

21. Blasiak R.C., Stamey C.R., Burkhart C.N., et al. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreat, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (12): 1392. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.6746
22. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Aust J Dermatology.* 2010; 51 (4): 248–253. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2010.00657.x
23. Nascimento C.R., Martins A.L.G.P., Milagres S.P., Bastazini Jr I. Acne recurrence after treatment with oral isotretinoin: 5-year follow-up. *Surg Cosmet Dermatol.* 2011; 3 (3): 188–191.
24. Haryati I., Jacinto S.S. Profile of acne patients in the Philippines requiring a second course of oral isotretinoin. *Int J Dermatol.* 2005; 44 (12): 999–1001. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02284.x
25. Lee J.W., Yoo K.H., Park K.Y., et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011; 164 (6): 1369–1375. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x
26. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016; 55 (5): 518–523. DOI: 10.1111/ijd.12942
27. Sadehghzadeh-Bazargan A., Ghassemi M., Goodarzi A., et al. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatol Ther.* 2021; 34 (1): e14438. DOI: 10.1111/dth.14438
28. Al Muqarrab F., Almohssen A. Low-dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy.* 2022; 35 (4): e15311. DOI: 10.1111/dth.15311
29. Kassem B., Ismail M., Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system: Randomized, controlled, comparative study. *Dermatologic Therapy.* 2022; 35 (12): e15974. DOI: 10.1111/dth.15974
30. Goulden V., Clark S.M., McGeown C., Cunliffe W.J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1997; 137 (1): 106–108.
31. Cakir G.A., Erdogan F.G., Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (3): 371–376. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05691.x
32. Bettoli V., Borghi A., Zauli S., et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology.* 2013; 227 (2): 97–102. DOI: 10.1159/000350820
33. Truchuelo M.T., Jiménez N., Mavura D., Jaén P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106 (2): 126–132. DOI: 10.1016/j.ad.2014.09.001

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Author contributions. All authors participated in the development of the article concept and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Статья поступила / Received 16.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.09.2025

Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Сведения об авторах

Константиновская Екатерина Евгеньевна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: katerinak.90@mail.ru. ORCID: 0009-0000-9044-0672

Ольховская Кира Брониславовна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288

Проценко Алексей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина Института клинической медицины². E-mail: anprotsenko1972@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-7468-998X

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Ольховская Кира Брониславовна. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

About authors

Konstantinovskaya Ekaterina E., applicant at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: katerinak.90@mail.ru. ORCID: 0009-0000-9044-0672

Olkhovskaya Kira B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4920-5288

Protsenko Alexey N., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin of the Institute of Clinical Medicine². E-mail: anprotsenko1972@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-7468-998X

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Olkhovskaya Kira B. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Для цитирования: Константиновская Е.Е., Ольховская К.Б., Проценко А.Н. Потенциальные предикторы рецидива акне после терапии системным изотретиноином: обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2025; (23): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-47-51>

For citation: Konstantinovskaya E.E., Olkhovskaya K.B., Protsenko A.N. Potential predictors of acne relapse after systemic isotretinoin therapy: a literature review. *Medical alphabet.* 2025; (23): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-47-51>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-23-51-57

Клиническая семиотика иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1

А. Ю. Сырысева^{1,4}, Е. А. Шатохина^{1,2,3}, Н. В. Данилова^{1,3}, А. С. Полонская², Л. С. Круглова², Т. Г. Антонова⁴, М. М. Соболев⁴, И. А. Покатаев⁴

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Университетская клиника Медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности в мире, что обуславливает рост числа пациентов, получающих системную противоопухолевую терапию. Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек стало прорывом в онкологии, значительно улучшившим выживаемость при ряде опухолей. Однако их применение связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (ионЯ), среди которых лидируют иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ).

Цель. Изучить клиническую семиотику иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений противоопухолевой иммунотерапии на базе Онкологического центра № 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование были включены 171 пациент, получавший терапию ингибиторами PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб, прогалимаб, атезолизумаб, авелумаб) в период 2023–2025 гг. на базе Онкологического центра № 1 ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва. Изучались иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ) препаратов противоопухолевой иммунотерапии у онкологических пациентов, определялись их клинические характеристики. Классификация идНЯ проводилась на основании клинической картины и дерматоскопической диагностики. Формирование базы данных осуществлялось в MS Excel 2019, статистический анализ – в программе StatTech v.4.8.11.

