

Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения

Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, Е.А. Шатохина^{2,3}, В.А. Григоренко¹, А.С. Полонская²,
К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 10

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

При проведении лучевой терапии (ЛТ) отмечается высокая частота дерматологических нежелательных явлений. Лучевой дерматит является основным побочным эффектом со стороны кожи при проведении ЛТ. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе лучевого дерматита, актуальные подходы к профилактике и лечению данного нежелательного явления.

Ключевые слова: лучевая терапия, осложнения, лучевой дерматит, профилактика, поддерживающая терапия

Для цитирования: Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Шатохина Е.А., Григоренко В.А., Полонская А.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):81–7.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.А. Шатохина: д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

А.С. Полонская: ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Все авторы внесли одинаковый вклад в написание статьи: сбор и анализ данных, написание и коррекция статьи, окончательное одобрение рукописи

Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of profilaxis and treatment

T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, E.A. Shatokhina^{2,3}, V.A. Grigorenko¹, A.S. Polonskaya², K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Bld. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ³Medical Research and Educational Center at the Lomonosov Moscow State University; Bld. 10, 27 Lomonosovsky Prosp., Moscow, 119991, Russia

Radiation therapy (RT) is associated with high incidence of dermatologic adverse events. Radiation dermatitis is a major cutaneous side effect of RT. The article presents current views on pathogenesis of radiation dermatitis and modern approaches to prophylaxis and treatment of this cutaneous reaction.

Key words: radiation therapy, adverse events, radiation dermatitis, prophylaxis, supportive therapy

For citation: Belysheva T.S., Valiev T.T., Shatokhina E.A., Grigorenko V.A., Polonskaya A.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of profilaxis and treatment. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):81–7.

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

E.A. Shatokhina: Dr. of Sci. (Med.), Professor of Dermatovenereology and Cosmetology Department at the Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Senior Fellow Internal Medicine Department of Medical Research and Educational Center at the Lomonosov Moscow State University, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

A.S. Polonskaya: Assistant of Dermatovenereology and Cosmetology Department at the Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

All authors made the same contribution to the writing of the article: data collection and analysis, writing and proofreading the article, final approval of the manuscript

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) занимает важное место в лечении злокачественных новообразований у детей. Проведение ЛТ ассоциировано с развитием спектра нежелательных реакций со стороны кожи — лучевого дерматита, алопеции, мукозита. Основным дерматологическим побочным эффектом ЛТ, безусловно, является лучевой дерматит. По времени возникновения традиционно выделяют ранние реакции, развивающиеся в течение 90 дней после проведения ЛТ, и поздние реакции — появляются более чем через 3 мес после проведения ЛТ [1]. Особенности проведения ЛТ, разовой и суммарной очаговой дозы, объем ЛТ, параллельное проведение химиотерапии определяют характер кожных лучевых реакций. Так, наиболее выраженные и частые реакции со стороны кожи наблюдаются при проведении дистанционной ЛТ — основного метода ЛТ, используемого для лечения большинства пациентов со злокачественными опухолями. При дистанционной ЛТ между источником излучения (линейный ускоритель электронов (ЛУЭ), протонный ускоритель, аппараты для близкофокусной рентгенотерапии и др.) и мишенью (пациент) есть расстояние, и через кожу проходит пучок лучей на пути к опухоли, что определяет развитие дерматологических реакций. В то же время при проведении контактной ЛТ (брахитерапии), системной (радиоизотопной) ЛТ и таких разновидностей дистанционной ЛТ, как стереотаксическая ЛТ (СТЛТ) и радиохирургическая ЛТ, кожная токсичность, как правило, не наблюдается или носит умеренный характер.

Патогенез лучевого дерматита

Развитие воспалительной реакции

При проведении ЛТ воздействие ионизирующего излучения на кожу приводит к прямому клеточному повреждению и развитию воспалительного процесса. После подведения дозы ЛТ происходит повреждение базальных клеток эпидермиса, эндотелиальных клеток сосудов, клеток Лангерганса. Каждая последующая фракция ЛТ запускает развитие воспалительной реакции в эпидермисе и дерме [2].

