

ЭКССУДАТИВНЫЙ ОНИХОЛИЗИС КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛОМ В РЕЖИМЕ ЕЖЕНЕДЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ: СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.А. Курмуков, О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия
ФГБУ РОНЦ «им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, а также на основании собственных наблюдений об экссудативном онихолизисе как о возможном осложнении противоопухолевого лечения паклитакселом.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по этой теме, опубликованных за последние 10 лет. А также представлены 2 клинических наблюдения онихолизиса с развитием инфекции ногтевого ложа, возникших на фоне еженедельного введения паклитаксела.

Результаты. На основании представленных клинических наблюдений описаны возможные механизмы возникновения экссудативного онихолизиса как возможного осложнения противоопухолевого лечения паклитакселом. Также предложена тактика ведения таких больных.

Заключение. Онихолизис — частое осложнение лечения паклитакселом в режиме еженедельного введения. Появление онихолизиса в этом случае не является самостоятельным заболеванием ногтей и не должно быть поводом ни для отмены эффективного противоопухолевого лечения, ни для назначения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: осложнения химиотерапии, паклитаксел, онихолизис, вторичная инфекция ногтей.

EXUDATIVE ONYCHOLYSIS AS A COMPLICATION OF ANTITUMOR TREATMENT USING PACLITAXEL IN THE REGIMEN OF WEEKLY INFUSION: BASED ON OWN OBSERVATIONS

I.A. Kurmukov, O.A. Obukhova, Sh.R. Kashiya

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature as well as based on own observations on exudative onycholysis as a possible complication of antitumor treatment using paclitaxel.

Materials and Methods. The review comprises the data provided in foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject, which have been published over the past 10 years. It also presents two cases of clinical observation of onycholysis with the development of infection in the nail bed associated with weekly administration of paclitaxel.

Results. Based on the clinical observation performed the article describes possible mechanisms of the occurrence of exudative onycholysis as a possible complication of antitumor treatment using paclitaxel. Furthermore, tactics of the management of such patients is suggested.

Conclusion. Onycholysis is a frequent complication following the treatment with paclitaxel in the regimen of its weekly administration. Occurrence of onycholysis in this case is not an independent disease of nails and should not be considered either the reason to withdraw the effective antitumor treatment or for the prescription of antibacterial preparations.

Key words: chemotherapy complications, paclitaxel, onycholysis, secondary nail infection.

Онихолизис — это заболевание, характеризующееся нарушением целостности ногтя и проявляющееся отслоением («отторжением») ногтевой пластины от мягких тканей ногтевого ложа. Онихолизис может появляться при лечении некоторыми противоопухоле-

выми лекарственными препаратами и, при неосложненном течении, относится ко второй степени токсичности по критериям Национального института рака США (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [10]),



Рис. 1. Клиническое наблюдение 1 (Пациентка А): фотография кистей рук сделана на следующий день после 6-го введения паклитаксела. Дерматит тыльной поверхности кистей вследствие реакции гиперчувствительности. Онихолизис «маскирован» темным непрозрачным лаком

не являясь поводом для прекращения противоопухолевого лечения. Однако появление при онихолизисе выраженной экссудации, инфицирования ногтевого ложа или паронихия становится не только косметической проблемой, вызывая выраженный дискомфорт, боли, нарушение работоспособности и снижение общего качества жизни, но и приводит к необходимости дополнительного обследования и лечения (иногда и хирургического).

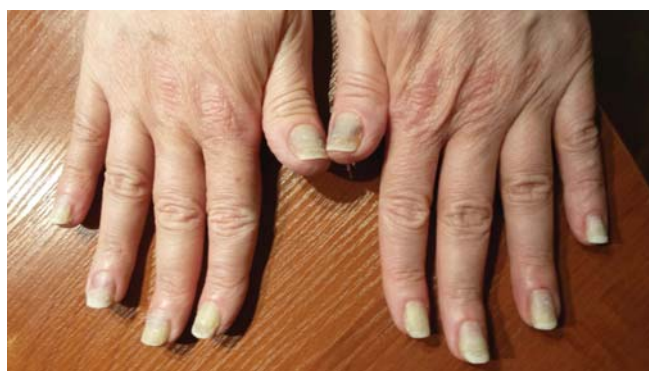


Рис. 2. Клиническое наблюдение 1 (Пациентка А): фотография кистей рук сделана непосредственно перед 12-м введением паклитаксела. Экссудативный онихолизис всех пальцев, подногтевые гематомы четвертого пальца левой и первых пальцев обеих рук. Паронихий четвертого пальца левой руки