Результаты. Гендерный и возрастной состав исследуемых онкологических пациентов – 57,3% мужчин, средний возраст – 67,2 года. Наиболее часто встречались злокачественные новообразования кожи и мягких тканей (35,1%) и мочеполовой системы (32,2%). На фоне терапии выявлен широкий спектр иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений (идНЯ). Чаще всего регистрировались макулопапулезная сыпь (31%), изолированный зуд (20,5%) и псориазiformные высыпания (17%). Реже наблюдались обострение вульгарного псориаза (12,9%), лихеноидные высыпания (9,9%), витилиго и буллезный пемфигиод (по 4,1%), узловатая эритема и склеродермоподобная реакция (по 2,3%).

Заключение. Исследование показало, что дерматологические иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 варьируют от ранних проявлений, таких как макулопапулезная сыпь и зуд, до редких, но тяжелых форм, включая буллезный пемфигиод и склеродермоподобные реакции. Своевременная диагностика и корректная терапия этих состояний необходимы для сохранения качества жизни пациентов и непрерывности противоопухолевого лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления; ингибиторы иммунных контрольных точек; противоопухолевая иммунотерапия; макулопапулезная сыпь; псориазiformная сыпь; вульгарный псориаз; лихеноидные высыпания; витилиго; буллезный пемфигиод; ниволумаб; пембролизумаб; атезолизумаб; прогалимаб, авелумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical semiotics of immune-related dermatological adverse events in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: data from outpatient oncology practice

A. Yu. Stryseva^{1,4}, E. A. Shatokhina^{1,2,3}, N. V. Danilova^{1,3}, A. S. Polonskaya², L. S. Kruglova², T. G. Antonova⁴, M. M. Sobolev⁴, I. A. Pokataev⁴

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ University Clinic of the Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Oncology Center No. 1 of the S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Malignant neoplasms remain one of the leading causes of mortality worldwide, contributing to the increasing number of patients requiring systemic anticancer therapy. The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been a breakthrough in oncology, significantly improving survival in several malignancies. However, their use is associated with the development of immune-related adverse events (irAEs), among which immune-related dermatologic adverse events (irDAEs) are the most common.

Objective. To research the clinical features of immune-related dermatologic adverse events in patients receiving immunotherapy at Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S. S. Yudin, Moscow Healthcare Department».

Materials and methods. A prospective, single-center study included 171 patients who received therapy with PD-1/PD-L1 inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, prolglolimab, atezolizumab, avelumab) during the period 2023–2025 at Oncology Center No. 1, S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow. The study focused on immune-related dermatologic adverse events (irDAEs) associated with anticancer immunotherapy in oncology patients, with an emphasis on identifying their clinical characteristics. The classification of irDAEs was based on clinical presentation and dermatoscopic findings. Data collection was performed using MS Excel 2019, and statistical analysis was carried out using StatTech v.4.8.11.

Results. The study included 171 patients (57.3% male, mean age 67.2 years). The most common primary malignancies were skin and soft tissue cancers (35.1%) and genitourinary cancers (32.2%). A wide spectrum of immune-related dermatologic adverse events was identified during therapy. The most frequently observed events were maculopapular rash (31%), isolated pruritus (20.5%), and psoriasiform eruptions (17%). Less commonly, exacerbation of pre-existing psoriasis (12.9%), lichenoid eruptions (9.9%), vitiligo (4.1%), and bullous pemphigoid (4.1%) were recorded. The rarest manifestations included erythema nodosum (2.3%) and scleroderma-like reactions (2.3%).

Conclusion. Immune-related dermatologic adverse events during PD-1/PD-L1 inhibitor therapy range from early manifestations, such as maculopapular rash and pruritus, to rare but severe conditions, including bullous pemphigoid and scleroderma-like reactions. Timely diagnosis and appropriate management are essential to maintain patients' quality of life and ensure the continuity of anticancer immunotherapy.

KEYWORDS: immune-related dermatological adverse events; immune checkpoint inhibitors; antitumor immunotherapy; maculopapular rash; psoriasiform rash; psoriasis vulgaris; lichenoid rash; vitiligo; bullous pemphigoid; pembrolizumab; nivolumab; prolglolimab; atezolizumab; avelumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями во всем мире продолжает неуклонно расти, что отражается на увеличении числа пациентов, нуждающихся в системном противоопухолевом лечении. По последним данным глобальной статистики, рак сохраняет позицию одной из ведущих причин смертности, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. В зарубежных странах он

занимает второе место по смертности в целом и является ведущей причиной смерти у лиц моложе 85 лет [1].

