

Т.З. Алиев¹, Т.И. Потемкина¹, Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, К.А. Сергеенко¹,
И.О. Костарева¹, Л.М. Кудяева², Е.Б. Мачнева^{1, 3}, Т.Л. Ушакова^{1, 4}, В.Г. Поляков^{1, 4, 5},
К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, Москва, Российская Федерация

² МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

³ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ РМАПО, Москва, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Дерматологическая токсичность высоких доз тиотепы у детей. Описание клинического случая

Автор, ответственный за переписку:

Алиев Теймур Зейнал оглы, врач, детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел.: + 7 (499) 324-19-19, e-mail: timaliev118@gmail.com

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухолевых заболеваний. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) улучшает исходы у пациентов со злокачественными новообразованиями солидной и гематологической природы. Поражения кожи на этапе ауто-ТГСК встречаются достаточно часто и представляют собой важную диагностическую и терапевтическую проблему. Наиболее значимыми причинами поражений кожи при ауто-ТГСК являются медикаментозная токсичность, инфекционные и вирусные поражения. Каждое из осложнений может проявляться в различной степени, а также сочетаться с другими, оказывая значимое отрицательное влияние на состояние пациента, в тяжелых случаях представляя угрозу для жизни пациента.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дерматологическая токсичность, кожа, тиотепа, высокодозная химиотерапия

Для цитирования: Алиев Т.З., Потемкина Т.И., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Сергеенко К.А., Костарева И.О., Кудяева Л.М., Мачнева Е.Б., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Дерматологическая токсичность высоких доз тиотепы у детей. Описание клинического случая. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(2):134–140. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2543>

Teimur Z. Aliev¹, Tatiana I. Potemkina¹, Tatiana S. Belysheva¹, Timur T. Valiev¹, Karina A. Sergeenko¹,
Irina O. Kostareva¹, Lana M. Kudyaeva², Elena B. Machneva^{1, 3}, Tatiana L. Ushakova^{1, 4}, Vladimir G. Polyakov^{1, 4, 5},
Kirill I. Kirgizov¹, Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Moscow, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Dermatologic toxicity of high doses of tiothepa in children. Case report

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment modality for a number of severe malignant and non-neoplastic diseases. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) improves outcomes in patients with solid and hematological malignancies. Skin lesions at the auto-HSCT stage are quite common and represent an important diagnostic and therapeutic problem. The most significant causes of skin lesions in auto-HSCT are drug toxicity, infectious and viral lesions. Each of the complications can manifest itself to varying degrees as well as combine with others, having a significant negative on the patient's condition, posing a threat to the patient's life in severe cases.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, dermatologic toxicity, skin, tiothepa, high-dose chemotherapy

For citation: Aliev Teimur Z., Potemkina Tatiana I., Belysheva Tatiana S., Valiev Timur T., Sergeenko Karina A., Kostareva Irina O., Kudyaeva Lana M., Machneva Elena B., Ushakova Tatiana L., Polyakov Vladimir G., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Dermatologic toxicity of high doses of tiothepa in children. Case report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(2):134–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i2.2543>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Химиотерапевтические препараты, используемые в различных режимах кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), могут инициировать развитие целого спектра поражений кожи — от токсико-аллергических дерматитов и проявлений дерматологической токсичности до инфекционных осложнений. Непосредственно к токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся реакции, ассоциированные с химиотерапией [1–3].

К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения кожи, относятся цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепа. Безусловно, это лишь часть дерматотоксичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире [1].

Существуют несколько предположений относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, трение, травматизация, градиент температур), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через потовые железы и повышение их концентрации в поте подробно изучены на примере тиотепы [4]. Характерная локализация токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, может быть частично объяснена высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [3].

Тиотепа представляет собой алкилирующий агент, химически и фармакологически родственный азотистому иприту. Его часто назначают в составе режимов высокодозной химиотерапии (кондиционирования) в сочетании с карбоплатином, флударабином, тресульфаном, этопозидом и другими химиотерапевтическими средствами в дозах, превышающих стандартные (высокодозная химиотерапия; ВДХТ). Данный препарат является высоколипофильным соединением, подвергающимся быстрому метаболизму в печени [5]. Период полувыведения исходного препарата тиотепы варьирует от 1,4 до 3,7 ч, а период полувыведения его основного метаболита тепы — от 4,9 до 17,6 ч. Таким образом, большая часть препарата выводится из организма в течение 48 ч. Идентифицированные метаболиты (тепа, монохлоротепа и тиотепа-меркаптурат) выводятся с мочой, при этом среднее выделение с мочой составляет 0,5% для тиотепы (неизмененного препарата), монохлоротепы и 11% — для тепы и тиотепа-меркаптурата. Тиотепа также была обнаружена в коже и поте пациентов, получавших высокие дозы препарата [6].

