



Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2022 / том 21 / № 5



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,

проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И.,

redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,

корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,

офис 2–8

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени
кандидата и доктора наук.
Индексируется в базе данных Scopus**

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США),
проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф.
акад. РАН

Петтозлло-Мантовани М. (Фоджия,
Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
акад. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,
иностраннный член РАН

Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1, этаж 2,

помещение № XLIX, офис 2–8.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 10.11.2022. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 342** Е.В. Иконникова, Л.С. Круглова
ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ КЕРАТОЗ У ПОДРОСТКОВ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ
- 347** Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова, Л.Л. Русакова
ДЕФЕКТ ФИЛАГГРИНА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ
- 352** Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Р.А. Иванов, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова, Э.Т. Амбарчян, Д.В. Федоров, Л.Л. Русакова
ИННОВАЦИИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
- 362** Н.Н. Мурашкин, К.О. Аветисян, Р.А. Иванов, С.Г. Макарова
ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 378** Н.Н. Мурашкин, Р.Ю. Нежведилова, Д.В. Федоров, Р.В. Епишев, Р.А. Иванов, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова, Л.Л. Русакова
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БАРЬЕРНЫХ СВОЙСТВ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 383** М.А. Леонова, Н.Н. Мурашкин, А.С. Дворников, И.Ю. Пронина
ФИЗИЧЕСКОЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ РОДСТВЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ КИНДЛЕР: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
- 391** В.В. Иванчиков, Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьмина
РЕАКЦИЯ ПО ТИПУ СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 400** А.Б. Яковлев, А.С. Полонская, Л.С. Круглова
МИКРОСПОРИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
- 407** Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.А. Василенко, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Р.А. Иванов
РИТУКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕБЕНКА С ВУЛЬГАРНОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- 414** Н.Н. Мурашкин, А.А. Савелова, А.Р. Мисбахова
ПОРАЖЕНИЕ ЛИЦА ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ ПО ТИПУ «УДАР САБЛЕЙ» В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ
- 419** Р.А. Иванов, Н.Н. Мурашкин
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (УСТЕКИНУМАБ) У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЛИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtoğlu R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D.,
vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant
professor

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics». Printed at LLC United Printing Complex 7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 10/11/2022.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2022 / V. 21 / N° 5

CONTENT

REVIEW

- 342 Evgenia V. Ikonnikova, Larisa S. Kruglova
FOLLICULAR KERATOSIS IN ADOLESCENTS: DIAGNOSTIC FEATURES AND COSMETOLOGICAL ASPECTS OF THERAPY
- 347 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Roza Y. Nezhvedilova, Lyudmila L. Rusakova
FILAGGRIN DEFECT AT ATOPIC DERMATITIS: MODERN TREATMENT OPTIONS
- 352 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Roman A. Ivanov, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova, Roza Y. Nezhvedilova, Eduard T. Ambarchian, Dmitri V. Fedorov, Lyudmila L. Rusakova
INNOVATIONS IN THERAPEUTIC IMPROVEMENT OF THE CUTANEOUS MICROBIOME IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS
- 362 Nikolay N. Murashkin, Karine O. Avetisyan, Roman A. Ivanov, Svetlana G. Makarova
CONGENITAL ICHTHYOSIS: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF THE DISEASE
- 378 Nikolay N. Murashkin, Roza Y. Nezhvedilova, Dmitri V. Fedorov, Roman V. Epishev, Roman A. Ivanov, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova, Lyudmila L. Rusakova
SCIENTIFIC AND PRACTICAL INNOVATIONS IN RESTORING SKIN BARRIER PROPERTIES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