В Российской Федерации в 2023 году впервые выявлено 674587 случаев злокачественных новообразований. Рост данного показателя в сравнении с 2022 годом составил 8.0% [2].

На фоне высокой глобальной и национальной онкологической нагрузки в последние годы стремительно развивается иммунотерапия. Применение ингибиторов

иммунных контрольных точек, в частности PD-1 и PD-L1, стало одним из ключевых прорывов современной онкологии, позволившем существенно улучшить выживаемость пациентов с рядом злокачественных опухолей. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый с внедрением ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) в клиническую онкологию, их применение сопряжено с риском развития специфических нежелательных реакций [3, 4]. Эти реакции обусловлены фундаментальным механизмом действия препаратов – активацией противоопухолевого иммунного ответа за счет снятия физиологических механизмов иммунной толерантности. В результате происходит не только усиление противоопухолевой активности Т-лимфоцитов, но и их направленное или системное воздействие на здоровые ткани организма, что приводит к формированию так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) [5, 6, 7].

Дерматологические нежелательные явления занимают особое место среди иоНЯ, поскольку кожный покров является органом-мишенью с высокой иммунной активностью и обширной сетью антигенпрезентирующих клеток. По данным клинических исследований и крупных обзоров, иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ) развиваются чаще других и нередко являются одним из первых клинических сигналов развивающейся системной аутоиммунной токсичности [8, 9]. Частота идНЯ при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 достигает 30–40%, при этом спектр проявлений чрезвычайно широк: от неспецифических симптомов, таких как зуд и макулопапулезная сыпь, до более сложных и потенциально тяжелых форм – псориазiformных и лихеноидных высыпаний, буллезного пемфигоида и склеродермоподобной реакции [10, 11, 12].

Особая клиническая значимость идНЯ заключается в том, что их своевременное выявление позволяет не только повысить качество жизни пациента и снизить риск развития тяжелых осложнений, но и сохранить возможность продолжения жизненно важной противоопухолевой иммунотерапии. Несвоевременная диагностика и отсутствие сопроводительной терапии идНЯ могут привести к необходимости временной приостановки или полной отмены лечения иИКТ, что негативно отражается на прогнозе выживаемости пациентов [13].

Изучение клинического профиля и структуры идНЯ в реальной амбулаторной практике позволяет сформировать более четкие представления об их распространенности, клинических проявлениях и факторах риска, что имеет ключевое значение для разработки эффективных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с данными нежелательными явлениями [3].

Материал и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование был включен 171 пациент, получавший терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (иИКТ) PD-1/PD-L1. Набор пациентов проводился на амбулаторном дерматологическом приеме на базе онкологического центра № 1 ГКБ имени С.С. Юдина г. Москва в период с 2023–2025 гг.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз злокачественного новообразования;

- проведение противоопухолевой терапии препаратами из группы ингибиторов PD-1 или PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб, прогалимаб, авелумаб, атезолизумаб);
- наличие данных амбулаторных карт, включающих сведения о ходе противоопухолевой терапии;

Критерии исключения:

- одновременное получение другой системной противоопухолевой терапии, способной вызывать дерматологические нежелательные явления, например цитотоксические химиопрепараты, таргетные противоопухолевые препараты;
- пациенты с лекарственно-индуцированными высыпаниями, возникшими до начала противоопухолевой иммунотерапии;

Проводился сбор следующих клинико-анамнестических данных включенных в исследование пациентов: возраст, пол, локализация злокачественного процесса, используемый иммунотерапевтический препарат, а также наличие и характер дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений (идНЯ).

Определение клинической формы идНЯ проводилось на основании клинической картины, дерматоскопической и патоморфологической диагностик.

Сбор и формирование базы данных пациентов осуществлялись с помощью программы MS Office Excel 2019. Статистический анализ данных проводился с помощью программы StatTech v.4.8.11 (разработчик ООО «Статех», Россия).

Результаты

В общей когорте включенных в исследование пациентов (n=171) отмечено следующее распределение по полу: 57,3% мужчин (n=98) и 42,7% женщин (n=73), что отражает умеренное преобладание мужского пола (рис. 1). Средний возраст пациентов составил 67,2 года (+/- 11,1 года).

Распределение пациентов по локализации злокачественного процесса

Наибольшую долю в общей выборке составили пациенты со злокачественными новообразованиями кожи и мягких тканей 35,1% (n=60). Опухоли мочеполовой системы были диагностированы у 32,2% пациентов (n=55), злокачественные новообразования легких и бронхов – у 22,2% пациентов (n=38), опухоли верхних дыхательных путей – у 8,8% пациентов (n=15). Злокачественные новообразования желудочно-кишечного

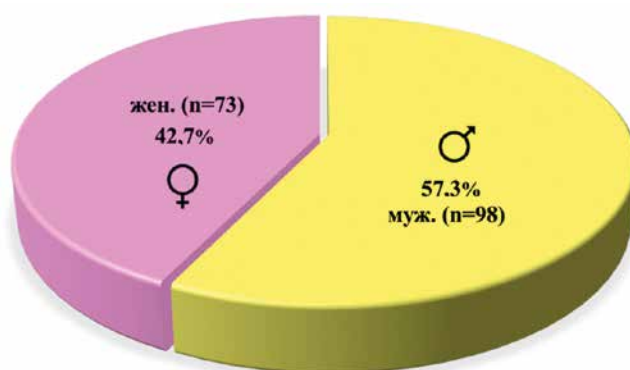


Рисунок 1. Гендерное распределение включенных в исследование пациентов, получавших противоопухолевую иммунотерапию иИКТ PD 1/PD-L1



Рисунок 2. Нозологическая структура пациентов с ирНЯ

тракта в сформированной выборке встречались наиболее редко – 1,8 % пациентов (n=3) (рис. 2).

Применяемые противоопухолевые препараты – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа PD-1/PD-L1

Большинство пациентов получали ингибитор PD-1 пембролизумаб – 49,7 % (n=85). У 35,7 % (n=61) пациентов противоопухолевая иммунотерапия проводилась

ингибитором PD-1 ниволумабом. Значительно реже применялись ингибитор PD-1 пролголимаб – у 7,6 % пациентов (n=13), ингибитор PD-L1 атезолизумаб – у 4,7 % пациентов (n=8) и ингибитор PD-L1 авелумаб – у 2,3 % пациентов (n=4). Таким образом, в исследовании преобладали ингибиторы PD-1, применявшиеся у подавляющего большинства.

Клиническая структура дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений

На фоне противоопухолевой иммунотерапии у онкологических пациентов наблюдался широкий спектр ирНЯ. Наиболее частой клинической формой ирНЯ являлась макулопапулезная сыпь, выявленная у 31 % пациентов (n=53) (рис. 3). Второе место по частоте занимал изолированный зуд кожи, отмеченный у 20,5 % пациентов (n=35). Псориазиформные высыпания зарегистрированы у 17 % пациентов (n=29) (рис. 4), а обострение ранее существующего вульгарного псориаза – у 12,9 % пациентов (n=22) (рис. 5). Лихеноидные высыпания отмечались у 9,9 % пациентов (n=17) (рис. 6 а, б, в). Реже встречались витилиго (4,1 %, n=7) (рис. 7 а, б) и буллезный пемфигоид (4,1 %, n=7) (рис. 8 а, б). К крайне редким осложнениям относились узловатая эритема – 2,3 % (n=4) склеродермоподобная реакция – 2,3 % (n=4) (рис. 9 а, б)



Рисунок 3. Макулопапулезная сыпь с множественными эксориациями и геморрагическими корками в результате сильного зуда на терапии иИКТ



Рисунок 4. Псориазиформная сыпь на терапии иИКТ



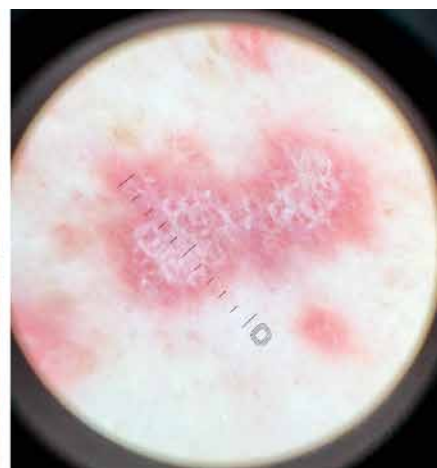
Рисунок 5. Обострение вульгарного псориаза на терапии иИКТ