В своем исследовании J.L. Bolognia и соавт. в 2008 г. отмечали побочные реакции со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки у детей с частотой $\geq 1/10$. Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, были следующие [3]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных складках кожи, реже — в области локтевых и коленных суставов, ушных раковин;
- боли в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;
- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении);
- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;

- тяжелые токсические кожные реакции, включая случаи синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза [1, 5].

Мы представляем клинический случай развития дерматологической токсичности на фоне терапии тиотепой в высокой дозе (300 мг/м²) в режиме кондиционирования перед ауто-ТГСК у пациента 6 лет с двусторонней ретинобластомой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок Б., 6 лет, в августе 2022 г. поступил в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова для дообследования, постановки диагноза и проведения специального лечения. Ребенку на основании проведенных исследований выставлен основной клинический диагноз: «Двусторонняя ретинобластома, группа высокого риска». С середины августа 2022 г. было инициировано специфическое лечение по протоколу терапии ретинобластом группы высокого риска в объеме полихимиотерапии (4 курса) — циклофосфамид, карбоплатин, этопозид, а также проведено оперативное вмешательство в объеме одномоментной двухэтапной прехиазмальной резекции правого зрительного нерва и энуклеации правого глаза с эндопротезированием.

В январе 2023 г. пациент поступил на этап аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). На данном этапе пациенту проведено кондиционирование в объеме: этопозид 250 мг/м² (3 дня), карбоплатин 850 мг/м² (3 дня), тиотепа 300 мг/м² (3 дня) с последующей реинфузией периферических стволовых клеток (ПСК). На момент поступления функции органов и систем не нарушены, показатели анализов крови в пределах референсных значений, кожные покровы свободны от высыпаний, умеренной влажности. Препарат тиотепа (Тепадина®) вводился в виде однократной ежедневной внутривенной инфузии через центральный венозный катетер в течение трех дней подряд.

Через 75 ч от введения последней дозы препарата у пациента было отмечено выраженное изменение окраски кожных покровов с формированием обширных отечных эритематозных очагов с ливидным (синюшным) оттенком в области верхних (локтевые сгибы) и нижних (наружная поверхность правого бедра, голени) конечностей, передней грудной стенки в зоне установки центрального венозного катетера (рис. 1). В последующие дни (еще через 36–40 ч) было отмечено значительное увеличение площади высыпаний с преимущественным поражением подколенных, паховых и подмышечных складок, вовлечением кожи латеральных поверхностей шеи, верхней трети передней грудной стенки, переднебоковых поверхностей верхних и нижних конечностей. Эритематозные пятна сливались в крупные очаги буровато-медного оттенка (рис. 2). Субъективно высыпания не беспокоили — зуд отсутствовал. При пальпации в области очагов кожа горячая на ощупь по сравнению с окружающими тканями. Клиническая картина поражений кожи, динамика их развития и характерная локализация соответствовали проявлению дерматологической токсичности, обусловленной тиотепой. Спустя 10 сут исходные очаги приобрели темно-бурый оттенок, стали отмечаться явления ксероза, десквамации эпидермиса. Свежие высыпания характеризовались эритематозными макулами, быстро приобретающими сливной характер (рис. 3, 4). Площадь поражения составила более 70% кожного покрова. Полный регресс



Рис. 1. Обширные отечные эритематозные очаги с ливидным оттенком в области верхних (локтевые сгибы) и нижних (наружная поверхность правого бедра, голени) конечностей (75 ч от введения ВДХТ)

Источник: архив НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fig. 1. Extensive edematous erythematous foci with a cyanochroic tincture in the upper (bends of elbow) and lower (outer surface of the right thigh, lower leg) extremities (75 hours after the administration of HDC).

Source: archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.



