



<sup>1</sup> Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина, Москва

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup> Университетская клиника Медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>5</sup> Институт непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

# Метотрексат в сопроводительном лечении псориазиформных нежелательных явлений противоопухолевой иммунотерапии: результаты открытого проспективного рандомизированного исследования

А.Ю. Сырысева<sup>1,2</sup>, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.<sup>2,3,4</sup>, Н.В. Данилова, д.м.н.<sup>2,3</sup>, И.А. Покатаев, д.м.н.<sup>1</sup>, А.С. Полонская, к.м.н.<sup>4</sup>, В.В. Назарова, к.м.н.<sup>5</sup>, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>4</sup>

Автор для переписки: Анастасия Юрьевна Сырысева, syryseva.a@yandex.ru

Для цитирования: Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Данилова Н.В. и др. Метотрексат в сопроводительном лечении псориазиформных нежелательных явлений противоопухолевой иммунотерапии: результаты открытого проспективного рандомизированного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (20): 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-20-14-22

*Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ) относятся к наиболее частым побочным реакциям противоопухолевой иммунотерапии. Псориазиформные идНЯ могут оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов и в ряде случаев требовать модификации режима проведения иммунотерапии, что обуславливает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики и выбора обоснованной терапевтической стратегии. Разработка научно обоснованных подходов к сопроводительному лечению данного вида кожной токсичности в рамках рандомизированных исследований остается актуальной научно-практической задачей. Метотрексат, обладающий доказанной эффективностью при псориазе и иммуноопосредованных воспалительных дерматозах, рассматривается как перспективный вариант системной терапии у пациентов с псориазиформными идНЯ.*

**Цель** – изучить эффективность сопроводительной терапии, включающей метотрексат, у пациентов с иммуноопосредованными псориазиформными высыпаниями.

**Материал и методы.** В открытом одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании на первом этапе проведен первичный осмотр 304 пациентов с направительным диагнозом «Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления» с проведением клинико-анамнестического обследования и, по показаниям, патоморфологического исследования биоптатов кожи. После применения критериев включения/исключения 76 пациентов с псориазиформными иммуноопосредованными дерматологическими нежелательными явлениями I–II степени на фоне



терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 были рандомизированы простым конвертным методом в две группы: 1А – пациенты, получавшие метотрексат 15 мг/нед подкожно ( $n = 38$ ), и 1Б – пациенты, получавшие преднизолон 10 мг/сут ( $n = 38$ ). Оценку эффективности терапии проводили с использованием шкал CTCAE-NCI v5.0, PASI и DLQI.

**Результаты.** Патоморфологические псориазиформные высыпания характеризовались сохраненным зернистым слоем, в отличие от вульгарного псориаза. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение клинических показателей ( $p < 0,001$ ). Преднизолон обеспечивал более быстрый клинический ответ (снижение PASI и DLQI через один месяц), тогда как метотрексат демонстрировал сопоставимую эффективность к трем месяцам, а более выраженный и устойчивый эффект к шести месяцам терапии (PASI 0,20 vs 1,20; DLQI 0 vs 3;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Метотрексат является эффективным и перспективным методом сопроводительной терапии псориазиформных иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений, обеспечивая устойчивый контроль кожного процесса и улучшение качества жизни пациентов без необходимости прерывания противоопухолевой иммунотерапии.

**Ключевые слова:** псориазиформная сыпь, псориаз, противоопухолевая иммунотерапия, иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления, метотрексат

В последние годы противоопухолевое лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (иИКТ) стало одним из ключевых направлений системной терапии злокачественных новообразований и существенно изменило прогноз при ряде опухолей. Механизм действия данных препаратов основан на блокировании иммунных контрольных точек, что приводит к активации Т-клеточного противоопухолевого ответа и увеличению способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки [1]. Однако усиление противоопухолевого иммунного ответа сопровождается развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений, отражающих неспецифическую активацию иммунной системы и способных затрагивать различные органы и системы [2].

Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ) относятся к наиболее частым побочным реакциям и развиваются у значительной доли пациентов, получающих лечение иИКТ [2–4]. По данным ряда исследований, дерматологическая токсичность наблюдается у 71% пациентов, получающих терапию иИКТ [5, 6]. Спектр идНЯ чрезвычайно широк и включает зуд, макулопапулезные, псориазиформные и лихеноидные высыпания, буллезный пемфигоид, гранулематозные реакции, витилиго, а также потенциально жизнеугрожающие состояния, такие как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [4–6].

Псориазиформные высыпания, несмотря на меньшую частоту возникновения по сравнению с макулопапулезной сыпью, могут оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов и в ряде случаев требовать модификации или временного прекращения противоопухолевой терапии для коррекции дерматологической токсичности [7–10]. В клинической практике это обуславливает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики и выбора обоснованной терапевтической

стратегии, направленной на купирование кожного процесса без снижения эффективности проводимой иммунотерапии [11–14].

