

Обзорная статья / Review article

Развитие хлыстовой гиперпигментации кожи после использования блеомицина для склеротерапии сосудистых мальформаций с медленными потоковыми характеристиками

Д.А. Сафин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9436-3352>, safindinar@ya.ru

Д.Ю. Агибалов¹, <https://orcid.org/0000-0003-2995-7140>, agibalovd@bk.ru

¹ Клиника «Доктор плюс»; 249035, Россия, Калужская обл., Обнинск, проспект Ленина, д. 137, к. 2

² Первый центр «Гемангиома»; 127486, Россия, Москва, Коровинское шоссе, д. 9, к. 2

Резюме

Введение. Блеомицин является цитотоксическим антибиотиком, который применяется в качестве склерозирующего средства для склеротерапии сосудистых аномалий. При его использовании характерны осложнения: тошнота, рвота, лихорадка, развитие аллергии / анафилаксии, изменение цвета кожи (гиперпигментация), повреждение легочной ткани.

Цель. Изучить частоту развития гиперпигментации после введения блеомицина для склеротерапии сосудистых мальформаций с медленными потоковыми характеристиками. Представить собственное клиническое наблюдение развития гиперпигментации после склеротерапии венозной мальформации блеомицином.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор в иностранных (PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scopus) и отечественных базах данных (eLibrary) за период с 2012 по 2022 г. В результате отбора осталось 17 полнотекстовых статей, подходящих для их включения в анализ.

Результаты. В первой части обзора был проведен анализ 12 статей с описанием клинических наблюдений развития хлыстовой гиперпигментации после химиотерапии различных новообразований. Во второй части обзора проведен анализ 4 статей с описанием клинических наблюдений развития гиперпигментации после интралесионального введения блеомицина в сосудистое образование у 19 пациентов.

Обсуждение. Возникновение специфической хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина для склеротерапии сосудистых аномалий с медленными потоковыми характеристиками является редким осложнением. В проведенном анализе нет четкой связи возникновения гиперпигментации с превышением дозировки.

Заключение. Для профилактики появления гиперпигментации необходимо избегать избыточной травматизации во время и сразу после склеротерапии, в том числе электродами ЭКГ; во время оказания анестезиологического пособия избегать избыточной оксигенации; необходимо избегать избыточной инсоляции в течение 24–48 ч после склеротерапии.

Ключевые слова: блеомицин, дозировка, гиперпигментация, венозная мальформация, лимфатическая мальформация

Для цитирования: Сафин Д.А., Агибалов Д.Ю. Развитие хлыстовой гиперпигментации кожи после использования блеомицина для склеротерапии сосудистых мальформаций с медленными потоковыми характеристиками. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):60–68. <https://doi.org/10.21518/akh2022-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The development of flagellate hyperpigmentation after use of bleomycin for sclerotherapy slow flow vascular malformations

Dinar A. Safin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9436-3352>, safindinar@ya.ru

Dmitri Y. Agibalov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2995-7140>, agibalovd@bk.ru

¹ Medical Clinic “Doctor Plus”; 137, Bldg. 2, Lenin Ave., Obninsk, Kaluga Region, 249035, Russia

² First Vascular Center “Hemangioma”; 9, Bldg. 2, Korovinskoe Shosse, Moscow, 127486, Russia

Abstract

Introduction. Bleomycin is a cytotoxic antibiotic that is used as a sclerosing agent for sclerotherapy of vascular anomalies. Bleomycin is characterized by complications: nausea, vomiting, fever, the development of allergies/anaphylaxis, skin discoloration (hyperpigmentation), damage to lung tissue.

Aim. To study the frequency of hyperpigmentation after administration of bleomycin for sclerotherapy of vascular malformations with slow flow characteristics. To present our own clinical observation of the development of skin hyperpigmentation after sclerotherapy of venous malformation with bleomycin.

Materials and methods. A systematic review was conducted in foreign (PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scirus) and domestic databases (eLibrary) for the period from 2012 to 2022. As a result of the selection, 17 full-text articles remained suitable for their inclusion in the analysis.

Results. In the first part of the review, 12 articles were analyzed, describing clinical observations of the development of “flagellate” hyperpigmentation after chemotherapy of various neoplasms. In the second part of the review, an analysis of 4 articles describing clinical observations of the development of hyperpigmentation after intralesional administration of bleomycin into vascular malformation in 19 patients was carried out.

Discussion. The occurrence of specific “flagellate” hyperpigmentation after administration of bleomycin for sclerotherapy of vascular anomalies with slow flow characteristics is a rare complication. In the analysis carried out, there is no clear connection between the occurrence of hyperpigmentation and excess dosage.