а



б



в

Рисунок 6 (а, б). Лихеноидная сыпь на терапии иИКТ; в-сетка Уинкхема при дерматоскопии лихеноидных высыпаний на терапии иИКТ



Рисунок 7 (а, б). Витилиго на терапии иИКТ

Взаимосвязь между получаемым препаратом и идНЯ

У пациентов, получающих терапию пембролизумабом лидировали макулопапулёзные высыпания, псориазиформные высыпания и обострение вульгарного псориаза развивались в 30,6 % (n=26) и 27,1 % (n=23) случаях соответственно, изолированный зуд составил 23,5 % (n=20). При лечении ниволумабом наиболее часто развивались макулопапулёзная сыпь – 36,1 % (n=22), псориазиформные высыпания и обострение псориаза – 29,5 % (n=18) и изолированный зуд – 16,4 % (n=10). При терапии пролголимабом доминирует изолированный зуд – 30,8 % (n=4), заметно больше, чем другие реакции. На терапии атезолизумабом часто встречаются псориазиформная сыпь и обострение псориаза – 62,5 % (n=5) и изолированный зуд – 25 % (n=2). Клинический профиль у пациентов, получающих авелумаб, был представлен псориазиформными высыпаниями и обострением псориаза которые разделили процентное соотношение поровну – 50,0 % (n=2) и 50 % (n=2).



Рисунок 8 (а, б). Буллёзный пемфигоид на терапии иИКТ



Рисунок 9 (а, б). Склеродермоподобная реакция на терапии иИКТ

Данные по частоте встречаемости клинических форм иммуноопосредованных дерматологических нежелательных влений в зависимости от применяемого противоопухолевого иммунного препарата представлены в *таблице*.

Таблица

Взаимосвязь между получаемым противоопухолевым препаратом и идНЯ

Распределение дерматологических нежелательных явлений противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами контрольных точек PD-1, PD-L1 по частоте возникновения										
	Пембролизумаб (anti-PD-1) n = 85		Ниволумаб (anti-PD-1) n=61		Продолгимаб (anti-PD-1) n=13		Атезолизумаб (anti-PD-L1) n=8		Авелумаб (anti-PD-L1) n=4	
	идНЯ	%, (n)	идНЯ	%, (n)	идНЯ	%, (n)	идНЯ	%, (n)	идНЯ	%, (n)
1.	Макулопапулёзная сыпь	30,6 (26)	Макулопапулёзная сыпь	36,1 (22)	Изолированный зуд	30,8 (4)	Псориазиформная сыпь и обострение вульгарного псориаза	62,5 (5)	Макулопапулёзная сыпь	50 (2)
2.	Псориазиформная сыпь и обострение вульгарного псориаза	27,1 (23)	Псориазиформная сыпь и обострение вульгарного псориаза	29,5 (18)	Псориазиформная сыпь и обострение вульгарного псориаза	23,1 (3)	Изолированный зуд	25 (2)	Псориазиформная сыпь и обострение вульгарного псориаза	50 (2)
3.	Изолированный зуд	23,5 (20)	Изолированный зуд	16,4 (10)	Макулопапулёзная сыпь	23,1 (3)	Склеродермоподобная реакция	12,5 (1)	Изолированный зуд	0
4.	Лихеноидная сыпь	10,6 (9)	Лихеноидная сыпь	9,8 (6)	Лихеноидная сыпь	15,4 (2)	Лихеноидная сыпь	0	Лихеноидная сыпь	0
5.	Узловатая эритема	4,7 (4)	Буллёзный пемфигонд	8,2 (5)	Витилиго	15,4 (2)	Буллёзный пемфигонд	0	Буллёзный пемфигонд	0
6.	Витилиго	2,4 (2)	Витилиго	4,9 (3)	Буллёзный пемфигонд	7,7 (1)	Витилиго	0	Витилиго	0
7.	Склеродермоподобная реакция	3,5 (3)	Узловатая эритема	0	Узловатая эритема	0	Узловатая эритема	0	Узловатая эритема	0
8.	Буллёзный пемфигонд	1,17 (1)	Склеродермоподобная реакция	0	Склеродермоподобная реакция	0	Макулопапулёзная сыпь	0	Склеродермоподобная реакция	0

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют широкую клиническую вариабельность идНЯ у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию иИКТ PD-1/PD-L1. Наиболее частыми клиническими формами идНЯ в амбулаторной практике были зуд и макулопапулезные высыпания, которые встречались у трети и четверти пациентов соответственно, что соответствует данным мировой литературы [9, 14]. Эти формы, как правило, развиваются на ранних этапах терапии и могут являться первым предиктором запуска иммунных процессов в организме пациента. Наличие зуда без видимых морфологических элементов нередко предшествует формированию высыпаний, и его своевременное выявление может способствовать ранней диагностике и предотвращению дальнейшего прогрессирования кожных осложнений.

