

Акнеподобная сыпь – кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR

Е.А. Шатохина, Л.С. Круглова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а

Контакты: Евгения Афанасьевна Шатохина e.a.shatokhina@gmail.com

Введение. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста вызывают тяжелые дерматологические нежелательные явления, которые могут стать причиной изменения схемы лечения онкологического заболевания. Тяжесть акнеподобной сыпи, обусловленной специфическим воспалением сально-волосяных фолликулов, зависит от дозы препарата и коррелирует с лучшим ответом на терапию при различных вариантах опухолей. В связи с этим адекватная и эффективная терапия данного побочного явления имеет особое значение.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 32 пациента с акнеподобной сыпью, которые получали системную антибактериальную терапию доксициклином (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней). Пациенты были распределены по 3 группам в зависимости от препарата, применяемого наружно (такролимус, метронидазол, бетаметазона валерат в комбинации с фузидовой кислотой). Для оценки использовали дерматологический индекс акне и дерматологический индекс качества жизни. Результаты оценивали до начала лечения и при каждом визите пациента, конечная точка наблюдения – через 3 мес.

Результаты. Значительный регресс сыпи во всех группах произошел в 1-ю неделю, когда проводилась системная терапия доксициклином. При дальнейшей оценке самый слабый эффект наблюдали при наружном применении такролимуса, более выраженный – при использовании метронидазола, максимальный клинический эффект с наиболее быстрым снижением дерматологического индекса акне и дерматологического индекса качества жизни – при применении комбинации бетаметазона и фузидовой кислоты.

Заключение. Системная антибактериальная терапия доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки на ранних стадиях развития акнеподобной сыпи I–II степени тяжести дает выраженный эффект и предотвращает ухудшение состояния кожных покровов. Прием доксициклина в комбинации с местным применением крема, содержащего бетаметазона валерат (0,1 %) и фузидовую кислоту (20 %), оказывает наиболее быстрое и выраженное влияние на акнеподобную сыпь I–II степени тяжести по сравнению с другими комбинациями (доксициклин и крем, содержащий такролимус; доксициклин и гель, содержащий метронидазол).

Ключевые слова: таргетная терапия, ингибиторы EGFR, нежелательные явления, побочные эффекты, акнеподобная сыпь, доксициклин, такролимус, метронидазол, бетаметазона валерат, фузидовая кислота

Для цитирования: Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Акнеподобная сыпь – кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR. Опухоли головы и шеи 2018;8(4):48–55.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-48-55

Acneiform rash – skin toxic reaction to the use of EGFR inhibitors

E.A. Shatokhina, L.S. Kruglova

Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation;
Build. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Introduction. Inhibitors of the epidermal growth factor receptor cause the heavy dermatological adverse events, which can be the cause of change of the scheme of treatment. Acneiform rash is connected with specific inflammation of hair follicles, its weight depends on a dose of medicine and correlates with the best response to therapy at various options of tumors, in this regard effective correction of this side effect is of particular importance.

Materials and methods. There were 32 patients with acneiform rash for observation; they have been divided into 3 groups. All patients received system antibacterial therapy: doxycycline 100 mg 2 times a day 10 days and topical medicines for external therapy, various on the action mechanism (tacrolimus, metronidazole, betamethasone valerate in a combination with fusidic acid). Acne Dermatology Index and Dermatology Life Quality Index were used for assessment. The received results were assessed on each visit of the patient, the final point of observations was in 3 months.

Results. The significant regression of rash in all groups was in the 1st week when patients accepted doxycycline per os. Further the weakest response to therapy has shown cream with tacrolimus, the patients using gel with metronidazole has shown bigger effect, the fastest regress of Acne Dermatology Index and Dermatology Life Quality Index was observed in the patients used the combined cream with betamethasone and fusidic acid.

Conclusions. The antibacterial therapy by doxycycline 100 mg 2 times a day per os at early stages of development of acneiform rash at the I–II severity gives the expressed effect and prevents deterioration of the skin process. The combined therapy of acneiform rash of the I–II degree including doxycycline with topical cream containing a betamethasone valerate 0.1 % and fusidic acid 20 % renders the fastest and expressed effect in comparison with other combinations: the doxycycline and cream containing tacrolimus; the doxycycline and gel containing metronidazole.

Keywords: target therapy, EGFR inhibitors, adverse events, side effects, acneiform rash, doxycycline, tacrolimus, metronidazole, betamethasone valerate, fusidic acid

For citation: Shatokhina E.A., Kruglova L.S. Acneiform rash — skin toxic reaction to the use of EGFR inhibitors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(4):48–55.