В клинической структуре псориазиформных высыпаний, ассоциированных с противоопухолевой терапией иИКТ, следует различать иммуноопосредованную кожную реакцию, вульгарный псориаз *de novo*, а также обострение ранее существовавшего заболевания. Псориазиформные высыпания (рис. 1) и вульгарный псориаз *de novo* (рис. 2) чаще развиваются в течение 5–12 недель после начала терапии иИКТ [15–17], тогда как обострение ранее существовавшего дерматоза может возникать раньше и, по данным ряда исследований, наблюдается более чем у половины пациентов с соответствующим анамнезом [16, 18]. Наиболее распространенным клиническим фенотипом является вульгарный псориаз, однако могут встречаться другие формы заболевания, включая пустулезный, инверсный, каплевидный и псориаз волосистой части головы [19]. Примечательно, что



Рис. 1. Псориазиформные высыпания на фоне противоопухолевой иммунотерапии



Рис. 2. Обострение вульгарного псориаза на фоне противоопухолевой иммунотерапии

развитие идНЯ, включая вульгарный псориаз, в ряде исследований ассоциировано с улучшением выживаемости пациентов, получающих иммунотерапию, особенно при меланоме [19–23].

Патогенетические механизмы развития псориазиформных реакций на фоне блокирования рецепторов PD-1/PD-L1 до конца не изучены. Предполагается, что ключевую роль играет усиленная активация Th1- и Th17-зависимых иммунных путей с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 17, ИЛ-22 и ИЛ-23 [24, 25]. При I–II степени идНЯ лечение обычно ограничивается местной терапией топическими глюкокортикостероидами и кальципотриолом (синтетический аналог витамина D), однако при более тяжелых формах необходимо рассмотреть системную терапию такими препаратами, как ацитре-

тин, метотрексат или апремиласт, в отдельных случаях возможно применение биологических препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, ИЛ-23 или ИЛ-12/23 [25–27].

В настоящее время доказательная база, определяющая оптимальные подходы к лечению псориазиформных идНЯ, остается ограниченной [12]. Существующие рекомендации основаны преимущественно на данных обзоров литературы, клинических наблюдений и серий случаев с небольшими выборками, что подчеркивает необходимость разработки научно обоснованных подходов, подтвердивших свою эффективность и безопасность в сопроводительной терапии данного вида кожной токсичности в рамках рандомизированных исследований. Метотрексат, обладающий доказанной эффективностью при псориазе и иммуноопосредованных воспалительных дерматозах, рассматривается как потенциально перспективный вариант системной терапии у пациентов с псориазиформными идНЯ [12–14].

Цель – изучить эффективность сопроводительной терапии, включающей метотрексат, у пациентов с иммуноопосредованными псориазиформными высыпаниями.

Дизайн исследования отражен на рис. 3.

### Материал и методы

На первом этапе исследования был проведен осмотр 304 пациентов с направительным диагнозом: «иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления». Всем пациентам выполняли клинико-anamnestическое обследование; при наличии клинических показаний для верификации диагноза проводили патоморфологическое исследование биоптата кожи. В соответствии с критериями включения/исключения в исследование вошли 76 пациентов, которые простым конвертным методом были рандомизированы в две группы: 1А – группа исследования (n = 38) и 1Б – группа сравнения (n = 38).