Conclusion. To prevent the appearance of hyperpigmentation, it is necessary to avoid excessive traumatization on time and immediately after sclerotherapy, including with ECG electrodes; avoid excessive oxygenation during the provision of anesthesia; it is necessary to avoid excessive insolation within 24–48 hours after sclerotherapy.

Keywords: bleomycin, dosage, hyperpigmentation, venous malformation, lymphatic malformation

For citation: Safin D.A., Agibalov D.Y. The development of flagellate hyperpigmentation after use of bleomycin for sclerotherapy slow flow vascular malformations. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(1):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-003>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Блеомицин является цитотоксическим антибиотиком, полученным из *Streptomyces verticillus*, который применяется в виде системной терапии для лечения различных новообразований, а также в качестве склерозирующего средства для склеротерапии сосудистых аномалий, таких как кавернозные или лимфатические мальформации, младенческие гемангиомы [1, 2]. Считается, что блеомицин повреждает внутриклеточную ДНК [3] и вызывает неспецифическую внутрисосудистую воспалительную реакцию со склерозом эндотелиальных клеток [4]. В дальнейшем такие изменения приводят к закупорке патологических сосудов и локальному снижению кровотока [5].

При приеме блеомицина возникают определенные осложнения: кратковременные токсические эффекты – тошнота, рвота, лихорадка, развитие аллергии / анафилаксии, изменение цвета кожи. Редко отмечается повреждение легочной ткани в виде интерстициального пневмонита, острого респираторного дистресс-синдрома и легочного фиброза, который со временем может усугубиться и привести к сердечной недостаточности [6].

Изменение цвета кожи (гиперпигментация) после введения блеомицина имеет характерный специфический внешний вид, напоминающий, как правило, множественные удары хлыстом, но также могут быть и единичные образования. Такая гиперпигментация в английской медицинской литературе получила название *flagellate hyperpigmentation* [7], происходит от латинского *flagellum* – кнут, хлыст. Впервые это осложнение было описано в 1970 г. G. Moulin et al. [8].

Развитие хлыстовой гиперпигментации часто отмечается при внутривенном системном использовании блеомицина для терапии различных опухолей, например лимфомы Ходжкина. При этом частота возникновения составляет от 8 до 66% случаев [9–11]. После склеротерапии такое осложнение встречается гораздо реже, зарегистрированные показатели заболеваемости гиперпигментацией после интраlesионального введения блеомицина составляет 0,8–20% [12].

Первым симптомом гиперпигментации после введения блеомицина является кожный зуд, возникновение которого совпадает с появлением на коже эритематозных линейных полос, локализованных в области верхней части груди и спины, конечностях и боковых поверхностях туловища. Эти изменения могут появляться в различный промежуток времени после введения блеомицина – от 12 ч до 9 нед. [13, 14].

Клиническая картина гиперпигментации схожа с поражением при лекарственной токсикодермии и феноменом Кебнера, который может проявляться на месте механического, физического или химического воздействия. Среди гистопатологических находок выделяют вакуолизацию в базальном слое эпидермиса, недержание меланина и рассеянные кератиноциты, такие изменения соответствуют поствоспалительным изменениям [15].

Механизм, лежащий в основе возникновения специфической гиперпигментации, после введения блеомицина неизвестен. Анализ электронной микроскопии участков гиперпигментированной кожи продемонстрировал усиленный меланогенез в меланоцитах и множество меланосомных комплексов в окружающих

кератиноцитах, а также наличие внутрицитоплазматических вакуолей в эпидермисе, которые, вероятно, являются результатом повреждения митохондрий [16]. Возможно, что такие изменения вызваны стимуляцией меланоцитов адrenокортикотропным гормоном под воздействием блеомицина [17].

Есть несколько теорий, которые описывают причину появления этого осложнения. Среди них можно выделить недостаток фермента блеомицингидролазы, который деактивирует блеомицин, что ускоряет накопление блеомицина в коже, тем самым усиливая его токсичность [18]. Гистологические и ультраструктурные исследования показали, что блеомицин уменьшает обмен веществ в эпидермисе, что приводит к длительному контакту между меланоцитами и кератиноцитами. L. Polla et al. [19] обнаружили спонгиоз, локализованный в базальном слое эпидермиса, а также периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов. Эти авторы постулировали, что гиперпигментация носит поствоспалительный характер.

Некоторые авторы отмечают роль микротравм кожи, например ссадины, или избыточного давления на участки костных выступов, что может вызывать субклиническую локальную вазодилатацию сосудов кожи и приводить к чрезмерному накоплению блеомицина *in situ* [20]. Также отмечено влияние гипертермии на появление гиперпигментации, при этом сроки между введением препарата и появлением клинических симптомов колебались от 1 дня до 9 нед. [21]. Возможно, что нагревание усиливает токсичность блеомицина, поскольку было отмечено, что лихорадка и ночная потливость у пациентов с лимфомой Ходжкина, получающих блеомицин, могут выступать в качестве триггера экзантемы, приводящей к появлению гиперпигментации [22].