Введение

Понимание механизмов онкогенеза привело к возникновению нового класса препаратов для таргетной терапии, которые приобретают все большее значение в лечении рака. Нарушения функции рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) часто сопровождают развитие опухоли и являются важной мишенью противоопухолевой терапии [1]. Ингибиторы EGFR — неотъемлемая составляющая терапевтического арсенала, доступного для лечения колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и плоскоклеточного рака головы и шеи. К ним относятся моноклональные антитела (цетуксимаб, панитумумаб и др.) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (эрлотиниб, gefitinib и др.).

Преимущество таргетных препаратов заключается в отсутствии некоторых побочных эффектов, характерных для химиотерапии, таких как тошнота, рвота или угнетение кроветворения. Однако они вызывают другие побочные эффекты, из которых наиболее распространены кожные токсические реакции.

Дерматологические побочные эффекты ингибиторов EGFR проявляются более чем у 80 % пациентов, т. е. это наиболее частые токсические реакции, связанные с терапией этими препаратами. Хотя лишь у 20 % пациентов развивается тяжелая реакция (III–IV степени) [1], дерматологическая токсичность отрицательно влияет на качество жизни больных [2] и в конечном итоге может снизить приверженность к противоопухолевому лечению [3]. По некоторым данным, кожная токсическая реакция, связанная с применением ингибиторов EGFR, была причиной снижения дозы у 60 % пациентов и отмены лечения у 32 % [3]. Однако хотя дерматологические проявления токсичности могут изнурять пациента, снижать качество его жизни и требовать изменения схемы лечения, по-видимому, их выраженность коррелирует с эффективностью противоопухолевого лечения.

Кожные токсические реакции на терапию ингибиторами EGFR имеют определенную специфику, которая не наблюдается (или крайне редко наблюдается) при применении обычных противоопухолевых пре-

паратов или других лекарственных средств [4, 5]. В связи с этим важно правильно распознать различные формы кожных токсических реакций и оценить их выраженность, чтобы обеспечить быстрое и эффективное лечение.

Термины, используемые в разных публикациях для обозначения дерматологических побочных эффектов, разнообразны, что обуславливает неточность описаний и указывает на неадекватность диагностических критериев. Например, вызванный ингибиторами EGFR фолликулит упоминается в научной литературе как «сыпь», «акне», «акнеподобная кожная сыпь», «акневидная кожная реакция», «акнеформная сыпь», «угревая сыпь», «макулопапулезная кожная сыпь», «мономорфные пустулезные поражения» [1, 6]. Таким образом, краткое описание различных дерматологических побочных эффектов, наблюдаемых во время лечения ингибиторами EGFR, и классификаций, используемых для оценки их тяжести, важно для определения алгоритма их лечения. Необходима унификация терминологии. Наиболее приемлемым можно считать термин «акнеподобная сыпь», так как в клинической картине преобладает воспаление фолликулов, а его локализация совпадает с себорейными зонами.

Специфика клинических проявлений акнеподобной сыпи

Акнеподобная сыпь — очень частый дерматологический побочный эффект ингибиторов EGFR, который встречается у каждого 2-го пациента [1, 4, 5, 7]. Для акнеподобной сыпи характерны следующие признаки:

- раннее появление (как правило, в течение первых 2 нед лечения ингибиторами EGFR);
- максимальная интенсивность между 1-й и 4-й неделями лечения ингибиторами EGFR;
- тенденция к спонтанному улучшению при отмене ингибиторов EGFR и к обострению после каждой их инфузии [1, 4–7].

Обострению могут предшествовать эритема и диэстезия в течение нескольких дней [8]. Клиническая картина поражения кожи представлена мономорфными асептическими фолликулярными папулами и пустулами, иногда сливающимися и образующими

воспалительные бляшки [4, 9]. Акнеподобная сыпь часто сопровождается зудом и даже болезненностью [3, 4, 8]. Первоначально затрагиваются участки с высокой плотностью сальных желез (себорейные зоны): центральная часть лица (лоб, щеки, носогубные складки, нос и подбородок) за исключением периорбитальной области, верхняя часть туловища (обычно V-образная зона). Затем сыпь распространяется на кожу головы, затылок, шею, плечи, иногда даже лобковую область [1, 5, 7, 10]. У некоторых пациентов акнеподобная сыпь покрывает все тело, кроме ладоней и подошв, которые никогда не вовлекаются в процесс [5, 7, 11, 12]. Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса [4, 9–11]. Затем появляются признаки ксероза, указывающие на нарушение гидролипидного барьера. Мономорфный вид высыпаний и отсутствие себореи позволяют исключить диагноз угревой болезни (акне) [6, 9].