Клиническое наблюдение 1. Пациентке А., 44 лет, по поводу рака правой молочной железы (T2N1M0) перед хирургическим вмешательством была проведена лекарственная противоопухолевая терапия, включавшая 4 курса ЕС (эпирубицин и циклофосфамид внутривенно каждые 3 недели) с последующими 12 еженедельными внутривенными введениями паклитаксела в разовой дозе 80 мг/м². Лечение проводилось в амбулаторном режиме; трудовую деятельность во время лечения пациентка не прекращала. После 5-го (и всех последующих) введения паклитаксела стала отмечать сухость, зуд и покраснение кожи кистей и пальцев рук, сохранявшиеся в течение 2–3 дней после введения паклитаксела (рис. 1). Тогда же появилось отслоение ногтевых пластин от ногтевого ложа, не сопровождавшееся болями или выделениями. По поводу кожной реакции пациентка применяла мази с топическими глюкокортикоидами и увлажняющий крем — с удовлетворительным эффектом; в связи с онихолизисом стала использовать непрозрачный лак для ногтей. Выраженные боли в кончиках пальцев («под ногтями») и выделения из-под ногтевых пластин появились после 10-го введения паклитаксела. Экссудация сохранялась в последующие 2 недели, несмотря на регулярный прием нестероидных противовоспалительных средств и применение мазей с топическими глюкокортикоидами (рис. 2), но прекратилась в течение 3 дней применения антибактериальной мази с мупироцином (апликация мази 4–6 раз в день). Общая длительность применения мази с мупироцином составила 4 недели. В последующем поражение ногтей полностью регрессировало.

Клиническое наблюдение 2. Ко времени появления экссудативного онихолизиса пациентка Б., 56 лет, в течение 7 лет получала комбинированное лечение по поводу рака молочной железы: после радикальной резекции молочной железы адьювантную химиотерапию по схеме CAF (циклофосфамид, доксорубицин и 5-фторурацил), облучение

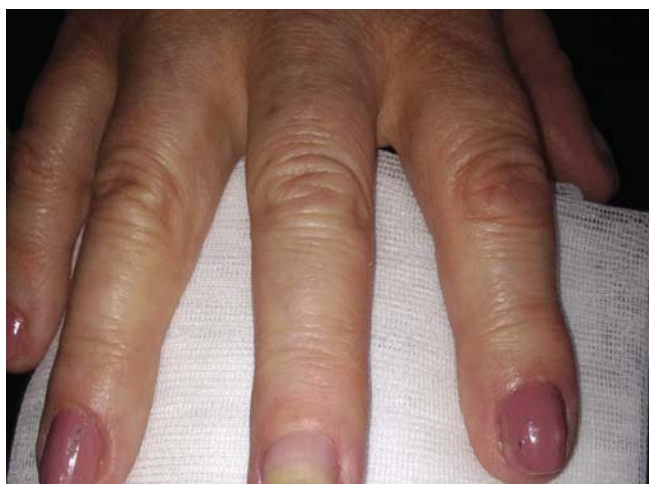


Рис. 3. Клиническое наблюдение 2 (Пациентка Б): экссудативный онихолизис среднего пальца правой руки: вид после удаления цветного лака ногтей

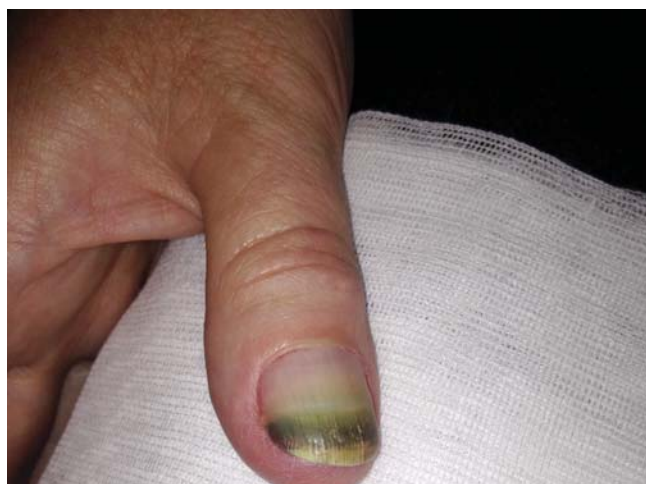


Рис. 4. Клиническое наблюдение 2 (Пациентка Б): экссудативный онихолизис большого пальца правой руки, зеленое прокрашивание дистальной части ногтевой пластины: вид после удаления цветного лака ногтей