Ранний воспалительный ответ на облучение в основном вызывают цитокины IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), рецепторная тирозинкиназа и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), E-селектин и белок адгезии сосудистых клеток. M. Janko et al. в 2012 г. установили важную роль IL-1 в развитии лучевых повреждений кожи. Авторы обнаружили, что у мышей развивается менее выраженное воспаление и менее серьезные патологические изменения в коже, особенно в отдаленном периоде, при отсутствии IL-1 или его рецептора [3]. Значимую роль в радиационном повреждении также играет инфламасома NLRP3 — мультибелковый комплекс, который активирует каспазу-1, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 [4]. Исследование Allam et al. в 2014 г. показало, что радиационно-индуцированный митохондриальный апоптоз может приводить к высвобождению митохондриальной ДНК в цитоплазму и связыванию ее с инфламасомой NLRP3 в цитозоле, что вызывает активацию инфламасомы NLRP3 [5].

Развитие радиационно-индуцированного фиброза также опосредовано воспалением, при этом в воспалительной реакции участвуют TNF- α , IL-6 и IL-1, а также регулирующие активность фибробластов TGF- β и тромбоцитарный фактор роста, что способствует выработке белков внеклеточного матрикса. Фибробласты являются основными клетками в развитии поздних радиационно-индуцированных фиброзных изменений, могут вызывать атрофию кожи и фиброз. Регуляторный белок TGF- β контролирует заживление ран, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также синтез белков внеклеточного матрикса при нормальной воспалительной реакции ткани [6]. В экспериментальных работах было показано, что при снижении содержания TGF- β и Smad3 тканевой фиброз развивается медленнее, отмечается ускорение заживления тканевых дефектов [7]. Помимо TGF- β в развитии фиброза также участвуют инсулиноподобный фактор роста 1 и факторы роста соединительной ткани (CTGF) [8].

Развитие оксидативного стресса

Окислительно-восстановительная система играет ключевую роль в патогенезе ранних и поздних кожных нежелательных реакций ЛТ. В результате воздействия рентгеновских лучей, гамма-излучения и быстрых электронов происходит радиолит воды с образованием активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS) и активных форм азота (Reactive Nitrogen Species, RNS), ответственных за повреждение нормальных тканей после воздействия ионизирующего излучения [9]. ROS повреждают ДНК, липиды и белки, активируя факторы транскрипции раннего ответа и пути передачи сигнала, что лежит в основе лучевых повреждений кожи [10]. Свободные радикалы, генерируемые ЛТ, активируют циклооксигеназы, синтазу оксида азота (NO), лизилоксидазу и НАДФН-оксидазу. В клетках было обнаружено несколько подтипов НАДФН-оксидаз, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях после облучения: NOX1–5, DUOX1 и DUOX2 [11]. Эти ферменты весьма стабильны и непрерывно производят ROS после лучевого воздействия. Дополнительными факторами активации ферментов служат такие цитокины и факторы роста, как IL-1, TNF- α , TGF- β , интерферон (IFN)- γ и ангиотензин II, которые активируют системы NOX [12].

NO имеет множество мишеней внутри клеток. Основным источником NO в условиях стресса и воспалительных реакций является индуцируемая синтаза NO (iNOS). Данный фермент играет ключевую роль в процессах окислительного стресса и канцерогенеза в условиях окислительного стресса и воспаления. Высокий уровень NO может подавлять процесс дыхания в митохондриях. Этот эффект может привести к увеличению образования супероксида с усилением окислительного стресса [13]. S. Ohta et al. предположили, что повышенный уровень NO имеет прямую связь с дозой облучения — авторы наблюдали повышенный уровень NO в первые часы после ЛТ [14].

Воспаление также играет существенную роль в активации процессов окислительного стресса. Прямое воздействие ионизирующего излучения или ROS на нормальные клетки приводит к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК, что способствует гибели клеток в результате апоптоза и некроза. Апоптоз клеток может вызывать высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , в то время как некроз способствует высвобождению провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-33 и TNF- α и других медиаторов воспаления [15]. Хронический воспалительный процесс может сохраняться на протяжении длительного времени после лучевого воздействия, что связано с хроническим окислительным повреждением. Данные изменения могут вызывать нестабильность генома и нарушение нормальной функции клеток кожи [16].