CLINICAL OBSERVATION

- 383 Maria A. Leonova, Nikolay N. Murashkin, Anton S. Dvornikov, Irina Yu. Pronina
PHYSICAL DEVELOPMENT AND PUBERTY IN RELATED PATIENTS WITH KINDLER EPIDERMOLYSIS BULLOSA: CASE STUDY
- 391 Vladislav V. Ivanchikov, Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Anastasia D. Kuzminova
SERUM SICKNESS-LIKE REACTION ASSOCIATED WITH EPSTEIN – BARR VIRUS: CLINICAL CASE
- 400 Alexey B. Yakovlev, Aleksandra S. Polonskaya, Larisa S. Kruglova
MICROSPORIA IN YOUNG CHILDREN: CLINICAL CASES
- 407 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Anastasiya A. Vasilenko, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Roman A. Ivanov
RITUXIMAB IN THE MANAGEMENT OF A CHILD WITH PEMPHIGUS VULGARIS: CASE STUDY
- 414 Nikolay N. Murashkin, Alena A. Savelova, Alina R. Misbakhova
FACE LESIONS IN EN COUP DE SABRE SCLERODERMA IN CHILDREN: MODERN TREATMENT AND OUTCOMES IMPROVEMENT
- 419 Roman A. Ivanov, Nikolay N. Murashkin
ADMINISTRATION DETAILS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGIC DRUG (USTEKINUMAB) IN CHILDREN WITH PSORIASIS AND COMORBID METABOLIC SYNDROME OR IN CASE OF PREVIOUS BIOLOGICAL THERAPY FAILURE: CASE STUDIES

Е.В. Иконникова^{1, 2}, Л.С. Круглова^{1, 2}¹ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Фолликулярный кератоз у подростков: особенности диагностики и косметологические аспекты терапии

Контактная информация:

Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А, тел.: +7 (499) 140-18-76, e-mail: evikonnikova@bk.ru

Статья поступила: 29.06.2022, принята к печати: 28.10.2022

Фолликулярный кератоз (ФК) является одним из наиболее распространенных дерматологических заболеваний детского возраста. Манифестируя в раннем детстве, ФК часто прогрессирует, вследствие чего симптомы болезни наиболее выражены в пубертатном периоде. Поражается преимущественно кожа проксимальных разгибательных отделов верхних и нижних конечностей, реже — кожа области щек, спины и ягодиц. ФК представляет собой исключительно косметологический дефект, который оказывает значительное влияние на самооценку и эмоциональное состояние подростков, вплоть до развития тяжелого депрессивного синдрома и навязчивых состояний, сопровождающихся патомимией. ФК может быть связан с другими нозологиями — атопическим дерматитом, вульгарным ихтиозом, ожирением, сахарным диабетом, а также сопровождать синдромы Дауна и Нунан. С возрастом возможно спонтанное улучшение. В целях сглаживания проявлений болезни применяются топическая терапия смягчающими, кератолитическими, противовоспалительными средствами, а также различные виды лазерной и фототерапии. В статье приводятся основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении ФК с описанием клинического случая из практики.

Ключевые слова: подростки, фолликулярный кератоз, лазерная терапия, топическая терапия

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Фолликулярный кератоз у подростков: особенности диагностики и косметологические аспекты терапии. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):342–346. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2451>

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярный кератоз (ФК) (син.: *keratosis pilaris*, *lichen pilaris*, *follicular keratosis*, волосяной кератоз, гусиная кожа) представляет собой доброкачественный генодерматоз с симметричными (редко — односторонними), сгруппированными и бессимптомными ороговевающими фолликулярными папулами с перифолликулярной эритемой разной степени выраженности. ФК поражает

кожу преимущественно проксимальных частей верхних и нижних конечностей, реже — щек, спины, ягодиц [1–3]. Клинически ФК представлен серо-коричневыми ороговевающими пробками в устьях волосных фолликулов и темно-красными кератотическими папулами вокруг них, которые содержат спиралевидно скрученные волосы и часто сопровождаются перифолликулярной эритемой и пигментацией [2].