области резекции молочной железы, а в последующем и зон метастатического поражения костей, антиэстрогенные препараты (тамоксифен и летрозол). В связи с прогрессированием заболевания, появлением множественных метастазов в печени, легких и плевре, ребрах, груди, грудных и поясничных позвонках, мягких тканях спины и передней брюшной стенки был назначен паклитаксел в разовой дозе 80 мг/м², в режиме еженедельного введения, длительно. В течение последующих 9 месяцев было проведено 37 введений паклитаксела,

лечение долгое время переносила без выраженной токсичности. Дистрофические изменения ногтевых пластин (онихоклазия, онихохорексис) и онихолизис больших пальцев ног и рук появились после 31 введения паклитаксела, в последующий месяц не доставляли пациентке значительных неудобств и под слоем непрозрачного лака для ногтей были малозаметны окружающим. Появление выделений из-под ногтей больших пальцев рук пациентка отметила после 35-го введения паклитаксела. Тогда же усилились и стали быстро нарастать симптомы



Рис. 5. Клиническое наблюдение 2 (Пациентка Б): фотография правой кисти через чулки после удаления лака ногтей и повторной обработки пораженных участков растворами антисептиков. Онихолизис в разной степени выявляется на всех пальцах, сохраняется экссудация из-под ногтевых пластин первого-третьего пальца, стойкое зеленое прокрашивание ногтевой пластины первого пальца



Рис. 6. Клиническое наблюдение 2 (Пациентка Б): прицельная фотография дистальной фаланги большого пальца правой кисти, через чулки после удаления лака ногтей и повторной обработки пораженных участков растворами антисептиков. Прокрашивание ногтевой пластины отчасти скрывает онихолизис; выявляются онихохорексис и минимальные изменения ногтевого валика



Рис. 7. Клиническое наблюдение 2 (Пациентка Б): фотография правой кисти той же пациентки через 6 месяцев. Сохраняется небольшая зона онихолизиса первого-третьего пальцев

периферической нейропатии: боли и нарушение чувствительности подошвенной поверхности стоп и ладоней. Введение паклитаксела было прекращено после 37-го курса, что было связано с нарастающей нейротоксичностью и объективными признаками прогрессирования онкологического процесса.

Во время осмотра через неделю после последнего введения паклитаксела были выявлены онихолизис всех пальцев и экссудативный онихолизис 1–3 пальцев обеих рук (рис. 3–5); зеленое прокрашивание ногтевых пластин (рис. 6) больших пальцев обеих рук и специфический запах экссудата, выделявшегося из-под них, позволили предположить вторичное инфицирование поврежденного ногтевого ложа *Pseudomonas aeruginosa*. Экссудат был отправлен на микробиологическое исследование, пораженные участки были обработаны раствором хлоргексидина и мазью с мупироцином. При микробиологическом исследовании экссудата были выявлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus haemolyticus*. Экссудация прекратилась в течение 2 недель регулярного приме-

нения мазей с антибиотиками (мупирамином и гентамицином); в течение последующих 2 месяцев пациентка наносила на пораженные участки только мазь, содержащую мупироцин 2%. Онихолизис регрессировал, однако на тех пальцах, где имел место экссудативный процесс, его признаки сохранялись и при повторном осмотре через 6 месяцев (рис. 7).

Обсуждение

Паклитаксел, алкалоид растительного происхождения, используется в онкологии с начала 1990-х годов и в настоящее время является базовым препаратом в первой и второй линиях терапии метастатического рака яичников и рака молочной железы [1].

Широко применяется и при других злокачественных новообразованиях: раке легкого, простаты, мочевого пузыря, пищевода, меланоме и др. Поражение ногтей — частое осложнение лечения таксанами. Так, по результатам обзора 41 опубликованного исследования I–III фаз (всего 8 518 пациентов) К. Capriotti и соавт. показали, что различные изменения ногтей, индуцированные противоопухолевым лечением, выявляются у 34,9% пациентов (95% ДИ 29,9% — 40,2%), получавших доцетаксел [2]. Однако если лечение доцетакселом нередко осложняется развитием онихолизиса (т.е. токсичностью 2 степени по классификации NCI), то при использовании паклитаксела в режиме «каждые 3 недели» даже токсичность 1 степени выявляется лишь у 2% пациентов [6], а токсичность 2 степени чрезвычайно редка [4]. Ежедневный режим применения паклитаксела, относительно применения 1 раз в 3 недели, при схожей противоопухолевой эффективности, сопровождается уменьшением частоты и выраженности миелосупрессии и нейротоксичности, однако частота и выраженность поражения ногтей увеличиваются при этом до 40%, в том числе токсичность 2 степени — до 20% [2, 6]. Чаще всего онихолизис появляется после 10–13 еженедельных введений паклитаксела [6, 7, 11]. Причиной высокой частоты

онихолизиса при еженедельном введении паклитаксела могут быть нарушения ангиогенеза и/или периферической иннервации; вполне возможно, что «виновником» является не столько паклитаксел, сколько содержащийся в препарате Кремофор EL (полиоксиэтилированное касторовое масло) [5].