### Дизайн исследования

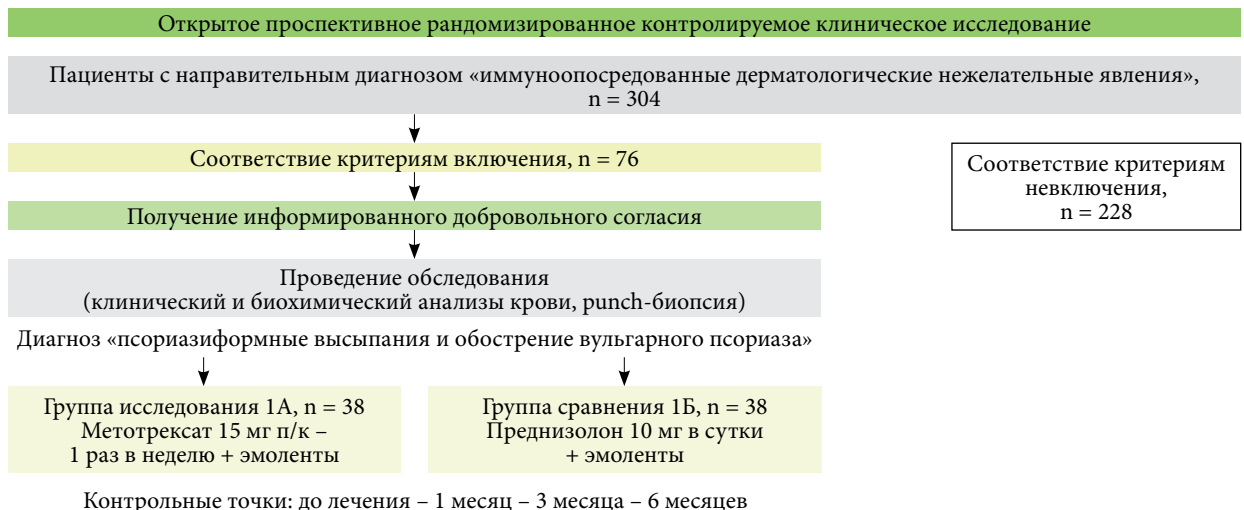


Рис. 3. Дизайн исследования



Критерии включения в исследование: наличие псориазiformных кожных высыпаний или обострения вульгарного псориаза, развившихся на фоне системной противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1; I-II степень тяжести иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений в соответствии с критериями CTCAE-NCI v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений); отсутствие ранее проводимого дерматологического сопроводительного лечения иДНЯ; возраст пациентов 18 лет и старше; ожидаемая продолжительность жизни пациента более шести месяцев; отсутствие инфекционных заболеваний на момент включения в исследование; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: отказ пациента от участия в исследовании; отягощенный аллергологический анамнез, включая наличие аллергических реакций (кожная сыпь, зуд, эозинофилия, анафилактический шок, ангионевротический отек) на лекарственные препараты, входящие в схемы сопроводительного лечения; обострение кожных заболеваний менее чем за шесть месяцев до начала противоопухолевой терапии; наличие декомпенсированных соматических заболеваний; наличие психических заболеваний, подтвержденных врачом-специалистом и медицинской документацией; наличие инфекционных заболеваний: туберкулез, вирус иммунодефицита человека, гепатит В, гепатит С. Критерии исключения из исследования: отзыв пациентом ранее подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании; возникновение клинической ситуации, при которой, по мнению исследователя, дальнейшее участие пациента в исследовании противоречит его интересам или может представлять риск для здоровья; развитие клинически значимых нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему участию пациента в исследовании; необходимость назначения терапии, способной повлиять на оцениваемые параметры эффективности или безопасности проводимого лечения; существенные нарушения протокола исследования, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на достоверность оценки результатов исследования; досрочное прекращение исследования. Решение об исключении пациента из исследования принимал исследователь с учетом клинического состояния пациента и требований протокола исследования.

В группе 1А пациенты получали системную терапию раствором метотрексата в дозе 15 мг подкожно один раз в неделю на протяжении шести месяцев, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Псориаз» от 2023 г. [28].

В группе 1Б пациенты получали системную терапию пероральным преднизолоном в дозе 10 мг в сутки, согласно клиническим рекомендациям по профилактике и лечению осложнений противоопухолевой

Таблица 1. Степень тяжести макулопапулезных высыпаний (в т.ч. псориазiformных) согласно CTCAE-NCI v5.0 (адаптировано из [30])

I степень	II степень	III степень
Пятна и/или папулы, занимающие более 10% кожного покрова, с субъективными ощущениями (зуд, жжение, ощущение стянутости) или без них	Пятна и/или папулы, занимающие 10–30% кожного покрова, с субъективными ощущениями (зуд, жжение, ощущение стянутости) или без них, ограничивающие повседневную активность; сыпь, покрывающая более 30% поверхности тела, с легкими субъективными ощущениями или без них	Пятна и/или папулы, занимающие более 30% кожного покрова, с умеренными или тяжелыми симптомами; ограничение самообслуживания и повседневной активности

иммунотерапии Российского общества клинической онкологии [29].

Пациенты обеих групп получали базовую терапию эмолентами один раз в сутки.

Для определения морфологических особенностей псориазiformных иммуноопосредованных высыпаний и вульгарного псориаза проводили исследование биоптатов кожи (punch-биопсию): образцы ткани фиксировали в 10%-ном забуференном нейтральном формалине по стандартной методике. Гистологические препараты изучали под световым микроскопом Leica DM4000B (компонент интерактивной микроскопической системы МГУ, ID 9351706), сканированные изображения получены при помощи сканера Panoramic 3DHistech.

Тяжесть дерматологических нежелательных явлений оценивали с использованием шкалы CTCAE-NCI v5.0, разработанной Национальным институтом рака США (табл. 1).

Оценку степени тяжести псориазiformных высыпаний и вульгарного псориаза проводили с помощью индекса площади и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Итоговый показатель PASI рассчитывали с учетом регионарных коэффициентов и выражали суммарным значением от 0 до 72 баллов, где более высокие значения соответствуют большей тяжести кожного процесса.