Описан и розацеаподобный вариант акнеподобной сыпи, в клинической картине которого преобладают папулы и пустулы на эритематозном и телеангиоэктатическом фоне [4, 9, 13, 14]. Когда пустулы сочетаются с умеренной себореей и шелушением, клиническая картина напоминает себорейный дерматит [4, 9].

Тяжесть акнеподобной сыпи зависит от дозы ингибитора EGFR [1, 5, 7, 12, 14] и коррелирует с лучшим ответом на терапию при различных видах опухолей [1, 5, 14–20]. Несмотря на то что более чем у 80 % пациентов развиваются кожные токсические реакции умеренной тяжести (I–II степени), не влияющие на летальность [4, 7, 9, 12, 21], акнеподобная сыпь из-за своей локализации (открытые участки тела), а также симптомов (зуд, болезненность) ухудшает качество жизни и может снизить приверженность к терапии [2–4, 7]. Отягощают состояние пациентов воздействие солнечных лучей, лучевая терапия [22], а также недостаточное увлажнение кожи.

Прогностические факторы тяжелого течения акнеподобной сыпи не установлены, но, по данным ряда авторов, молодой возраст может быть фактором риска [4, 23]. Частота развития акнеподобной сыпи и ее тяжесть обычно больше при лечении моноклональными антителами, чем при использовании низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ [1, 3–5, 7, 9, 12, 22], при этом не обнаружены различия в типах высыпаний и гистологических признаках. Сообщают о более выраженной акнеподобной сыпи преимущественно на лице при лечении моноклональными антителами, особенно цетуксимабом [4, 10, 12, 24]. Среди ингибиторов тирозинкиназ более тяжелую акнеподобную сыпь вызывает эрлотиниб в сравнении с гекситинибом [25].

Импетигинизация — классическое осложнение акнеподобной сыпи, которое иногда трудно дифференци-

ровать клинически от тяжелого течения фолликулита. Чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus spp.* на фоне имеющегося дерматоза. Клинически данное осложнение можно заподозрить при изменении течения заболевания: элементы сыпи становятся полиморфными, появляются «медовые» корочки, эскориации из-за зуда, папулы, пустулы. Однако необходимо отметить, что тяжелые, системные кожные инфекции, индуцированные *Staphylococcus aureus*, достаточно редко осложняют акнеподобную сыпь, ассоциированную с терапией ингибиторами EGFR [26].

В настоящее время в клинических исследованиях наиболее часто используется 4-я версия классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0), разработанная Национальным институтом рака США (National Cancer Institute) [27]. Она подробно описывает побочные эффекты, их выраженность и влияние на повседневную жизнь. Акнеподобная сыпь в классификации имеет 5 степеней тяжести (табл. 1).

Существующие в настоящее время Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии (2017) Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в разделе, описывающем лечение дерматологических осложнений противоопухолевой терапии, дают лишь перечень препаратов, которые можно использовать для этой цели, однако не указывают оптимальные комбинации препаратов для каждого вида кожных токсических реакций. Кроме того, в предлагаемом перечне отсутствуют современные комбинированные наружные средства. Не указано и на возможное раннее использование системных антибактериальных препаратов для купирования акнеподобной сыпи и предотвращения ухудшения состояния кожных покровов и вторичного инфицирования [28].

Цель настоящего исследования — определение эффективности различных схем лечения акнеподобной сыпи I–II степени тяжести у пациентов с кожной токсической реакцией на таргетную противоопухолевую терапию ингибиторами EGFR.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

- мужской и женский пол;
- возраст >18 лет;
- терапия ингибиторами EGFR (моноклональными антителами или низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназ) по поводу онкологического заболевания;
- отсутствие до начала противоопухолевой терапии выраженных вульгарных акне или розацеа;
- наличие дерматологической токсической реакции в виде акнеподобной сыпи I–II степени.

Таблица 1. Степени тяжести акнеподобной сыпи в соответствии с 4-й версией классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии Национального института рака США (адаптировано из [27])

Table 1. Criteria for rash acneiform grading according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 (adapted from [27])

Степень Grade	Описание Brief definition
I	Папулы и/или пустулы, покрывающие <10 % ППТ, сопровождающиеся или не сопровождающиеся зудом или болезненностью Papules and/or pustules covering <10 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness
II	Папулы и/или пустулы, покрывающие 10–30 % ППТ, сопровождающиеся или не сопровождающиеся кожным зудом или болезненностью; оказывающие отрицательное воздействие на психологическое состояние пациента и социальные контакты; ограничивающие повседневную активность (при приготовлении пищи, покупке продуктов, одежды, использовании телефона и др.) Papules and/or pustules covering 10–30 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental activities of daily living
III	Папулы и/или пустулы, покрывающие >30 % ППТ; сопровождающиеся или не сопровождающиеся кожным зудом или болезненностью; ограничивающие повседневную активность при самообслуживании (купании, одевании, принятии пищи и др.); отягощенные местной суперинфекцией, требующей пероральной антибиотикотерапии Papules and/or pustules covering >30 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self care activities of daily living; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated
IV	Папулы и/или пустулы, покрывающие любую ППТ; сопровождающиеся или не сопровождающиеся кожным зудом или болезненностью; отягощенные обширной суперинфекцией, требующей внутривенной антибиотикотерапии; жизнеопасные последствия Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated; life-threatening consequences
V	Смерть Death

Примечание. ППТ — площадь поверхности тела.

Note. BSA — body surface area.

Критерии не включения:

- индивидуальная непереносимость антибактериальных препаратов группы тетрациклинов и ингредиентов наружных дерматологических препаратов, применяемых в исследовании;

— инфекционные заболевания и лихорадочные состояния, сахарный диабет, соматические заболевания в стадии декомпенсации, беременность, лактация.

Под наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 28 до 62 лет, из них 21 (70 %) женщина и 9 (30 %) мужчин. Всем пациентам по поводу акнеподобной сыпи была назначена системная антибактериальная терапия доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Для проведения местной терапии пациентам назначали различные по механизму действия препараты. С этой целью пациентов методом случайных чисел распределили по 3 группам. Пациенты 1-й группы ($n = 10$) использовали мазь, содержащую 0,1 % такролимус, 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день в течение 3 мес (в качестве поддерживающей терапии). Пациентам 2-й группы ($n = 11$) назначали гель, содержащий 1 % метронидазол, для нанесения 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день в течение 3 мес. Пациенты 3-й группы ($n = 11$) применяли крем, содержащий 0,1 % бетаметазона валерат и 20 % фузидовую (фузидиевую) кислоту, в течение 10 дней, затем крем, содержащий только фузидовую кислоту, 1 раз в день в течение 3 мес.

Результаты терапии акнеподобной сыпи оценивали с помощью дерматологического индекса акне (ДИА) [29], характеризующего степень тяжести акне, что позволяет отслеживать ее динамику, и дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, ДИКЖ) [30], отражающего влияние кожного заболевания на качество жизни пациента. Подсчет индексов проводили до начала лечения и при каждом визите пациента — через 1, 2, 3 нед, 1, 2 и 3 мес (конечная точка наблюдений).

Для подсчета ДИА использовали формулу: $\text{ДИА} = A + B + C + D$, где A — коэффициент, отражающий количество комедонов, B — коэффициент, отражающий количество папул, C — коэффициент, отражающий количество пустул, D — коэффициент, отражающий количество узловатых элементов (табл. 2). Интерпретация результатов подсчета: ДИА <5 баллов соответствовал легкой степени тяжести, 6–10 баллов — средней, 11–15 баллов — тяжелой.

Для подсчета ДИКЖ суммировали баллы, полученные при ответе пациента на 10 вопросов. Каждый ответ мог получить оценку от 0 до 3 баллов. Интерпретация результатов подсчета: при ДИКЖ <1 балла считали, что кожное заболевание не влияет на жизнь пациента, 2–5 баллов — оказывает незначительное влияние, 6–10 баллов — умеренное влияние, 11–20 баллов — очень сильное влияние, 21–30 баллов — чрезвычайно сильное влияние.

Анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 10.0. Применяли стандартные методы математической статистики для медицинских исследований: рассчитывали

Таблица 2. Коэффициенты для подсчета дерматологического индекса акне

Table 2. Acne Dermatology Index coefficients

Количество элементов Number of elements	A (Комедоны) (Comedos)	B (Папулы) (Papules)	C (Пустулы) (Pustules)	D (Узловатые элементы) (Nodes)
Отсутствуют No	0	0	0	0
Единичные (<5) Few (<5)	1	1	2	3
Умеренное количество (6–15) Moderate quantity	2	2	3	4
Мночисленные (>15) Numerous (>15)	3	3	4	5

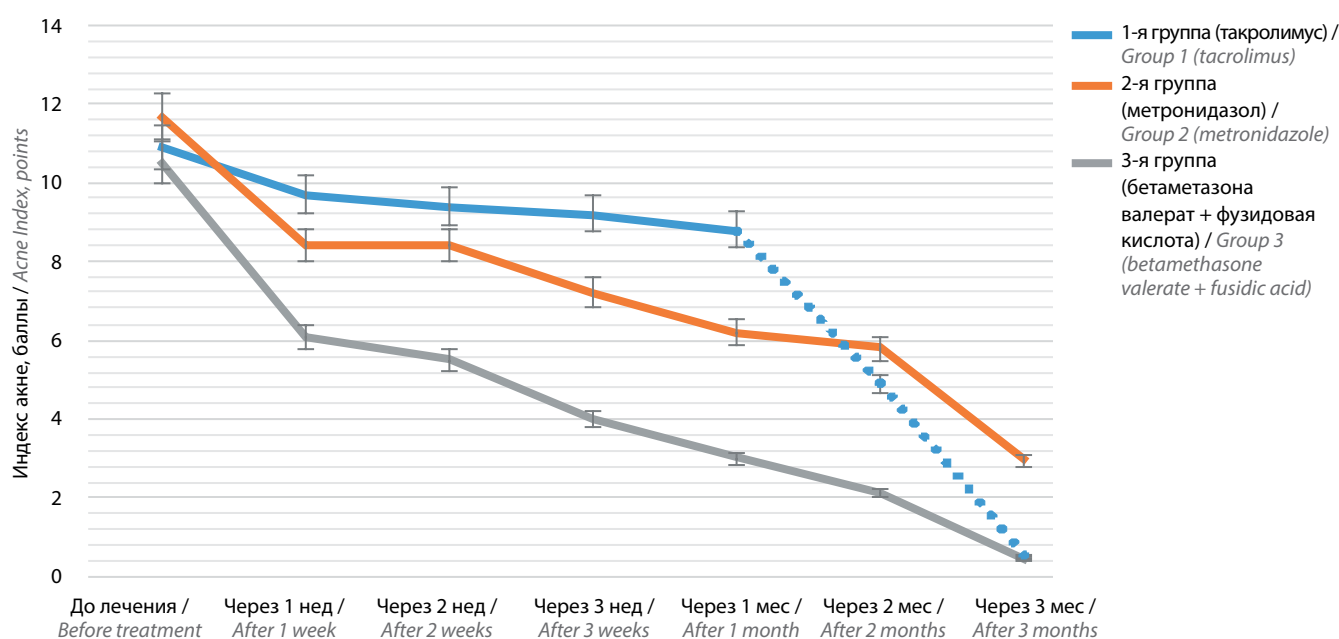


Рис. 1. Динамика дерматологического индекса акне у пациентов с акнеподобной сыпью на фоне лечения ингибиторами EGFR в зависимости от метода наружной терапии (такролимус, метронидазол, бетаметазона валерат + фузидовая кислота)

Fig. 1. Changes of the Acne Dermatology Index in patients with acne-like rash in response to therapy with EGFR inhibitors depending on the treatment scheme (tacrolimus, metronidazole, betamethasone valerate + fusidic acid)

среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, уровень статистической значимости различий.

Результаты и обсуждение

До проведения терапии акнеподобной сыпи ее степень тяжести оценивалась как I–II по классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии (Common Terminology Criteria for Adverse Events), ДИА варьировал от 10 до 14 баллов (тяжелая степень).

У пациентов 1-й группы наблюдался наиболее медленный регресс акнеподобной сыпи по сравнению со 2-й и 3-й группами. ДИА на 1-й неделе лечения снизился на 10,9 % и составил $9,72 \pm 0,26$ балла (исходное значение $10,91 \pm 0,21$ балла). Через 1 мес

лечения ДИА был равен $8,82 \pm 0,17$ балла, снизившись лишь на 19,1 % ($p = 0,01$).

Отсутствие выраженного эффекта у пациентов 1-й группы в течение 1 мес заставило изменить схему их лечения на ту, которая применялась в 3-й группе — с использованием крема, содержащего 0,1 % бетаметазона валерат и 20 % фузидовую кислоту. После этого у пациентов 1-й группы удалось достигнуть результатов, сопоставимых с результатами 3-й группы: к 3-му месяцу ДИА снизился на 79,1 % и составил $2,91 \pm 0,11$ балла ($p = 0,01$) (рис. 1).