Рис. 2. Эритематозные пятна сливного характера, буровато-медного оттенка в области верхних конечностей, паховых складок, передней грудной стенки (4–5-е сут от введения ВДХТ)

Источник: архив НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fig. 2. Erythematous spots of a confluent nature, brownish-copper tincture, in the area of the upper extremities, inguinal folds, anterior thoracic wall (4–5 days after the administration of HDC).

Source: archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.

кожных поражений был отмечен на 24-е сут от введения тиоптепы (рис. 5).

Коррекция выраженных проявлений кожной токсичности, ассоциированной со специфическим лекарственным лечением, проводилась топическими кортикостероидами (бетаметазона дипропионат) в форме мази, в качестве средств сопроводительной терапии использовались эмоленты — крем и бальзам Xeracalm A.D. (Avene) с выраженным положительным эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

После ауто-ТГСК у пациентов могут наблюдаться различные изменения со стороны кожных покровов, сходные с таковыми при аллогенной ТГСК, за исключением кожной формы реакции «трансплантат против хозяина». В частности, наблюдается развитие дерматологических токсических реакций, ассоциированных с химиотерапией. В исследовании I.S. Rosman и соавт. (2008), включавшем 38 пациентов, после этапа ВДХТ (комбинация



Рис. 3. Распространенные высыпания темно-бурого оттенка, явления ксероза, десквамации эпидермиса (10-е сут от введения ВДХТ)

Источник: архив НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fig. 3. Generalized rashes of a dark brown tincture, phenomena of xerosis, desquamation of the epidermis (10 day after the administration of HDC).

Source: archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.



Рис. 4. Распространенные высыпания темно-бурого оттенка, явления ксероза, десквамации эпидермиса (10–14-е сут от введения ВДХТ)

Источник: архив НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fig. 4. Generalized rashes of a dark brown tincture, phenomena of xerosis, desquamation of the epidermis (10-14 days after the administration of HDC).

Source: archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.

этопозид, тиотепы и циклофосфамида) с последующей ауто-ТГСК у 80% больных наблюдалась диффузная эритема с последующей десквамацией и гиперпигментацией. Естественные складки кожи часто являлись зоной первичной локализации, требующей терапевтического вмешательства [7].

В представленном наблюдении в процессе развития клинической картины выраженной дерматологической токсичности у пациента отмечалась лейкопения, харак-

терная для посттрансплантационного периода и не свойственная воспалительным или аллергическим процессам. Доступные для анализа описания аллергических реакций и реакций гиперчувствительности на данный препарат характеризуются крапивницей, эфемерные элементы которой полностью самопроизвольно разрешаются без исхода в десквамацию и гиперпигментацию. Также на ассоциированную с тиотепой дерматологическую токсичность может указывать вовлеченность



Рис. 5. Регресс кожных высыпаний с исходом в локальную гиперпигментацию на 24-е сут от введения ВДХТ

Источник: архив НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Fig. 5. Regression of skin rashes with an outcome in local hyperpigmentation on day 24 from the administration of HDC.

Source: archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation.

интертригинозных локализаций [4, 8]. Однако до конца невозможно утверждать, что этиологическим фактором являлся исключительно препарат тиотепы, так как в объеме ВДХТ также был задействован этопозид. В связи с этим нельзя исключить реакцию на комбинацию двух токсических компонентов, что ранее также было описано в исследованиях I.S. Rosman и соавт. и J. Beyer и соавт. [7, 9].

Следует отметить, что клиническая картина токсического поражения кожи, представленная в рамках данного наблюдения, характерна для применения высоких доз тиотепы. О подобных симптомах дерматологической токсичности на фоне тиотепы в монорегиме сообщалось в публикации N. Lucidarme и соавт. [10]. Таким образом, несмотря на то, что этопозид использовался у данного пациента в режимах полихимиотерапии, именно введение высоких доз тиотепы привело к развитию генерализованной эритемы характерного оттенка с последующей десквамацией и гиперпигментацией.

В работе M. Wise и соавт. описан аналогичный клинический случай развития кожных проявлений у пациента старше 18 лет на этапе ауто-ТГСК с объемом терапии, включавшим тиотепу и этопозид, ассоциированными с дерматологической токсичностью. Однако авторами было отмечено, что клиническая картина с развитием у пациента эритемы, десквамации и гиперпигментации наиболее соответствовала кожным эффектам тиотепы [11].