Изменения сосудов на фоне лучевой терапии

Под воздействием ионизирующего излучения происходит повреждение эндотелиальных клеток и структурных элементов сосудов, в результате чего снижается перфузия тканей, повышается проницаемость сосудистой стенки, происходит выход фибрина во внеклеточный матрикс и возникает отек. Указанная сосудистая дисфункция приводит к развитию гипоксии в пораженных тканях с активацией факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs). Гетеродимер HIF-1 α и HIF-1 β при транслокации в ядро активирует транскрипцию генов, участвующих в миграции, пролиферации, апоптозе и ангиогенезе. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) действует опосредованно через HIF. В условиях гипоксии экспрессия VEGF усиливается, происходит aberrантное формирование сосудистой сети, нарушение тканевой перфузии, развивается окислительный стресс и дальнейшее повреждение кожи. Накопление макрофагов способствует поддержанию радиационно-индуцированного повреждения тканей за счет выработки HIF-1 α и активных форм кислорода [17, 18].

Факторы риска лучевого дерматита

Факторы, связанные с лечением:

1. Высокая суммарная доза и более высокая доза за фракцию ЛТ (выбор суммарной и разовой дозы ЛТ определяется морфологическим вариантом злокачественной опухоли, проводимым протоколом противоопухолевого лечения).
2. Энергия пучка (фотоны разной энергии отдают максимум своей энергии на различной глубине, из-за этого доза на коже в таких случаях будет различной).
3. Большой объем и площадь облучения.
4. Зона «стыковки» между электронными и/или фотонными полями возникает, когда из-за клинической необходимости приходится проводить облучение из нескольких изоцентров (например, краниоспинальное облучение, целевой объем имеет длину большую, чем может захватить линейный ускоритель электронов). В таких случаях происходит присоединение дополнительных изоцентров для полноценного облучения целевого объема.
5. Использование тканевого экспандера и болюсного материала (для 100 % дозного распределения фотонов в коже, например, при лечении мягкотканых сарком и других поверхностно расположенных опухолей в области головы и шеи).
6. Одновременная системная терапия с облучением (радиосенсибилизирующие препараты, такие как паклитаксел, доцетаксел, антрациклины, дактиномицин, метотрексат, 5-фторурацил, гидроксимочевина, блеомицин и цетуксимаб) связаны с развитием лучевого дерматита [19].

Факторы, связанные с пациентом:

1. Тяжелая эндокринно-обменная дисфункция, например, сахарный диабет, кахексия.
2. Генетические аномалии, предрасполагающие к более тяжелому радиационному дерматиту, например, мутации в гене атаксии-телеангиэктазии. Было высказано предположение, что развитие тяжелого лучевого дерматита может указывать на наличие невыявленных генетических аномалий в гене *ATM* (атаксия-телеангиэктазия), которые предрасполагают к развитию кожных осложнений [20, 21].

Клиническая картина лучевого дерматита

Ранняя эритема, связанная с воспалением, высвобождением гистаминоподобных веществ, проницаемостью и расширением капилляров и последующим отеком кожи, может наблюдаться в течение нескольких часов после облучения, даже после одной фракции ЛТ (2 Гр), и проходить через 24–48 ч [22]. После стихания первоначальной эритемы наступает более поздняя фаза, во время которой происходит расширение капилляров, экстравазация эритроцитов и, как следствие, усиление эритематозной реакции, отека (рис. 1). Основная эритематозная реакция появляется примерно на 2–3-й неделе (в течение 1–4 нед) после облучения. Развитие эритемы в более ранние сроки наблюдается у пациентов с чувствительной кожей [23, 24].