Evgenia V. Ikonnikova^{1, 2}, Larisa S. Kruglova^{1, 2}¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Follicular Keratosis in Adolescents: Diagnostic Features and Cosmetological Aspects of Therapy

Follicular keratosis (FK) is one of the most common dermatological diseases in children. FK manifests usually in early childhood and worsen frequently, thus, symptoms are more prominent during puberty. The skin of proximal extensors of upper and lower limbs is mainly affected, while skin of cheeks, back and buttocks is affected more rarely. FK is just a cosmetic defect which significantly affects adolescents' self-esteem and emotional state up to the development of severe depressive syndrome and obsessive conditions accompanied by pathomimia. FK can be associated with other nosologies such as: atopic dermatitis, vulgar ichthyosis, obesity, diabetes mellitus, and even aggravate Down and Noonan syndromes. Spontaneous improvement is still possible with age. We can use topical therapy with emollient, keratolytic, anti-inflammatory drugs, as well as various types of laser and phototherapy to alleviate the disease symptoms. This article provides basic information on etiology, pathogenesis, and treatment of FK with clinical case description.

Keywords: adolescents, follicular keratosis, laser therapy, topical therapy

For citation: Ikonnikova Evgenia V., Kruglova Larisa S. Follicular Keratosis in Adolescents: Diagnostic Features and Cosmetological Aspects of Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):342–346. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2451>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ФК является широко распространенным дерматологическим заболеванием, риск развития которого выше у лиц женского пола [4]. По оценкам некоторых авторов, признаки ФК имеются у почти 40% населения мира [3] (по другим данным, может быть выше [5]), в связи с чем высказываются предложения рассматривать ФК как вариант нормы [2]. У большинства пациентов ФК развивается в детстве. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст (от 50 до 80% всех случаев болезни) [6, 7]. По мере взросления клинические проявления ФК могут регрессировать у 35% больных, в 43% случаев выраженность проявлений сохраняется на прежнем уровне, в каждом пятом случае (у 22%) ФК с возрастом прогрессирует [7, 8].

ЭТИОЛОГИЯ

Точные причины возникновения ФК остаются нераскрытыми [5]. Тем не менее, известно, что заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования [7, 8]. Около 30–50% пациентов имеютотягощенный семейный анамнез (наличие признаков ФК разной степени выраженности у ближайших родственников — матери или отца) [4]. Косвенно подтверждает генетическую детерминированность ФК его сочетание с другими заболеваниями (ксероз, ихтиоз, атопический дерматит, синдром кератита-ихтиоза-глухоты, синдром Нунан, синдром Дауна), хотя ФК может протекать изолированно [6, 9]. Известно и то, что аномалии волосяного фолликула, наблюдаемые при ФК, могут быть результатом патологических изменений в гене филаггрина, которые ассоциируются также и с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом [6, 7]. Патологические варианты гена приводят к нарушениям регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути (Ras/митоген-активируемая протеинкиназа) [10, 11]. Этот каскад является одним из ключевых в развитии клетки и организма в целом, поскольку регулирует такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциацию клеток [12]. Вместе с тем патологические варианты гена филаггрина выявлены только у 35% пациентов с ФК [10]. Сообщается, что с развитием ФК может быть связана также делеция короткого плеча 18-й хромосомы [13], а патологические варианты или нарушения экспрессии гена *ABCA12* (кодирует белок-транспортер липидов кератиноцитов) могут приводить к развитию кератодермий, включая ФК, или ассоциировать с высоким риском их возникновения [6]. Из-за частой ассоциации ФК с атопическим дерматитом и патологическими изменениями в гене филаггрина предполагается, что ФК может являться результатом потери эпителием нормальной барьерной функции за счет дефекта процесса кератинизации [14].

Обращает на себя внимание, что течение ФК может зависеть от факторов окружающей среды. В частности, у некоторых людей с ФК летом наблюдается улучшение клинической симптоматики (сглаживание гиперкератотических папул, уменьшение интенсивности эритематозного венчика) по сравнению с зимним периодом, в течение которого обострение болезни может быть обусловлено влиянием низкой влажности окружающей среды [8, 10]. Согласно нашим наблюдениям (неопубликованные данные), последнее может быть связано также и со снижением влажности воздуха помещений в связи с отопительным сезоном. Также известно, что к манифестации ФК способны приводить ожирение, алиментарные факторы (дефицит витамина А и бета-каротина) [15], диабет, беременность, менопауза [16–18].

ПАТОГЕНЕЗ

Считается, что ФК возникает в результате нарушения кератинизации и чрезмерного скопления кератина в устьях фолликулов с образованием кератотических папул [19]. Возникновение перифолликулярной эритемы происходит в результате механического раздражения из-за гиперкератоза и повышения pH кожи вследствие снижения уровня увлажняющих аминокислот [20].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

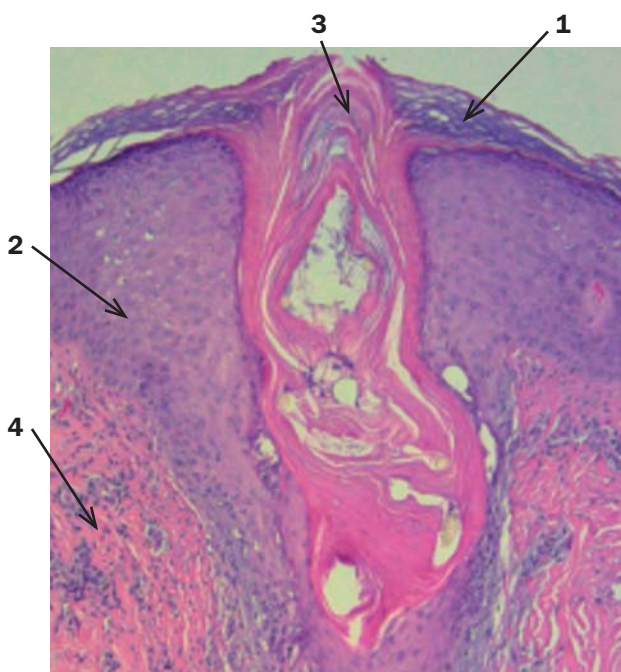
По нашему мнению, в связи с тем, что в большинстве случаев диагностика не вызывает затруднений, при ФК рутинное проведение биопсии кожи области участков гиперкератоза не представляется целесообразным. Исключение составляют сложные (нетипичные) диагностические случаи. Гистологическая картина при ФК характеризуется выраженной закупоркой устья волосяного фолликула гиперкератотическими массами, акантозом, гипергранулезом эпидермиса с лимфоцитарной инфильтрацией дермы (рис. 1) [6, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диагностика ФК базируется на результатах осмотра и анамнестических сведениях. ФК характеризуется наличием множественных мелких папул (1–2 мм в диаметре) белого цвета или цвета кожи, покрытых роговыми чешуйками. По периферии папул часто наблюдается красный или темно-красный ореол (перифолликулярная эритема), кожа в очагах поражения на ощупь шероховатая, грубая. Боль и зуд отсутствуют. Преимущественная локализация — разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей,

Рис. 1. Гистопатология ФК [10]

Fig. 1. FK histopathology [10]



Примечание. 1 — гиперкератоз, 2 — акантоз, 3 — выраженная закупорка устья фолликула, 4 — отсутствие сальных желез и лимфоцитарная инфильтрация дермы; WT — wild-type (дикий тип). Источник: Gruber R. и соавт., 2015. Распространяется по лицензии CC BY-NC-ND 4.0.

Note. 1 — hyperkeratosis, 2 — acanthosis, 3 — significant obturation of follicle orifice, 4 — no sebaceous glands and lymphocytic infiltration of derma; WT — wild-type. Source: Gruber R. et al., 2015. Distributed under license CC BY-NC-ND 4.0.

реже — кожа спины, ягодиц, лица (щеки, подбородок) [11, 14]. По нашим наблюдениям, выраженные эритема и отек могут возникать вокруг отдельных элементов, особенно если пациент производит самостоятельные манипуляции с папулами с целью удалить их содержимое.

При трудностях диагностики (например, клиническая картина напоминает акне, розацеа, экзему) показана дерматоскопия. В результате выявляются типичные аномалии волосяного фолликула: стержни волос тонкие и короткие, скрученные или погруженные в роговой слой [10].

Дифференциальная диагностика должна быть проведена в отношении таких заболеваний, как фолликулит, атопический дерматит, милиумы, юношеские угри, розацеа, болезнь Дарье, цинга, фринодерма [21, 22].