Также дерматологические токсические эффекты были описаны в работе G. Van Schandevyl и соавт. (2019) у пациента 4,5 лет, которому проводилась тиотепасодержащая ВДХТ с последующей трансплантацией. Следует отметить, что площадь поражения в наблюдении была менее распространенной, чем в представленном клиническом наблюдении пациентки Б. [12].

Изучение эффектов ВДХТ тиотепой (Tepadina®) при лечении взрослых пациентов с лимфомой центральной нервной системы и детей с бета-талассемией до ТГСК показало, что препарат и/или его активные метаболиты могут частично выводиться через кожу пациентов, вызывая зуд, десквамацию, гиперпигментацию преимуще-

ственно в области шеи, интертригинозно — в аксиллярных областях, паховых складках, в зоне повязок [6, 13].

Терапевтические подходы к коррекции токсических поражений кожи, ассоциированных с химиотерапией, являются преимущественно симптоматическими. К ним относятся местные анестетики, средства на основе декспантенола, топические кортикостероиды и антимикробные препараты, эпителизирующие средства, эмоленты [14].

В случае дерматологической токсичности, ассоциированной с применением тиотепы, рекомендуется терапия в объеме антигистаминных препаратов при наличии зуда, ежедневного использования топических кортикостероидов (бетаметазона дипропионата) в форме мази в остром периоде, а также эмолентов на этапе разрешения высыпаний — десквамации. Общие рекомендации включают в себя гигиенические процедуры несколько раз в день фильтрованной водой комнатной температуры, частую смену подгузников (раз в 2 ч) для маленьких пациентов, ежедневную смену постельного белья, применение влажных салфеток без спирта и ароматических отдушек [14].

Токсические поражения кожи, ассоциированные с химиотерапией, имеют неаллергическую и неинфекционную природу. Однако нередки случаи осложнений на фоне токсических поражений кожи в виде вторичного инфицирования [3].

У пациентов после ауто-ТГСК могут наблюдаться также инфекционные поражения кожи. Показано, что после ауто-ТГСК в 35,2% случаев отмечаются кожные проявления, характерные для реактивации вируса простого герпеса 6-го типа — широко распространенного вируса, поражающего у иммунокомпрометированных пациентов центральную нервную систему, костный мозг и слюнные железы, с сильным тропизмом к Т-лимфоцитам, гемопоэтическим клеткам-предшественникам CD34⁺ и микроглии [15].

Описаны также случаи ветряной оспы у пациентов после ауто-ТГСК, проявляющиеся высыпаниями в виде эритематозных пятен на лице, туловище, верхних и нижних конечностях [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое количество пациентов на этапе ТГСК демонстрирует развитие осложнений, затрагивающих кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, инфекционную, иммунную или даже злокачественную природу. При диагностике проявлений дерматологической токсичности чрезвычайную значимость имеют анамнестические данные, клиническая картина с характерными дифференциально-диагностическими феноменами (в представленном случае — патогномичный для токсической реакции, ассоциированной с тиотепой, медный цвет), данные физикального (горячие на ощупь высыпания) и лабораторно-инструментальных методов исследования (лейкопения).

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.З. Алиев — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Т.И. Потемкина — разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме.

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, Е.Б. Мачнева, К.А. Сергеенко, Л.М. Кудяева, Т.Л. Ушакова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы.

К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева — научное редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Teimur Z. Aliev – data collection and analysis, manuscript writing.

Tatiana I. Potemkina — design of the article, preparation of a reference list, resume preparation.

Tatiana S. Belysheva, Timur T. Valiev, Elena B. Machneva, Karina A. Sergeenno, Lana M. Kudaeva, Tatiana L. Ushakova — data collection and analysis, manuscript writing, preparation of a reference list.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В. и др. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 184–192. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192> [Aliev TZ, Machneva EB, Sidorova NV, et al. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):184–192. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192>]
2. Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т. и др. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):500–508. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2148> [Belysheva TS, Aliev TZ, Valiev TT, et al. Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):500–508. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2148>]
3. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):524–529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.018>
4. Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, et al. Observations and proposed mechanism of N,N',N''-triethyl-enethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol*. 1989;125(4):524–527.
5. Summary of Product Characteristics. Thiotepa. In: *Electronic medicines compendium*. Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12717/smpc#ref>. Accessed on Marth 29, 2023.