Остается обсуждаемой роль дозировки и токсичности самого блеомицина как причины развития гиперпигментации, поскольку это осложнение может появиться как после введения кумулятивных доз, так и после минимальных доз. Например, описаны случаи гиперпигментации после введения 14 Ед блеомицина для лечения подошвенной бородавки, после введения 4 Ед для лечения кистозной гигромы у полуторагодовалого мальчика и после внутривенного введения 30 Ед для лечения мезотелиомы [23–25]. Также остается неясной степень системной абсорбции блеомицина после введения в сосудистую мальформацию.

Лечение этого состояния носит симптоматический характер (местные или системные кортикостероиды, пероральные антигистаминные препараты), также

указывается необходимость отмены приема блеомицина. Продолжительность лечения зависит от динамики клинической картины. Гиперпигментация обычно проходит в течение 6–8 мес., но может повториться с еще большей интенсивностью после нового лечения блеомицином [26].

Таким образом, несмотря на расширение показаний для проведения склеротерапии сосудистых аномалий с низкими потоковыми характеристиками блеомицином, остаются неясными риск и причины возникновения хлыстовой гиперпигментации кожи после интраlesионального введения этого препарата. Данная проблема продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего научного исследования. В связи с этим проведен систематический обзор современной литературы.

Проведен систематический обзор в иностранных (PubMed, Web Of Science, Google Scholar, Scopus) и отечественных базах данных (eLibrary) за период с 2012 по 2022 г. Для поиска использовались ключевые слова: блеомицин, хлыстовая гиперпигментация, осложнение, склеротерапия. Анализировались статьи на английском и русском языках.

Произведен отбор статей согласно критериям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis – предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа) [27]. В первую часть обзора включены исследования с описанием осложнения после введения блеомицина как в виде системной химиотерапии, так и после локального введения. Во вторую часть обзора включены статьи, описывающие развитие гиперпигментации после интраlesионального введения блеомицина в сосудистую мальформацию. Критериями исключения были абстракты, развитие гиперпигментации на фоне других причин, обзорные статьи по лекарственной болезни, статьи, вышедшие более 10 лет назад.

Результаты поиска: в базах данных были обнаружены 2887 источника литературы. Повторяющиеся статьи были удалены. Проведен анализ статей на соответствие целям исследования. После первого скрининга количество публикаций составило 86, из исследования были исключены абстракты и не полнотекстовые статьи, а также статьи, не содержащие клинических наблюдений развития гиперпигментации после введения блеомицина. В результате отбора осталось 17 полнотекстовых статей, подходящих для их включения в анализ. В русскоязычной литературе не удалось найти статьи, удовлетворяющие целям исследования. В первую часть обзора было включено 12 статей с описанием осложнений после введения блеомицина в виде системной

Рисунок 1. Этапы проведения исследования по критериям PRISMA

Figure 1. Stages of review as per PRISM criteria



химиотерапии. Во вторую часть включены 4 статьи с описанием случаев развития хлыстовой гиперпигментации после интралесионального введения блеомицина в сосудистую мальформацию (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех статьях представлена информация о развитии специфического осложнения хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина и произведена оценка сроков возникновения после введения препарата, локализации гиперпигментации, тактики лечения и исходов заболевания. В связи с малым количеством публикаций, исследование было разделено на две части: в первой части произведено сравнение клинических наблюдений с развитием хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина в виде системной химиотерапии, во второй части – клинические наблюдения с развитием гиперпигментации после интралесионального введения блеомицина в сосудистую мальформацию.

В первой части обзора был проведен анализ 12 статей, с описанием клинических наблюдений развития хлыстовой гиперпигментации после химиотерапии различных новообразований с системным введением блеомицина у 12 пациентов (табл. 1) [28–39]. В данной группе только 1 больной был детского возраста – мальчик

15 лет, получал химиотерапию по поводу внутримозговой опухоли. Все остальные пациенты были в возрасте от 20 до 69 лет (всего 6 пациентов мужского пола и 6 женского), получали химиотерапию по поводу:

- лимфомы Ходжкина – 6,
- рака прямой кишки – 1,
- тератомы яичек – 1,
- рака яичек – 1,
- дисгерминомы яичника – 1,
- опухоли желточного мешка яичника – 1.

