозированный 4,6 мг/доза — 38 г. Наносить локально в зоны максимальной болезненности, в минимальной эффективной дозе (обычно 1–3 нажатия на клапан) 2–4 раза в день. <p>Увлажняющие, репаративные покрытия</p> <ul style="list-style-type: none">Силиконовые повязкаСиликоновая повязка сетчатаяГидрогельГидроколлоидная повязкаБиополимерная пленкаГубчатая повязка. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если ЛПС нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить ГРС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжать применять увлажняющие, репаративные покрытия.</p>
III	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — отмена приема препарата до достижения 0–I степени тяжестиКонсультация дерматологаПродолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в деньилиБензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Комбинированный ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней. <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи — 2 недели. <p>Местноанестезирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none">Лидокаин спрей для местного применения дозированный 4,6 мг/доза — 38 г. Наносить локально в зоны максимальной болезненности, в минимальной эффективной дозе (обычно 1–3 нажатия на клапан) 2–4 раза в день.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>Увлажняющие, репаративные покрытия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Силиконовые повязка • Силиконовая повязка сетчатая • Гидрогель • Гидроколлоидная повязка • Биополимерная пленка • Губчатая повязка <p>Контрольный осмотр через 2 недели: При уменьшении воспалительных явлений до 0–I отменить ГКС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия. Возобновить прием противоопухолевого препарата с редукцией дозы согласно инструкции к конкретному препарату. Если проявления ЛПС не снизились до 0–I степени, продолжить терапию еще 2 недели.</p> <p>Контрольный осмотр через 4 недели: При уменьшении воспалительных явлений до 0–I отменить ГКС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия. Возобновить прием противоопухолевого препарата с редукцией дозы согласно инструкции к конкретному препарату.</p>

4. ИЗМЕНЕНИЕ ВОЛОС

4.1. Алопеция

Алопеция (выпадение волос) развивается при введении многих цитостатических препаратов. При этом алопеция является одним из наиболее эмоционально окрашенных нежелательных явлений химиотерапии. Страх пациентов перед этой стигмой может явиться причиной отказа от химиотерапии. Помимо волос на голове могут быть затронуты волосы на лице и лобке, меньшее повреждение волос этих зон связано с тем, что в этих зонах фаза роста волоса фолликула короче. Ряд пациентов могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении и боль. Отрастание волос обычно происходит в течение нескольких недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут отличаться по цвету (светлее или темнее) и структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными. Ряд препаратов могут вызывать диффузное облысение (равномерное облысение по всей волосистой части головы): ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы BRAF, интерферон-альфа, тамоксифен. Механизм развития диффузного облысения до сих пор не ясен. Частота развития и интенсивность алопеции зависит от препарата: так, таксаны вызывают алопецию более чем у 80 % пациентов, а антиметаболиты, например, 5-фторурацил, у 10–50%. Комбинация двух или более цитостатиков вызывает алопецию чаще, чем монотерапия. В настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения алопеции, вызванной химиотерапией, относительной профилактической мерой является только охлаждение кожи головы.

Таблица 20. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
<ul style="list-style-type: none">• Циклофосамид• Доксорубин• Эпирубин• Даунорубин• Доцетаксел• Паклитаксел• Этопозид в/в• Ифосфамид• Топотекан• Иринотекан• Виндезин• Винорелбин в/в	<ul style="list-style-type: none">• Блеомицин• 5-фторурацил• Цитарабин• Гемцитабин• Ломустин• Мелфалан• Тиофосфамид• Винбластин• Винкристин	<ul style="list-style-type: none">• Карбоплатин• Цисплатин• Капецитабин• Кармустин• Флударабин• 6-меркаптопурин• Метотрексат• Митоксантрон• Прокарбазин• Винорелбин капс.
<ul style="list-style-type: none">• Сорафениб• Вемуруфениб• Регорафениб• Дабрафениб• Кабозатиниб• Нилотиниб		

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, обратимости алопеции, психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества. Охлаждающие шлемы для уменьшения выраженности алопеции при проведении химиотерапии могут быть использованы при запланированном ограниченном числе циклов химиотерапии. Их применение может уменьшить степень выраженности алопеции, но не предотвратить ее.

4.2. Гипертрихоз

Гипертрихоз — избыточный рост волос на любых участках тела и трихомегалия появляются после первых 1–2 месяцев терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ, и эти симптомы не ослабевают с течением времени; вместо этого они имеют тенденцию сохраняться в течение всего периода терапии. Характерным является рост длинных ресниц с неправильным направлением роста. Для удаления волос используют тримминг, химическую или лазерную эпиляцию.

4.3. Диагностика изменения волос

Для определения степени изменения волос используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 21).

Таблица 21. Степени выраженности поражения волос NCI-CTCAE v. 5.0

	Степень 1	Степень 2
Алопеция	Выпадение волос < 50% от нормы для этого человека, которое не очевидно издавна, но только при ближайшем рассмотрении; может потребоваться другая прическа, чтобы покрыть выпадение волос, но она не требует парика или накладка из волос для маскировки	Выпадение волос > 50% нормально для этого человека, что легко заметно для других; парик или накладка из волос необходимы, если пациент желает полностью замаскировать выпадение волос; связано с психосоциальным воздействием
Гипертрихоз	Увеличение длины, толщины или плотности волос, которое пациент либо способен замаскировать периодическим бритьем или удалением волос, либо недостаточно обеспокоен чрезмерным ростом, чтобы использовать любую форму удаления волос	Увеличение длины, толщины или густоты волос, по крайней мере, на обычных открытых участках тела, что требует частого бритья или использования эпиляции для маскировки; оказывает психосоциальное воздействие.

5. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК (ИКТ)

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) — особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи могут развиваться в любой момент проведения терапии ИКТ. Сыпь чаще всего развивается на коже туловища и конечностей; ладони, стопы и голова, как правило, не поражаются.

Помимо развития специфических кожных проявлений могут также обостряться уже существующие кожные заболевания, такие как экзема, псориаз, розацеа, волчанка, герпес, пемфигоид, витилиго, гнездная алопеция.

Таблица 22. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Экзантемы	Высыпания на коже	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с элементами сыпи или без них
Синдром Лайелла	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Синдром Стивенса–Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы.

Таблица 23. Степени выраженности дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений NCI-CTCAE v. 5.0

иНЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Сыпь	Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Принципы лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны кожи изложены в разделе по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями (стр. 271–329).