Предполагается, что провоцировать появление онихолизиса при лечении паклитакселем в еженедельном режиме могут повторные травмы и инсоляция. S. Hussain и соавт. [8] описали появление онихолизиса у 5 из 91 больной, получавших паклитаксел в режиме 1 раз в 3 недели или еженедельно. Авторы отметили, что онихолизис развился только при еженедельном режиме введения паклитаксела и только у тех, кто получил более 6 введений паклитаксела преимущественно в летние месяцы. Последнее обстоятельство послужило основанием для вывода о том, что онихолизис провоцировался повышенной инсоляцией.

Наше наблюдение пациентов, получающих паклитаксел, является спорадическим: поражение ногтей в обоих случаях было выявлено нами случайно, в ходе осмотра, не связанного с этим осложнением противоопухолевого лечения. В связи с этим мы, конечно, не можем оценить ни реальную частоту появления подобных «минорных» осложнений лекарственной противоопухолевой терапии, ни влияние на развитие таких осложнений внешних факторов. Однако в обоих приведенных нами наблюдениях онихолизис развился в условиях средней полосы России в холодное время года (в первом наблюдении — в декабре, во втором наблюдении — в апреле), то есть в отсутствие сколько-нибудь значимой инсоляции. Наши пациентки не занимались тяжелым физическим трудом, и даже пристрастные расспросы не позволили выявить факты травм ногтевых фаланг пальцев в период, предшествовавший появлению поражения ногтей. Подногтевые гематомы у пациентки А. (клиническое наблюдение 1, рис. 2) развились спонтанно, без какой бы то ни было связи с внешним механическим воздействием.

Если дегенеративные изменения ногтей, в том числе онихолизис, как осложнение лекарственной терапии, не требуют ни отмены эффективного противоопухолевого препарата, ни специального лечения, то появление экссудата может быть следствием вторичного инфицирования бактериями или/и грибами. На наш взгляд, это диктует необходимость, по возможности, микробиологического (в том числе культурального) исследования, а до получения его результатов — применения топических антибактериальных средств широкого спектра. Мы не разделяем ни мнения о том, что при экссудативном онихолизисе, как осложнении терапии паклитакселем, вместе с антибактериальными препаратами следует применять топические глюкокортикоиды, ни предложения назначать до получения результатов микробиологического исследования топические препараты антибиотиков узкого спектра действия (последнее обосновывается преобладанием стафилококковой флоры) [7]. Для профилактики тяжелых реакций гиперчувствительности перед каждым введением паклитаксела обе наши пациентки получали стандартную пре- и постмедикацию кортикостероидами и блокаторами гистаминовых рецепторов, включавшую дексаметазон в общей дозе 60 мг (за 2 суток). Пациентка А. (клиническое наблюдение 1) дополнительно использовала топический глюкокортикоид. Все это не предотвратило появление экссудации и не уменьшило ее выраженность. Использование глюкокортикостероидов, возможно, стало даже дополнительным фактором, способствовавшим вторичному инфицированию пораженных участков ногтевого ложа. У пациентки Б. (клиническое описание 2), в связи с характерными клиническими особенностями, получившими в медицине «говорящее название» «Green nail syndrome», еще до получения результата микробиологического исследования мы предположили микст-инфекцию с участием *Pseudomonas aeruginosa*.