В некоторых случаях ФК может привести к выраженному психологическому дистрессу (неврозоподобные состояния, включая дисморфобические, депрессивные расстройства, патомимию, к чему, в силу своей психофизиологии, особенно склонны подростки), появление которого побуждает пациентов и их законных представителей обратиться за медицинской помощью [2, 7].

ЛЕЧЕНИЕ

Влияние ФК на качество жизни пациента прежде всего обусловлено косметическим дефектом. Однако, как уже было отмечено выше, в более старшем возрасте ФК регрессирует у каждого третьего пациента [7, 8], в том числе и в результате успешного лечения. Тем не менее, для улучшения состояния кожи и коррекции проявлений ФК рекомендуется использование гипоаллергенных очищающих средств и наружной терапии. При этом пациентам следует строго воздерживаться от манипуляций с папулами.

Топическая терапия включает различные смягчающие средства, кератолитики. Распространенными являются средства с салициловой кислотой 6%, крем с мочевиной 20% [11]. Другие варианты лечения включают топические ретиноиды (для регулирования и контроля кератинизации), химический пилинг, лазерную терапию [14, 23]. Однако, по нашим наблюдениям, терапевтическая эффективность перечисленных вариантов сильно варьирует и отличается высоким риском рецидива ФК после прекращения лечения. Также, по нашему мнению, медленное улучшение на фоне такого лечения связано со снижением compliance пациентов. Помимо этого, длительное использование ретиноидов и кератолитиков может привести к раздражению и покраснению кожи, ее шелушению и зуду [24, 25]. Вместе с тем некоторые авторы описывают успешное применение топических ретиноидов. Так, A.W. Gerbig приводит результаты собственного наблюдения применения эмульсии тазаротена 0,01% у 20 пациентов с ФК: при ежедневном нанесении средства с тазаротеном на ночь уже через 2 нед отмечено значительное улучшение и разрешение очагов ФК в срок от 4 до 8 нед [26].

Применение химического пилинга с гликолевой кислотой в концентрации 70% в течение 5–7 мин также оказалось эффективно для улучшения внешнего вида кожи [27]. В открытом исследовании при участии 25 пациентов Y. Tian и соавт. [2] было показано, что применение при ФК высокой концентрации (50–70%) гликолевой кислоты оказывало терапевтическое действие на кератотические папулы уже после первой обработки. Эффективность лечения повышалась пропорционально увеличению числа процедур и оценивалась по изменению количества фолликулярных папул, уровня эритемы и пигментации вокруг устьев волосяных фолликулов в области тестовых контрольных зон, диаметр которых составлял 8 см. Максимум эффективности отмечался после 4 процедур с интервалом 20 сут, что выражалось

в снижении интенсивности эритемы и пигментации в области кератотических папул, а также уменьшении их количества.

Кроме того, было опубликовано несколько клинических примеров успешного применения лазеров. Терапевтический эффект отмечался при лечении ФК импульсным лазером на красителях, александритовым лазером, Nd:YAG-лазером (neodymium-doped yttrium-aluminum garnet) и фракционным CO₂-лазером [25, 28, 29]. P. Maitriwong и соавт. [30] продемонстрировали эффективность лечения IPL (intense pulsed light) в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 24 пациентов (у каждого пациента одно плечо было разделено на две зоны, каждая по 25 см², одна зона подвергалась воздействию IPL, другая оставалась интактной). Применялись следующие параметры: фильтр — 645–950 нм, длина импульса — 17,5 мс, плотность потока энергии — от 15 до 18 Дж/см². Курс лечения составил 4 процедуры с интервалом 1 мес. Эффективность лечения оценивалась по динамике изменения шероховатости кожи, эритемы и гиперпигментации через 4 нед после последней процедуры в сравнении с исходным уровнем, отмеченным до начала терапии в области контрольных зон. P. Saelim и соавт. [29] описали результаты слепого рандомизированного исследования длинноимпульсного Nd:YAG-лазера (длина волны — 1064 нм, длина импульса — 30 мс, плотность потока энергии — 34 Дж/см²) в области плеч пациентов с ФК. Всего было проведено 3 процедуры с интервалом в 1 мес. Зафиксировано статистически значимое уменьшение шероховатости кожи, сокращение интенсивности эритемы и количества кератотических папул. V. Vachiramon и соавт. провели простое слепое рандомизированное контролируемое исследование эффективности CO₂-лазера [25]. Параметры лазера: энергия импульса — 24–30 мДж, плотность покрытия — 300 точек/см² (2 прохода). Процедура была проведена однократно. Оценка эффективности терапии проводилась на основании снижения выраженности эритемы, пигментации вокруг гиперкератотических папул и общего улучшения качественных характеристик кожи. Сообщается, что CO₂-лазер способен создавать максимальную глубину абляции в каждой точке (микротермальной зоне) размером 530–580 мкм при ширине коагуляционной зоны 243 мкм, тогда как толщина эпидермиса в области плеч и верхних конечностей составляла около 81–135 мкм. На основании этого авторы предположили, что при таких параметрах лазерного воздействия в той или иной степени будет разрушена каждая кератотическая папула. Однако из-за различий в размерах и глубине папул глубина абляции может варьировать. Тем не менее, авторы предложили использовать CO₂-лазер в качестве альтернативного метода терапии ФК, особенно у пациентов с выраженным кератотическим компонентом [25].

Доступность разнообразных вариантов терапии не исключает, что результаты лечения ФК могут быть незначительны или даже отсутствовать, о чем пациенты должны быть проинформированы [31, 32]. В качестве иллюстрации возможностей метода лазерной терапии пациентов с ФК ниже приведен клинический случай из нашей практики.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделение дерматологии и косметологии обратилась девушка 16 лет с жалобами на множественные высыпания, локализирующиеся в области щек, разгибательных поверхностей плеч и бедер, появление которых отмечалось с трех лет, но резко усилилось с начала пубертатного периода (появился выраженный гиперкератоз, усилился перифолликулярный эритематозный венчик, особенно в области щек). При осмотре отмечается выра-

женная сухость кожи, в области щек — симметричные эритематозные участки кожи с мелкими фолликулярными папулами, не сливающимися между собой (рис. 2). Кожа при пальпации шероховатая, определяется симптом «терки». В области плеч элементы имеют вид плотных мелких папул, окруженных эритематозным венчиком, с расположением в проекции волосяных фолликулов. Кожа сухая, грубая при пальпации. Пациентка эмоционально лабильна, фон настроения значительно снижен, преобладает фиксация на данном косметическом дефекте.

Пациентка обратилась в наше отделение с диагнозом «юношеские акне», по поводу которого ранее в другом учреждении ей была назначена терапия (топические средства, содержащие эритромицин и цинк) — без эффекта. В отделении был установлен клинический диагноз «фолликулярный кератоз лица и тела» (МКБ-10: L87.0 Кератоз фолликулярный и парафолликулярный, проникающий в кожу (болезнь Кирле)). Дополнительных диагностических исследований не потребовалось.

Проведены 2 процедуры с использованием импульсного лазера на красителях (595 нм, длина импульса — 10 мс, плотность потока энергии — 7–10 Дж/см²) и 1 процедура СО₂-лазера (энергия — 10 Вт, расстояние между точками лазерного воздействия (spacing) — 550 мкм, время термического прогрева ткани (dwell time) — 700 мкс, количество подимпульсов (stack) — 2, форма импульса — D-pulse). Интервал между процедурами составил 4 нед. В течение 3–5 сут после каждой процедуры лазеротерапии было рекомендовано применение смягчающего и успокаивающего крема с пантенолом. Для ежедневного ухода за кожей лица была назначена специализированная гамма косметических средств для чувствительной кожи,

