

УДК 616.52

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ

Анастасия Михайловна Чокова, Ксения Николаевна Сорокина

Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье представлен клинический случай кожной токсичности на фоне таргетной терапии у пациентки с нейрофиброматозом. **Цель исследования** – демонстрация клинического случая кожной токсичности на фоне таргетной терапии у пациента с нейрофиброматозом. **Материал и методы.** Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с помощью поисковых систем eLIBRARY.RU, SCOPUS, PubMed, РИНЦ. Клинико-anamnestический метод исследования: история болезни с изучением анамнеза жизни, клинических проявлений заболевания и побочных эффектов таргетной терапии. **Результаты.** Представлено клиническое наблюдение кожной токсичности на фоне таргетной терапии у пациентки с нейрофиброматозом. Проведено клинико-лабораторное обследование, назначено лечение, которое способствовало коррекции проявлений кожной токсичности. **Выводы.** Своевременное назначение дерматовенерологом симптоматического лечения кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную терапию, позволяет снизить степень тяжести и минимизировать проявления побочных эффектов со стороны кожи с сохранением курса основного препарата.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, таргетная терапия, кожная токсичность.

A CLINICAL CASE OF SKIN TOXICITY AGAINST THE BACKGROUND OF TARGETED THERAPY IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS

Anastasia M. Chokova, Ksenia N. Sorokina

Department of Dermatovenerology and Life Safety

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article presents a clinical case of skin toxicity against the background of targeted therapy in a patient with neurofibromatosis. **The purpose of study** was to demonstrate a clinical case of skin toxicity against the background of targeted therapy in a patient with neurofibromatosis. **Material and methods.** The review of foreign and domestic literary sources with the help of eLibrary search engines is carried out. RU, SCOPUS, PubMed, RSCI. Clinical and anamnestic research method: a medical history with a study of life history, clinical manifestations of the disease and side effects of targeted therapy. **Results and discussion.** A clinical observation of skin toxicity against the background of targeted therapy in a patient with neurofibromatosis is presented. A clinical and laboratory examination was

conducted, treatment was prescribed, which contributed to the correction of manifestations of skin toxicity. **Conclusions.** Timely appointment by a dermatovenerologist of symptomatic treatment of skin toxicity in patients receiving targeted therapy allows to reduce the severity and minimize the manifestations of side effects from the skin while maintaining the course of the main drug.

Keywords: neurofibromatosis, targeted therapy, skin toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматозы – группа генетических заболеваний, характеризующихся появлением множественных доброкачественных опухолей центральной и периферической нервной системы. Согласно классификации В. Риккарди (1982), выделяют семь типов заболевания, наиболее часто из которых встречается нейрофиброматоз 1 типа [1].

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) – аутосомно-доминантное заболевание, одинаково встречающееся у мальчиков и девочек и возникающее вследствие мутации в гене NF1, расположенном на хромосоме 17q11.2. Изменения при НФ1 приводят к инактивации гена и полной потере функциональной активности нейрофибромина, который является онкосупрессором и высоко экспрессируется во многих органах [2].

Для данного типа нейрофиброматоза характерно формирование множественных плексиформных нейрофибром, которые развиваются с рождения и неуклонно прогрессируют в течение всей жизни, аномалий пигментации – пятна цвета «кофе с молоком», глиом головного мозга, чаще всего в области ствола и зрительных нервов, различных скелетных аномалий, когнитивного дефицита, врожденных аномалий сосудов сетчатки, артериальной гипертензии, аномалий сердца, васкулопатий [3].

Диагностические критерии 2021 года (Legius E, Messiaen L et al.) выделяют следующие признаки нейрофиброматоза: 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» > 5 мм в препубертате и > 15 мм после пубертата, веснушки в подмышечной или паховой области, 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма, глиома зрительного нерва, 2 или более узелка Лиша или 2 или более аномалии хориоидеи, характерное поражение костей (клиновидная дисплазия или псевдоартроз), гетерозиготный патогенный вариант в гене NF1. Для пациентов без семейной истории диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков, тогда как для пациентов с семейной историей достаточно лишь одного признака.

Основными методами лечения является симптоматическое применение нестероидных противовоспалительных средств и хирургическое лечение. Если плексиформные нейрофибромы вызывают боль при поражении соседних структур (нервов и спинного мозга), при операбельных вариантах возможно их хирургическое удаление.

В детской практике в настоящее время при неоперабельных плексиформных нейрофибромах в качестве таргетной терапии НФ1 применяется селуметиниб, который является единственным препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration). Механизм его действия состоит в блокировании

активности MEK и сигнального пути RAF-MEK-ERK, который активирован в опухолевых клетках. Препарат имеет ряд побочных эффектов, такие как желудочно-кишечные симптомы, бессимптомное повышение уровня креатинкиназы, кожная токсичность [4].

Цель исследования - демонстрация клинического случая кожной токсичности на фоне таргетной терапии у пациента с нейрофиброматозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с помощью поисковых систем eLIBRARY.RU, SCOPUS, PubMed, РИНЦ. Клинико-anamnestический метод исследования: история болезни с изучением анамнеза жизни, клинических проявлений заболевания и побочных эффектов таргетной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка Е., 17 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на гнойничковые высыпания на коже лица, туловища, сопровождающиеся зудом и жжением.