Для оценки влияния заболевания на качество жизни пациентов использовали дерматологический индекс качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index). Опросник DLQI включает 10 вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов, в результате чего суммарный показатель может варьировать от 0 до 30 баллов. Более высокие значения DLQI свидетельствуют о более выраженном негативном влиянии заболевания на качество жизни пациента. Фотодокументирование динамики кожного патологического процесса проводили в стандартных ракурсах с применением цифрового оборудования.



Контрольные осмотры с оценкой изучаемых показателей проводили в исходной точке до начала сопроводительной терапии и далее в трех контрольных точках: один месяц, три месяца и шесть месяцев.

Сбор и формирование базы данных пациентов осуществляли с помощью программы MS Office Excel 2019. Статистический анализ данных проводили с помощью программы StatTech v.4.8.11 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели с учетом отсутствия нормального распределения описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апосте-

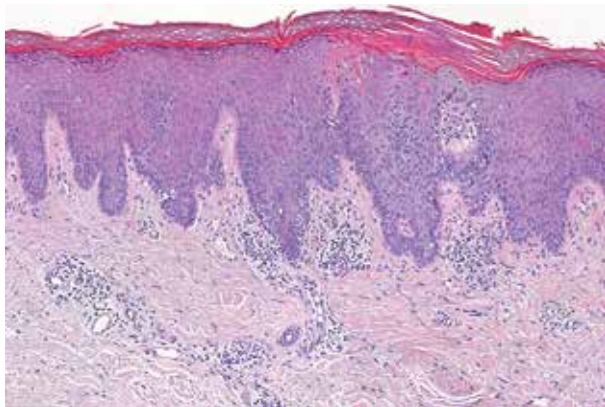


Рис. 4. Гистологическая картина иммуноопосредованных псориазиформных высыпаний, окраска гематоксилином – эозином, увеличение  $\times 100$

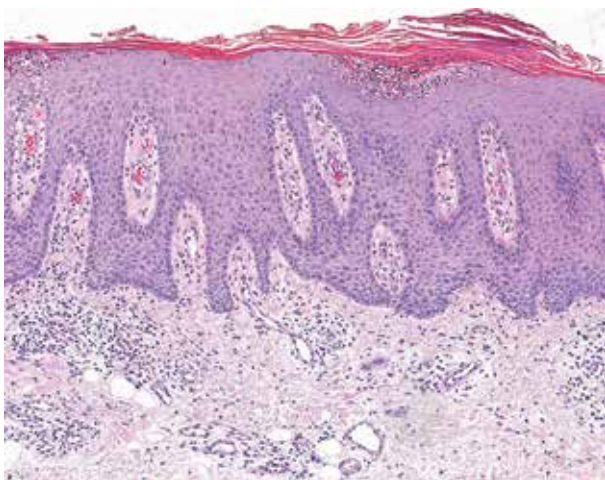


Рис. 5. Обострение вульгарного псориаза на фоне противоопухолевой иммунотерапии, окраска гематоксилином – эозином, увеличение  $\times 100$

риорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Гистологическая характеристика иммуноопосредованных псориазиформных высыпаний и вульгарного псориаза. Патоморфологическое исследование было выполнено 19 пациентам, из которых у 11 (57,9%) были верифицированы псориазиформные высыпания, а у 8 (42,1%) – обострение вульгарного псориаза.

Псориазиформные высыпания (рис. 4) сопровождалась выраженными изменениями архитектоники эпидермиса. В исследованных биоптатах отмечалось утолщение эпидермиса, обусловленное нерегулярным акантозом с формированием удлиненных акантотических тяжей различной формы и толщины. Роговой слой характеризовался выраженным паракератозом. Важной морфологической особенностью являлось сохранение зернистого слоя во всех исследованных образцах, что принципиально отличает данный тип иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений от классического вульгарного псориаза, при котором зернистый слой, как правило, резко истончен или отсутствует. В дерме выявляли периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, локализованные преимущественно в области поверхностного сосудистого сплетения, без признаков формирования плотного диффузного воспалительного инфильтрата. Сосуды сосочкового слоя дермы были умеренно расширены, однако выраженные признаки ангиогенеза отсутствовали. В 2 (18,2%) наблюдениях в роговом слое были обнаружены нейтрофильные микроабсцессы Мунро. Несмотря на определенное сходство с псориатическим процессом, их очаговый характер в сочетании с сохраненным зернистым слоем свидетельствует в пользу псориазиформного, а не истинно псориатического варианта поражения. Совокупность выявленных морфологических изменений соответствует псориазиформным иммуноопосредованным высыпаниям.

Вульгарный псориаз (рис. 5), возникший *de novo* либо обострившийся на фоне терапии иИКТ, характеризовался типичными гистологическими признаками псориатического процесса. Эпидермис был значительно утолщен вследствие выраженного регулярного акантоза с формированием удлиненных, эпидермальных выростов, а в роговом слое выявляли диффузный паракератоз. Зернистый слой в исследованных биоптатах отсутствовал, что является одним из ключевых дифференциально-диагностических признаков при сопоставлении с псориазиформными иммуноопосредованными высыпаниями. В дерме были отмечены характерные сосудистые изменения в виде расширенных и полнокровных капилляров сосочкового слоя дермы, а также периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. В эпидермисе наблюдался экзоцитоз воспалительных клеток с очаговым скоплением нейтрофильных гранулоцитов.



Таблица 2. Анализ динамики степени тяжести псориазiformных высыпаний согласно критериям CTCAE-NCI v5.0, абс. (%)

Контрольная точка		До лечения		Через 1 месяц		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
Степень тяжести (CTCAE)		I	II	I	II	I	II	I	II
Группа	1А (n = 38)	0 (0,0)	38 (100,0)	9 (23,7)	29 (76,3)	27 (71,1)	4 (10,5)	2 (5,3)	0 (0,0)
	1Б (n = 38)	1 (2,6)	37 (97,4)	12 (31,6)	26 (68,4)	26 (68,4)	7 (18,4)	20 (52,5)	0 (0,0)

В 3 (37,5%) случаях в роговом слое были выявлены нейтрофильные микроабсцессы Мунро. Комплекс выявленных гистологических признаков соответствует морфологической картине вульгарного псориаза и отражает активацию Th17-опосредованного воспалительного ответа на фоне противоопухолевой иммунотерапии.

### Динамика клинических показателей на фоне сопроводительной терапии

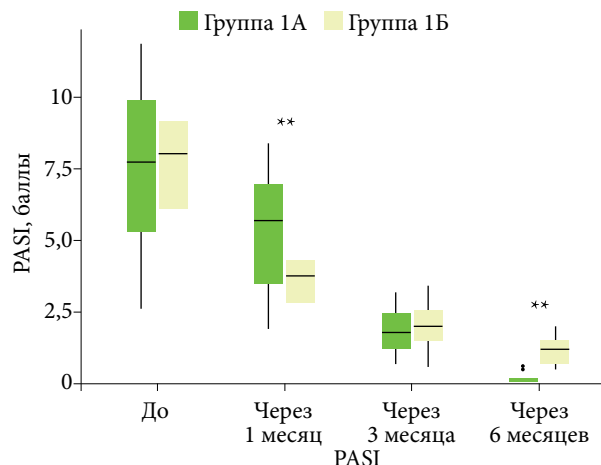
Анализ динамики степени тяжести согласно критериям CTCAE-NCI v5.0

До начала сопроводительной терапии не было определено достоверных различий показателей CTCAE-NCI v5.0, что указывало на сопоставимость исследуемых групп по степени тяжести. Анализ динамики показателя тяжести дерматологических нежелательных явлений по шкале CTCAE-NCI v5.0 продемонстрировал, что уже к первому месяцу проведения сопроводительной терапии в обеих исследуемых группах наблюдалось уменьшение количества пациентов со II степенью тяжести высыпаний (табл. 2). К третьему месяцу сопроводительной терапии более 50% пациентов в каждой группе достигли I степени тяжести. К шестому месяцу II степень тяжести полностью регрессировала в обеих группах, при этом в группе 1А с I степенью тяжести наблюдалось лишь два пациента, а в группе 1Б – 20 пациентов. Проведение межгруппового анализа в контрольных точках 2 и 3 определило отсутствие статистически значимых различий по изучаемому показателю ( $p > 0,05$ ). Однако к шестому месяцу сопроводительного лечения было установлено, что системная терапия метотрексатом (группа 1А) позволяла достичь полного регресса кожного патологического процесса в достоверно большем числе наблюдений по сравнению с лечением системным преднизолоном в дозе 10 мг/сут ( $p < 0,001$ ). Стоит отметить, что ограниченная численность выборки, а также относительно широкие интервалы градации степени тяжести шкалы CTCAE снижают ее чувствительность к выявлению более тонких клинических различий между группами и динамических изменений состояния пациентов. В связи с этим использование исключительно данной шкалы не позволяет в полной мере объективизировать эффективность терапии, что определяет целесообразность дополнительной оценки степени тяжести кожного патологического процесса с помощью других клинических показателей, таких как PASI и DLQI.

### Оценка индекса PASI

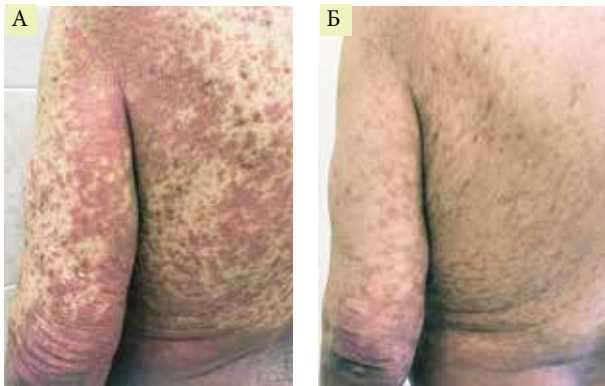
На исходном этапе наблюдения межгрупповые различия отсутствовали ( $p = 0,740$ ), что подтверждает сопоставимость групп по степени тяжести дерматологического процесса.

Анализ динамики индекса PASI продемонстрировал статистически значимое снижение выраженности псориазiformного кожного процесса в обеих группах на фоне проводимой сопроводительной терапии ( $p < 0,001$ ) (рис. 6). Уже через один месяц лечения в обеих группах отмечалось уменьшение значений индекса PASI, что отражает ранний клинический ответ на проводимую терапию. При этом более выраженное снижение показателя наблюдалось в группе 1Б: Ме [Q1–Q3] – 3,75 (2,82–4,30) балла по сравнению с группой 1А: Ме [Q1–Q3] – 5,70 (3,50–6,97) балла ( $p < 0,001$ ). К третьему месяцу наблюдения различия между группами нивелировались: медианные значения индекса PASI составили Ме [Q1–Q3] – 1,80 (1,20–2,45) балла и Ме [Q1–Q3] – 2,0 (1,50–2,58) балла соответственно, статистически значимых различий выявлено не было. Данная динамика свидетельствует о постепенной реализации терапевтического эффекта метотрексата и достижении сопоставимого уровня контроля идНЯ в обеих группах. Через шесть месяцев терапии отмечено дальнейшее снижение индекса PASI в обеих группах, однако характер ответа различался. В группе 1А медианное значение PASI достигло 0,20 (0,10–0,20) балла, тогда как в группе 1Б сохранялось на уровне 1,20 (0,70–1,50) балла



\*\* Различия показателей высоко значимы ( $p < 0,001$ ).

Рис. 6. Анализ динамики PASI у пациентов группы 1А



**Рис. 7.** Динамика патологического процесса у пациента группы 1А: А – клиническая картина до начала сопроводительной терапии; Б – регресс высыпаний через один месяц после начала сопроводительной терапии раствором метотрексата

( $p < 0,001$ ). Это указывает на более выраженный и устойчивый терапевтический эффект метотрексата в отдаленные сроки наблюдения. Таким образом, в отличие от шкалы СТСАЕ-NCI v5.0, отражающей укрупненные категории степени тяжести, индекс PASI позволяет более детально оценить динамику кожного процесса, включая скорость наступления клинического ответа и его устойчивость. Полученные данные демонстрируют, что системная терапия преднизолоном обеспечивает более быстрый регресс кожных проявлений, тогда как метотрексат характеризуется более медленным развитием эффекта, но формирует более стойкий контроль заболевания. Клинический пример пациента из группы 1А представлен на рис. 7.

Анализ дерматологического индекса качества жизни (DLQI) На исходном этапе наблюдения межгрупповые различия по показателю DLQI отсутствовали ( $p = 0,872$ ): медианные значения составили 19,00 (13,00–24,75) балла в группе 1А и 19,50 (15,00–23,00) балла в группе 1Б, что соответствует выраженному негативному влиянию высыпаний на качество жизни пациентов. Анализ динамики DLQI продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей в обеих исследуемых группах на фоне проводимой сопроводительной терапии ( $p < 0,001$ , критерий Фридмана) (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о выраженном положительном влиянии терапии на качество жизни

пациентов обеих групп с псориазиформными дерматологическими нежелательными явлениями.