склонной к покраснениям, для тела — крем с мочевиной. Через 1 мес после последней процедуры лазеротерапии зафиксированы выраженная положительная динамика (снижение гиперкератоза, перифолликулярной эритемы, эстетическое улучшение кожи лица) (рис. 3), а также значительное повышение качества жизни (нормализация настроения и социальной активности). Для поддержания достигнутого эффекта пациентке была рекомендована топическая терапия смягчающими и увлажняющими средствами в комплексе с адапаленом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии очагов ФК на открытых участках лица и тела качество жизни пациентов может быть значительно снижено, особенно у подростков. Первичный этап терапии включает увлажняющие, смягчающие средства и топические кератолитики. Если ответ на лечение отсутствует или недостаточно выражен, терапия может быть расширена до местных противовоспалительных средств, производных витамина D₃ и ретиноидов. Фото- и лазерная терапия также являются возможными вариантами лечения, начиная с пубертатного периода. Несмотря на то, что физиотерапия широко применяется у детей, начиная с младшего возраста, зачастую требуется занижение параметров воздействия в целях предотвращения нежелательных явлений. При терапии ФК возникает необходимость использования более высоких мощностей лазерной и световой энергии. После 12–14 лет у абсолютного большинства детей анатомические и физиологические особенности кожного покрова становятся максимально приближенными к таковым у взрослых, что позволяет проводить фото- и лазерную терапию наиболее эффективно и безопасно.

Рис. 2. Пациентка П., 16 лет, с фолликулярным кератозом (первичный прием)

Fig. 2. Patient P., 16 years old with follicular keratosis (first admission)



Примечание. Высыпания, локализованные на коже щек: симметричные эритематозные участки с мелкими фолликулярными папулами, не сливающимися между собой. Кожа при пальпации шероховатая, симптом «терки».

Note. Lesions are located on the cheek skin: symmetrical erythematous areas with small follicular papules that do not merge with each other. The skin is rough at palpation, "grater symptom".
Source: Ikonnikova E.V., 2022.

Рис. 3. Пациентка П., 16 лет, с фолликулярным кератозом через 1 мес после окончания лазерной терапии

Fig. 3. Patient P., 16 years old with follicular keratosis, 1 month after the end of laser therapy



Примечание. Отмечается выраженная положительная динамика: сокращение эритемы, уменьшение выраженности кератотических папул, выравнивание рельефа и текстуры кожи.