Anamnesis morbi: с рождения у пациентки наблюдались пятна кофе с молоком. В 9 лет диагностирован нейрофиброматоз, проведен ДНК-анализ: выявлена мозаичная мутация (однонуклеотидная замена) в 52 интроне гена NF1. В 10 лет появилось образование в подлопаточной области слева, которое увеличивалось с возникновением болевых ощущений, несколько лет наблюдалась у хирурга по месту жительства. В 16 лет проведено МРТ спинного мозга – плексиформные нейрофибромы, множественные мелкие нейрофибромы мягких тканей спины. В связи с неоперабельными нейрофибромами назначен Tab. Selumetinibi 35 mg внутрь 1 раз в сутки. В первые дни после начала приема таргетной терапии появились высыпания на коже.

Anamnesis vitae: наследственность – у матери нейрофиброматоз.

Status praesens: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Рост – 148 см, масса тела 46 кг, ИМТ = 21 кг/м². Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Слизистые оболочки чистые. Зев спокоен. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, распределена равномерно. Дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Status specialis: кожный покров физиологической окраски, нормальной влажности и температуры. На коже спины, живота множественные светлокоричневые пятна неправильной формы диаметром до 4-5 см. На передней брюшной стенке в надлобковой области справа от срединной линии визуализируются сгруппированные множественные умеренно плотные узлы и бугорки, неподвижные, диаметром до 0,8 см, безболезненные при пальпации с фиолетовой окраской кожи над данными элементами. На коже лица, волосистой части головы, шеи, груди, спины множественные папулопустулезные элементы на фоне яркой гиперемии и инфильтрации, до 5 мм в диаметре, склонные к слиянию, эскориации.

Клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологических изменений. ЭКГ, УЗИ внутренних органов – без патологии.

В настоящее время наблюдается у офтальмолога с диагнозом: миопия обоих глаз I степени прогрессирующая, нарушение полей зрения на обоих глазах, гамартомы радужки на обоих глазах. У эндокринолога с диагнозом: аутоиммунный тиреоидит, зоб 0 степени, эутиреоз (медикаментозная компенсация: *Levothyroxini natrii 75 mg*), конституциональная низкорослость.

Диагноз: Кожная токсичность: папуло-пустулезная сыпь II степени. Нейрофиброматоз I типа, обусловленный однонуклеотидной заменой в 52 интроне гена *NF1*. Множественные пятна кофе с молоком. Множественные подкожные нейрофибромы. Множественные паравертебральные плексиформные нейрофибромы. Гамартомы радужки обоих глаз.

Лечение: *Tab. Doxycyclini 100 mg* внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение 14 дней. *Lig. Clindamycini 1% 2* раза в сутки на предварительно очищенную кожу в области высыпаний 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Уход за кожей: эмолиенты, цинксодержащий шампунь. Рекомендовано ограничить водные процедуры.

При повторном приеме через месяц наблюдалась положительная динамика кожного процесса. *Status specialis*: на коже шеи, груди, спины, в области волосистой части головы количество папул и пустул значительно уменьшилось, на животе элементы полностью разрешились. Назначено лечение: *Lig. Nyoxysoni 1* раз в день на все высыпания в течение 1 месяца. Уход за кожей: эмолиенты, цинксодержащий шампунь. Рекомендовано динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка новых таргетных препаратов для лечения нейрофиброматоза обуславливают проявление неизученных побочных эффектов в практике онкологов, дерматовенерологов и врачей других специальностей. Изучение патогенетических механизмов и особенностей течения кожной токсичности позволит разработать рекомендации по коррекции этих побочных эффектов и профилактике их проявления у пациентов, получающих генно-инженерные препараты [5].

ВЫВОДЫ

Своевременное назначение дерматовенерологом симптоматического лечения кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную терапию, позволяет снизить степень тяжести и минимизировать проявления побочных эффектов со стороны кожи с сохранением курса основного препарата без снижения дозы или отмены, повысить качество жизни пациента и его социальную адаптацию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Макашова Е. С. И соавт. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии // Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 39-48.

2. Ершов Н. М. и соавт. Первый опыт применения МЕК-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в РФ в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – № . 1. – С. 85-92.
3. Мустафин Р. Н. Перспективы применения статинов в лечении нейрофиброматоза 1-го типа // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9. – № . 3. – С. 15-23.
4. Baldo F. et al. Selumetinib in the treatment of symptomatic intractable plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a prospective case series with emphasis on side effects // Pediatric Drugs. – 2020. – Т. 22. – С.417-423.
5. Паскевич, П. В. Дерматологическая помощь онкопациентам с кожной токсичностью / П. В. Паскевич, К. Н. Сорокина, Л. Н. Изюров // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материал VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. – Екатеринбург: УГМУ, 2022. – с. 1345-1350.

Сведения об авторах

А.М. Чокова* – студент

К.Н. Сорокина – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.M. Chokova - student

K.N. Sorokina - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

nastyachokova2001@yandex.ru

УДК 616-006.63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАТИПИЧЕСКОГО РАКА КОЖИ

Анна Александровна Щипанова, Мария Сергеевна Ефимова, Александра Сергеевна Шубина, Ксения Николаевна Сорокина

Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье представлены вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения метатипического рака кожи, клинический случай данной опухоли. **Цель исследования** – демонстрация клинического случая редкой формы базальноклеточной карциномы – метатипического рака кожи. **Материал и методы.** Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с помощью поисковых систем eLIBRARY.RU, SCOPUS, PubMed, РИНЦ. Клинико-anamnestический метод исследования: на основе добровольного информированного согласия пациента проведен анализ медицинской документации с учетом клинико-anamnestических данных и