Рис. 1. Раннее лучевое повреждение (острая лучевая реакция). Эритема кожных покровов, выраженный отек в области мягких тканей лица

Fig. 1. Early radiation damage (acute radiation reaction). Erythema of the skin, severe swelling in the soft tissues of the face

После 3-й недели или при достижении кумулятивной дозы ЛТ в 30 Гр может развиваться истончение эпидермиса, повреждение эпителиальных клеток, снижение секреции сальных и потовых желез, гипер-

пигментация, десквамация клеток рогового слоя эпидермиса, сопровождающиеся зудом, — сухой радиодерматит (рис. 2).



Рис. 2. Острая лучевая реакция — сухой радиодерматит. Ксероз кожи, десквамация поверхностных слоев эпидермиса, гиперпигментация, утрата пушковых волос

Fig. 2. Acute radiation reaction — dry radiodermatitis. Skin xerosis, desquamation of the superficial layers of the epidermis, hyperpigmentation, loss of vellus hair

После 4–5 нед (45–60 Гр) терапии возникает влажная десквамация, для которой характерны глубокие эрозии с серозным экссудатом, что связано с более глубоким повреждением клеток эпидермиса с вовлечением базального слоя, развитием некроза тканей с последующим образованием фибринозного экссудата (рис. 3). Симптомы сохраняются в течение всего периода ЛТ и достигают максимальной выраженности через 1–2 нед после завершения лечения. Изъязвление или некроз всей толщи дермы может развиваться как наиболее тяжелое повреждение при более высоких дозах радиации.

Через 3–5 нед после облучения начинаются репаративные процессы в коже. Полное заживление в зависимости от тяжести реакции происходит через 1–3 мес [25]. Процесс может завершиться частичным фиброзированием, что в зоне роста волос приводит к стойкой алопеции [26–28]. Поствоспалительная гиперпигментация обычно сохраняется в течение 5–7 нед и более после облучения.

Оценка степени тяжести лучевого дерматита

Степень лучевого дерматита определяется с помощью нескольких систем оценки, таких как Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE), системы оценки токсичности Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (таблица).



Рис. 3. Острая лучевая реакция — экссудативный или влажный радиодерматит. Пузыри, наполненные серозной жидкостью, вскрылись, эпидермис отторгся, отмечается образование фибриновой пленки

Fig. 3. Acute radiation reaction — exudative or wet radiodermatitis. Bubbles filled with serous fluid opened, the epidermis was torn off, the formation of a fibrin film is noted

Профилактика развития лучевого дерматита

Общие принципы

Пациентам, получающим ЛТ, рекомендовано ношение свободной хлопковой или льняной одежды, не травмирующей кожу. Следует избегать контакта с веществами, содержащими спирт, эфирные масла, йод, прямого контакта области облучения с металлическими предметами (украшениями, молниями), клейкими элементами (пластырь). Ежедневная гигиена облученного участка кожи должна проводиться теплой водой, мягкой неабразивной мочалкой с рН-нейтральным мылом или физиологическим раствором. Для последующего увлажнения пациентам рекомендовано использовать липидовосполняющие препараты — эмоленты. При нарушении целостности кожного покрова, риске инфицирования рекомендованы восстанавливающие заживляющие препараты с цинком, медью или сукральфатом. При высоком уровне инсоляции следует избегать воздействия прямых солнечных лучей, показаны солнцезащитные средства с максимальным значением SPF, предпочтительно содержащие минеральные экраны.

Единственным профилактическим мероприятием для защиты от радиационного дерматита с высоким уровнем доказательности является применение топических глюкокортикостероидов (тГКС) [31, 32]. Профилактическое применение стероидов может уменьшить тяжесть лучевой реакции кожи благодаря их противовоспалительному действию — снижению продукции IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF и гистамина.