У пациентов 2-й группы результаты лечения были более заметными, но регресс акнеподобной сыпи все же был более медленным, чем у пациентов 3-й группы.

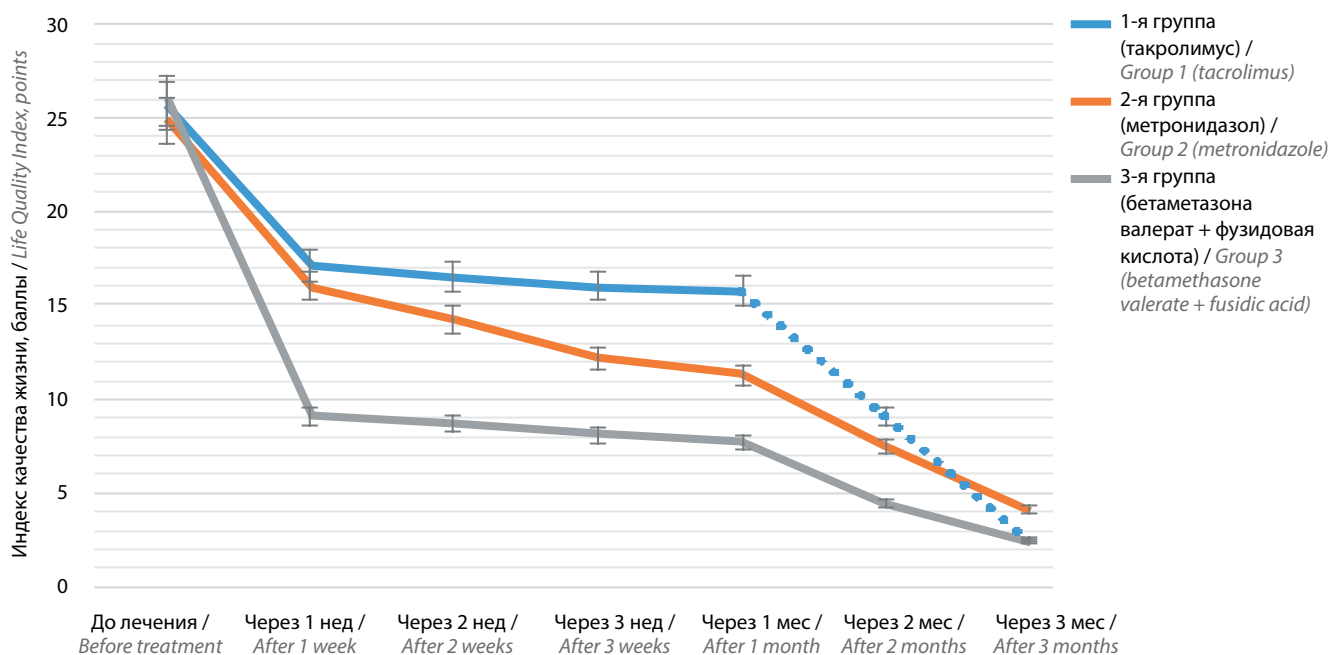


Рис. 2. Динамика дерматологического индекса качества жизни у пациентов с акнеподобной сыпью на фоне лечения ингибиторами EGFR в зависимости от метода наружной терапии (такролимус, метронидазол, бетаметазона валерат + фузидовая кислота)

Fig. 2. Changes of the dermatology life quality index in patients with acne-like rash in response to therapy with EGFR inhibitors depending on the treatment scheme (tacrolimus, metronidazole, betamethasone valerate + fusidic acid)

ДИА на 1-й неделе лечения снизился на 28,2 % ($p = 0,01$) и составил $8,43 \pm 0,18$ балла (исходное значение $11,74 \pm 0,23$ балла). Через 1 мес лечения ДИА уменьшился до $6,28 \pm 0,10$ балла, т. е. на 46,5 % ($p = 0,01$), а через 3 мес — до $2,95 \pm 0,06$ балла, т. е. на 74,9 % ($p = 0,01$) (см. рис. 1).

