

УДК 616.511.4-008.6

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>

## ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ: СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ

<sup>2</sup>К.Н.Тесленко\*, <sup>1,2</sup>Р.В.Орлова<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся поражением кожи, а также в некоторых случаях слизистых оболочек, проявляющиеся некрозом и отслойкой эпидермиса. Эти состояния относятся к неотложным и требуют экстренной госпитализации в стационар. Наиболее часто данные состояния развиваются при приеме лекарственных препаратов, однако в некоторых случаях причину заболевания выявить не удастся. В описанном случае мы столкнулись с данным состоянием у пациента, который получал иммунотерапию препаратом пембролизумаб — моноклональным антителом к рецептору PD-1, который в настоящее время широко используется в лечении пациентов онкологического профиля.

**Ключевые слова:** синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, ингибиторы контрольных точек, кожная токсичность, иммуноопосредованные нежелательные явления, пембролизумаб

\* Для корреспонденции: Тесленко Ксения Николаевна, e-mail: [teslenkoksenia@mail.ru](mailto:teslenkoksenia@mail.ru).

Для цитирования: Тесленко К.Н., Орлова Р.В. Жизнеугрожающие осложнения иммунотерапии: синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 2. С. 39–47, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>.

© К.Н.Тесленко, Р.В.Орлова, 2024 г.

## LIFE-THREATING COMPLICATIONS OF IMMUNOTHERAPY: STEVENS–JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

<sup>2</sup>Ksenia N. Teslenko\*, <sup>1,2</sup>Rashida V. Orlova<sup>1</sup>City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

### Annotation

Stevens–Johnson syndrome (SSD) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are life-threatening conditions accompanied by skin lesions, as well as in some cases mucous membranes, manifested by necrosis and detachment of the epidermis. These conditions are considered urgent and require emergency hospitalization. Most often, these conditions develop when taking drugs, but in some cases it is not possible to find out the cause of the disease. In described case, we discovered this condition in a patient, who received immunotherapy with pembrolizumab, a monoclonal antibody to the PD-1 receptor, which generally used in the treatment of cancer patients.

**Keywords:** Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, checkpoint inhibitors, cutaneous toxicity, immuno-related adverse events, pembrolizumab

\* For correspondence: Teslenko Ksenia Nikolaevna, e-mail: [teslenkoksenia@mail.ru](mailto:teslenkoksenia@mail.ru).

For citation: Teslenko K.N., Orlova R.V. Life-threatening complications of immunotherapy: Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 1. P. 39–47, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-2-39-47>.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)

относятся к редким, но смертельно опасным состояниям. Впервые характерная для этих жизнеугрожающих состояний клиническая

картина была описана в 1922 году педиатрами А. М. Стивенсом и Ф. Ч. Джонсоном. Они характеризуются отслойкой эпидермиса и также могут включать поражение слизистых оболочек внутренних органов. В настоящий момент эти состояния считаются едиными по своей патофизиологии и классифицируются в зависимости от площади поражения кожных покровов: при ССД площадь отслоения эпидермиса занимает до 10% поверхности тела (малая форма), промежуточные формы (overlapping) — от 10 до 30% площади поражения, при ТЭН (также в литературе используется термин «синдром Лайелла» — по имени автора, впервые описавшего явление эпидермального некролиза в 1956 году) — площадь поражения составляет более 30% от поверхности тела [1].

Для определения площади отслоения эпидермиса учитывают поверхность, занятую пузырями (образовавшимися в результате отслойки эпидермиса), и эрозии, образовавшиеся в результате вскрытия пузырей. Поражается преимущественно кожа туловища и конечностей, однако кожа волосистой части головы всегда интактна. Для подсчета процента поражения используется «правило ладони» — площадь ладонной поверхности кисти пациента приравнивается к 1% общей поверхности тела человека и «правило девяток» — где отдельные анатомические области тела определяются процентом, кратным девяти [2].

Частота репортируемых сообщений о ССД и ТЭН составляет 0,94–5,76 случаев на 1 млн населения в различных странах [3, 4].

Процент летальных исходов при данных состояниях для ССД составляет около 9%, для ТЭН — до 49% [3].

Клинические проявления ССД и ТЭН включают в себя поражения кожи и слизистых оболочек. Обычно кожным проявлениям предшествует продромальный период, включающий в себя фебрильную лихорадку, астению, боль в горле и кашель [5]. Далее в течение 1–2 дней появляются кожные элементы: происходит формирование эритематозных, мишеневидных, пятнисто-папулезных и уртикарных высыпаний на туловище и конечностях, которые прогрессируют до формирования сливной эритемы. За несколько часов, иногда дней, на месте высыпаний происходит образование пузырей и отслойка эпидермиса с формированием болезненных эрозий. Для ССД и ТЭН характерен положительный симптом Никольского, который объясняется акантолизом в шиповатом слое эпидермиса — при потя-

гивании за обрывок покрывки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизменной коже рядом с пузырем. У большинства пациентов наблюдается поражение слизистых оболочек, причем у 80% — поражение двух и более зон [3]. Наиболее часто поражается слизистая оболочка полости рта, по данным ряда авторов мукозит встречается в 100% случаев ССД и ТЭН [6]. Вторым по встречаемости является поражение конъюнктивы и роговицы — эрозивно-язвенные поражения, кератиты, блефароконъюнктивиты могут привести к потере зрения у пациентов с ССД и ТЭН. Ранняя консультация офтальмолога необходима для предотвращения долгосрочных осложнений со стороны органа зрения [7]. Также высока частота поражения слизистых оболочек половых органов, по данным ряда зарубежных авторов поражение вульвы и влагалища встречается у 70% пациенток с ТЭН [8]. Для мужчин характерны баланиты и баланопоститы. Реже наблюдаются, но характеризуются худшим прогнозом поражения слизистых оболочек внутренних органов. У 25% пациентов с ТЭН встречается поражение слизистых оболочек дыхательных путей [9].

Основными причинами летальных исходов у пациентов с ССД и ТЭН являются присоединение вторичной инфекции и сепсис, водно-электролитные нарушения, реже ДВС-синдром [3].

Для оценки вероятности летального исхода пациента с ТЭН создан прогностический индекс SCORTEN, который включает следующие показатели: возраст более 40 лет (1 балл); частота сердечных сокращений более 120 уд/мин (1 балл); злокачественная опухоль (1 балл); площадь пораженной поверхности тела более 10% (1 балл); уровень мочевины в сыворотке крови более 10 ммоль/л (1 балл); концентрация бикарбоната в сыворотке крови менее 20 ммоль/л (1 балл); уровень глюкозы в сыворотке крови более 14 ммоль/л (1 балл) [10].

Некоторые исследования показали, что шкала SCROTEN может завышать показатели летальности в связи с достигнутыми улучшениями сопроводительной терапии пациентов с ССД и ТЭН. Была разработана альтернативная оценка прогнозирования летальности ABCD-10 [11]. Она включает в себя такие параметры, как возраст старше 50 (1 балл); концентрация бикарбоната в сыворотке менее 20 ммоль/л (1 балл); злокачественная опухоль (2 балла); площадь пораженной поверхности тела более 10% (1 балл); исполь-

зование диализа (3 балла). Суммируя баллы, вычисляют вероятность летального исхода: 0–1 балл — 3,2%; 2 балла — 12,1%; 3 балла — 35%; 4 балла — 58,3%; 5 баллов — 90%.

Этиопатогенез ССД и ТЭН на сегодняшний день остается не до конца изученным. Чаще всего пусковым фактором развития этих состояний являются прием лекарственных средств и инфекционные заболевания (например, инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*) [12]. Описаны случаи ССД и ТЭН у пациентов со злокачественными опухолями и аутоиммунными заболеваниями без связи с принимаемыми лекарственными препаратами.

К лекарственным препаратам, наиболее часто описываемым как триггеры ССД и ТЭН, относятся антибиотики, противоопухолевые лекарственные средства, противоэпилептические агенты, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты [5]. В 30% случаев установить конкретный лекарственный или инфекционный агент не удается [13].

Патогенез ССД и ТЭН по современным представлениям описывается как реакция гиперчувствительности IV типа, опосредованная Т-лимфоцитами. Существует ряд гипотез, описывающих, как происходит формирование иммунологического ответа, приводящего к формированию ССД и ТЭН.

Первая гипотеза описывается концепцией гаптен/прогаптен, которая гласит, что лекарственное средство ковалентно связывается с белками сыворотки крови, образует комплекс, распознаваемый главным комплексом гистосовместимости (HLA), и передается Т-клеткам для выработки иммунного ответа [14].

Следующая гипотеза описывается как концепция фармакологического взаимодействия — лекарственные препараты, не подвергаясь ковалентному связыванию с белками сыворотки, сами связывают молекулы HLA, что и приводит к активации Т-клеток [15].

Третья, финальная, гипотеза является теорией «измененного пептида» — лекарственный препарат или другой триггер так связывается с HLA, что изменяет представление собственных белков Т-клеткам, что они начинают распознаваться как чужеродные и соответственно вызывать иммунный ответ [15].

Несмотря на наличие трех гипотез, их объединяет механизм активации Т-клеток (клеточно-опосредованная цитотоксичность) в ответ на лекарственный препарат или инфекционный агент и последующий некроз эпидермиса [15].

Дифференциальная диагностика ССД и ТЭН проводится с другими буллезными дерматозами, такими как: вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, синдром обожженной стафилококковой кожи, многоморфная эксудативная эритема [16].

При выполнении биопсии кожи у пациентов с ССД и ТЭН визуализируются следующие гистологические признаки: тотальный некроз кератиноцитов базального слоя эпидермиса; образование щели над базальной мембраной; отслойка эпидермиса с образованием субэпидермальных булл; вакуольная дегенерация в глубоких слоях эпидермиса; незначительная воспалительная (лимфоцитарная) инфильтрация в зоне перехода эпидермиса в дерму; в клеточном инфильтрате обнаруживаются макрофаги и дендритные клетки [17].

Лечение ССД и ТЭН начинается с выявления и немедленной отмены (в случае, если есть подозрение на ассоциацию с лекарственным препаратом) этиопатогенетического агента, вызвавшего данные состояния. Для выявления возбудителя важен тщательный сбор анамнеза, поскольку симптомы обычно проявляются в течение 8 недель после начала терапии, причем в большинстве случаев они появляются между 4 днями и 4 неделями после начала приема препарата [5].

С учетом тяжести состояния пациентов их лечение, как правило, проводится в условиях отделений интенсивной терапии и ожоговых отделениях специализированных стационаров.

Ведущая роль в лечении ССД и ТЭН отводится поддерживающей терапии, которая включает в себя: обработку кожных покровов, контроль водно-электролитного баланса, профилактику инфекций. Алгоритмы поддерживающей терапии данных состояний схожи с алгоритмами ведения пациентов с ожогами, хотя потребность в жидкости для таких пациентов на 30% меньше, чем у пациентов с ожогами аналогичного поражения. Раннее энтеральное питание, поддержание оптимальной температуры (30–32° С) также являются важными условиями. Профилактическое назначение антибиотиков не улучшает исходы, по мнению ряда авторов, но при развитии вторичной инфекции является необходимым условием сопроводительной терапии. В области обработки кожных покровов в настоящий момент придерживаются концепции «anti-shear» — отсутствие агрессивной хирургической обработки, сохранение отслоившегося эпидермиса на коже, который действует как естественный кожный трансплантат [18].

Специфическая терапия ССД и ТЭН остается темой для дискуссии. Вследствие редкости этих состояний большая часть данных об эффективности лекарственных опций строится на описании клинических случаев и локальных практиках, отсутствуют стандарты специфической терапии. Из-за иммунологической природы ССД и ТЭН считается, что иммуносупрессивная терапия оказывает положительный эффект на исходы заболевания. Сообщается о позитивных результатах применения различных комбинаций кортикостероидов, иммуноглобулина, циклоспорина, ингибиторов ФНО-альфа. Однако трудно определить, была ли ремиссия вызвана специфическим лечением или просто естественным течением заболевания [18–20].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Р., 68 лет, с октября 2022 года проходил лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» по поводу распространенного рака мочевого пузыря. В октябре 2022 года пациенту была выполнена резекция мочевого пузыря с пересадкой устья левого мочеточника (гистология: инфильтративная, плохо дифференцированная уротелиальная карцинома с субтотальным поражением мочевого пузыря на участке 7,5×6,0 см в наибольшем измерении, с прорастанием мышечного слоя, обширными зонами инвазии в жировую паравезикальную клетчатку, очагами перинеуральной, лимфоваскулярной и сосудистой инвазии, без признаков врастания в ткань предстательной железы. Хирургический край резекции негативный), что соответствовало III стадии заболевания. При планировании дальнейшего лечения пациент от адъювантной терапии отказался, однако уже в январе 2023 года по данным МРТ малого таза и КТ брюшной полости было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения мягких тканей передней брюшной стенки и клетчатки малого таза, канцероматоза брюшины. С января по май 2023 года пациент получал 1-ю линию химиотерапии по схеме карбоплатин + гемцитабин, лечение сопровождалось выраженной токсичностью в виде анемии 3 степени, полинейропатии 2 степени. При контрольных КТ брюшной полости и МРТ малого таза в мае 2023 года было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения размеров таргетных очагов более чем на 40%.

В мае 2023 года, учитывая ECOG 2 статус пациента, гистологический тип опухоли, про-

грессирование на фоне платиновой терапии, в качестве режима 2-й линии лечения назначен препарат пембролизумаб. У пациентов с прогрессированием болезни после ранее проведенной платиновой химиотерапии, не получавших анти-PD1-терапию, назначение пембролизумаба 200 мг внутривенно 1 день каждые 3 недели способствует увеличению медианы продолжительности жизни на 3 месяца и частоты объективных ответов на 10% в сравнении с любым вариантом химиотерапии по выбору врача вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. На основании этих данных пембролизумаб является предпочтительным вариантом лечения этой категории больных.

12 мая 2023 года в условиях дневного стационара пациенту был проведен 1 цикл иммунотерапии по схеме пембролизумаб 200 мг. Инфузию препарата пациент перенес удовлетворительно.

На 14-е сутки после введения препарата пациент отметил появление субфебрильной лихорадки, боли в горле при глотании, появление мелкой папулезной сыпи в области спины. Со слов пациента, в динамике сыпь прогрессировала по площади поражения и накануне дня очередного введения появились пузырьные элементы. За медицинской помощью пациент не обращался и пришел в плановом порядке на сдачу крови перед очередным введением препарата.

При осмотре кожных покровов лечащим врачом зарегистрировано: обширная гиперемия кожных покровов с мишеневидными очагами в области спины, верхних и нижних конечностей, формирующиеся пузырьные элементы в области спины. Симптом Никольского — положительный. В зоне красной каймы губ и головки полового члена также были выявлены элементы сыпи. Площадь поражения кожных покровов эрозивно-буллезными элементами и участками отслаивающегося эпидермиса составила на момент обращения около 30–40% (рис. 1, 2).

Индекс SCORTEN составил 4 балла (прогнозируемая летальность 58%). На момент осмотра пациент был гемодинамически стабилен, лихорадка не регистрировалась. В лабораторных анализах отмечалась анемия 3 степени (Hb 73 г/л), умеренный лейкоцитоз ( $11,6 \times 10^9/\text{л}$ ), гипоальбуминемия (28,1 г/л). Уровень СРБ составлял 140 мг/л, креатинина — 126 мкмоль/л, мочевины — 11,6 ммоль/л.

Пациент был помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ

«Городской клинический онкологический диспансер» с предварительным диагнозом токсический эпидермальный некролиз, где была начата интенсивная терапия.



**Рис. 1.** Поражение кожи при поступлении в стационар

**Fig. 1.** Skin lesion upon admission to the hospital

При поступлении у пациента был тщательно собран анамнез на предмет принимаемой сопутствующей терапии. Прием новых лекарственных препаратов в течение 3 последних месяцев пациент категорически отрицал. Пациент постоянно принимал непрямые оральные антикоагулянты и НПВС, но данное лечение было начато более полугода назад, что позволяло выделить первое введение пембролизумаба как ведущий возможный триггер данного состояния.

При поступлении была выполнена биопсия кожи, при гистологическом исследовании установлено: воспалительный дерматоз с очаговым эпидермолизом, с формированием внутри- и субэпидермальных пузырей, с преобладанием гранулоцитарного экссудата и умеренным воспалением дермы.

В качестве патогенетического лечения была выбрана пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 дней и переходом на поддерживающую дозу метилпреднизолона 2 мг/кг/сут, а далее ступенчатым снижением до 1 мг/кг/сут.

Методы интенсивной терапии включали проведение инфузионной терапии, возмеще-

ние белковых потерь за счет введения альбумина. В связи с анемией проводилась гемотрансфузия. Нутриционная поддержка проводилась энтеральным питанием. Профилактика



**Рис. 2.** Мишеневидные очаги в области спины, формирующие пузырьные элементы

**Fig. 2.** Target-shaped foci in the back area, forming vesicular elements

тически были назначены антибиотики широкого спектра действия и противогрибковые препараты.

Обработка кожных покровов производилась растворами, содержащими полигексанид + бетаин. С поверхности ран были выполнены посевы на бактериологическое исследование, которые не выявили роста бактериальной микрофлоры (рис. 3, 4).

Пациент был осмотрен консилиумом врачей-онкологов, дерматологов, анестезиологов-реаниматологов, который подтвердил диагноз токсического эпидермального некролиза.

Пациент в течение 7 дней находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. В ходе лечения дальнейшего ухудшения состояния, увеличения площади эрозий за счет появления новых высыпаний зарегистрировано не было. С учетом стабильного общего состояния пациент был переведен в стационарное отделение химиотерапии, где было продолжено симптоматическое лечение.

На 16–20-й день с момента регистрации данного жизнеугрожающего состояния начались

активные процессы эпителизации, и пациент был выписан на амбулаторное лечение (рис. 5, 6).

(рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает активность Т-лимфо-



**Рис. 3.** День 2: максимальные проявления, увеличение эрозивной поверхности кожи  
**Fig. 3.** Day 2: maximum manifestations, an increase in the erosion of skin



**Рис. 4.** Поражение красной каймы губ с переходом на слизистую  
**Fig. 4.** Lesion of the red border of the lips with the transition to the mucous membrane

В связи с длительным периодом реабилитации дальнейшее противоопухолевое лечение не назначалось. У пациента было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления очагов в легких, в качестве лечения была назначена наилучшая поддерживающая терапия.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело IgG4, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1



**Рис. 5.** Эпителизация кожных покровов (16 день)  
**Fig. 5.** Epithelialization of the skin (day 16)



**Рис. 6.** Состояние кожных покровов перед выпиской  
**Fig. 6.** The condition of the skin after treatment

цитов в периферической ткани) и его лигандами PD-L1 и PD-L2 в опухолевой ткани.

В результате этого блокирования реактивируются опухольспецифичные Т-лимфоциты в микроокружение опухоли, и таким образом индуцируется противоопухолевый иммунный ответ. Это моноклональное антитело, ингибитор контрольных точек, имеет различные терапевтические показания, включая лечение немелкоклеточного рака легких, меланомы, опухолей ЖКТ, опухолей гинекологической и урологической локализации, а также всех опухолей с выявленными признаками микросателлитной нестабильности.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ассоциировано с кожной токсичностью, включающей макуло-папулезные высыпания различной степени тяжести, зуд и участки гипопигментации [21]. Кожная токсичность регистрируется примерно в 22% случаев применения анти-PD-1 препаратов [22]. Однако ССД и ТЭН являются очень редкими осложнениями иммунотерапии, и в литературе описано не более двух десятков таких случаев [23].

Точный механизм, с помощью которого пембролизумаб вызывает ТЭН, не изучен. Однако известно, что ТЭН является реакцией, опосредованной Т-клетками, и может быть связан с активацией Т-клеток, поражающих кератиноциты, после ингибирования PD-1 [22]. Оптимальное лечение ССД и ТЭН все еще обсуждается. Из-за редкости данных нежелательных явлений проведение рандомизированных клинических исследований для определения оптимальных стратегий специфического

лечения невозможно. Неясно, должны ли отличаться подходы для пациентов с ССД и ТЭН, возникших при применении ингибиторов контрольных иммунных точек от других вариантов данных состояний. Дополнительным ограничением является то, что невозможно быть уверенным, что ингибитор контрольной точки был единственной причиной ССД и ТЭН. В обзорах клинических случаев ТЭН, возникших на фоне пембролизумаба, есть указания на возможность проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами, использования внутривенного иммуноглобулина, циклоспорина, а также введения инфликсимаба [23].

Описанные в литературе случаи возникновения ТЭН, связанные с введением пембролизумаба, представлены в таблице [21–26].

### Выводы

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз потенциально опасны для жизни. Онкологи должны знать об этих редких нежелательных явлениях при использовании пембролизумаба, все более широко применяющегося в онкологической практике, поскольку раннее выявление и начало лечения имеют большое значение для снижения летальности при этих состояниях. Требуются дальнейшие клинические и фундаментальные научные исследования, чтобы лучше понять механизмы и оптимальные стратегии терапии для лечения синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, возникших при применении ингибиторов контрольных точек.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs // *Lancet*. 2017. Oct 28; Vol. 390, No. 10106. P. 1996–2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. Epub 2017 May 2.
2. Bastuji-Garin S. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme // *Arch. Dermatol.* 1993. Vol. 129. P. 92–96.
3. Hsu D., Brieva J., Silverberg N.B., Silverberg J. Morbidity and Mortality of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults // *J. Invest. Dermatol.* 2016. Jul; Vol. 136, No. 7. P. 1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023. Epub 2016 Mar 30.
4. Yang M.-S., Lee J.Y., Kim J., Kim G.-W., Kim B.-K., Kim J.-Y., Park H.-W., Cho S.-H., Min K.-U., Kang H.-R. Incidence of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea // *PLoS One*. 2016. Nov 11; Vol. 11, No. 11. e0165933. doi: 10.1371/journal.pone.0165933. eCollection 2016.
5. Charlton O.A., Harris V., Phan K., Mewton E., Jackson C., Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review // *Adv. Wound Care*. 2020. Vol. 9. P. 426–439.
6. Shanbhag S., Chodosh J., Fathy C., Goverman J., Mitchell C., Saeed H.N. Multidisciplinary care in Stevens–Johnson syndrome // *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2020. Vol. 11.
7. Gregory D.G. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens–Johnson Syndrome // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. P. 1653–1658.
8. Meneux E. et al. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis // *J. Reprod. Med.* 1997. Vol. 42. P. 153–156.

9. Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: Prospective clinical study // *Intensive Care Med.* 1997. Vol. 23. P. 1237–1244.
10. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 115. P. 149–153.
11. Noe M.H., Rosenbach M., Hubbard R.A., Mostaghimi A., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., Davis M.D.P., Dominguez A., Fox L.P. et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients with Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-ABCD-10 // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155. P. 448–454.
12. Charlton O.A., Harris V., Phan K., Mewton E., Jackson C., Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review // *Adv. Wound Care.* 2020. Vol. 9. P. 426–439.
13. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M., Dunant A., Liss Y., Bork K., Hausteil U.F., Vieluf D., Roujeau J.C., Le Louet H. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison with case-control analysis // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 88. P. 60–68.
14. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *F1000Research.* 2020. Vol. 9. P. 612.
15. Abe R. Immunological response in Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *J. Dermatol.* 2015. Vol. 42. P. 42–48.
16. Paulmann M., Mockenhaupt M. Severe skin reactions: Clinical picture, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment // *Allergo J. Int.* 2019. Vol. 28. P. 311–326.
17. Барденикова С.И., Пеньтковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса–Джонсона — иммунная катастрофа // *РМЖ. Мать и дитя.* 2019. Т. 2, № 1. С. 66–72. [Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens–Johnson syndrome — an immune catastrophe. Russian Medical Journal. Mother and child, 2019, Vol. 2, No. 1, pp. 66–72 (In Russ.).] doi: 10.32364/2618–8430-2019-2-1-66-72.
18. Jaller J.A., McLellan B.N., Balagula Y. Wound Management in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis // *Curr. Dermatol. Rep.* 2020. Vol. 9. P. 58–72.
19. Chafanska L., Saunte D.M., Behrendt N., Nygaard U., Christensen R.J., Sand C., Jemec G.B. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis treated successfully with infliximab // *Pediatric Dermatol.* 2019. Vol. 36. P. 342–345.
20. Wang R., Zhong S., Tu P., Li R., Wang M. Rapid remission of Stevens–Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature // *Dermatol. Ther.* 2019. Vol. 32. e12832.
21. Sanlorenzo M., Vujic I., Daud A., Algazi A., Gubens M., Luna S.A. et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression // *JAMA Dermatol.* 2015. Nov; Vol. 151, No. 11. P. 1206–1212.
22. Goldinger S.M., Stieger P., Meier B., Micaletto S., Contassot E., French L.E. et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy // *Clin. Cancer Res.* 2016. Mar; Vol. 22, No. 16. P. 4023–4029.
23. Maloney N.J., Ravi V., Cheng K., Bach D.Q., Worswick S. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review // *Int. J. Dermatol.* 2020. Jun; Vol. 59, No. 6. e183–e188.
24. Aoyama R., Kondo Y., Azuma N., Kira M. Toxic epidermal necrolysis as a complication of pembrolizumab treatment in a lung cancer patient // *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 2020. Nov; Vol. 4, No. 2. P. 41–42. [Google Scholar]
25. Robinson S., Saleh J., Curry J., Mudaliar K. Pembrolizumab-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic cervical squamous cell carcinoma: a case report // *Am. J. Dermatopathol.* 2020. Apr; Vol. 42, No. 4. P. 292–296.
26. Borg L., Buhagiar M., La Ferla E., Pisani D., Said J., Boffa M.J. Pembrolizumab-Induced Toxic Epidermal Necrolysis // *Case Rep. Oncol.* 2022. Oct 3; Vol. 15, No. 3. P. 887–893.

#### Сведения об авторах:

Тесленко Ксения Николаевна — врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 193318, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Орлова Рашида Вахидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova\_rashida@mail.ru.

#### Information about the authors:

Teslenko Ksenia Nikolaevna — Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St. Petersburg, 193318, Russia;

*Orlova Rashida Vakhidovna* – Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova\_rashida@mail.ru.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию/Received to the editor: 11.05.2024 г.

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



**Семенова Анна Игоревна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

*Этот клинический случай представляет собой демонстрацию крайне редкого проявления дерматологической токсичности ингибиторов иммунных точек контроля (ИИТК) — синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). До эры иммунотерапии к основным этиологическим факторам этих угрожающих жизни состояний относился прием лекарственных препаратов (например, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных, противосудорожных, антиретровирусных препаратов), а также вакцинация и реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов костного мозга. Начиная с 2010-х гг. список возможных триггеров, способных индуцировать выраженную реакцию гиперчувствительности IV типа, опосредованную Т-лимфоцитами, пополнился ИИТК.*

*В современной научной литературе описаны единичные клинические наблюдения пациентов с различными злокачественными солидными опухолями, применение у которых ИИТК, в том числе пембролизумаба, осложнилось развитием ССД или ТЭН. Крайняя редкость данного иммуноопосредованного осложнения определяет отсутствие стандартов его коррекции. Наиболее частые рекомендации — назначение высоких доз кортикостероидов, а также дополнительной иммуносупрессивной терапии (в частности, циклоспорина, иммуноглобулинов, ингибиторов ФНО-альфа) и плазмафереза.*

*Особенностью данного клинического случая является убедительный эффект базовой пульс-терапии метилпреднизолоном, который позволил избежать применения других вариантов иммуносупрессивной коррекции.*

*Как правило, развитие выраженных проявлений дерматологической токсичности ИИТК коррелирует с большей эффективностью иммунотерапии. В частности, подобная ассоциация прослеживается в ряде источников литературы, описывающих случаи возникновения ССД/ТЭН даже после однократного введения ИИТК. Однако в настоящем клиническом наблюдении подобная реализация противоопухолевого иммунного ответа не была достигнута.*

*В заключение отметим, что многолетнее накопление значительного клинического опыта в медицинском учреждении приводит как к появлению в рутинной практике столь редких иммуноопосредованных осложнений, так и к готовности специалистов оказать экстренную и полноценную помощь и сохранить жизнь пациента.*