Оценка степени кожной токсичности по системам RTOG и NCI-CTCAE [29, 30]

Evaluation of the degree of skin toxicity according to the RTOG and NCI-CTCAE systems [29, 30]

Система оценки Scoring system	Степень Degree	Клинические проявления Clinical manifestations
RTOG	0	Нет изменений No change
	I	Эритема, шелушение, алопеция Erythema, desquamation, alopecia
	II	Выраженная эритема, влажные эрозии, отек Severe erythema, wet erosions, edema
	III	Сливающиеся влажные эрозии, пузыри Ulceration, hemorrhage, necrosis
	IV	Изъязвление, геморрагии, некроз Merging wet erosions, blisters
NCI-CTCAE	0	Нет изменений No change
	I	Слабая эритема или шелушение Mild erythema or scaling
	II	Эритема от умеренной до выраженной; локальные эрозии, в основном ограниченные складками кожи; умеренный отек Erythema is moderate to severe; local erosions, mainly limited to skin folds; moderate swelling
	III	Мокнущие эрозии не только в области складок; кровотечение, вызванное незначительной травмой Weeping erosion is not only in the area of the folds; bleeding caused by minor trauma
	IV	Угрожающие жизни состояния: некроз кожи или изъязвление дермы на всю толщину; спонтанные кровотечения из пораженного участка; показана трансплантация кожи Life-threatening conditions: skin necrosis or full-thickness ulceration of the dermis; spontaneous bleeding from the affected area; skin graft indicated

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, которые касались бы дерматологической токсичности после ЛТ у детей. Общие принципы ее профилактики и лечения у взрослых пациентов могут быть применимы к педиатрической когорте больных.

В соответствии с возрастными ограничениями применяются тГКС, например метилпреднизолона ацепонат крем 0,1 %, гидрокортизона мазь 1 %. Препараты наносят на область лечения 1 или 2 раза в день после каждого сеанса ЛТ [22, 33]. При нарушении целостности кожи и инфицировании раневой поверхности применяются антибактериальные кремы и мази или комбинированные препараты, содержащие тГКС и антибактериальный и/или антимикотический компонент. При нарушении целостности кожного покрова — эпителизирующие препараты. Могут быть также рекомендованы упомянутые ранее восстанавливающие заживляющие средства с цинком, медью или сукральфатом, использование индифферентной пудры на области облучения.

Низкоинтенсивная лазерная терапия представляет собой лечебное воздействие оптического излучения, источником которого является лазер [34]. Метод про-

демонстрировал хорошие результаты в качестве профилактики радиодерматита, ксеростомии и мукозита полости рта [35]. Есть предпосылки использования низкоуровневой лазерной терапии для коррекции постлучевого фиброза кожи [36].

Сукральфат — препарат местного действия. Применяется в лечении ожогов, язвенных дефектов, дерматитов, мукозитов [37]. В настоящее время нет данных, однозначно подтверждающих его эффективность в качестве средства профилактики лучевого дерматита, но механизм действия делает оправданным его использование.

Декспантенол (провитамин B5) — стабильная форма пантотеновой кислоты. Декспантенол преобразуется в тканях в пантотеновую кислоту, которая необходима для нормальной функции эпителия и способствует регенерации кожи и заживлению ран.

Лечение лучевого дерматита

Лечение лучевого дерматита зависит от степени тяжести повреждения кожи.

Дерматит I степени (слабая эритема или шелушение)

Для большинства пациентов общие меры по уходу за кожей представляются достаточными для облегчения симптомов дерматита I степени. Бережная гигиена мягким (pH-нейтральным) мылом или физиологическим раствором для снижения бактериальной нагрузки и риска инфицирования. Увлажнение поврежденной кожи тонким слоем неароматизированной, гидрофильной, не содержащей ланолин мазью 2–4 раза в день. Следует помнить, что местные увлажняющие средства могут действовать как кожный болюс и увеличивать дозу облучения кожи, поэтому пациенты должны быть проинформированы о том, что не следует применять эти средства перед сеансом ЛТ. Применение тГКС позволяет купировать проявления лучевого дерматита I степени и нивелировать зуд.