Наиболее выраженная и быстрая положительная динамика клинической симптоматики отмечена у пациентов 3-й группы. Так, уже на 1-й неделе лечения ДИА снизился с $10,51 \pm 0,27$ до $6,17 \pm 0,21$ балла (на 41,3 %, $p = 0,01$). В дальнейшем динамика была менее интенсивной, но к концу периода наблюдений (3 мес) ДИА составил $0,34 \pm 0,05$ балла, т. е. уменьшился на 96,8 % ($p = 0,01$) (см. рис. 1).

Значения ДИКЖ также свидетельствовали о существенном улучшении состояния пациентов. Выраженный регресс клинических симптомов отразился на активности пациентов и их психоэмоциональном статусе.

В 1-й группе ДИКЖ снизился за 1-ю неделю на 33,2 % ($p = 0,01$) и был равен $17,14 \pm 1,02$ балла (исходное значение $25,63 \pm 0,34$ балла), что, вероятно, связано с действием применяемого доксициклина в первые 10 дней лечения. Но через 1 мес терапии ДИКЖ оставался на достаточно высоком уровне ($15,71 \pm 0,12$ балла), снизившись на 38,8 % от исходных значений и на 8,4 % от значений 1-й недели терапии. После перевода пациентов этой группы на схему лечения 3-й группы ДИКЖ через 3 мес уменьшился до $2,21 \pm 0,15$ балла, т. е. на 91,5 % ($p = 0,01$).

У пациентов 2-й группы ДИКЖ изменялся более заметно, чем в 1-й группе: снизился с $24,83 \pm 0,75$ до $16,03 \pm 0,21$ балла (на 35,4 %) в течение 1-й недели ($p = 0,01$); а через 1 мес составил $11,35 \pm 0,12$ балла ($p = 0,01$), уменьшившись на 54,4 %. Через 3 мес лечения во 2-й группе ДИКЖ равнялся $4,17 \pm 0,19$ балла ($p = 0,01$), снизившись на 72,7 % (рис. 2).

Наиболее яркая динамика ДИКЖ, как и ДИА, наблюдалась в 3-й группе, что свидетельствовало о более выраженном клиническом эффекте схемы терапии с применением бетаметазона валерата + фузидовой кислоты. Существенное улучшение в 3-й группе отмечалось уже на 1-й неделе лечения: ДИКЖ составил $9,15 \pm 0,27$ балла, что в сравнении с исходным значением ($25,94 \pm 0,31$ балла) является снижением на 64,95 % ($p = 0,01$). Через 1 мес лечения ДИКЖ снизился на 70,3 % ($p = 0,01$) и был равен $7,73 \pm 0,24$ балла, а через 3 мес — на 90,8 % ($p = 0,01$), составив $2,42 \pm 0,07$ балла (см. рис. 2).

Заключение

Системная антибактериальная терапия доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки на ранних стадиях развития акнеподобной сыпи I–II степени тяжести дает выраженный эффект и предотвращает ухудшение состояния кожных покровов.

Включение в схему лечения акнеподобной сыпи наружных средств усилило эффект системной антибиотикотерапии доксициклином, но в разной степени. Наиболее быстрый и выраженный эффект по сравнению

с другими комбинациями дало применение крема, содержащего 0,1 % бетаметазона валерат и 20 % фузидовую кислоту. Оно привело к наиболее выраженному и быстрому регрессу клинической симптоматики и значительно повысило качество жизни больных.

Менее эффективными оказались схемы лечения, которые включали помимо системной терапии доксициклином лечение гелем, содержащим 1 % метронидазол, и крем, содержащий 0,1 % такролимус, причем последняя схема имела наименьшую эффективность. В связи с недостаточным ответом на терапию через 1 мес лечения пациенты были переведены на схему терапии, включавшую препарат с фузидовой кислотой, в результате чего произошло заметное улучшение клинической картины и показатели сравнялись с итоговыми значениями 3-й группы.

Таким образом, комбинированная терапия акне-подобной сыпи I–II степени доксициклином и кремом, содержащим бетаметазон и фузидовую кислоту, представляется оптимальной для больных, получающих ингибиторы EGFR по поводу онкологического заболевания. Она позволяет не прерывать курс жизненно важной терапии и не снижать дозу ингибиторов EGFR.

Следует отметить, что изучение кожных токсических реакций на таргетную терапию ингибиторами EGFR, их потенциальных последствий и особенностей дифференциальной диагностики важно для онкологов и дерматологов, поскольку помогает определить оптимальную тактику ведения пациентов, а раннее лечение дерматологических нежелательных явлений должно повысить приверженность к терапии ингибиторами EGFR.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Perez-Soler R., Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23(22):5235–46. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.6916. PMID: 16051966.
2. Joshi S.S., Ortiz S., Witherspoon J.N. et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010;116(16):3916–23. DOI: 10.1002/cncr.25090. PMID: 20564072.
3. Boone S.L., Rademaker A., Liu D. et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72(3–4):152–9. DOI: 10.1159/000112795. PMID: 18160805.
4. Segaert S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16(9):1425–33. DOI: 10.1093/annonc/mdi279. PMID: 16012181.
5. Segaert S., Chiritescu G., Lemmens L. et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009;45(Suppl 1):295–308. DOI: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9. PMID: 19775626.
6. Perez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10(5):345–56. DOI: 10.1634/theoncologist.10-5-345. PMID: 15851793.
7. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6(7):491–500. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70243-6. PMID: 15992698.
8. Burtneß B., Anadkat M., Basti S. et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(Suppl 1):S5–21. PMID: 19470276.
9. Jacot W., Bessis D., Jorda E. et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004;151(1):238–41. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x. PMID: 15270903.
10. Galimont-Collen A.F., Vos L.E., Lavrijsen A.P. et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor(EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5):845–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.016. PMID: 17289377.
11. Agero A.L., Dusza S.W., Benvenuto-Andrade C. et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):657–70. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.010. PMID: 17010747.
12. Roé E., Garcia Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062. PMID: 16908348.
13. Wacker B., Nagrani T., Weinberg J. et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3913–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2610. PMID: 17606725.
14. Fernández-Torres R., Martínez Gomez W., Cuevas Santos J. et al. Rosaceaiform eruption induced by cetuximab. *Eur J Dermatol* 2010;20(3):392–3. DOI: 10.1684/ejd.2010.0900. PMID: 20172848.
15. Wolf M., Swaisland H., Averbuch S. Development of the novel biologically targeted anticancer agent gefitinib: determining the optimum dose for clinical efficacy. *Clin Cancer Res* 2004;10(14):4607–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0058. PMID: 15269131.
16. Peeters M., Siena S., Van Cutsem E. et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009;115(7):1544–54. DOI: 10.1002/cncr.24088. PMID: 19189371.
17. Van Cutsem E., Tejpar S., Vanbeckvoort D. et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2861–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.9243. PMID: 22753904.
18. Senderowicz A.M., Johnson J.R., Sridhara R. et al. Erlotinib/gemcitabine for first-line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(14):1696–706. PMID: 18247017.

19. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123–32. DOI: 10.1056/NEJMoa050753. PMID: 16014882.
20. Perez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A. et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238–47. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.057. PMID: 15310767.
21. Ouwerkerk J., Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14(4):337–49. DOI: 10.1016/j.ejon.2010.03.004. PMID: 20580896.
22. Bernier J., Bonner J., Vermorken J.B. et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19(1):142–9. DOI: 10.1093/annonc/mdm400. PMID: 17785763.
23. Jatoi A., Green E.M., Rowland K.M. Jr et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology* 2009;77(2):120–3. DOI: 10.1159/000229751. PMID: 19622902.
24. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337–45. DOI: 10.1056/NEJMoa033025. PMID: 15269313.
25. Togashi Y., Masago K., Fujita S. et al. Differences in adverse events between 250 mg daily gefitinib and 150 mg daily erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;74(1):98–102. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.022. PMID: 21377230.
26. Grenader T., Gipps M., Goldberg A. Staphylococcus aureus bacteremia secondary to severe erlotinib skin toxicity. *Clin Lung Cancer* 2008;9(1):59–60. DOI: 10.3816/CLC.2008.n.010. PMID: 18282360.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Available at: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>
- CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
28. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли* 2017;7(3-S2): 514–23. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological complications of anti-cancer drug therapy. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant tumors 2017;7(3-S2):514–23. (In Russ.)].
29. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатьев Д. Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина* 2004;3(1):62–5. [Kochergin N.A., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignat'ev D. Acne Dermatology Index. *Esteticheskaya meditsina* = Aesthetic Medicine 2004;3(1):62–5. (In Russ.)].
30. Dermatology Quality of Life Index (DLQI). Available at: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/>

Вклад авторов

Е.А. Шатохина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Л.С. Круглова: написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Shatikhina: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

L.S. Kruglova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.А. Шатохина/E.A. Shatikhina: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Л.С. Круглова/L.S. Kruglova: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.09.2018. Принята к публикации: 08.11.2018

Article received: 26.09.2018. Accepted for publication: 08.11.2018