Высыпания, имитирующие хронические воспалительные дерматозы – псориазиформные и лихеноидные, а также обострение предсуществующего вульгарного псориаза – суммарно составили около трети всех зарегистрированных идНЯ. Эти состояния представляют собой не только диагностическую, но и терапевтическую проблему. Псориазиформные и лихеноидные высыпания отличаются выраженной клинической и морфологической гетерогенностью, могут сопровождаться системным воспалительным компонентом и требовать как локальной, так и системной иммуносупрессивной терапии. Без адекватной коррекции они могут существенно снижать качество жизни пациентов, приводить к нарушению целостности кожного барьера и повышать риски вторичных инфекций.

К тяжелым и относительно редким осложнениям относятся буллезный пемфигоид, узловатая эритема и склеродермоподобные реакции. Несмотря на их низкую частоту (менее 5% всех случаев), они имеют ключевое значение с точки зрения прогноза. Буллезные реакции могут приводить к значительным потерям кожного покрова, сопровождаются болевым синдромом и требуют немедленной системной терапии глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными средствами. Несвоевременная диагностика данных нежелательных реакций часто становится причиной вынужденной отмены противоопухолевой терапии, что, в свою очередь, негативно влияет на общую выживаемость пациентов.

Анализ взаимосвязи между противоопухолевым иммунным препаратом и структурой идНЯ выявил закономерности, которые согласуются с данными международных исследований. Так, при терапии пембролизумабом преобладали макулопапулезные и псориазиформные с обострением вульгарного псориаза, что может быть связано с механизмами активации Th1/Th17-иммунного ответа, характерными для данного препарата. На фоне терапии ниволумабом наиболее частыми дерматологическими нежелательными явлениями были макулопапулезная сыпь, развитие псориазиформных высыпаний и обострение вульгарного псориаза, что подтверждает необходимость тщательного сбора анамнеза у пациентов с предсуществующими иммуноопосредованными дерматозами до начала лечения. Для пролголимаба ведущим идНЯ являлся выраженный изолированный зуд, что требует отдельного

изучения и разработки специфических рекомендаций по сопроводительному лечению онкологических пациентов с кожным зудом.

Интересно отметить, что на фоне противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-L1 атезолизумабом и авелумабом профиль осложнений несколько отличался: преобладали псориазиформные высыпания, зуд и макулопапулезные высыпания, однако в меньших абсолютных значениях, что может отражать различия в мишенях действия препаратов и особенностях иммунного ответа. Но важно обратить внимание на то, что в исследовании была достаточно малая выборка пациентов на данных препаратах, и возможно с увеличением выборки профиль идНЯ будет варьировать.

Полученные результаты имеют важное практическое значение. В первую очередь они подтверждают необходимость систематического дерматологического мониторинга всех пациентов, получающих иИКТ, начиная с самых ранних этапов терапии. Дерматологические проявления нередко предшествуют более серьезным системным осложнениям – таким как гепатиты, колиты и эндокринопатии – и могут служить своеобразным «маяком» для клинициста. Своевременное выявление кожных симптомов позволяет скорректировать терапию на ранней стадии и предотвратить развитие более тяжелых и распространенных иммуноопосредованных реакций.

Кроме того, результаты настоящего исследования подтверждают необходимость участия опытного дерматовенеролога в ведении онкологических больных, получающих терапию иИКТ, для корректного определения типа идНЯ и, при необходимости, морфологической верификации диагноза. Патоморфологическое исследование кожных биоптатов представляет значимую диагностическую ценность, поскольку может способствовать дифференциации состояний с похожей клинической картиной, таких как макулопапулезные и псориазиформные высыпания, а также определить наиболее рациональную тактику ведения и выбора оптимальной терапии.