Дерматит II–III степени (выраженная эритема, эрозии, отек)

Пациенты с экссудативным радиодерматитом подвержены повышенному риску инфицирования и должны находиться под наблюдением. Влажный радиодерматит требует терапии с применением раневых повязок, которые механически защищают рану от загрязнений, обеспечивают анальгезирующий эффект, формируют влажную ранозаживляющую среду — ускоряют фагоцитоз бактерий, внеклеточных остатков и некротического материала, поглощение раневых выделений, эпителизацию. Чтобы повысить комплаентность пациента при длительном использовании, повязки должны быть удобными, поглощать большое количество серозного отделяемого из раны для предотвращения мацерации окружающей здоро-

вой кожи, легко удаляться без разрушения новой грануляционной ткани. В настоящее время используются повязки из силиконовой пены (например, Mepilex Lite) [33].

Пациентов следует проинструктировать о необходимости применять компрессы с обычным солевым раствором несколько раз в день, накладывать повязку после очистки раны и часто менять повязки в зависимости от выраженности клинических симптомов. При присоединении вторичной инфекции лечение должно проводиться местными и/или системными антибиотиками. Повязки на основе серебра также обладают антибактериальными свойствами. Бета-глюкан или крем с сульфадиазином серебра также могут быть эффективны, их следует применять только после ЛТ и очистки облученной области. Повязки с сульфадиазином серебра должны с осторожностью использоваться у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью и больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У пациентов, получающих сопутствующую химиотерапию или имеющих повышенный риск развития нейтропении, необходимо проводить контроль анализа крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты обеспечивают анальгезирующий и противоотечный эффекты.

Для лечения вульварного лучевого дерматита может применяться топический гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [38]. При влажном радиодерматите предложено использовать пенные повязки с рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста (rhEGF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, подкожно вводимый по периферии раны [39, 40].

Дерматит IV степени (изъязвление, геморрагии, некроз)

Радидерматит IV степени — редкое осложнение. Хирургическое иссечение является основным методом лечения. Следует прекратить ЛТ, провести хирургический дебридмент (хирургическую обработку раны) с последующей пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом.