«Синдром зеленых ногтей» (Green nail syndrome) — инфекция ногтевого ложа,

вызванная бактерией *Pseudomonas aeruginosa* («палочкой сине-зеленого гноя») [4]. Характерно стойкое, не исчезающее при мытье или соскабливании верхнего слоя изменение цвета ногтя на зеленый (от зеленовато-желтого до зеленовато-черного), которое связано с тем, что зелено-синий пигмент пиоцианин, продуцируемый *P. aeruginosa*, диффундирует в нижнюю поверхность ногтевой пластины [3]. При этом может также присутствовать хронический проксимальный паронихий, дистальный или латеральный онихолизис. Гнойные выделения имеют сладковатый («фруктовый») запах, обусловленный наличием в экссудате триметиламина *P. aeruginosa*, не является частью нормальной флоры сухой кожи, но хорошо размножается во влажной среде. Факторами риска заражения считаются длительное и повторное воздействие на кожу рук воды и моющих средств в сочетании с травмами ногтя и ногтевого ложа. Дифференциальный диагноз включает другие заболевания и состояния, при которых может меняться цвет ногтевой пластинки (подногтевая гематома; невус; злокачественная меланома; инфекция *Aspergillus*, *Candida* или *Proteus*; длительное воздействие на кожу рук красителей). Диагноз подтверждается микроскопически и микробиологически. При развитии этого заболевания в связи с механической травмой ногтя лечение заключается в хирургической санации и местном или системном применении антибактериальных

средств. Хирургическая санация состоит в удалении онихолизированной части ногтя и некрэктомии; удаление всего ногтя требуется исключительно редко. Затем проводится длительное (1–4 месяца) повторное (2–6 раз в день) лечение топическими антибиотиками, эффективными против *P. aeruginosa*, например полимиксином В, бацитрацином, мупироцином, гентамицином, цiproфлоксацином. При непереносимости антибиотиков возможно применение и неантибиотических препаратов: обработка пораженных участков антисептиками или топическими препаратами сульфадиазина серебра. При неэффективности местной терапии применяется системная антибиотикотерапия (например, цiproфлоксацин внутрь в терапевтической дозе в течение 2–3-х недель).

Выводы

Онихолизис — частое осложнение лечения паклитакселом в режиме еженедельного введения. Появление онихолизиса в этом случае не является самостоятельным заболеванием ногтей и не должно быть поводом ни для отмены эффективного противоопухолевого лечения, ни для назначения антибактериальных (противомикробных или противогрибковых) препаратов. Появление при таком онихолизисе экссудации с высокой вероятностью свидетельствует о вторичном инфицировании поврежденных тканей ногтевого ложа и требует своевременного назначения соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В., Паниченко И.В. Эволюция химиотерапии первичного рака яичников по данным клинических исследований паклитаксела // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 22–32.
2. Capriotti K., Capriotti J.A., Lessin S., Wu S., Goldfarb S., Belum V.R., Lacouture M.E. The risk of nail changes with taxane chemotherapy: a systematic review of the literature and meta-analysis // British Journal of Dermatology. — Vol. 173. — Issue 3. — 2015. — P. 842–845.
3. Chapel T.A., Adcock M. *Pseudomonas chromonychia*. Cutis. — 1981; 27(6):601–2.
4. Davison L., Clark K. Green nail syndrome. Consultant. — 2002; 42:7449–50.
5. De Giorgi, U., Rosti, G., Monti, M., Frassinetti, G.L., & Marangolo, M. Onycholysis secondary to multiple paclitaxel 1-hour infusions: Possible role for its vehicle (Cremophor EL). Annals of Oncology. — 2003; 14(10), 1588–1589.
6. Flory S.M., Solimando D.A. Jr, Webster G.F., Dunton C.J., Neufeld J.M., Haffey M.B. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. Ann Pharmacother. — 1999;33(5):584–6.
7. Freitas-Martínez A., Martínez-Sánchez D., de Pablo N.P., Calderón-Komaromy A., Córdoba S., Burbujo J. Exudative onycholysis and acute bacterial paronychia related to BIBF-1120 and paclitaxel: response to topical therapy. Invest Clin. — 2014 Mar; 55(1):55–60.

8. *Hussain S., Anderson D.N., Salvatti M.E., Adamson B., McManus M., Braverman A.S.* Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer*. — 2000 May 15; 88(10):2367–71.
9. *Mackay-Wiggan J., Nair K.G., Halasz C.L.* Onycholysis associated with paclitaxel. *Cutis*. — 2003. Mar; 71(3):229–32.
10. NCI CTCAE v4.0, доступно по ссылке: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
11. *Paul L.J., Cohen P.R.* Paclitaxel-associated subungual pyogenic granuloma: report in a patient with breast cancer receiving paclitaxel and review of drug-induced pyogenic granulomas adjacent to and beneath the nail. *J Drugs Dermatol*. — 2012 Feb; 11(2):262–8.

АВТОРЫ

Курмуков Ильдар Анварович, кандидат медицинских наук, отделение реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Kurmukov Ildar Anvarovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Кашия Шалва Робертович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Kashiya Shalva Robertovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 4 отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Obukhova Olga Arkadievna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Intensive Care Unit N 4 of the Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24. e-mail: obukhova0404@yandex.ru