Принимая во внимание многообразный клинический спектр идНЯ можно заключить, что сопроводительная терапия данных нежелательных реакций должна подбираться строго индивидуально, с учетом как тяжести и характера кожных проявлений, так и текущего онкологического статуса пациента. При легких формах идНЯ возможно использование местных глюкокортикостероидов, антигистаминных средств и эмолентов, что позволяет продолжать противоопухолевую терапию без перерыва. При развитии среднетяжелых и тяжелых дерматологических реакций показана системная иммуносупрессивная терапия и временная приостановка иммунотерапии в соответствии с отечественными и международными рекомендациями (RUSSCO, NCCN, ESMO). Такой подход обеспечивает баланс между контролем нежелательных явлений и сохранением эффективности противоопухолевого лечения.

Заключение

Имуноопосредованные дерматологические нежелательные явления при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 представлены широким

клиническим спектром. Наиболее часто встречающиеся клинические формы – макулопапулезные высыпания и зуд – служат важным ранним индикатором активации иммунного ответа. Более редкие, но потенциально опасные формы, такие как буллезный пемфигоид и склеродермоподобные реакции, требуют немедленной диагностики и интенсивного лечения. В условиях амбулаторной практики ключевым фактором успешного ведения пациентов является мультидисциплинарный подход, включающий тесное взаимодействие онколога и дерматовенеролога. Своевременное выявление и корректное определение клинической формы иДНЯ позволяют не только улучшить качество жизни пациента, но и сохранить непрерывность жизненно важного противоопухолевого лечения.

Таким образом, диагностика и индивидуальный подбор сопроводительной терапии иДНЯ должны рассматриваться как неотъемлемая часть курации онкологических больных, обеспечивающая максимальную эффективность и безопасность иммунотерапии.

Список литературы / References

1. Siegel RL, Kratzert TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025;75(1):10–45. DOI: 10.3322/caac.21871
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна [и др.]. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. ил. 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8
3. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158–168. DOI: 10.1056/NEJMa1703481
4. Шатохина Е. А., Полонская А. С., Круглова Л. С., Шатохин М. Н. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 и PD-L1. *Иммунология.* 2021; 42 (6): 641–654. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-641-654>

Сведения об авторах

Сырысева Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины¹, врач-дерматовенеролог⁴. E-mail: syryseva.a@yandex.ru. SPIN-код: 9508–5690. ORCID: 0000-0001-9585-8373

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии², ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней^{1,3}. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. SPIN-код: 3827–0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Данилова Наталья Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической патологии, врач-патологоанатом^{1,3}. E-mail: natalyadanilova@gmail.com. SPIN-код: 6878–2025. ORCID: 0000-0001-7848-6707

Полонская Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: dr.polonskaia@gmail.com. SPIN-код: 8039–4105. ORCID: 0000-0001-6888-4760

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе². E-mail: krugloval@mail.ru. SPIN-код: 1107–4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Антонова Татьяна Галутдиновна, к.м.н. заведующая отделением дневного стационара противоопухолевой и лекарственной терапии⁴. E-mail: tattg@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6646-7454

Соболев Максим Михайлович, врач-онколог-химиотерапевт⁴. E-mail: maxisobol94@gmail.com. ORCID: 0009-0000-9717-1700

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н. руководитель службы химиотерапевтического лечения⁴. E-mail: pokia@mail.ru. SPIN-код: 7338–9428. ORCID: 0000-0001-9864-3837

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Университетская клиника Медицинского научно-образовательного института МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Сырысева Анастасия Юрьевна. E-mail: syryseva.a@yandex.ru

Для цитирования: Сырысева А. Ю., Шатохина Е. А., Данилова Н. В., Полонская А. С., Круглова Л. С., Антонова Т. Г., Соболев М. М., Покатаев И. А. Клиническая семиотика иммунноопосредованных дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1. *Медицинский алфавит.* 2025; (23): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-51-57>

- Shatikhina E. A., Polonskaya A. S., Kruglova L. S., Shatikhin M. N. Dermatological adverse events of antitumor immunotherapy with monoclonal antibodies to PD-1 and PD-L1. *Immunology.* 2021; 42 (6): 641–654. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-641-654>
5. Reschke R, Delfert B, Enk AH, Hassel JC. The role of tissue-resident memory T cells as mediators for response and toxicity in immunotherapy-treated melanoma-two sides of the same coin? *Front Immunol.* 2024; 15: 1385781. Published 2024 Mar 18. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1385781
 6. Teng YS, Yu S. Molecular Mechanisms of Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6805–6819. Published 2023 Jul 18. DOI: 10.3390/curroncol30070498
 7. Vaez-Gharamaleki Y, Akbarzadeh MA, Jadidi-Niaragh F, Mahmoodpoor A, Sanaei S, Hosseini MS. Dermatologic toxicities related to cancer immunotherapy. *Toxicol Rep.* 2025;14:102021. Published 2025 Apr 5. DOI: 10.1016/j.toxrep.2025.102021
 8. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345–361. DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3.
 9. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой терапии: руководство для врачей / Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова, А. В. Минченко, А. С. Полонская. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 464 с. DOI: 10.33029/9704-9319-9-DAE-2025-1-464. SBN 978-5-9704-9319-9
 10. Dermatology adverse events of antitumor therapy: a guide for physicians / E. A. Shatikhina, L. S. Kruglova, A. V. Michenko, A. S. Polonskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2025. 464 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-9319-9-DAE-2025-1-464. SBN 978-5-9704-9319-9
 11. Cao T, Zhou X, Wu X, Zou Y. Cutaneous immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: from underlying immunological mechanisms to multi-omics prediction. *Front Immunol.* 2023; 14: 1207544. Published 2023 Jun 22. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1207544
 12. Coleman EL, Olamiju B, Leventhal JS. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy. *Clin Dermatol.* 2020; 38 (1): 94–104. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.015
 13. Сырысева А. Ю., Шатохина Е. А., Полонская А. С., Круглова Л. С., Покатаев И. А., Галкин В. Н. Иммунноопосредованные дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-1, PD-L1, CTLA-4 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 2. С. 121–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>
 14. Syryseva A. Yu., Shatikhina E. A., Polonskaya A. S., Kruglova L. S., Pokataev I. A., Galkin V. N. Immune-mediated dermatological adverse events of antitumor immunotherapy with PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2024. Vol. 27, No. 2. pp. 121–133. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>
 15. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl_4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225
 16. Esen BH, Özbek L, Oğuz S, Selçukbiricik F. Characterizing immune checkpoint inhibitor-related cutaneous adverse reactions: A comprehensive analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Heliyon.* 2024; 10 (13): e33765. Published 2024 Jul 1. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33765

Статья поступила / Received 16.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.09.2025

Принята в печать / Accepted 19.09.2025

About authors

Syryseva Anastasia Yu., postgraduate student at Dept of Physiology and Pathology of the Faculty of Fundamental Medicine¹, dermatovenerologist⁴. E-mail: syryseva.a@yandex.ru. SPIN code: 9508–5690. ORCID: 0000-0001-9585-8373

Shatikhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology², leading researcher at Dept of Internal Diseases^{1,3}. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. SPIN code: 3827–0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Danilova Natalia V., DM Sci (habil.), senior researcher at Dept of Clinical Pathology, pathologist^{1,3}. E-mail: natalyadanilova@gmail.com. SPIN code: 6878–2025. ORCID: 0000-0001-7848-6707

Polonskaya Alexandra S., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology². Email: dr.polonskaia@gmail.com. SPIN: 8039–4105. ORCID: 0000-0001-6888-4760

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs². E-mail: krugloval@mail.ru. SPIN code: 1107–4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Antonova Tatyana G., PhD Med, head of Day Hospital Dept of Antitumor and Drug Therapy⁴. E-mail: tattg@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6646-7454

Sobolev Maxim M., oncologist-chemotherapist⁴. E-mail: maxisobol94@gmail.com. ORCID: 0009-0000-9717-1700

Pokataev Ilya A., DM Sci (habil.), head of the Chemotherapeutic Treatment Service⁴. E-mail: pokia@mail.ru. SPIN-code: 7338–9428. ORCID: 0000-0001-9864-3837

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ University Clinic of the Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Oncology Center No. 1 of the S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Syryseva Anastasia Yu. E-mail: syryseva.a@yandex.ru

For citation: Syryseva A. Yu., Shatikhina E. A., Danilova N. V., Polonskaya A. S., Kruglova L. S., Antonova T. G., Sobolev M. M., Pokataev I. A. Clinical semiotics of immune-related dermatological adverse events in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: data from outpatient oncology practice. *Medical alphabet.* 2025; (23): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-23-51-57>