Протоколы проводились по схемам: ABVD – 3; FOLF-ОХ – 1; блеомицин с ципластином – 1; блеомицин, этопозид, цисплатин – 3; только блеомицин – 2. Количество проведенных курсов от 1 до 4. Самый ранний срок появления гиперпигментации – через несколько дней от начала первого курса химиотерапии, самый поздний – через 5 мес. после завершения курса. Гиперпигментация чаще всего локализовалась в нескольких анатомических зонах (туловище, грудь, спина, реже – шея, плечо, бедра, лоб, паховая область). Для лечения гиперпигментации использовались местные формы стероидных гормонов и антигистаминные препараты, в некоторых случаях терапия не проводилась. Исход гиперпигментации также не однозначен: в 3 случаях отмечен регресс сразу после отмены блеомицина, в 1 случае – через 2 нед. после отмены, в 1 случае – через 3 мес., в 2 случаях – регресс отмечен через 6 мес. после отмены, в 1 – через 11 мес., в 1 случае гиперпигментация сохранилась через 6 мес. и через 8 мес. от момента появления. В 2 наблюдениях не указаны сроки исчезновения гиперпигментации.

Во второй части обзора проведен анализ 4 статей с описанием клинических наблюдений развития гиперпигментации после интралесионального введения блеомицина в сосудистое образование у 19 пациентов (табл. 2) [40–42]. Возраст пациентов составил от 5 мес. до 65 лет. Склеротерапия проводилась жидким или вспененным блеомицином с человеческим сывороточным альбумином. Инъекция проводилась в гемангиомы, сосудистые мальформации (лимфатическая мальформация, венозные мальформации, артериовенозные мальформации). Дозировка блеомицина составляла от 0,5 до 45 Ед/кг. Гиперпигментация локализовалась на туловище, шее, спине, ушной раковине, конечностях, в одном наблюдении отмечено появление гиперпигментации в области наложения ЭКГ-электродов. Для лечения использовались местная гормональная терапия и антигистаминные препараты, в некоторых случаях проводилось наблюдение без фармакологической терапии. Не во всех статьях указаны сроки прохождения гиперпигментации. Так, в наблюдении

Таблица 1. Развитие хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина в виде системной химиотерапии
Table 1. The development of flagellate hyperpigmentation after systemic administration of bleomycin

№	Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст, пол	Диагноз	Лечение	Количество курсов	Время возникновения	Локализация сыпи	Терапия сыпи	Исход
1	D.Y. Diao [30]	2012	1	48, М	Язвенный колит, лимфома Ходжкина	Блеомицин	4	После 4-го курса	Плечи, шея	Не проводилась	Исчезновение через 6 мес. после отмены блеомицина
2	L. Appaji [28]	2013	1	15, М	Внутричерепная опухоль	Блеомицин, цисплатин	3	После 3-го курса	Грудь, спина, бедра	-	-
3	R. Grynspan [11]	2013	1	40, Ж	Лимфома Ходжкина	Химиотерапия ABVD (адриамицин, винбластин, дакарбазин, блеомицин)	-	-	Нижние конечности, спина	Не проводилась	Осветление сразу после отмены блеомицина
4	C. Resende [35]	2013	1	23, Ж	Дисгерминома яичника	Блеомицин, этоплазид, цисплатин	3	Через 5 мес. после завершения терапии	Туловище	Не проводилась	Сохранение пигментации через 8 мес.
5	S. Boussios [23]	2015	1	20, Ж	Опухоль желточного мешка яичника	Блеомицин, этоплазид, цисплатин	4	Через 4 мес. после завершения терапии	Грудь, верхняя часть туловища	Не проводилась	Осветление через 6 мес. после отмены блеомицина
6	A. Vennepureddy [25]	2016	1	27, Ж	Лимфома Ходжкина	Химиотерапия ABVD	2	Перед 3-м курсом	Кисти, задняя поверхность правого плеча, верхний отдел грудной клетки	Стероидные гормоны	Осветление сразу после отмены блеомицина
7	L. Hao [31]	2016	1	31, М	Тератома яичек	Блеомицин, этоплазид, цисплатин	3	Через 1 мес. после завершения терапии	Туловище	-	Сохранение через 6 мес.
8	K.N. Larson [32]	2016	1	27, Ж	Лимфома Ходжкина	Доксорубицин, винбластин, дакарбазин, блеомицин	1	Через 4 нед. после начала химиотерапии	Руки, спина, лоб	Антигистаминные препараты, местно кортикостероиды	Полный регресс
9	S.P. Verma [38]	2016	1	35, М	Лимфома Ходжкина	Химиотерапия ABVD	4	10-й день первого курса	Шея, грудь, живот, спина, бедра	Местные стероидные гормоны	Полный регресс через 3 мес. после отмены химиотерапии
10	K.Y. Wei [39]	2016	1	63, Ж	Рак прямой кишки	Протокол FOLFOX	-	1 мес.	Бедра, правое плечо, паховые области	-	-
11	K. Mishra [33]	2017	1	69, М	Лимфома Ходжкина	Блеомицин	3	-	Все тело, лицо	-	Осветление пигментации через 2 нед.
12	C.A.S. Soerensen [36]	2020	1	49, М	Рак яичек	Блеомицин, этоплазид, цисплатин	3	Через несколько дней от начала первого курса	Задняя поверхность шеи, туловище	Антигистаминные препараты, местно III группа кортикостероидов	Ремиссия через 11 мес.

Таблица 2. Развитие хлыстовой гиперпигментации после интралесионального введения блеомицина в сосудистую мальформацию**Table 2.** The development of flagellate hyperpigmentation after systemic administration of bleomycin

№	Автор	Год публикации	Количество пациентов	Распределение по полу (гиперпигм)	Развитие гиперпигментации	Возраст пациентов	Диагноз	Форма блеомицина	Доза блеомицина	Локализация сыпи	Исход
1	Y.Hassan [41]	2012	75	Не указано	6	3–35 лет	Гемангиомы, сосудистые мальформации	Жидкая форма	0,5–1 Ед/кг (до 15 мг)	Не указано	-
2	A.T.Mohan [40]	2015	32	Не указано	3	5 мес. – 11,5 лет	Медленно потоковые сосудистые мальформации	Жидкая форма	0,5 Ед/кг	Не указано	-
3	H.C.Milbar [18]	2019	6	2 – М, 4 – Ж	6	2–65 лет	Лимфатическая мальформация – 1. Венозная мальформация – 5	Жидкая форма – 1. Вспененный блеомицин – 5	15–45 Ед	Туловище, спина, лицо, левая ушная раковина, шея, конечности	Не документировано – 1. Прошло до года – 3. Сохранилось более года – 2
4	K.P.Davis [42]	2022	4	2 – М, 2 – Ж	4	5–14 лет	Венозная мальформация – 3, АВМ – 1	Не указано	Не указано	Туловище, места наложения электродов ЭКГ	Не отмечено через 1 год

Davis у всех 4 пациентов гиперпигментация прошла до года. По данным Milbar, гиперпигментация прошла до года у 3 пациентов, у двоих сохранилась после одного года наблюдения и в одном случае не указаны сроки исчезновения гиперпигментации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя анализ полученных данных, можно сделать заключение, что возникновение специфической хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина для склеротерапии сосудистых аномалий с медленными потоковыми характеристиками является редким осложнением. В проведенном анализе частота встречаемости этого осложнения составила 0,9–8%. Возможно, что эти цифры занижены, поскольку многие исследования основаны на данных, полученных от самих пациентов, и большая часть пациентов не осматривается дерматологами, а вместе с тем у некоторых пациентов может наблюдаться незначительная гиперпигментация.

Появление гиперпигментации не связано с возрастом и полом пациента. К сожалению, в проведенном анализе не указаны сроки появления гиперпигментации после введения препарата, но при сравнении с 1-й группой, в которой блеомицин использовался в качестве химиотерапии, сроки могут варьироваться от нескольких часов до нескольких месяцев. Блеомицин вводился в расчете 0,5–1 Ед/кг с максимальной дозировкой 15–45 Ед, что не превышает рекомендованные дозы, таким образом, в проведенном анализе

нет четкой связи гиперпигментации с превышением дозировки, возможно, что блеомицин в ряде случаев проявляет выраженную токсичность в минимальных возрастных дозировках. Указанное осложнение возникало при введении жидкой и вспененной формы блеомицина. Появлению гиперпигментации чаще всего предшествует зуд, что возможно усугубляет течение гиперпигментации за счет травмирования этой области самим пациентом (расчесывание). Гиперпигментация чаще всего локализуется в области туловища, спины, шеи, но в целом может располагаться на любом участке туловища. Обращает на себя внимание появление участков поражения в области расположения электродов ЭКГ (избыточного давления), что возможно является предпосылкой к появлению гиперпигментации. Для лечения возникшей гиперпигментации рекомендованы местные гормональные мази и прием антигистаминных препаратов, в одном наблюдении для осветления кожи использовался лазер. Вместе с тем следует отметить доброкачественное течение появившейся гиперпигментации и ее редукцию либо сразу после отмены блеомицина, либо через 6–12 мес.

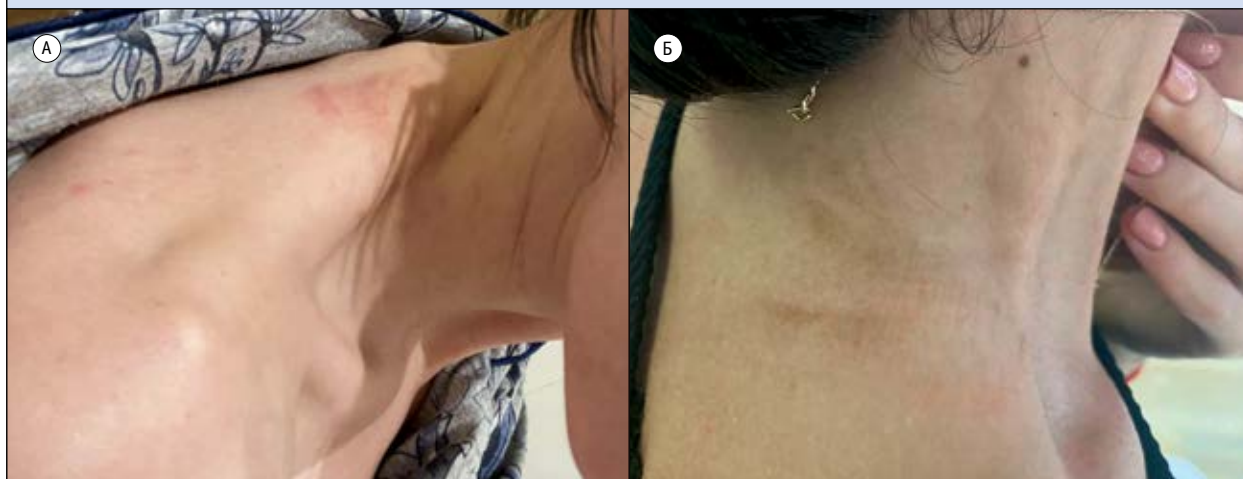
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка 7 лет с венозной мальформацией в области наружной поверхности правого бедра. Была выполнена склеротерапия под общей анестезией с введением 15 мг блеомицина в патологическую полость. Через несколько часов после введения препарата родители

Рисунок 1. Пациент 7 лет. А – гиперпигментация в зоне декольте после первого сеанса склеротерапии. Б – гиперпигментация в области лопаток после второго сеанса склеротерапии
Figure 1. A 7-year-old patient. A: hyperpigmentation of the décolleté area after the first sclerotherapy session. B: hyperpigmentation of the shoulder blade area after the second sclerotherapy session



Рисунок 2. Пациент 32 лет. А – гиперемия в области задней поверхности шеи после первого сеанса склеротерапии (блеомицин 7,5 мг). Б – гиперпигментация, образовавшаяся на месте гиперемии
Figure 2. A 32-year-old patient. A: hyperaemia of the back surface of the neck after the first sclerotherapy session (bleomycin 7.5 mg). B: hyperpigmentation developed at the hyperaemia site



отметили появление гиперемии в области декольте в виде полос (рис. 2А). Эти изменения были расценены как проявление аллергии. После второй склеротерапии (блеомицин 15 мг) появились новые очаги гиперпигментации, расположенные в области спины, поясницы, боковых отделов живота (рис. 2Б). Специфического лечения гиперпигментации не проводилось. Через 1 год после первой склеротерапии гиперпигментация сохраняется, но родители отмечают, что она стала светлее.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Женщина 32 лет с венозной мальформацией в области нижнего века левого глаза. Первая склеротерапия была выполнена в 2020 г. под общей анестезией. Сразу после операции пациентка отметила появление зуда в области задней поверхности шеи, после чего появилась локальная гиперемия (рис. 3А). Эти изменения были расценены как проявление аллергической реакции. Назначена общая десенсибилизирующая терапия (зиртек). Постепенно область гиперемии

стала темнеть и осталась линейная гиперпигментация (рис. 3Б). С интервалом 6 мес. были выполнены повторные инъекции блеомицина в полость мальформации, после 2-й склеротерапии появился очаг гиперпигментации в поясничной области, после 3-й – в области левого плеча. При этом новые очаги гиперпигментации в старых областях не появлялись. Через 1 год после 3-й склеротерапии гиперпигментация сохраняется, в динамике не меняется.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном систематическом обзоре проанализированы причины появления и течения специфической хлыстовой гиперпигментации после введения блеомицина в качестве химиотерапии различных новообразований и в качестве склерозанта сосудистых аномалий с медленными потоковыми характеристиками.

Проведенный анализ позволяет сделать несколько выводов для профилактики появления гиперпигментации:

- необходимо избегать избыточной травматизации во время и после склеротерапии, в том числе

электродами ЭКГ, при использовании таких электродов их необходимо оставить на пациенте на сутки;

- во время оказания анестезиологического пособия избегать избыточной оксигенации;
- избегать избыточной инсоляции в течение 24–48 ч после склеротерапии.

После склеротерапии пациентам необходимо проходить динамические осмотры у дерматологов, чтобы не пропустить субклиническое течение гиперпигментации, что поможет провести профилактику ее возникновения при последующих процедурах.

