

# ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

# ONCO clinical HEMATOLOGY

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

## COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

### Кожная токсичность гидроксикарбамида

*И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, Е.А. Гилязитдинова,  
Т.И. Колошейнова, Е.И. Пустовая, Е.К. Егорова,  
А.М. Ковригина, А.Б. Судариков, А.О. Абдуллаев*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д,  
д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

### Dermatological Toxicity of Hydroxycarbamide

*IN Subortseva, AL Melikyan, EA Gilyazitdinova,  
TI Kolosheinova, EI Pustovaya, EK Egorova,  
AM Kovrigina, AB Sudarikov, AO Abdullaev*

National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d,  
Moscow, Russian Federation, 125167

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

Гидроксикарбамид представляет собой противоопухолевое лекарственное средство, которое в основном используется при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях и серповидноклеточной анемии. Язвы кожи — редкое, но серьезное нежелательное явление при длительной противоопухолевой терапии. Язвы, вызванные гидроксикарбамидом, часто множественные и двусторонние, обычно развиваются в области голени, хотя могут наблюдаться практически в любой зоне. Язвы небольшого размера с четко определенными контурами, неглубокие, с желтым, покрытым фибрином основанием. Постоянным признаком является интенсивная боль, устойчивая к лечению и сопровождающаяся изъязвлениями. Элиминация препарата, как правило, приводит к спонтанному заживлению язвенных дефектов. Все пациенты, получающие гидроксикарбамид, должны проходить регулярный дерматологический скрининг. В настоящей статье представлены обзор литературы, посвященный кожной токсичности гидроксикарбамида, и описание клинического наблюдения.

Hydroxycarbamide is an antitumor agent mainly used for treatment of Ph-negative myeloproliferative disorders and sickle cell disease. The development of skin ulcers is a rare but serious adverse event in long-term antitumor therapy. Hydroxycarbamide-induced ulcers are often multiple and bilateral, and usually occur in the lower legs, although they can occur in other regions of the body. The ulcers are small-sized and shallow with sharp margins and yellow fibrine-covered base. They cause constant severe, difficult to treat pain which is a characteristic sign. The drug withdrawal usually leads to spontaneous healing of ulcers. Regular dermatologic screening must be obligatory for all the patients receiving hydroxycarbamide. The present paper provides a literature review on dermatological toxicity of hydroxycarbamide and a clinical case description.

**Ключевые слова:** гидроксикарбамид, нежелательные явления, дерматологический скрининг, Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания.

**Keywords:** hydroxycarbamide, adverse events, dermatologic screening, Ph-negative chronic myeloproliferative disorders.

**Получено:** 7 февраля 2018 г.

**Принято в печать:** 4 мая 2018 г.

**Received:** February 7, 2018

**Accepted:** May 4, 2018

*Для переписки:* Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru.

*For correspondence:* Irina Nikolaevna Subortseva, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru.

*Для цитирования:* Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А. и др. Кожная токсичность гидроксикарбамида. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):252–8.

*For citation:* Subortseva IN, Melikyan AL, Gilyazitdinova EA, et al. Dermatological Toxicity of Hydroxycarbamide. Clinical oncohematology. 2018;11(3):252–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258

## ВВЕДЕНИЕ

Гидроксикарбамид был синтезирован в 1869 г., представляет собой производное мочевины, анти-метаболит. Относится к группе гидроксиламинов [1]. Препарат применяется при Rh-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ), серповидноклеточной анемии, псориазе, ряде солидных опухолей [2]. Кроме того, препарат пытались использовать при ВИЧ-инфекции в комбинации с антиретровирусной терапией [3].

Гидроксикарбамид легко абсорбируется в кишечнике, его пиковая концентрация в крови отмечается через 1–2 ч после приема внутрь. Он имеет почти полную биодоступность и распределяется в организме с водой, поэтому внутривенное назначение препарата нецелесообразно. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, определяется в грудном молоке. Элиминация происходит главным образом через почки [4].

Цитотоксический эффект реализуется за счет того, что препарат ингибирует рибонуклеотидредуктазу, нарушая синтез ДНК, не влияет на синтез РНК и белка. Подавляет активность полимераз, в результате нарушается процесс восстановления ДНК. Этот механизм действия гидроксикарбамида позволяет использовать его в качестве радиосенсибилизатора [5].

Несмотря на то что гидроксикарбамид имеет хорошую переносимость, в доступной литературе имеются многочисленные сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) со стороны всех органов и систем. Прежде всего, гидроксикарбамид оказывает действие на костный мозг, приводит к развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении. Отмечается макроцитоз как результат нарушений синтеза ДНК при пролиферации эритроидных клеток. Со стороны ЖКТ самыми частыми НЯ являются тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея. Иногда отмечается повышение температуры тела до фебрильных цифр, связанное с приемом препарата. Наблюдаются НЯ со стороны легких: пневмонит, облитерирующий бронхолит [6–8].

Однако наибольшее число сообщений о НЯ со стороны кожи и слизистых: сухость и атрофия кожи, приобретенный ихтиоз, гиперемия лица, кистей, кератоз ладоней и стоп, алопеция, гиперпигментация кожи и слизистых, дерматомиозит-подобная сыпь (псевдодерматомиозит), плоскоклеточный рак кожи, мукозит [9–14]. НЯ со стороны кожи чаще возникают у пациентов со светлыми фототипами по Фицпатрику [15]. M.S. Daoud и соавт. предложили рассматривать дерматопатию, связанные с терапией гидроксикарбамидом, как отдельный нозологический вариант [16].

Изменения ногтей недооценены у больных, получающих терапию гидроксикарбамидом. Они включают ониходистрофию, генерализованную гиперпигментацию (меланонихия), продольные полосы и синие ногти. Меланонихия развивается преимущественно у больных женского пола с вовлечением ногтей больших и указательных пальцев (рис. 1). Наиболее распространены продольные полосы. Причиной служит непосредственное токсическое воздей-



Рис. 1. Нежелательные явления, вызванные гидроксикарбамидом. Ониходистрофия, меланонихия

Fig. 1. Hydroxycarbamide-induced adverse events. Onychodystrophy, melanonychia

ствии цитостатических препаратов на ногтевое ложе, фотосенсибилизация, локальное стимулирование меланоцитов ногтевого ложа [17].

Язвенные дефекты кожи на фоне терапии гидроксикарбамидом впервые описаны в 1935 г. К настоящему времени они составляют 30 % всех сообщаемых НЯ со стороны кожи. Частота возникновения язв составляет 3,5–5,0 %, в больших выборках больных — 8,5–10,0 % [18–22].

Диагностика кожных осложнений представляет определенные трудности. Необходимо учитывать данные анамнеза: лечение высокими дозами гидроксикарбамида, интерфероном- $\alpha$ , язвы, диагностированные ранее, язвы, индуцированные гидроксикарбамидом. В клиническом анализе крови у пациентов определяется макроцитоз. Нередко провоцирующим фактором является локальная травма. Язвы обычно множественные, двусторонние, рецидивирующие. Типичная локализация: часто — в области лодыжек, голеней, пяточной области, на пальцах стоп; редко — на кистях, лице [23].

Кожные язвы, вызванные гидроксикарбамидом, обычно небольшого размера с адгезивным, желтым, фибринозным некротическим основанием. Повреждения окружены бледной эритемой и участками мелких белых шрамов, называемых белой атрофией. Пациентов беспокоит выраженный болевой синдром — чрезвычайно интенсивная, устойчивая к лечению боль, часто требующая введения опиоидов [23].

Гистологическая картина поражения обычно неспецифична, но могут наблюдаться эпидермальная атрофия, кожный фиброз, рубцовая ткань без васкулита и, иногда, фибриноидные тромбы [24].

Механизмы, лежащие в основе патогенеза кожных язв, связанных с терапией гидроксикарбамидом, не изучены, но, вероятно, их возникновение обусловлено различными причинами. Нарушение механизмов репарации в базальных клетках кожи вследствие цитотоксического эффекта гидроксикарбамида, несомненно, играет роль в формировании язв голени, а также в патогенезе всех дерматологических побочных эффектов препарата. Длительная терапия приводит к кумулятивной цитотоксичности для базальных

клеток эпидермиса из-за ингибирования синтеза ДНК и образования свободных радикалов [25, 26]. Язвенное поражение сохраняется до тех пор, пока не восстановятся кератиноциты и эндотелиальные клетки.

Большинство авторов полагают, что незначительные травмы, очень часто встречающиеся в области лодыжек, вызванные ношением неудобной обуви, играют роль иницирующих факторов при развитии язвы. Немногие пациенты однако сообщают о травмах в анамнезе [15].

Макроцитоз считается основным фактором патогенеза. Мегалобластические изменения эритроцитов и снижение их деформируемости, вызванные терапией гидроксикарбамидом, могут препятствовать свободному прохождению эритроцитов через капилляры. Это может нарушить кровоток в микроциркуляторном русле, вызвать ишемию в базальном слое кожи, что требует большего количества кислорода для пролиферации [27, 28].

Сопутствующие артериальное, венозное и метаболическое заболевания могут играть дополнительную роль в развитии таких ран. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с криоглобулинемией, гангренозной пиодермией [29].

Когда поражения распознаются как язвы, вызванные терапией гидроксикарбамидом, ситуация требует отмены препарата (79 %). Вероятность заживления язвы составляет 99 % [15]. Тем не менее возможно лечение язв без отмены гидроксикарбамида. В подобных случаях необходимо снижение дозы препарата, интермиттирующее лечение [30, 31]. Местная терапия обязательна во всех случаях [32]. Продолжение применения гидроксикарбамида связано с более высоким риском отсутствия эффекта или недостаточной эффективностью местного лечения (18 %). В случае неэффективности стандартных подходов могут использоваться альтернативные методы лечения язвенных дефектов (табл. 1). Оно обычно длительное, и эффективность его невысока [33–40]. Алгоритм диагностики и лечения язв, вызванных гидроксикарбамидом, представлен схематически (рис. 2) [15].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная В.Г.А., 59 лет, в 1999 г. в клиническом анализе крови впервые был выявлен тромбоцитоз ( $1400 \times 10^9/\text{л}$ ). Размеры селезенки нормальные. Причины для вторичного тромбоцитоза исключены. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: резкое увеличение количества мегакариоцитов, образующих большие скопления, много гигантских уродливых форм, соотношение между жировым и деятельным костным мозгом приближается к возрастной норме, нет признаков миелофиброза. Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга: 46,XX[20]. На основании результатов проведенного обследования установлен диагноз ХМПЗ.

В связи с высоким тромбоцитозом назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом. В контрольных анализах крови сохранялся тромбоцитоз с числом тромбоцитов  $600\text{--}800 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение селезенки не отмечалось. Переносимость лечения

Таблица 1. Лечение язв, вызванных гидроксикарбамидом

Препарат	Механизм действия
Декстраномер	Противовоспалительное, адсорбционное [33]
Простагландины E2 и I2	Сосудорасширяющее [34]
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, местная терапия	Пролиферация моноцитов; ингибирование высвобождения медиаторов воспаления [35]
Пересадка кожи	Замещение кожного дефекта [36]
Гидроколлоидная повязка	Антибактериальное [37]
Фактор роста фибробластов	Ангиогенез [38]
Препараты коллагеназы и гиалуронидазы	Коррекция гипертрофических и келоидных рубцов [39]
Коллагеновая губка или пудра	Гемостатическое [40]



Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения язв, вызванных гидроксикарбамидом

Fig. 2. Diagnostic and treatment algorithm of hydroxycarbamide-induced ulcers

удовлетворительная. Получена частичная клинико-гематологическая ремиссия.

В связи с сохраняющимся тромбоцитозом в 2011 г. проведена смена терапии: назначен анагрелид 1 мг/сут. В клиническом анализе крови число тромбоцитов  $400 \times 10^9/\text{л}$ , однако отмечалась крайне неудовлетворительная переносимость препарата: сердцебиение, отеки голеностопных су-



**Рис. 3.** Язвы, вызванные длительной терапией гидроксикарбамидом

**Fig. 3.** Long-term hydroxycarbamide therapy-induced ulcers

ставов, голеней. Это потребовало госпитализации. Тромботические осложнения (тромбозы сосудов нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии) исключены. При отмене анагрелида состояние нормализовалось. Получена полная клинико-гематологическая ремиссия, однако отмечалась непереносимость препарата.

В 2013 г. выполнено рестадирирование.

Клинический анализ крови: эритроциты —  $2,83 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 105 г/л, средний объем

эритроцита — 122,3 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 41,2 пг, лейкоциты —  $2,1 \times 10^9/л$  (сегментоядерные — 67,7 %, лимфоциты — 19,4 %, моноциты — 2,4 %, эозинофилы — 1,5 %), тромбоциты —  $881 \times 10^9/л$ . Молекулярно-генетическое исследование: клетки с мутацией V617FJAK2 составляют 71 % общего числа клеток в препарате. УЗИ: селезенка 125 × 45 мм. Гистологическое исследование трепанобиоптата: морфологическая картина, характерная для миелопролиферативного заболевания.

Таким образом, при обследовании признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Назначена терапия интерфероном  $\alpha$ -2b по 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю. Клинический анализ крови: тромбоциты —  $600 \times 10^9/л$ . Переносимость лечения неудовлетворительная: гриппоподобный синдром, потеря массы тела 10 кг в течение месяца. Получена частичная клинико-гематологическая ремиссия. Констатирована непереносимость терапии интерфероном- $\alpha$ .

Продолжено лечение гидроксикарбамидом. На этом фоне с февраля 2016 г. отмечает появление язв в области тыльной и ладонной поверхности кистей, пальцев. Наблюдалась у дерматолога с диагнозами: фотодерматит полиморфный? эритематоз? Проводилась терапия антигистаминными препаратами для приема внутрь, местная терапия — без значительного клинического эффекта.

Ко времени обращения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июле 2016 г. длительность заболевания и терапии гидроксикарбамидом составила 17 лет. При осмотре обращали на себя внимание множественные кровоточащие язвенные дефекты в области кистей (рис. 3).

Прогрессирование заболевания с развитием бластного криза исключено.

Клинический анализ крови: эритроциты —  $2,44 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 105 г/л, средний объем эритроцита — 114 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 38 пг, лейкоциты —  $15,53 \times 10^9/л$  (сегментоядерные — 93 %, лимфоциты — 4 %, моноциты — 3 %), тромбоциты —  $1860 \times 10^9/л$ . Молекулярно-генетическое исследование: клетки с мутацией V617FJAK2 составляют 45 % общего числа клеток в препарате. Антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, волчаночный антикоагулянт, иммуноглобулины классов А, М, G, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерин — все в норме. Криоглобулины не выявлены. Миелограмма: бластные клетки — 0,8 %, гранулоцитарный росток — 73,2 % с преобладанием зрелых форм, лимфоциты — 8,8 %, моноциты — 2 %, эритроидный росток — 15,2 %, мегакарициты — достаточное количество. Гистологическое исследование: костный мозг повышенной клеточности с расширением и омоложением гранулоцитарного ростка. Степень ретикулинового фиброза MF-1. Клинический диагноз: ХМПЗ. Высокий риск тромбогеморрагических осложнений (возраст 76 лет, тромбоциты  $1860 \times 10^9/л$ ). Непереносимость терапии анагрелидом, интерфероном- $\alpha$ . Неэффективность и непереносимость терапии гидроксикарбамидом.

Назначен бусульфан по 2 мг внутрь ежедневно. Эффект оценен через 2 мес. терапии. Суммарная доза бусульфана составила 120 мг. В крови сохранялся тромбоцитоз. Со стороны язвенных дефектов кожи отмечалась значительная положительная динамика.

К 8 мес. терапии суммарная доза бусульфана составила 480 мг. В клиническом анализе крови число тромбоцитов в пределах нормы. Отмечалась дальнейшая положительная динамика в отношении язвенных дефектов кожи, но сохранялось изъязвление в области указательных пальцев и основания большого пальца левой кисти (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы изучили 82 статьи: 74 случая, 5 ретроспективных клинических исследований, 3 проспективных клинических исследования. Авторы публикаций проанализировали:

- данные пациентов — пол, возраст, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие венозной или артериальной недостаточности, диабета, гипертензии, травм в месте поражения, других кожных проявлений вследствие лечения гидроксикарбамидом;
- фармакологический анамнез — продолжительность терапии, суточная доза, кумулятивная доза, совместное использование интерферона или других препаратов;
- особенности язв — локализация поврежденных, наличие множественных или двусторонних повреждений, длительность язвы перед постановкой правильного диагноза;
- терапию основного заболевания и язв.

В проанализированных источниках литературы приведено описание 407 случаев язв, вызванных гидроксикарбамидом. Язвы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (193 женщины/164 мужчины/50 нет данных). Средний возраст пациентов составил 62,7 года (диапазон 21–84 года).

Больные ХМПЗ были значительно старше (в среднем 64 года), чем больные серповидноклеточной анемией (в среднем 37,3 года). Нозологические формы: 102 больных — хронический миелолейкоз, 82 — истинная полицитемия, 134 — эссенциальная тромбоцитемия, 26 — первичный миелофиброз, 8 — серповидноклеточная анемия, 4 — недифференцированный ХМПЗ, 1 — псориаз [41]. Факторы риска развития язв голени были обнаружены у некоторых пациентов (венозная недостаточность — 37 больных, артериальная недостаточность — 30, диабет — 15, гипертензия — 54). Множественные факторы риска были у 24 пациентов. Эти данные подтверждают концепцию о том, что в развитии язв участвует несколько факторов. Одного воздействия гидроксикарбамида недостаточно, чтобы вызвать появление язвенных дефектов. Прежде чем назначать лечение, необходимо исключить другие факторы риска развития язв, поскольку сообщалось о случаях язв голени при венозной недостаточности, имитирующих индуцированные гидроксикарбамидом поражения [29, 42–45].



**Рис. 4.** Положительная динамика язв, вызванных длительной терапией гидроксикарбамидом, после отмены препарата

**Fig. 4.** Improvement of long-term hydroxycarbamide therapy-induced ulcers after drug withdrawal

Незначительные травмы в анамнезе имели место у 27 пациентов. Однако преобладающая локализация поражений на наружной боковой стороне голени (75 % наблюдений) свидетельствует о роли незначительных травматических событий в патогенезе язв. Пациенты указывают на наличие в анамнезе язв, подвергшихся спонтанному обратному развитию во время терапии гидроксикарбамидом [46]. У 62 пациентов одновременно с язвами имели место атрофические изменения кожи и ногтей [21].

Более половины случаев поражения (59,4 %) были в области лодыжек, изъязвления пятки наблюдались

у 10,7 % пациентов, поражение стоп — у 6,6 %, язвы в области ахиллова сухожилия — у 1,7 %, другая локализация язв на ногах — у 11,5 %, язвы кистей рук — у 3,4 %. Сообщалось о 2 случаях изъязвления в области предплечья [46, 47] и послеоперационного рубца [47]. Двусторонние поражения присутствовали у 31 % пациентов, что свидетельствует о системном действии гидроксикарбамида.

Развитие язвенного дефекта не зависит от ежедневной дозы препарата. Средняя доза составляла 1500 мг. У 9 больных даже самая низкая доза гидроксикарбамида (500 мг/сут) оказалась причиной появления язв в области голеней. Средняя кумулятивная доза составила 1733 г (диапазон 500–33 960 г). Медиана продолжительности терапии до образования язвы составляла 51 мес. (диапазон 1,75–215 мес.). В 2006 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) установлено, что повышенный риск изъязвления имеют пациенты, которые получали или в настоящее время получают терапию интерфероном- $\alpha$  [15].

Возможно появление рецидивов язв после отмены гидроксикарбамида, даже спустя 5 мес. после прекращения терапии, что можно объяснить кумулятивным эффектом и отсутствием адекватной обработки раневых поверхностей [48].

В нашем наблюдении описана пациентка с двусторонним вовлечением, язвенные дефекты имели характерный вид, с длительным анамнезом (17 лет) лечения цитостатиками. Все это свидетельствует в пользу индуцированности язв длительной терапией гидроксикарбамидом. Мы не выявили дополнительных неблагоприятных факторов, которые могли бы привести к развитию язв. Заживление язвенных дефектов после отмены гидроксикарбамида служит еще одним аргументом в пользу того, что препарат является этиологическим фактором развития язв.

Таким образом, язвы, индуцированные гидроксикарбамидом, представляют серьезную угрозу развития инвалидности и ухудшения качества жизни у пациентов. Изъязвления часто множественные, рецидивирующие и болезненные. Более того, в литературе сообщается о большой частоте несвоевременно установленных диагнозов из-за наличия основного и сопутствующих заболеваний, по поводу которых проводится терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидроксикарбамид, несмотря на удовлетворительную переносимость, в 5–10 % случаев может вызывать развитие язв, требующих отмены препарата и назначения альтернативной терапии. Следует информировать пациентов и их родственников о возможных НЯ со стороны кожи и слизистых, о необходимости соблюдать меры профилактики (избегать инсоляции, травматизации).

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундамен-

тальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании статьи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.Л. Меликян.

**Административная поддержка:** А.Л. Меликян.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mathews CK. DNA synthesis as a therapeutic target: the first 65 years. *FASEB J*. 2012;26(6):2231–7. doi: 10.1096/fj.12-0602ufm.
- Yarbro JW, Leavell UW. Hydroxyurea: a new agent for the management of refractory psoriasis. *J Ky Med Assoc*. 1969;67:899–901.
- Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication. *Science*. 1994;266(5186):801–5. doi: 10.1126/science.7973634.
- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(3):403–14. doi: 10.1586/era.11.10.
- Adunyah SE, Chander R, Barner VK, Cooper RS. Regulation of c-jun mRNA expression by hydroxyurea in human K562 cells during erythroid differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1263(2):123–32. doi: 10.1016/0167-4781(95)00079-v.
- Paleri V, Lindsey L. Oral ulcers caused by hydroxyurea. *J Laryngol Otol*. 2000;114(12):976–7. doi: 10.1258/0022215001904518.
- Lannemyr O, Kutti J. Hydroxyurea as a cause of drug fever in essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol*. 1999;62(5):354–5. doi: 10.1111/j.1600-0609.1999.tb01917.x.
- Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon-alpha and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol*. 2004;73(1):67–70. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00252.x.
- Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol*. 1975;111(2):183–7. doi: 10.1001/archderm.1975.01630140041002.
- Bohn J, Hansen JP, Menne T. Ulcerative lichen planus-like dermatitis due to long-term hydroxyurea therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10(2):187–9. doi: 10.1111/j.1468-3083.1998.tb00726.x.
- Senet P, Aractingi S, Pornkuf M, et al. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol*. 1995;133(3):455–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02677.x.
- Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al. Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(2):141–8. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00782.x.
- Bahadoran P, Castanet J, Lacour JP, et al. Pseudo-dermatomyositis induced by long-term hydroxyurea therapy: report of two cases. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1161–2. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb07975.x.
- Marie I, Joly P, Levesque H, et al. Pseudo-dermatomyositis as a complication of hydroxyurea therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4):536–7.
- Quattrone F, Dini V, Barbanera S, et al. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy. *J Tissue Viabil*. 2013;22(4):112–21. doi: 10.1016/j.jtv.2013.08.002.
- Daoud MS, Gibson LE, Pittelkow MR. Hydroxyurea dermopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(2):178–82. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70276-7.
- Aste N, Fumo G, Contu F, et al. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):146–7. doi: 10.1067/mjd.2002.120910.
- Ruzzon E, Randi ML, Tezza F, et al. Leg ulcers in elderly on hydroxyurea: a single center experience in Ph-myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18(3):187–90. doi: 10.1007/bf03324647.
- Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative

neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer*. 2012;118(2):404–9. doi: 10.1002/cncr.26194.

20. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea related toxicity in 3,411 patients with Ph<sup>-</sup>-negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87(5):552–4. doi: 10.1002/ajh.23160.

21. Salmon-Ehr V, Leborgne G, Vilque JP, et al. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: prospective study of 26 patients from a dermatologic consultation. *Rev Med Intern*. 2000;21(1):30–4.

22. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.

23. Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, et al. Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):373–4. doi: 10.2340/00015555-1048.

24. Sanchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2):293–300. doi: 10.1016/j.jaad.2003.11.059.

25. Young HS, Khan AS, Kendra JR, Coulson IH. The cutaneous side-effects of hydroxyurea. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(4):229–32. doi: 10.1046/j.1365-2257.2000.00311.x.

26. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):439–41. doi: 10.1067/mjd.2003.74.

27. Velez A, Garcia-Aranda J-M, Moreno J-C. Hydroxyurea-induced leg ulcers: is macroerythrocytosis a pathogenic factor? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12(3):243–4. doi: 10.1111/j.1468-3083.1999.tb01037.x.

28. Engstrom KG, Lofvenberg E. Treatment of myeloproliferative disorders with hydroxyurea: effects on red blood cell geometry and deformability. *Blood*. 1998;91(10):3986–91.

29. Bader U, Banyai M, Boni R, et al. Leg ulcers in patients with myeloproliferative disorders: disease or treatment-related? *Dermatology*. 2000;200(1):45–8. doi: 10.1159/000018315.

30. Hartmann K, Nagel S, Erichsen T, et al. Cutaneous ulcers following hydroxyurea therapy. *Phlebologie*. 2004;33(6):202–5.

31. Kennedy BJ. Hydroxyurea-associated leg ulceration. *Ann Intern Med*. 1998;129(3):252. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00017.

32. Nguyen TV, Margolis DJ. Hydroxyurea and lower leg ulcers. *Cutis*. 1993;52(4):217–9.

33. Stahl RL, Silber R. Vasculitic leg ulcers in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med*. 1985;78(5):869–72. doi: 10.1016/0002-9343(85)90297-9.

34. Burns DA, Sarkany I, Gaylarde P. Effects of hydroxyurea therapy on normal skin: a case report. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5(4):447–9. doi: 10.1111/j.1365-2230.1980.tb01731.x.

35. Stagno F, Guglielmo P, Consoli U, et al. Successful healing of hydroxyurea-related leg ulcers with topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1999;94(4):1479–80.

36. Stone T, Berger A, Blumberg S, et al. A multidisciplinary team approach to hydroxyurea-associated chronic wound with squamous cell carcinoma. *Int Wound J*. 2012;9(3):324–9.

37. Natarajan S, Williamson D, Grey J, et al. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *J Dermatol Treat*. 2001;12(1):33–6. doi: 10.1080/095466301750163563.

38. Tsuchiya S, Ichioka S, Sekiya N. Hydroxyurea-induced foot ulcer in a case of essential thrombocythaemia. *J Wound Care*. 2010;19(8):361–4. doi: 10.12968/jowc.2010.19.8.77715.

39. Fioramonti P, Fino P, Parisi P, et al. A case of hydroxyurea-induced leg ulcer after definitive treatment suspension in a patient affected by thrombocythemia: effectiveness of a new collagenase. *In Vivo*. 2012;26(6):1053–6.

40. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore-Enguidanos E, Guillen-Barona C. Multiple, painful, treatment-resistant leg ulcers associated with dermatomyositis-like lesions over the interphalangeal joints induced by hydroxyurea. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2009;100(9):804–7. doi: 10.1016/s1578-2190(09)70176-3.

41. Varma S, Lanigan SW. Dermatomyositis-like eruption and leg ulceration caused by hydroxyurea in a patient with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(3):164–6. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00443.x.

42. Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И. и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном α-2b. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):581–2.

[Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Kolosheina TI, et al. Preliminary results of a study evaluating the efficacy and safety of cepeginterferon α-2b therapy of patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):581–2, abstract. (In Russ)]

43. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(4):31–56.

[Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]

44. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):25–60.

[Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]

45. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолипролиферативных новообразований. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-314-325.

[Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-314-325. (In Russ)]

46. Franca ER, Teixeira MA, Matias Kde F, et al. Cutaneous effects after prolonged use of hydroxyurea in polycythemia vera. *Bras Dermatol*. 2011;86(4):751–4.

47. Poros A, Nadasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. *Haematologia*. 2000;30:313–8. doi: 10.1163/156855900300109558.

48. Yokota K, Tasaka T, Iwata K, et al. Huge postoperative ulcer following hydroxyurea therapy in a patient with polycythemia vera. *Haematologica*. 2003;88:ECR36.