Уже через один месяц терапии в обеих группах отмечено снижение показателя DLQI, отражающее уменьшение влияния патологических изменений кожи на качество жизни больных. При этом в группе 1Б медианное значение DLQI снизилось до 9,00 (7,25–11,00) балла, тогда как в группе 1А – до 13,50 (8,25–17,75) балла; различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,001$ ). Это указывает на более быстрое улучшение качества жизни при применении системных глюкокортикостероидов. К третьему месяцу наблюдения медианные значения DLQI в группах составили 4,50 (3,00–6,75) и 5,0 (4,00–6,00) балла соответственно, статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,870$ ). При этом отмечалось снижение влияния иДНЯ на качество жизни больных до уровня умеренного или минимального в обеих группах. Через шесть месяцев терапии зарегистрировано дальнейшее улучшение показателей DLQI в обеих группах. В группе 1А медианное значение DLQI достигло нуля баллов, что указывает на отсутствие влияния иДНЯ на качество жизни, тогда как в группе 1Б сохранялось на уровне 3,00 (2,00–4,00) балла, что соответствует минимальному влиянию иДНЯ на качество жизни пациентов. Межгрупповые различия вновь были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что динамика показателя DLQI коррелировала со скоростью регресса иДНЯ по данным шкалы PASI. Быстрое снижение DLQI на ранних этапах терапии в группе 1Б, по нашему мнению, обусловлено быстрым купированием воспалительных проявлений, тогда как терапия метотрексатом характеризовалась более постепенным развитием эффекта и обеспечивала более выраженное и устойчивое восстановление качества жизни в долгосрочной перспективе. Полученные результаты подтверждают, что оценка DLQI является важным дополнением к объективным шкалам (СТСАЕ, PASI), которая позволяет в полной мере характеризовать эффективность проводимой терапии.

## Заключение

Псориазиформные высыпания относятся к числу клинически значимых дерматологических нежелательных явлений, ассоциированных с применением иИКТ. Полученные результаты настоящего открыто-

**Таблица 3.** Анализ динамики дерматологического индекса качества жизни (DLQI),  $n = 38$

Группа	Этапы наблюдения							
	До лечения		Через 1 месяц		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>
1А	19,00	13,00–24,75	13,50	8,25–17,75	4,50	3,00–6,75	0,00	0,00–0,00
1Б	19,50	15,00–23,00	9,00	7,25–11,00	5,0	4,00–6,00	3,00	2,00–4,00
p	0,872		0,001*		0,870		< 0,001*	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



го проспективного рандомизированного исследования свидетельствуют о перспективности применения метотрексата в лечении псориазиформных иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений у пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию и ИКТ. Применение этого препарата может способствовать оптимизации междисциплинарного ведения онкологических пациентов,

обеспечивая контроль над псориазиформными высыпаниями и вульгарным псориазом, а также сохранение непрерывности противоопухолевого лечения. Дальнейшие многоцентровые исследования с большим числом наблюдений необходимы для уточнения оптимальных терапевтических подходов и формирования доказательных рекомендаций по лечению данной категории пациентов. ●

## Литература

1. Prasad V, Haslam A, Olivier T. Updated estimates of eligibility and response: immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42 (16): e14613–e14613.
2. Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Полонская А.С. и др. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-1, PD-L1, CTLA-4. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2024; 27 (2): 121–133.
3. Darnell E.P., Mooradian M.J., Baruch E.N., et al. Immune-related adverse events (irae): diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr. Oncol. Rep.* 2020; 22 (4): 39.
4. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Миченко А.В., Полонская А.С. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой терапии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025.
5. Nadelmann E.R., Yeh J.E., Chen S.T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *JAMA Oncol.* 2022; 8 (1): 130–138.
6. Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Данилова Н.В. и др. Клиническая семиотика иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1. *Медицинский алфавит.* 2025; 1 (23): 51–57.
7. Apalla Z., Nikolaou V., Fattore D., et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36 (3): 332–350.
8. Geisler A.N., Phillips G.S., Barrios D.M., et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (5): 1255–1268.
9. Hashimoto H., Ito T., Ichiki T., et al. The clinical and histopathological features of cutaneous immune-related adverse events and their outcomes. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (4): 728.
10. Cho Y.T., Lin Y.T., Yang C.W., Chu C.Y. Cutaneous immune-related adverse events among Taiwanese cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors link to a survival benefit. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 7021.
11. Nazzaro G., Buffon S., Giacalone S., et al. Skin manifestations associated with checkpoint inhibitors. *JEADV Clin. Pract.* 2022; 1: 73–87.
12. Shen J., Chang J., Mendenhall M., et al. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018; 10.
13. Chan S.W.S., Shukla R., Ramsay J., et al. Immune-checkpoint induced skin toxicity masked as squamous cell carcinoma: case report on mimickers of dermatological toxicity with PD-1 inhibition. *Curr. Oncol.* 2023; 30 (5): 4527–4537.
14. He C., Qu T. Immune checkpoint inhibitor-related cutaneous adverse events. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2020; 16 (5): e149–e153.
15. Bhardwaj M., Chiu M., Sah S. Adverse Cutaneous Outbreaks by programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immune checkpoint inhibitors: A Review. 2024. <https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.170667482.28357922/v1>.
16. Said J.T., Elman S.A., Perez-Chada L.M., et al. Treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated psoriasis: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 87 (2): 399–400.
17. Kawsar A., Hussain K., Muinonen-Martin A.J., Fearfield L. How to recognize and manage skin toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a practical approach. *Br. J. Dermatol.* 2023; 189 (1): i3–i10.
18. Halle B.R., Betof Warner A., Zaman F.Y., et al. Immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing psoriasis: safety and efficacy. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (10): e003066.
19. Nikolaou V., Sibaud V., Fattore D., et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: a multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 84 (5): 1310–1320.
20. Zhang S., Tang K., Wan G., et al. Cutaneous immune-related adverse events are associated with longer overall survival in advanced cancer patients on immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023; 88 (5): 1024–1032.
21. Tang K., Seo J., Tiu B.C., et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (2): 189–193.
22. Du Y., Wu W., Chen M., et al. Cutaneous adverse events and cancer survival prognosis with immune checkpoint inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023; 159 (10): 1093–1101.