Kirill I. Kirgizov, Vladimir G. Polyakov, Svetlana R. Varfolomeeva — editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.З. Алиев

<https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Т.И. Потемкина

<https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.А. Сергеенко

<https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Л.М. Кудяева

<https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

Е.Б. Мачнева

<http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Т.Л. Ушакова

<https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>

В.Г. Поляков

<http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

К.И. Киргизов

<https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

6. *Tepadina*®, *Thiotepa for injection, product monograph including patient medication information*. Available online: https://methapharm.com/wp-content/uploads/2021/05/00056680-Tepadina-PM-EN_June15-2020.pdf. Accessed on Marth 29, 2023.

7. Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, et al. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):575–578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.12.037>

8. Koppel RA, Boh EE. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am J Med Sci*. 2001;321(5):327–335. doi: <https://doi.org/10.1097/0000441-200105000-00005>

9. Beyer J, Grabbe J, Lenz K, et al. Cutaneous toxicity of high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide followed by autologous stem cell reinfusion. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(6):491–494.

10. Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, et al. Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(6):535–540. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701395>

11. Wise M, Maroon M, Fussell N. Cutaneous toxicity associated with thiotepa before autologous stem cell transplant. *JAAD*. 2010;62(3 Suppl 1):AB48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.239>

12. Van Schandevyl G, Bauters T. Thiotepa-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):689–693. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155218796905>

13. US Food and Drug Administration. *Full prescribing information Tepadina*. Reference ID: 4046754. Available online: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208264s000lbl.pdf. Accessed on May 24, 2018.

14. Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Алиев Т.З. Дерматологическая токсичность и мукозиты при лечении злокачественных опухолей у детей // *Противоопухолевая лекарственная терапия: национальное руководство* / под ред. В.А. Горбуновой, М.Б. Стениной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — С. 686–692. — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6897-5-ATDT-2022-1-708> [Belysheva TS, Valiev TT, Aliev TZ. Dermatologicheskaya toksichnost' i mukozity pri lechenii zlokachestvennykh opukholei u detei. In: *Protivoopukhlevaya lekarstvennaya terapiya: National guidelines*. Gorbunova VA, Stenina MB, eds. Moscow.: GEOTAR-Media; 2022.

pp. 686–692. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6897-5-ATDT-2022-1-708>

15. Balsat M, Pillet S, Tavernier E, et al. Human Herpesvirus 6 Infection after Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Prospective Study in Adult Patients. *J Infect.* 2019;79(1):36–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.001>

16. Miura T, Kikuchi N, Ohtsuka M, Yamamoto T. Varicella in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome developed after autologous peripheral stem cell transplantation. *Int J Dermatol.* 2018;57(9):e71–e73. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14091>

Статья поступила: 27.02.2023, принята к печати: 14.04.2023.

The article was submitted 27.02.2023, accepted for publication 14.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Алиев Теймур Зейнал оглы [Aliev Teimur Zeinal ogly, MD]; адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23 [address: 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation], e-mail: timaliev118@gmail.com

Потемкина Татьяна Ивановна [Tatiana I. Potemkina, MD]; e-mail: TanyaBukharova0802@yandex.ru

Бельшева Татьяна Сергеевна, д.м.н. [Tatiana S. Belysheva, MD, PhD]; e-mail: klinderma@bk.ru; eLibrary SPIN: 2645-4049

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [Timur T. Valiev, MD, PhD]; e-mail: timurvaliev@mail.ru; eLibrary SPIN: 9802-8610

Сергеенко Карина Андреевна [Karina A. Sergeenko, MD]; e-mail: karina_s19@mail.ru

Костарева Ирина Олеговна [Irina O. Kostareva, MD]; e-mail: kostareva_92@mail.ru

Кудаева Лана Муратовна [Lana M. Kudaeva]; e-mail: lkudaeva@mail.ru

Мачнева Елена Борисовна, к.м.н. [Elena B. Machneva, MD, PhD]; e-mail: lena.machneva@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6143-8644

Ушакова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Ushakova, MD, PhD], e-mail: ushtat07@mail.ru; eLibrary SPIN: 2065-8779

Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir G. Polyakov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: vgp-04@mail.ru; eLibrary SPIN: 8606-3120

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н. [Kirill I. Kirgizov, MD, PhD], e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; eLibrary SPIN: 3803-6370

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Svetlana R. Varfolomeeva, MD, PhD, Professor]; e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru