

## Кожная токсичность противоопухолевой терапии гемобластозов: обзор литературы

Р.В. Герман, Т.Б. Решетникова, О.Б. Немчанинова, Е.Н. Махновец

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре представлены имеющиеся сведения о возможных вариантах кожной токсичности противоопухолевой терапии гемобластозов. Описаны возможные способы профилактики и лечения проявлений дерматологической токсичности. Поражение кожи у больных с онкогематологическими заболеваниями может быть обусловлено токсико-аллергической реакцией, токсичностью химиотерапевтических лекарственных средств, а при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – иммунным воспалением. Нежелательные кожные реакции могут возникать на разных этапах противоопухолевой терапии. Для каждого вида терапии характерны свои особенности и проявления кожной токсичности. На данный момент невозможно полностью избежать возникновения токсических дерматологических реакций при применении какого-либо вида терапии в онкогематологии. В связи с этим ключевым фактором в улучшении переносимости противоопухолевого лечения является своевременная адекватная профилактика и терапия нежелательных токсических реакций.

**Ключевые слова:** кожная токсичность, гемобластозы, противоопухолевая терапия.

**Образец цитирования:** Герман Р.В., Решетникова Т.Б., Немчанинова О.Б., Махновец Е.Н. Кожная токсичность противоопухолевой терапии гемобластозов: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):96-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-96-108

## Cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies: a literature review

R.V. German, T.B. Reshetnikova, O.B. Nemchaninova, E.N. Makhnovets

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

This review presents the available data on possible variants of cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies. The existing methods of prevention and treatment of manifestations of dermatological toxicity are described. Cutaneous lesions in patients with hematologic malignancies can be caused by a toxic-allergic reaction, chemotoxicity, and – in case of hematopoietic stem cell transplantation – by immune inflammation. Adverse skin reactions can occur at different stages of antitumor therapy. Each type of therapy has its own characteristics and manifestations of cutaneous toxicity. At the moment, it is impossible to completely avoid the occurrence of toxic dermatological reactions when using any type of therapy in oncohematology. In this regard, the key factor in improving the tolerance of antitumor treatment is timely adequate prevention and therapy of adverse toxic reactions.

**Keywords:** cutaneous toxicity, hematologic malignancies, antitumor therapy.

**Citation example:** German R.V., Reshetnikova T.B., Nemchaninova O.B., Makhnovets E.N. Cutaneous toxicity of antitumor therapy for hematologic malignancies: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):96-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-96-108

Поступила в редакцию 12.03.2025  
Прошла рецензирование 05.04.2025  
Принята к публикации 22.04.2025

Автор, ответственный за переписку

Герман Регина Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: rv.german@mail.ru

Received 12.03.2025  
Revised 05.04.2025  
Accepted 22.04.2025

Corresponding author

Regina V. German: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: rv.german@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

К гемобластозам относятся опухоли, возникающие из кроветворных клеток: лейкозы, гематосаркомы, лимфомы. Терапия гемобластозов является одним из приоритетных направлений современной медицины. Современные представления о патогенезе неопластических заболеваний кроветворной и лимфатической ткани позволяют совершенствовать стратегию и тактику их лечения, преследуя все более оптимистичные цели [1].

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологии, значительно расширился. В современных протоколах терапии гемобластозов в дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств, включая препараты таргетной терапии, что позволяет увеличивать продолжительность жизни пациентов. В то же время развитие нежелательных побочных явлений, в том числе с поражением кожных покровов, может значительно снижать качество жизни больных, требовать корректировки дозы препарата и даже прерывать лечение [2, 3].

Кожная токсичность – это комплекс изменений кожи воспалительного или пролиферативного генеза, возникающих у онкологических больных в результате токсического воздействия лекарственных средств (цитостатиков, таргетных препаратов, ингибиторов точек иммунного контроля) на быстро делящиеся клетки, к которым, помимо опухолевых, относятся также клетки кожи и ее придатков [3].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗМОЖНЫХ ВАРИАНТОВ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

При оценке степени тяжести нежелательных дерматологических явлений учитывается площадь поражения, объективное ухудшение кожного процесса, выраженность субъективных ощущений пациента, нарушение его повседневной жизнедеятельности.

В зависимости от тяжести изменений кожи выделяют 4 степени осложнений, вызванных кожной токсичностью, при этом стоит отметить, что для некоторых проявлений существует собственная классификация:

- I степень (легкая) – изменения кожи, не сопровождающиеся болезненными ощущениями (локальные поражения, например, покраснения, небольшие трещины);
- II степень (умеренная) – к изменениям кожи присоединяются субъективные

## INTRODUCTION

Hematologic malignancies include tumors from hematopoietic cells: leukemia, hematosarcoma, lymphoma. Today, therapy of hematologic malignancies is one of the priority areas of medicine. Modern ideas about the pathogenesis of neoplasms of hematopoietic and lymphatic tissue allow to improve the strategy and tactics of their treatment, pursuing increasingly optimistic goals [1].

In recent years, the range of antitumor drugs used in oncohematology has expanded significantly. In modern protocols for therapy of hematologic malignancies, in addition to the “classic” chemotherapeutics, new classes of antitumor drugs, including targeted drugs have appeared, which allows to increase the life expectancy of patients. At the same time, the development of adverse side effects, including skin lesions, can significantly reduce the quality of life of patients, require dose adjustment and even interrupt medication [2, 3].

Cutaneous toxicity is a complex of inflammatory or proliferative changes in the skin that occurs in cancer patients as a result of toxic effects of drugs (cytostatics, targeted drugs, immune checkpoint inhibitors) on rapidly dividing cells, which, aside from tumor, include cells of the skin and its appendages [3].

## CLASSIFICATION OF POSSIBLE VARIANTS OF SKIN TOXICITY

When assessing the severity of adverse skin reactions, lesion area, objective deterioration in the skin, severity of the patient’s subjective sensations, and impairments in his activities of daily living are taken into account. Depending on the severity of skin changes, 4 grades of complications caused by skin toxicity are distinguished, while it is worth noting that some manifestations have their own classification:

- grade I (mild) – skin changes without painful sensations (local lesions, such as redness, small fissures);
- grade II (moderate) – subjective pain sensations are added to the skin changes, activities of daily living are not limited;
- grade III (severe) – severe complications that limit the patient’s activities of daily living (large area of damage, fairly large blisters, ulcerations and swelling);
- grade IV (extremely severe) – life-threatening condition.

More severe grades of skin toxicity require more active therapy, a reduction in the dose of chemother-

болевые ощущения, жизнедеятельность не ограничена;

- III степень (тяжелая) – тяжелые осложнения, ограничивающие жизнедеятельность пациента (большая площадь поражения, достаточно большие волдыри, изъязвления и отеки);
- IV степень (очень тяжелая) – жизнеугрожающее состояние.

Более тяжелые степени кожной токсичности требуют более активной терапии, снижения дозы химиопрепаратов, а при III–IV степени приходится прерывать противоопухолевую терапию [2, 4, 5]. Возникновение нежелательных дерматологических реакций возможно на всех этапах противоопухолевой терапии. По времени возникновения выделяют ранние, отсроченные и поздние реакции [6].

Согласно литературным данным, выделяют следующие наиболее часто встречающиеся виды кожной токсичности: акнеподобная, макулопапулезная или уртикарная сыпь, кожный зуд, изъязвления кожи, ксероз, фотосенсибилизация, гиперпигментация, изменения ногтевых пластин (онихолизис, паронихия), ладонно-подошвенный синдром, патологические изменения со стороны волос (алопеция), а также новообразования кожи, такие как базалиома, папиллома, плоскоклеточный рак кожи, кератоакантома.

Практически все проявления кожной токсичности можно разделить согласно доминирующему характеру патологического процесса на воспалительные и пролиферативные.

*Акнеподобная сыпь* – очень частое осложнение, возникающее на фоне химиотерапии. При этом, в отличие от *Acne vulgaris*, в данном случае наблюдается отсутствие комедонов. Сыпь возникает в среднем через 1–2 нед от начала терапии и может сохраняться несколько месяцев. Среди особенностей: цикличность и дозозависимость. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожи, в полости которого содержится гной). Чаще всего сыпь возникает на коже лица, центральных участках груди и спины, при этом, помимо себорейных зон, в патологический процесс могут вовлекаться конечности, волосистая часть головы, подмышечные впадины, ягодицы и промежность. Часто сопровождается зудом и болезненностью. В зависимости от степени поражения сыпь может быть как огра-

apeutic drugs, and at grades III–IV, antitumor therapy has to be interrupted [2, 4, 5]. The occurrence of adverse skin reactions is possible at all stages of antitumor therapy. According to the time of occurrence, early, delayed and late reactions are distinguished [6].

Based on the literature data, the following most common types of skin toxicity are distinguished: acne-like, maculopapular or urticarial rash, skin itching, skin ulceration, xerosis, photosensitivity, hyperpigmentation, changes in the nail plates (onycholysis, paronychia), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES), pathological hair changes (alopecia), as well as skin neoplasms such as basaloma, papilloma, squamous cell carcinoma, keratoacanthoma.

Almost all manifestations of skin toxicity can be divided according to the dominating pathological process into inflammatory and proliferative.

*Acne-like* rash is a very common complication that occurs during chemotherapy. However, unlike *Acne vulgaris*, in this case there are no comedones. The rash appears on average 1–2 weeks after the start of therapy and can persist for several months. Features of the rash are cyclic recurrence and dose dependence. Acne-like rashes are represented by papular elements (a non-cavity skin lesion, rising above the surface of the skin, less than 5 mm in diameter) and pustules (a cavity skin formation, rising above the skin surface, that is full of pus). Most often, the rash appears on the skin of the face, middle areas of the chest and on the back, while, in addition to seborrheic zones, the limbs, scalp, armpits, buttocks and perineum can be involved in the pathological process. It is often accompanied by itching and pain. Depending on the severity, the rash can be either limited to one site of the skin – first grade, or generalized – third grade. When therapy is discontinued, the rash disappears without scar formation. Experts from the National Cancer Institute have proposed criteria for adverse events (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), which, in essence, represent a classification of the severity of acne-like rash or, in a broad sense, a classification of dermatotoxicity by severity (Table 1) [3, 4, 6, 7].

*Xerosis* is dryness of skin caused by slow exfoliation of superficial epithelial cells. It is usually observed in almost all patients (almost 1/3 of patients receiving targeted therapy) to varying degrees of severity. It develops approximately 1 to 3 months after the start of therapy. It forms on a clear skin or accompanies other rashes. It is characterized by the formation of shining white scales. Dryness is accom-

**Таблица 1.** Классификация дерматотоксичности (степени выраженности акнеподобной сыпи) (NCI-CTCAE v.4)  
**Table 1.** Classification of dermatological toxicity (severity of acneiform rash) (NCI-CTCAE v.4)

Степень 1 / Grade 1	Степень 2 / Grade 2	Степень 3 / Grade 3	Степень 4 / Grade 4
Папулы, пустулы; поражение поверхности тела <10 %; могут наблюдаться кожный зуд, болезненность Papules, pustules; <10% of body surface affected; skin itching, soreness may be observed	Папулы, пустулы; поражение поверхности тела 10–30 %; зуд, болезненность; негативное влияние на психологическое состояние; незначительное ограничение активности Papules, pustules; 10–30% of body surface affected; itching, soreness; negative impact on psychological state; mild limitation of daily activities	Папулы, пустулы; поражение поверхности тела >30 %; зуд, болезненность; ограничение самообслуживания; возможно присоединение инфекции Papules, pustules; body surface lesions >30%; itching, soreness; limited activities of daily living; secondary infection possible	Папулы, пустулы; обширная площадь поражения тела; распространенная суперинфекция; тяжелые осложнения и последствия Papules, pustules; extensive body surface affection; superinfection; severe complications and consequences

ничена одним участком кожи – первая степень, так и генерализованной – осложнение третьей степени. При прекращении терапии сыпь исчезает, не оставляя рубцов. Экспертами National Cancer Institute были предложены критерии неблагоприятных событий (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые, по сути, представляют собой классификацию степени тяжести акнеподобной сыпи или в широком смысле – классификацию дерматотоксичности по степени тяжести (табл. 1) [3, 4, 6, 7].

*Ксероз* – сухость кожи, которая обусловлена замедленным слущиванием поверхностных клеток эпителия. В различной степени выраженности, как правило, наблюдается практически у всех пациентов (почти у 1/3 пациентов, находящихся на таргетной терапии). Развивается примерно в промежутке от 1 до 3 мес от начала терапии. Формируется на условно чистой коже либо сопровождается другими высыпаниями. Характеризуется образованием блестящих белых чешуек. Сухость сопровождается зудом, часто очень интенсивным. Возможно возникновение трещин, чаще всего на кистях, которые могут кровоточить и сопровождаться болезненностью. Также наблюдаются шелушение, дискомфортные ощущения, такие как стягивание и покалывание. Ксероз проявляется на коже любой части тела, а в особо тяжелых случаях может поражаться в том числе и аногенитальная область с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек. В литературных источниках, согласно классификации NCI-CTCAE v.4.03, выделяют следующие степени выраженности ксероза: степень 1 – поражение тела <10 %, нет зуда или эритемы; степень 2 – поражение тела 10–30 %, эритема, зуд, ограничение активности; степень 3 – поражение тела >30 %, зуд, ограничение самообслуживания [6–9].

panied by itching, often very intense. Fissures may appear, most often on the hands, which can bleed and be accompanied by pain. Peeling, discomfort with such sensations as tightness and tingling are also observed. Xerosis manifests on the skin of any part of the body, and in especially severe cases, the anogenital area may also be affected with involvement of the mucous membranes. In the literature sources, according to the NCI-CTCAE v.4.03 classification, the following grades of xerosis severity are distinguished: grade 1 – body surface lesions <10%, no itching or erythema; grade 2 – body area lesions 10–30%, erythema, itching, limitation of activities; grade 3 – body area lesions >30%, itching, limitation of activities of daily living [6–9].

*Periorbital edema* is most often mild to moderate swelling in the facial area, most pronounced on the eyelids; it occurs due to increased interstitial fluid pressure in the dermis. The swelling is primarily seen in the morning as a bulge around the eyes, but may persist throughout the day [10].

*Alopecia* is caused by most chemotherapeutic agents in approximately 20–30% of patients. For example, a special type of hair loss, RASopathia alopecia, develops amid therapy with BRAF and MEK inhibitors. The name is explained by the fact that activation of the RAS signaling pathway plays a key role in the pathogenesis of follicle damage. Alopecia during antitumor therapy is manifested by increased hair loss in the growth phase, on average 8–16 weeks after the start of treatment, significant thinning of hair over the scalp. In addition to head hair, loss of the eyelashes, as well as hair in the armpits, on the pubis and extremities is possible; in these areas, damage is usually not so significant and occurs on average 4–6 weeks after the start of therapy. Some patients may experience scalp pain when touched. For diagnostic purposes, the hair pull test is performed, which is positive when hairs in the

*Периорбитальный отек* – чаще всего легкий или средний по интенсивности отек, наблюдается в области лица, сильнее всего проявляясь на веках; возникает из-за повышенного давления интерстициальной жидкости в дерме. Отек преимущественно проявляется утром в виде припухлости вокруг глаз, но может сохраняться и на протяжении всего дня [10].

*Алопеция* вызывается большинством химиотерапевтических средств примерно у 20–30 % пациентов. Так, например, на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK развивается особый вид потери волос – расопатическая алопеция. Название объясняется тем, что в патогенезе поражения фолликула ключевую роль играет активация сигнального пути RAS. Алопеция при противоопухолевой терапии проявляется усиленным выпадением волос, находящихся в фазе роста, в среднем через 8–16 нед после начала лечения, характеризуется выраженным разрежением волос по всей площади волосистой части головы. Помимо волос на голове, возможно выпадение ресниц, а также волос в подмышечных областях, на лобке и конечностях; для этих зон повреждение обычно не такое выраженное и наступает в среднем через 4–6 нед от начала терапии. Некоторые пациенты могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении. С целью диагностики проводится проба с вытягиванием волос, которая является положительной при извлечении волос, находящихся в фазе телогена. При проведении дерматоскопии визуализируется снижение плотности волос с запусевающими фолликулами. Отрастание волос обычно происходит через несколько недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут быть светлее или темнее, а также отличаться по структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными. Выпадение волос является одним из наиболее отрицательно эмоционально окрашенных нежелательных явлений химиотерапии. По степени тяжести можно выделить: степень 1 – потеря <50 % объема волос; степень 2 – потеря ≥50 % объема волос [4, 6, 8, 9].

*Неспецифическая макулопапулезная сыпь* возникает примерно у 2/3 больных, в среднем через 8 нед после начала лечения. Как правило, сыпь локализуется в области туловища и предплечий, имеет вид участков покраснения кожи, обычно с относительно четкими границами, гладкой поверхностью, склонных к слиянию. Постепенно отдельные элементы могут утолщаться за счет инфильтрата и эволюциониро-

telogen phase are pulled out. Dermoscopy visualizes a decrease in hair density with non-active follicles. Hair regrowth usually occurs several weeks after discontinuation of antitumor therapy. Growing new hair may be lighter or darker, and also differ in structure (curly) compared to the initial one. Hair loss is one of the most negative adverse effects of chemotherapy. According to severity, the following grades can be distinguished: grade 1 – loss of <50% of hair volume; grade 2 – loss of ≥50% of hair volume [4, 6, 8, 9].

*Non-specific maculopapular rash* occurs in approximately 2/3 of patients, on average 8 weeks after the start of treatment. As a rule, the rash is localized on the trunk and forearms, has the appearance of areas of reddened skin, usually with fairly distinct borders, smooth surface, prone to merging. Gradually, individual elements can thicken due to the infiltrate and evolve into papules. As the severity increases, the rash acquires the purple-bluish tint. According to the literature, maculopapular rash can be classified by severity as follows: grade 1 – spots, papules, lesions <10% of the skin surface, itching, burning, tightness are possible; grade 2 – spots, papules, lesions up to 30% of the skin surface, itching, burning, tightness, mild limitation of daily activity are possible; grade 3 – lesions >30% of the skin surface, limitation of activities of daily living; grade 4 – life-threatening consequences, extensive area of damage, itching, pain, massive superinfection [8, 10, 11].

*Photosensitivity* may cause sunburns, including life-threatening. A distinction is made between reactions phototoxic (rash only on sun-exposed skin) and photoallergic (rash extends to areas not exposed to the sun). Also, pain syndrome may occur. If the drug used is characterized by photosensitization, the toxic reactions develop during the first days after the start of therapy and persist throughout the whole treatment. Depending on the severity, the following grades are distinguished: grade 1 – painless erythema <10% of the skin surface; grade 2 – painful erythema from 10% to 30% of the skin surface; grade 3 – erythema >30% of the skin surface, blisters may occur; grade 4 – severe complications [8].

*Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome* is a toxic reaction on the skin of the palms and soles that occurs as a result of the use of chemotherapeutic drugs, multikinase inhibitors. Initial symptoms appear during the first 2–6 weeks after the start of treatment (most often after 2–3 weeks). In addition to PPES, there is a hand-foot skin reaction (HFSR). HFSR is dose-dependent and localized in the skin areas that are subject to the greatest pressure and

вать в папулы. По мере нарастания степени тяжести цвет высыпаний приобретает пурпурно-синюшный оттенок. По степени тяжести, согласно литературным данным, макулопапулезную сыпь можно классифицировать следующим образом: степень 1 – пятна, папулы, поражение <10 % поверхности кожи, возможны зуд, жжение, стянутость; степень 2 – пятна, папулы, поражение до 30 % поверхности кожи, возможны зуд, жжение, стянутость, незначительное ограничение повседневной активности; степень 3 – поражение >30 % поверхности кожи, ограничение самообслуживания; степень 4 – угрожающие жизни последствия, обширная площадь поражения, зуд, болезненность, массивная суперинфекция [8, 10, 11].

В результате *фотосенсибилизации* могут развиваться солнечные ожоги, тяжесть которых способна достигать угрожающей жизни степени. Различают фототоксические (сыпь только на открытых участках кожи) и фотоаллергические (сыпь распространяется на закрытые участки кожи) реакции. Возможно присоединение болевого синдрома. Если для применяемого препарата характерна фотосенсибилизация, то соответствующие токсические реакции развиваются в течение первых дней от начала терапии и сохраняются в течение всего периода лечения. В зависимости от степени тяжести выделяют: степень 1 – безболезненная эритема, площадь поражения <10 % поверхности кожи; степень 2 – болезненная эритема, с поражением 10–30 % поверхности кожи; степень 3 – эритема >30 % поверхности кожи, возможно возникновение пузырей; степень 4 – тяжелые осложнения [8].

*Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия)* – это токсическая реакция на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов. Начальные симптомы проявляются в течение первых 2–6 нед от начала лечения (чаще всего через 2–3 нед). Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (hand-foot skin reaction – HFSR). HFSR зависит от дозы и локализуется в зонах, которые подвержены наибольшему давлению и трению на коже, таких как пятки, плюсовые головки и участки, которые могут быть подвержены давлению и трению, вызываемому обувью. Изначально проявления представлены онемением и покалыванием. Затем за несколько дней у пациентов развиваются локальные зоны гиперкератоза с симме-

триции, such as heels, metatarsal heads, and areas that may be subject to shoe-related pressure and friction. Initially, manifestations are represented by numbness and tingling. Then, during several days, localized areas of hyperkeratosis with symmetrical erythema and edema develop, which is accompanied by pain syndrome, limiting the functionality in the above mentioned areas. The pain is growing with increase the severity of PPES. Externally, lesions look as follows: clearly circumscribed, erythematous, edematous, painful; blisters are possible, which evolve into inflamed and painful calluses, fissures. According to the literature, the following grades of PPES are distinguished: grade 1 – erythema, edema, hyperkeratosis, no pain, daily activity is not impaired; grade 2 – peeling, fissures, blisters, bruises, edema, hyperkeratosis, tenderness, limitation of activities of daily living; grade 3 – severe clinical manifestations: peeling, fissures, blisters, bruises, edema, hyperkeratosis, intense pain, significant limitation of activities of daily living [6, 8, 9].

## DRUGS THAT CAUSE SKIN TOXIC REACTIONS

Each group of drugs has its own characteristics and types of skin reactions. On average, toxic skin manifestations occur 2–3 weeks after the start of treatment. Early reactions develop after 1–2 weeks, delayed reactions – after 3–5 weeks, and late reactions – after 6 weeks or more. Specific manifestations on the part of skin and its appendages are observed in more than 80% of patients.

The chemotherapeutic agents most commonly used in the treatment of hematologic malignancies that cause skin toxic reactions include cladribine and cytarabine [12–14]. Skin toxicity is also induced by targeted therapy drugs, such as bortezomib, and most of them are kinase inhibitors: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib [10, 15]. Skin toxicity also occurs amid immunotherapy, but it has a different profile than with targeted or chemotherapy and is associated with autoimmune reactions. Immunotherapy-induced rash most often develops on the skin of the trunk and extremities, but in addition to it, patients may also experience an exacerbation of existing skin diseases, such as herpes virus infection, psoriasis, eczema. Immunotherapy drugs associated with adverse of the skin and its appendages reactions include roferon, rituximab [16, 17]. Of the antitumor cytostatic agents that belong to the class of antimetabolites, the drug that most often causes skin adverse reactions is methotrexate [18].

Having analyzed the data available in the literature on the oncohematologic drugs, having studied

тричной эритемой и отеком, что сопровождается болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности в вышеперечисленных областях. Болевой синдром усиливается с увеличением степени тяжести ЛПС. Внешне очаги поражения выглядят следующим образом: резко ограничены, эритематозные, отечны, болезненны, могут наблюдаться пузыри, которые эволюционируют в воспаленные и болезненные мозоли, трещины. По данным литературы выделяют следующие степени выраженности ЛПС: степень 1 – эритема, отек, гиперкератоз, боль отсутствует, повседневная активность не нарушена; степень 2 – шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз, болезненность при контакте, повседневная активность затруднена; степень 3 – тяжелые клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз, выраженные болевые ощущения, значительное ограничение самообслуживания [6, 8, 9].

### ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Для каждой группы препаратов характерны свои особенности и виды кожных реакций. В среднем токсические проявления на коже возникают через 2–3 нед от начала лечения. При этом ранние реакции развиваются через 1–2 нед, отсроченные – через 3–5 нед и поздние реакции – через 6 нед и более. Специфические проявления со стороны кожи и ее придатков наблюдаются более чем у 80 % пациентов.

К химиопрепаратам, наиболее часто применяемым в лечении онкологических заболеваний в гематологии, вызывающим кожные токсические реакции, относятся кладрибин и цитарабин [12–14]. Кожную токсичность вызывают также таргетные препараты, например, бортезомиб, а в большинстве своем это ингибиторы киназ: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб [10, 15]. На фоне иммунотерапии также возникает кожная токсичность, но она имеет другой профиль, нежели при таргетной или химиотерапии, и связана с аутоиммунными реакциями. Сыпь после иммунотерапии чаще всего развивается на коже туловища и конечностей, но кроме нее у пациентов также могут обостряться уже существующие кожные заболевания, например, герпес, псориаз, экзема. К препаратам иммунотерапии, при которых отмечены патологические реакции со стороны кожи и ее придатков, относятся: роферон, ритуксимаб [16, 17]. Из противоопухолевых цитоста-

the manifestations of skin toxicity caused by them, and having identified the targets for these drugs, it can be concluded that cutaneous adverse events most often occur when using targeted drugs, namely kinase inhibitors. Moreover, a greater number of these manifestations are caused by inhibitors of *BRAF* – the gene encoding the B-Raf protein (serine/threonine kinase). In tyrosine kinase inhibitors, the following most common manifestations of skin toxicity can be distinguished: maculopapular rash, itching and xerosis. Two targeted drugs cause periorbital edema (bortezomib, imatinib). For immunotherapy drugs, common skin adverse events were alopecia and xerosis (Table 2) [10, 16]. The grade and severity of certain manifestations of skin toxicity depend primarily on the dose of the drug administered, as well as on the number of cycles of chemotherapy, combined regimens of antitumor treatment and concomitant therapy.

Having studied and analyzed a number of literature sources, it can be concluded that most of the existing data on oncohematologic drug-induced adverse cutaneous events are associated with tyrosine kinase inhibitors, while for other classes of drugs, such as immuno- or chemotherapeutics, as well as inhibitors of other kinases, data on the clinical manifestations of skin toxicity are poorly represented. At the same time, since the largest number of publications on the dependence of adverse cutaneous events and their types on the profile of tyrosine kinase inhibitor targets is devoted to imatinib, it can be said that the data needed for analysis of the clinical manifestations of skin toxicity for other tyrosine kinase inhibitors are also insufficient: most often in the literature they are described as a “rash” without a clear indication of its clinical and morphological characteristics [10].

### HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Despite the success of conservative treatment, there are still oncohematologic diseases for which only hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is effective. HSCT is also accompanied by a number of complications, one of which is chronic graft-versus-host disease (GVHD) [3]. The main target of this complication is connective tissue strictures. Skin lesions occur in an average of 90–95% of patients [19, 20]. When GVHD with skin reactions develops in patients after HSCT, the undesirable skin manifestations depend on the stage of the oncological process – manifestation, progression, and regression. Skin lesions are mainly represented by scleroderma-like syndrome. The main complaints of patients are

тических средств, относящихся к группе анти-метаболитов, чаще всего вызывает кожные нежелательные явления такой препарат, как метотрексат [18].

Проанализировав имеющиеся в литературных источниках данные по применяемым в онкогематологии препаратам, изучив проявления кожной токсичности, вызываемые ими, а также выяснив, на какие мишени действуют данные препараты, можно сделать вывод, что чаще всего дерматологические нежелательные явления возникают при использовании таргетных препаратов, а именно ингибиторов киназ. При этом большее количество этих проявлений прослеживается у ингибиторов *BRAF* – гена, кодирующего белок B-Raf (серин/треонин киназа). У ингибиторов тирозинкиназы можно выделить следующие общие наиболее часто встречающиеся проявления кожной токсичности: макулопапулезная сыпь, зуд и ксероз. Два таргетных препарата вызывают периорбитальный отек (бортезомиб, иматиниб). Для препаратов иммунотерапии общими нежелательными кожными явлениями оказались алопеция и ксероз (табл. 2) [10, 16]. Степень и выраженность тех или иных проявлений кожной токсичности, в первую очередь, зависят от дозы вводимого препарата, а также от количества курсов химиотерапии, комбинированных схем противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии.

Изучив и проанализировав ряд литературных источников, можно сделать вывод, что большая часть существующей информации о нежелательных дерматологических явлениях после применения препаратов, используемых в онкогематологии, связана с ингибиторами тирозинкиназы, в то время как об остальных видах лекарственных средств, таких как иммунологические препараты или химиопрепараты, а также ингибиторах других киназ, информации для анализа клинических проявлений кожной токсичности недостаточно. При этом, поскольку наибольшее количество публикаций о зависимости нежелательных дерматологических явлений и их видов от профиля мишеней ингибиторов тирозинкиназы посвящено иматинибу, можно говорить о том, что данных для анализа клинических проявлений кожной токсичности других ингибиторов тирозинкиназы также недостаточно: чаще всего в литературных источниках они описаны как «сыпь» без четкого указания ее клинической и морфологической характеристики [10].

dryness and tightness of skin, itching. The eruptions are represented by erythematous-squamous spots, lichenified infiltrated plaques, as well as exudative erythematous-papular lesions. On the part of the nail plates, onychoschisis, onychorrhexis and onycholysis are observed. Hair damage is manifested in the form of thinning and alopecia. Also, ulcers and PPES can occur. At the regression stage, the eruptions can be both extensive and local and are represented mainly by atrophy, sclerosis, and pigmentation. In general, it should be noted that the manifestations of skin toxicity in patients after HSCT are not severe and depend on the chemotherapeutic drugs used during the pretransplantation period [3].

## METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF SKIN TOXICITY MANIFESTATIONS

At present, it is impossible to completely avoid certain manifestations of skin toxicity when using various types of therapy in oncohematology. Thus, the main factor contributing to better tolerance of antitumor therapy is timely appropriate prevention and therapy of adverse cutaneous toxic reactions, besides, rational skin care is also very important because it allows to significantly improve the patient's condition. The main convenient current methods of treatment and prevention are given in Table 3 [8–22].

## CONCLUSION

The most common adverse dermatological events and drugs that cause them in patients with hematologic malignancies are considered. The manifestations of skin toxicity in patients receiving targeted, chemor immunotherapy, as well as HSCT, are frequently observed adverse events. Although these complications are generally well tolerated by patients, skin toxicity significantly worsens the quality of life, and often requires a reduction in the drug dose or discontinuation of treatment. In this regard, skin rehabilitation of oncohematologic patients is a very important, complex stage of treatment that requires great attention. At the moment, there are no standards for the prevention or treatment of skin toxicity, and the existing interventions are based on case reports and observations published. It is very important to understand that treatment of skin toxicity is necessary, since in its absence, the development of heavy superinfection, severe life-threatening condition and discontinuation of the cycle of antitumor therapy is possible.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Таблица 2.** Проявления кожной токсичности и мишени, на которые действуют препараты  
**Table 2.** Manifestations of skin toxicity and targets for antitumor drugs

Препарат Drug	Мишени Targets	Проявления кожной токсичности Skin toxicity manifestations
<i>Химиотерапевтические препараты / Chemotherapeutic drugs</i>		
Кладрибин Cladribine	Делящиеся и неделящиеся лимфоциты Dividing and non-dividing lymphocytes	Сыпь, локализованная экзантема, шелушение кожи, кожный зуд, крапивница, болезненность кожи Rash, localized exanthema, peeling, itching, urticaria, skin soreness
Цитарабин Cytarabine	ДНК-полимераза, РНК, миелобласты, лимфобласты, лимфоциты DNA polymerase, RNA, myeloblasts, lymphoblasts, lymphocytes	Макулопапулезная или уртикарная сыпь, эритема, алопеция, зуд, пигментные пятна, язвы Maculopapular or urticarial rash, erythema, alopecia, itching, pigmented spots, ulcers
Бортезомиб Bortezomib	Протеасома 26S The 26S proteasome	Эритематозная и уртикарная сыпь, окологлазничный отек, крапивница, зуд, покраснения, усиление потоотделения, сухость кожи, экзема Erythematous and urticarial rash, periorbital edema, urticaria, itching, redness, increased sweat production, dry skin, eczema
Иматиниб Imatinib	Vcr-Abl-тирозинкиназа (позитивные колонии), рецепторы тирозинкиназы для PDGFR-β и SRC Vcr-Abl tyrosine kinase (positive colonies), tyrosine kinase receptors for PDGFR-β and SRC	Периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь (макулопапулезная), зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, фотосенсибилизация, гипопигментация Periorbital edema, dermatitis, eczema, rash (maculopapular), itching, facial swelling, dry skin, erythema, alopecia, night sweats, photosensitivity, hypopigmentation
Дазатиниб Dasatinib	Vcr-Abl, SRC	Сыпь: макулярная, папулезная, с шелушением, мукозит/стоматит, зуд, васкулит Rash: macular, papular, with peeling, mucositis/stomatitis, itching, vasculitis
Нилотениб Nilotinib	Vcr-Abl, Kit, PDGFR-β	Сыпь, чаще фолликулярная, зуд, сухость кожи, алопеция, синдром Свита Rash, often follicular, itching, dry skin, alopecia, Sweet's syndrome
Бозутиниб Bosutinib	Vcr-Abl, SRC	Сыпь: макулярная, папулезная, акнеформная, фолликулярная с шелушением, зуд Rash: macular, papular, acneiform, follicular with peeling, itching
Понатиниб Ponatinib	Vcr-Abl, VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, Kit	Питириазоподобные, ихтиозиформные, псориазоподобные высыпания Pityriasisiform, ichthyosiform, psoriasis-like eruptions
<i>Иммунологические препараты / Immunotherapeutics</i>		
Роферон Roferon	ДНК, РНК, белок DNA, RNA, protein	Алопеция, обострение герпетических высыпаний на губах, сыпь, зуд, сухость кожи и слизистых оболочек Alopecia, exacerbation of herpes labialis, rash, itching, dryness of the skin and mucous membranes
Ритуксимаб Rituximab	Трансмембранный антиген CD20 (на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов) The transmembrane antigen CD20 (on the surface of normal and malignant B-lymphocytes)	Повышенное потоотделение (в том числе ночью), сухость кожи, крапивница, зуд, алопеция, полиморфный дермальный ангиит Increased sweat production (including at night), dry skin, urticaria, itching, alopecia, polymorphic dermal angiitis

**П р и м е ч а н и е .** Vcr-Abl – тирозинкиназа, онкобелок; PDGFR-β – рецепторы тромбоцитарного фактора роста-бета; SRC – клеточная безрецепторная тирозинкиназа, проонкоген; Kit – рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток; VEGFR – рецепторы вазоэндотелиального фактора роста сосудов; FGFR – рецепторы фактора роста фибробластов; EPH – рецепторы тирозинкиназ и связывающие эфрины.

**N o t e .** Vcr-Abl – tyrosine kinase, oncoprotein; PDGFR-β – platelet-derived growth factor-beta receptors; SRC – SRC-family (cellular receptor-free) tyrosine kinase, pro-oncogene; Kit – mast cell/stem cell growth factor receptor; VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors; FGFR – fibroblast growth factor receptors; EPH – tyrosine kinase receptors and binding ephrins.

**Таблица 3.** Методы профилактики и лечения проявлений кожной токсичности  
**Table 3.** Methods for prevention and treatment of the manifestations of skin toxicity

Проявление кожной токсичности Manifestations of skin toxicity	Профилактика Prevention	Лечение Treatment
Акнеподобная сыпь Acneiform rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> <li>• Пероральные антибиотики в течение 6 нед в начале терапии с применением или без местных ГКС низкой/средней силы для лица и груди [22] Oral antibiotics for 6 weeks at the beginning of therapy with or without the use of topical low/moderate GCS for the face and chest [22]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антибиотики / Antibiotics</li> <li>• ГКС / GCS</li> <li>• Ретиноиды (как наружное применение, так и системное) Retinoids (both topical and systemic)</li> <li>• Солнцезащитные средства / Sun protection products</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> </ul>
Зуд, ксероз Itching, xerosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бережное очищение кожи / Gentle skin care</li> <li>• Увлажнение (эмоленты) / Moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> <li>• ГКС / GCS</li> </ul>
Периорбитальный отек Periorbital edema	Диета с пониженным содержанием натрия Low sodium diet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диуретики / Diuretics</li> <li>• Глазные капли / Eye drops</li> </ul>
Алопеция Alopecia	Методы профилактики отсутствуют No preventive methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (наружно) / GCS (topical)</li> <li>• Применение охлаждающих шлемов Scalp cooling</li> </ul>
Макулопапулезная сыпь Maculopapular rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• ГКС (внутри и местно) GCS (oral and topical)</li> <li>• Эмоленты / Emollients</li> </ul>
Фотосенсибилизация Photosensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотопroteкция (использование средств с SPF &gt;30) Photoprotection (use of sun protection products with SPF &gt;30)</li> <li>• Ограничение времени пребывания на солнце Limiting of sun exposure time</li> <li>• Ношение головного убора / Wearing a hat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (наружно) / GCS (external)</li> <li>• Охлаждающие повязки / Cooling dressings</li> <li>• Антигистаминные препараты Antihistamines</li> <li>• При болевом синдроме – НПВС For pain syndrome – NSAIDs</li> </ul>
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увлажнение кожи (эмоленты) Skin moisturizing (emollients)</li> <li>• Отказ от использования агрессивных, раздражающих средств Avoiding the use of aggressive, irritating products</li> <li>• Ношение хлопчатобумажного белья, комфортной разношенной обуви Wearing cotton underwear, comfortable, worn-in shoes</li> <li>• Удаление до начала терапии участков гиперкератоза, мозолей (аппаратным методом) Removing hyperkeratosis areas, calluses (using hardware) before starting therapy</li> <li>• Отказ от использования пластырей Avoiding the use of patches</li> <li>• Избегание трения кожи, пребывания в одном положении в течение длительного времени Avoiding skin friction, staying in one position for a long time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Местные антисептические средства Topical antiseptics</li> <li>• ГКС (местно, в том числе комбинированные с антибактериальными препаратами) GCS (topical, including combination with antibacterial drugs)</li> <li>• Средства с местноанестезирующим действием / Agents with local anesthetic action</li> <li>• Охлаждение рук и ног во время инфузий Cooling of hands and feet during infusions</li> <li>• Пероральный дексаметазон (8 мг в сутки в течение 5 дней, начиная за день до инфузии, затем 4 мг 2 раза в течение 1 дня, затем 4 мг один раз в день в течение 1 дня) [22] Oral dexamethasone (8 mg daily for 5 days, starting the day before infusion, then 4 mg twice daily for 1 day, then 4 mg once daily for 1 day) [22]</li> </ul>

П р и м е ч а н и е . SPF – солнцезащитный фактор; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

N o t e . SPF – sun protection factor; GCS – glucocorticosteroids; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Несмотря на успехи лечения консервативными методами, остаются онкогематологические заболевания, при которых эффективной бывает только трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК также сопровождается рядом осложнений, одно из которых – хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (ХРТПХ) [3]. Главной мишенью этого осложнения являются соединительнотканые структуры. Поражение кожи встречается в среднем у 90–95 % пациентов [19, 20]. При развитии ХРТПХ с кожными реакциями у больных, перенесших ТГСК, нежелательные дерматологические проявления зависят от стадии развития онкологического процесса – манифестация, прогрессирование и регресс. В основном поражения кожи представлены склеродермоподобным синдромом. Основная жалоба больных – сухость и стянутость кожи, зуд. Высыпания представлены эритематозно-сквамозными пятнами, лихенифицированными инфильтрированными бляшками, а также эксудативными эритематозно-папулезными элементами. Со стороны ногтей наблюдаются онихолизис, онихоэксис, онихолизис. Поражение волос проявляется в виде истончения и алопеции. Также отмечаются язвы и ЛПС. На стадии регресса высыпания могут быть как распространенными, так и ограниченными и представлены преимущественно атрофией, склерозом и пигментацией. В целом необходимо отметить, что проявления кожной токсичности у пациентов, перенесших ТГСК, носят не тяжелый характер и зависят от препаратов химиотерапии, применяемых во время подготовки к трансплантации [3].

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

В настоящее время полностью исключить вероятность возникновения тех или иных прояв-

лений вариантов кожной токсичности при применении различных видов терапии в онкогематологии невозможно. Таким образом, основным фактором, способствующим возможности лучше переносить противоопухолевую терапию, является вовремя начатая соответствующая профилактика и терапия нежелательных дерматологических токсических реакций, а также очень важен рациональный уход за кожей, благодаря которому удастся значительно облегчить состояние пациента. Основные на данный момент методы лечения и профилактики приведены в табл. 3 [8–22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены наиболее часто встречающиеся нежелательные дерматологические явления и препараты, их вызывающие, у пациентов с гемобластозами. Проявление кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную, химио- или иммунотерапию, а также ТГСК, является часто наблюдаемым нежелательным явлением. И хотя в основном эти осложнения достаточно хорошо переносятся пациентами, кожная токсичность значительно ухудшает качество жизни и часто требует снижения дозы препарата или прекращения лечения. В связи с этим реабилитация кожи онкогематологических пациентов – очень важный, сложный, требующий большого внимания этап лечения. На данный момент стандарты профилактики или лечения проявлений кожной токсичности отсутствуют и опираются на опубликованные в статьях клинические случаи и наблюдения. Очень важным для понимания является факт того, что лечение кожной токсичности необходимо, так как при его отсутствии возможно развитие распространенной суперинфекции, тяжелого жизнеугрожающего состояния и прерывание курса системной лекарственной противоопухолевой терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобластоzy. Лейкозы лимфоидного происхождения // Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):457-470. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1620.
2. Шатохина Е.А., Круглова Е.С., Котенко Е.В. Кожная токсичность противоопухолевой терапии и способы ее коррекции // Физиотерапия, бальне-

## REFERENCES

1. Litvitsky P.F., Zhevak T.N. Hematological malignancies. Lymphocytic leukaemia. *Current Pediatrics (Moscow)*. 2016;15(5):457-470. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1620. (In Russ.)
2. Shatochina E.A., Kruglova L.S., Kotenko K.V. Cutaneous toxicity of antineoplastic therapy and approaches to its correction. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2016;15(4):185-

- ология и реабилитация. 2016;15(4):185-187. DOI: 10.18821/1681-34562016-15-4-185-187.
3. Потеекаев Н., Трахтман П., Рассохина О. и др. Кожная токсичность химиотерапии и кожные проявления хронической реакции «Трансплантат против хозяина». Принципы немедикаментозной коррекции поражений кожи // Врач. 2017;8:8-14.
  4. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию// Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;113s2:99-113.
  5. Ткаченко Е.В., Аравийская Е.Р., Горбунова К.В. и др. Кожная токсичность как побочный эффект при использовании современных противоопухолевых препаратов: методическое пособие. СПб., 2019. С. 8–35.
  6. Каспаров Б.С., Рогачев М.В., Беляев А.М. и др. Амбулаторная онкология. Практические аспекты: учеб. пособие. СПб.: НП-Принт, 2020. Ч. 2. С. 58–75.
  7. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Полькин В.В. и др. Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 2022;68(5):539-547. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-539-547.
  8. Миченко А.В., Круглова Л.С., Орлова К.В. и др. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения // Эффективная фармакотерапия. 2022;18(17):26-34. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34.
  9. Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии: клинические рекомендации/ Российское общество клинической онкологии. 2021. 45 с. URL: [https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological\\_reactions.pdf](https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological_reactions.pdf) (дата обращения: 21.04.2025)
  10. Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Vcr-Abl // Гематология и трансфузиология. 2020;65(2):154-173. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173.
  11. Li Y., Ming Y., Fu R. et al. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions // Front. Pharmacol. 2022;13:1-26. DOI: 10.3389/fphar.2022.950923.
  12. Robak E., Jesionek-Kupnicka D., Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia // Ann. Hematol. 2021;100(3):615-625. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z.
  13. Momin Z.K., Alame A., Vandergriff T. et al. Diffuse purpuric eruption in a patient with acute myeloid leukemia // JAAD Case Rep. 2023;41:98-101. DOI: 10.1016/j.jdcr.2023.09.007.
  14. Gaurav V., Lal A., Manandhar K. et al. Ara-C face: A malar rash // CosmoDerma. 2024;4:58. DOI: 10.25259/CSDM\_47\_2024.
  15. Pospelova T.I., Skvortzova N.V., Nechunaeva I.N. Results of multiple myeloma treatment with Bortezomib. *Oncohematology*. 2009;4(2):35-41. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-2-35-41. (In Russ.)
  16. Valiev T.T. Mabthera (rituximab) in the treatment of prognostically unfavorable variants of B-cell lymphomas in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;3:42-58. (In Russ.)
  17. DOI: 10.18821/1681-34562016-15-4-185-187. (In Russ.)
  3. Potekaev N., Trakhtman P., Rassokhina O. et al. Skin toxicity of chemotherapy and cutaneous manifestations of chronic graft versus host reaction. The principles of non-drug correction of skin lesions. *Vrach*. 2017;8:8-14. (In Russ.)
  4. Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Recommendations for pharmaceutical treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor therapy. *Malignant Tumors. Recommendations of the RUSSCO*. 2021;113s2:99-113. (In Russ.)
  5. Tkachenko E.V., Aravijskaya E.R., Gorbunova K.V. et al. (2019). Skin Toxicity as a Side Effect of Modern Antitumor Drugs: A Study Guide. St. Petersburg. P. 8–35. (In Russ.)
  6. Kasparov B.S., Rogachev M.V., Belyaev A.M. et al. (2020). Outpatient Oncology. Practical Aspects: A Textbook. St. Petersburg. Pt. 2. P. 58–75. (In Russ.)
  7. Borodavina E.V., Isaev P.A., Polkin V.V. et al. Cutaneous toxicity of the targeted therapy of malignant neoplasms. *Problems in Oncology*. 2022;68(5):539-547. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-539-547. (In Russ.)
  8. Michenko A.V., Kruglova L.S., Orlova K.V. et al. Itching and other manifestations of cutaneous toxicity in patients with melanoma on the background of therapy with BRAF and MEK inhibitors: a review of clinical guidelines on management tactics. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(17):26-34. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34. (In Russ.)
  9. Dermatological reactions during antitumor therapy: clinical guidelines/ Russian Society of Clinical Oncology. 2021. 45 p. URL: [https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological\\_reactions.pdf](https://www.rosoncweb.ru/standarts/projects/2021/dermatological_reactions.pdf) (accessed 21.04.2025)
  10. Shatokhina E.A., Turkina A.G., Kruglova L.S. Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020;65(2):154-173. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173. (In Russ.)
  11. Li Y., Ming Y., Fu R. et al. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions. *Front. Pharmacol*. 2022;13:1-26. DOI: 10.3389/fphar.2022.950923.
  12. Robak E., Jesionek-Kupnicka D., Robak T. Skin changes in hairy cell leukemia. *Ann. Hematol*. 2021;100(3):615-625. DOI: 10.1007/s00277-020-04349-z.
  13. Momin Z.K., Alame A., Vandergriff T. et al. Diffuse purpuric eruption in a patient with acute myeloid leukemia. *JAAD Case Rep*. 2023;41:98-101. DOI: 10.1016/j.jdcr.2023.09.007.
  14. Gaurav V., Lal A., Manandhar K. et al. Ara-C face: A malar rash. *CosmoDerma*. 2024;4:58. DOI: 10.25259/CSDM\_47\_2024.
  15. Pospelova T.I., Skvortzova N.V., Nechunaeva I.N. Results of multiple myeloma treatment with Bortezomib. *Oncohematology*. 2009;4(2):35-41. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-2-35-41. (In Russ.)
  16. Valiev T.T. Mabthera (rituximab) in the treatment of prognostically unfavorable variants of B-cell lymphomas in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;3:42-58. (In Russ.)

16. Валиев Т.Т. Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей // Эффективная фармакотерапия. 2010;3:42-58.
17. Morozova E., Teplyuk N., Grabovskaya O. et al. A case of polymorphic dermal angitis in a B-cell chronic lymphocytic leukemia patient during rituximab therapy // *Anti-Cancer Drugs*. 2022;33(1):e776-e780. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001193.
18. Малова М.Д., Михайлова С.Н., Бельшева Т.С. Высокодозный метотрексат в детской онкогематологии: вопросы токсичности терапии // *Вестник гематологии*. 2023;19(3):22-27.
19. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: руководство для врачей. М.: МИА, 2003. 909 с.
20. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* / eds. K. Atkinson, R. Champlin, J. Ritz et al. UK: Cambridge university press, 2003. 2000 p.
21. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // *Практическая онкология*. 2010;11(3):192-202.
22. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2021;32(2):157-170. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
17. Morozova E., Teplyuk N., Grabovskaya O. et al. A case of polymorphic dermal angitis in a B-cell chronic lymphocytic leukemia patient during rituximab therapy. *Anti-Cancer Drugs*. 2022;33(1):e776-e780. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001193.
18. Malova M.D., Mikhailova S.N., Belysheva T.S. High-dosed Methotrexate in pediatric oncohematology: issues of toxicity of therapy. *Bulletin of Hematology*. 2023;19(3):22-27. (In Russ.)
19. Romyantsev A.G., Maschan A.A. (2003). *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Guide for Physicians*. Moscow. 909 p. (In Russ.)
20. Atkinson K., Champlin R., Ritz J. et al. (eds.) *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. UK: Cambridge university press, 2003. 2000 p.
21. Chubenko V.A. Complications of targeted therapy. *Practical Oncology*. 2010;11(3):192-202. (In Russ.)
22. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2021;32(2):157-170. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.

### ABOUT THE AUTHORS

**Regina V. German** – Post-graduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0008-0462-8109.

**Tatiana B. Reshetnikova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6156-0875.

**Olga B. Nemchaninova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

**Evgeniy N. Makhnovets** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1324-0113.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Герман Регина Валерьевна** – аспирант, старший лаборант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0008-0462-8109.

**Решетникова Татьяна Борисовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6156-0875.

**Немчанинова Ольга Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5961-6980.

**Махновец Евгений Николаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1324-0113.