23. To S.Y., Lee C.H., Chen Y.H., et al. Psoriasis risk with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2025; 161 (1): 31–38.
24. Morelli M., Carbone M.L., Scaglione G.L., et al. Identification of immunological patterns characterizing immune-related psoriasis reactions in oncological patients in therapy with anti-PD-1 checkpoint inhibitors. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1346687.
25. Papp K.A., Puig L., Beecker J., et al. Systemic treatment of immune checkpoint inhibitor-induced psoriasis: Inference-based guidance. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2025; 39 (11): 1881–1894.
26. Abdulkarim L., Motley R. First-line advanced cutaneous melanoma treatments: where do we stand? *JMIR Cancer.* 2021; 7 (4): e29912.
27. Coleman E., Ko C., Dai F., et al. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (4): 990–997.
28. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э. и др. Псориаз: клинические рекомендации. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2023.
29. Новик А.В., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления: клинические рекомендации RUSSCO. Ч. 2. Злокачественные опухоли. 2025; 15 (3s2): 271–329.
30. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Published November 27, 2017.

## Methotrexate in the Supportive Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor Induced Psoriasiform Rash: Results of the Open Prospective Randomized Clinical Study

A. Yu. Syryseva<sup>1,2</sup>, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.<sup>2,3,4</sup>, N.V. Danilova, PhD<sup>2,3</sup>, I.A. Pokataev, PhD<sup>1</sup>, A.S. Polonskaia, PhD<sup>4</sup>, V.V. Nazarova, PhD<sup>5</sup>, L.S. Kruglova, PhD, Prof.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oncological Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>2</sup> Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>3</sup> Medical Scientific and Educational Institute of Moscow State University (MSU University Clinic), Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>5</sup> Institute of Continuing Education and Professional Development, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Anastasia Yu. Syryseva, syryseva.a@yandex.ru

*Immune-related dermatological adverse events (irDAEs) are among the most common side effects of antitumor immunotherapy. Psoriasiform irDAEs may significantly impair patients' quality of life and, in some cases, necessitate modification of the immunotherapy regimen, thereby underscoring the need for careful differential diagnosis and selection of an appropriate therapeutic strategy. The development of evidence-based approaches to supportive treatment of this type of cutaneous toxicity within randomized studies remains a relevant clinical and scientific challenge. Methotrexate, which has demonstrated efficacy in psoriasis and immune-mediated inflammatory dermatoses, is considered a promising option for systemic therapy in patients with psoriasiform irDAEs.*

**Purpose** – to evaluate the efficacy of supportive therapy including methotrexate in patients with immune-related psoriasiform rash.

**Material and methods.** In this open-label, single-center, prospective, randomized study, 304 patients referred with a diagnosis of "Immune-related dermatological adverse events" underwent initial screening at Stage I, including clinical and history-based evaluation and, when indicated, histopathological examination of skin biopsy specimens. After applying the inclusion/exclusion criteria, 76 patients with grade 1–2 psoriasiform immune-related dermatologic adverse events occurring on PD-1/PD-L1 inhibitor therapy were randomized using the sealed-envelope method into two groups: Group 1A (study group, n = 38) received subcutaneous methotrexate 15 mg/week, and Group 1B (comparison group, n = 38) received oral prednisolone 10 mg/day. Treatment efficacy was assessed using the CTCAE-NCI v5.0, PASI, and DLQI scales.

**Results.** Histopathologically, psoriasiform eruptions were characterized by a preserved granular layer, distinguishing them from psoriasis. Both groups demonstrated significant improvement ( $p < 0.001$ ). Prednisolone provided a faster clinical response at 1 month, while methotrexate showed comparable efficacy at 3 months and superior long-term outcomes at 6 months (PASI: 0.20 vs 1.20; DLQI: 0 vs 3;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Methotrexate is an effective and promising option for the supportive treatment of psoriasiform immune-related dermatologic adverse events, providing sustained disease control and improved quality of life without interruption of anticancer immunotherapy.

**Keywords:** psoriasiform rash, psoriasis, antitumor immunotherapy, immune-related dermatological adverse events, methotrexate