Заключение

Лучевой дерматит является частым нежелательным явлением при проведении ЛТ пациентам онкологического профиля. Выраженные проявления лучевого дерматита оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациентов и их близких, могут приводить к функциональным нарушениям, а в тяжелых случаях представлять угрозу для жизни больного. Проведение профилактических и терапевтических мер в отношении лучевых поражений кожи является важным этапом ведения онкологических пациентов, получающих ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lacouture M.E. Dermatologic principles and practice in oncology: conditions of the skin, hair, and nails in cancer patients. John Wiley & Sons, 2014.
- Salvo N., Barnes E., van Draanen J., Stacey E., Mitera G., Breen D., Giotis A., Czarnota G., Pang J., De Angelis C. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol*. 2010;17(4):94–112. doi: 10.3747/co.v17i4.493.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012;178(3):166–72. doi: 10.1667/rr30971.
- Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(3):213–20. doi: 10.1038/nri2936.
- Allam R., Lawlor K.E., Yu E.C. Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming. *EMBO Rep*. 2014;15(9):982–90. doi: 10.15252/embr.201438463.
- Pohlert D., Brenmoehl J., Löffler I. TGF-beta and fibrosis in different organs – molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(8):746–56. doi: 10.1016/j.bbdis.2009.06.004.
- Flanders K.C. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol*. 2004;85(2):47–64. doi: 10.1111/j.0959-9673.2004.00377.x.
- Martin D.J., Garske J.P., Davis M.K. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(3):438–50. PMID: 10883561.
- Vorotnikova E., Rosenthal R.A., Tries M., Doctrow S.R., Braunhut S.J. Novel synthetic SOD/catalase mimetics can mitigate capillary endothelial cell apoptosis caused by ionizing radiation. *Radiat Res*. 2010;173(6):748–59. doi: 10.1667/RR1948.1.
- Dent P., Yacoub A., Fisher P.B., Hagan M.P., Grant S. MAPK pathways in radiation responses. *Oncogene*. 2003;22(37):5885–96. doi: 10.1038/sj.onc.1206701.
- Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):453–71. doi: 10.1038/nrd3403.
- Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol*. 2015;12(1):5–23. doi: 10.1038/cmi.2014.89.
- Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*. 2004;75(6):639–53. doi: 10.1016/j.lfs.2003.10.042.
- Ohta S., Matsuda S., Gunji M., Kamogawa A. The role of nitric oxide in radiation damage. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(6):1102–7. doi: 10.1248/bpb.30.1102.
- Frey B., Rückert M., Deloch L. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev*. 2017;280(1):231–48. doi: 10.1111/immr.12572.
- Yahyapour R., Amini P., Rezapoor S. Targeting of Inflammation for Radiation Protection and Mitigation. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(3):203–10. doi: 10.2174/1874467210666171108165641.
- Gorski D.H., Beckett M.A., Jaskowiak N.T. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res*. 1999;59(14):3374–8. PMID: 10416597.
- Tong R.T., Boucher Y., Kozin S.V., Winkler F., Hicklin D.J., Jain R.K. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res*. 2004;64(11):3731–6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0074.
- Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rödel C.M. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1318–24. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1318.
- Swift M., Morrell D., Cromartie E., Chamberlin A.R., Skolnick M.H., Bishop D.T. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet*. 1986;39(5):573–83. PMID: 3788973.
- Iannuzzi C.M., Atencio D.P., Green S., Stock R.G., Rosenstein B.S. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(3):606–13. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02684-0.
- Meghrajani C.F., Co H.C., Ang-Tiu C.M., Roa F.C. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(6):641–9. doi: 10.1586/17512433.2013.841079.
- McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(3):163–73. doi: 10.1016/j.soncn.2006.04.004.
- Frederick D.M., Renato G.P. Radiobiology and radiation effects. In: Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. Pp. 858–862.
- Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):185–206. doi: 10.1007/s13555-016-0120-y.
- Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945–52. doi: 10.1056/NEJMoa032641.
- Madison K.C. Barrier function of the skin: “la raison d’être” of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):231–41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
- Porock D., Kristjanson L., Nikolett S., Cameron F., Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(6):1019–29. PMID: 9679261.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- Chan R.J., Webster J., Chung B., Marquart L., Ahmed M., Garantzios S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14:53. doi:10.1186/1471-2407-14-53.
- Bolderston A., Lloyd N.S., Wong R.K., Holden L., Robb-Blenderman L.; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2006;14(8):802–17. doi: 10.1007/s00520-006-0063-4.
- Wong R.K., Bensadoun R.J., Boers-Doets C.B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933–48. doi: 10.1007/s00520-013-1896-2.
- Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: учебник. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 365 с. [Ponomarenko G.N. General Physiotherapy: textbook. 5th ed., revised. and additional M.: GEOTAR-Media, 2013. 365 p. (In Russ.)].
- Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy [published correction appears in *Cancer*. 2021;127(19):3700]. *Cancer*. 2020;126(19):4423–31. doi: 10.1002/encr.33100.
- Tran T.N., Hoang M.V., Phan Q.A. Fractional epidermal grafting in combination with laser therapy as a novel approach in treating radiation dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2015;34(1):42–7. doi: 10.12788/j.sder.2015.0141.
- Saei S., Sahebnezhad A., Ghasemi A. Efficacy of sucralfate ointment in the prevention of acute proctitis in cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(4):410–8. doi: 10.22088/cjim.11.4.410.
- Kouvaris J.R., Kouloulas V.E., Plataniotis G.A., Kokakis J.D., Vlahos L.J. Topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for radiation dermatitis of the vulva. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):646–7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04115.x.
- Dunst J., Semlin S., Pigorsch S., Müller A.C., Reese T. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2000;176(9):416–21. doi: 10.1007/pl00002350.
- Viswanath L., Bindhu J., Krishnamurthy B., Suresh K.P. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) accelerates healing of radiation induced moist desquamation of the skin. *Klin Onkol*. 2012;25(3):199–205. PMID: 22724569.
- Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (May 28, 2009) [Электронный ресурс: https://evs.nci.nih.gov/fdp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_Quick_Reference_8.5x11.pdf]. US Department of Health and Human Services; National Institute of Health, National Cancer Institute v.4.03. 2010.