Несмотря на малое количество наблюдений, осуществленный анализ показал необходимость проведения дальнейших исследований для оптимизации профилактики предупреждения, возникновения и лечения гиперпигментации после введения блеомицина, что улучшит качество жизни пациентов и позволит не прерывать начатое лечение.

Поступила / Received 10.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.01.2023

Принята в печать / Accepted 15.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sainsbury D.C.G., Kessell G., Fall A.J., Hampton F.J., Guhan A., Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):2031–2044. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820e923c>.
2. Payapvipapong K., Niumpradit N., Piriyanand C., Buranaphalin S., Nakakes A. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(1):83–90. <https://doi.org/10.1111/jocd.12132>.
3. Grosej A., Krzan M., Kosjek T., Bosnjak M., Sersa G., Cemazar M. Bleomycin pharmacokinetics of bolus bleomycin dose in elderly cancer patients treated with electrochemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(5):939–947. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3004-z>.
4. Mathur N.N., Rana I., Bothra R., Dhawan R., Kathuria G., Pradhan T. Bleomycin sclerotherapy in congenitallymphatic and vascular malformations of head and neck. *Int. J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(1):75–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.08.008>.
5. Perkins J.A., Manning S.C., Tempero R.M., Cunningham M.J., Edmonds J.L. Jr., Hoffer F.A., Egbert M.A. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(6):795–803. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.02.026>.
6. Horbach S.E.R., Rieger I.M., Smitt J.H.S., Reekers J.A., Spuls P.I., van der Horst C.M.A.M. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):244–256. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001924>.
7. Романова О.Л. Лекарственная токсикодермия как проявление лекарственной болезни. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2015;22(3):14–16. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-3-14-16>.
Romanova O.L. Drug-induced toxicodermia as implication of a drug disease. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2015;22(3):14–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-3-14-16>.
8. Moulin G., Fièvre B., Beyvin A. Cutaneous pigmentation caused by bleomycin. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1970;77(2):293–296. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4918300/>.
9. Ibrahim O.A., Anderson R.R. Images in clinical medicine. Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation. *N Engl J Med.* 2010;363(24):e36. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1002334>.
10. Lee H.Y., Lim K.H., Ryu Y., Song S.Y. Bleomycin-induced flagellate erythema: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(2):933–935. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2179>.
11. Grynspan R., Niemeyer-Corbellini J.P., Lopes M.S., Ramos-e-Silva M. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013009764. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009764>.
12. Mack J.M., Richter G.T., Becton D., Salem O., Hill S.E.M., Crary S.E. Short-term side effects and patient-reported outcomes of bleomycin sclerotherapy in vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e27008. <https://doi.org/10.1002/pbc.27008>.
13. Al-Khenaizan S., Al-Berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *Eur J Dermatol.* 2011;21(1):146. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1213>.
14. Todkill D., Taibjee S., Borg A., Gee B.C. Flagellate erythema due to bleomycin. *Br J Haematol.* 2008;142(6):857. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07238.x>.
15. Mowad C.M., Nguyen T.V., Elenitsas R., Leyden J.J. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol.* 1994;131(5):700–702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb04986.x>.
16. Wright A.L., Bleeen S.S., Champion A.E. Reticulate pigmentation due to bleomycin: light- and electron-microscopic studies. *Dermatologica.* 1990;180(4):255–257. <https://doi.org/10.1159/000248042>.

17. Cortina P., Garrido J.A., Tomas J.F., Unamuno P., Armijo M. 'Flagellate' erythema from bleomycin. With histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatologica*. 1990;180(2):106–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690153/>.
18. Milbar H.C., Jeon H., Ward M.A., Mitchell S.E., Weiss C.R., Cohen B.A. Hyperpigmentation after Foamed Bleomycin Sclerotherapy for Vascular Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(9):1438–1442. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.10.007>.
19. Polla L., Mérot Y., Slosman D., Polla B., Olgiati D., Saurat J.H. Linear pigmentogenic dermatitis after scintigraphy using bleomycin. *Ann Dermatol Venereol*. 1985;112(10):821–823. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2418740/>.
20. Biswas A., Chaudhari P.B., Sharma P., Singh L., Julka P.K., Sethuraman G. Bleomycin induced flagellate erythema: Revisiting a unique complication. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(3):500–503. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.119358>.
21. Kukla L.J., McGuire W.P. Heat-induced recall of bleomycin skin changes. *Cancer*. 1982;50(11):2283–2284. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821201\)50:11<2283::aid-cnrcr2820501110>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821201)50:11<2283::aid-cnrcr2820501110>3.0.co;2-k).
22. Ziemer M., Goetze S., Juhasz K., Elsner P. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy: a clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(1):68–76. <https://doi.org/10.2165/11537080-000000000-00000>.
23. Boussios S., Moschetta M., McLachlan J., Banerjee S. Bleomycin-Induced Flagellate Erythema in a Patient Diagnosed with Ovarian Yolk Sac Tumor. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:574708. <https://doi.org/10.1155/2015/574708>.
24. Aebess A., Keel D.M., Graham B.S. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol*. 2003;139(3):337–339. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.3.337>.
25. Vennepureddy A., Siddique M.N., Odaimi M., Terjanian T. Bleomycin-induced flagellate erythema in a patient with Hodgkin's lymphoma – A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):556–560. <https://doi.org/10.1177/1078155215580468>.
26. Nigro M.G., Hsu S. Bleomycin-induced flagellate pigmentation. *Cutis*. 2001;68(4):285–286. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11645562_Bleomycin-induced_flagellate_pigmentation.
27. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
28. Appaji L., Reddy C.V., Aruna Kumari B.S., Padma M. Flagellate erythema induced by bleomycin toxicity. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(4):334. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.125265>.
29. Mahmoud B.H., Eide M.J. Bendamustine-induced "flagellate dermatitis". *Dermatol Online J*. 2012;18(11):12. Available at: <https://europepmc.org/article/med/23217953>.
30. Diaoy D.Y., Goodall J. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *CMAJ*. 2012;184(11):1280. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111889>.
31. Hao L., Mahmoud F. Image Diagnosis: A Striking Bleomycin-Induced Skin Toxicity: Flagellate Hyperpigmentation. *Perm J*. 2017;21:16–001. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-001>.
32. Larson K.N., Gagnon A.L., Wilson B.B. Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation. *Clin Case Rep*. 2017;5(4):429–430. <https://doi.org/10.1002/ccr3.831>.
33. Mishra K., Jandial A., Prakash G. Bleomycin induced hyperpigmentation of skin. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2018;40(1):90–91. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.08.005>.
34. Cohen P.R. Paclitaxel-associated reticulate hyperpigmentation: Report and review of chemotherapy-induced reticulate hyperpigmentation. *World J Clin Cases*. 2016;4(12):390–400. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i12.390>.
35. Resende C., Araújo C., Gomes J., Brito C. Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009745. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009745>.
36. Soerensen C.A.S., Uldall Pallesen K.A. A Danish case of bleomycin-induced flagellate erythema. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):2883–2884. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3220>.
37. Huu N.D., Huu S.N., Thi X.L., Van T.N., Thi Minh P.P., Minh T.T. et al. Successful Treatment of Intralesional Bleomycin in Keloids of Vietnamese Population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):298–299. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.099>.
38. Verma S.P., Subbiah A., Kolar Vishwanath V., Dutta T.K. Bleomycin-induced skin toxicity: is it always flagellate erythema? *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2014204575. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204575>.
39. Wei K.Y., Wang S.H., Ho C.L. Bleomycin-Induced Flagellate Hyperpigmentation. *J Emerg Med*. 2016;51(3):e59–60. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.05.062>.
40. Mohan A.T., Adams S., Adams K., Hudson D.A. Intralesional bleomycin injection in management of flow flow vascular malformations in children. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015;49(2):116–120. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2014.951051>.
41. Hassan Y., Osman A.K., Altyeb A. Noninvasive management of hemangioma and vascular malformation using intralesional bleomycin injection. *Ann Plast Surg*. 2013;70(1):70–73. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824e298d>.
42. Davis K.P., Gaffey M.M., KomPELLI A.R., Richter G.T. Cutaneous hyperpigmentation following bleomycin sclerotherapy for vascular malformations. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(1):103–106. <https://doi.org/10.1111/pde.14869>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сафин Динар Адхамович, врач, детский хирург, клиника «Доктор плюс»; 249035, Обнинск, проспект Ленина, д. 137, к. 2; руководитель центра, Первый центр «Гемангиома»; 127486, Россия, Москва, Коровинское шоссе, д. 9, к. 2; safindinar@ya.ru

Агибалов Дмитрий Юрьевич, врач-хирург, руководитель клиники, клиника «Доктор плюс»; 249035, Россия, Калужская обл., Обнинск, проспект Ленина, д. 137, к. 2; agibalovd@bk.ru

Information about the authors:

Dinar A. Safin, Paediatric Surgeon, Medical Clinic "Doctor Plus"; 137, Bldg. 2, Lenin Ave., Obninsk, Kaluga Region, 249035, Russia; Head of the Center, First Vascular Center "Hemangioma"; 9, Bldg. 2, Korovinskoe Shosse, Moscow, 127486, Russia; safindinar@ya.ru
Dmitri Y. Agibalov, Surgeon, Head of the Clinic, Medical Clinic "Doctor Plus"; 137, Bldg. 2, Lenin Ave., Obninsk, Kaluga Region, 249035, Russia; agibalovd@bk.ru