Note. There are significant positive changes: erythema reduction, keratotic papules reduction, skin relief and texture alignment.
Source: Ikonnikova E.V., 2022.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID**Е.В. Иконникова**<https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>**Л.С. Круглова**<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Ehsani A, Namazi MR, Barikbin B, Nazemi MJ. Unilaterally generalized keratosis pilaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(3):361–362. doi: https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00792_10.x
- Tian Y, Li XX, Zhang JJ, et al. Clinical outcomes and 5-year follow-up results of keratosis pilaris treated by a high concentration of glycolic acid. *World J Clin Cases*. 2021;9(18):4681–4689. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i18.4681>
- Kootiratrakarn T, Kampirapap K, Chunhasewee C. Epidermal permeability barrier in the treatment of keratosis pilaris. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:205012. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/205012>
- Reddy S, Brahmbhatt H. A narrative review on the role of acids, steroids, and kinase inhibitors in the treatment of keratosis pilaris. *Cureus*. 2021;13(10):18917. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.18917>
- Hosking AM, Elsensohn A, Makdisi J, et al. Keratosis pilaris rubra with mucin deposition. *J Cutan Pathol*. 2018;45(12):958–961. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.13365>
- Liu F, Yang Y, Zheng Y, et al. Mutation and expression of ABCA12 in keratosis pilaris and nevus comedonicus. *Mol Med Rep*. 2018;18(3):3153–3158. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9342>
- Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):631–640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.004>
- Poskitt L, Wilkinson JD. Natural history of keratosis pilaris. *Br J Dermatol*. 1994;130(6):711–713. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb03406.x>
- Arnold AW, Buechner SA. Keratosis pilaris and keratosis pilaris atrophicans faciei. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(4):319–323. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05933.x>
- Gruber R, Sugarman JL, Crumrine D, et al. Sebaceous gland, hair shaft, and epidermal barrier abnormalities in keratosis pilaris with and without filaggrin deficiency. *Am J Pathol*. 2015;185(4):1012–1021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.12.012>
- Cohen L, Seminario-Vidal L, Lockey RF. Dermatologic problems commonly seen by the allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):102–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.019>
- Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — № 6. — С. 45–52. — doi: <https://doi.org/10.14341/probi201460645-52> [Faassen MV. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):45–52. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probi201460645-52>]
- Nazarenko SA, Ostroverkhova NV, Vasiljeva EO, et al. Keratosis pilaris and ulerythema ophryogenes associated with an 18p deletion caused by a Y/18 translocation. *Am J Med Genet*. 1999;85(2):179–182. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990716\)85:2<179::AID-AJMG14>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990716)85:2<179::AID-AJMG14>3.0.CO;2-R)
- Thomas M, Khopkar US. Keratosis pilaris revisited: is it more than just a follicular keratosis? *Int J Trichology*. 2012;4(4):255–258. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7753.111215>
- Васечкина Л.И., Тюрина Т.К., Шестерикова В.В., Шестериков Н.В. Атопический дерматит, «аллергический синдром» и проблемы профилактики аллергии у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2010. — № 2. — С. 25–29. — doi: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2010-00014> [Vasechkina LI, Tyurina TK, Shesterikova VV, Shesterikov NV. Atopic dermatitis, “allergic syndrome” and problems of allergy prevention in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2010;(2):25–29. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2010-00014>]
- Barth JH, Wojnarowska F, Dawber RP. Is keratosis pilaris another androgen-dependent dermatosis? *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(4):240–241. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1988.tb00688.x>
- Jackson JB, Touma SC, Norton AB. Keratosis pilaris in pregnancy: an unrecognized dermatosis of pregnancy? *W V Med J*. 2004;100(1):26–28.
- Plascencia Gomez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodriguez Carreon AA. Skin disorders in overweight and obese patients and their relationship with insulin. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):178–185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.09.008>
- Thai K, Sinclair RD. Keratosis pilaris and hereditary koilonychia without monilethrix. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):627–629. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116225>
- Lee D, Yamasaki K, Rudisil J, et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1863–1866. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701235>
- Sonthalia S, Bhatia J, Thomas M. Dermoscopy of keratosis pilaris. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(5):613–614. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_279_18
- Pennycook KB, McCreedy TA. Keratosis Pilaris. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Круглова Л.С., Мордовцева В.В., Жукова О.В., Серов Д.Н. Комбинация кальципотриола и бетаметазона в лечении псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2014. — Т. 12. — № 6. — С. 54–63. [Kruglova LS, Mordovtseva VV, Zhukova OV, Serov DN. Combination of calcipotriol and betamethasone in psoriasis treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(6):54–63. (In Russ.)]
- Jiang L, Tu P, Tan YH, et al. Clinical efficacy of 810 nm semiconductor laser in the treatment of keratosis pilaris. *Zhonghua Yixue Meixu Meirong Zazhi*. 2015;21:226–228.
- Vachiramon V, Anusaksathien P, Kanokrunge S, Chanprapaph K. Fractional carbon dioxide laser for keratosis pilaris: a single-blind, randomized, comparative study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1928540. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1928540>
- Gerbig AW. Treating keratosis pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):457. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.122733>
- Reserva J, Champlain A, Soon SL, Tung R. Chemical peels: indications and special considerations for the male patient. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 2):163–173. doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001281>
- Lee SJ, Choi MJ, Zheng Z, et al. Combination of 595-nm pulsed dye laser, long-pulsed 755-nm alexandrite laser, and microdermabrasion treatment for keratosis pilaris: retrospective analysis of 26 Korean patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(3):150–154. doi: <https://doi.org/10.3109/14764172.2013.769276>
- Saelim P, Pongprutthiphan M, Pootongkam S, et al. Long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser significantly improves keratosis pilaris: a randomized, evaluator-blind study. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(4):318–322. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.660518>
- Maitriwong P, Tangkijngamvong N, Asawanonda P. Intense pulsed-light therapy significantly improves keratosis pilaris: a randomized, double-blind, sham irradiation-controlled trial. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(10):53–57.
- Hosking AM, Elsensohn A, Makdisi J, et al. Keratosis pilaris rubra with mucin deposition. *J Cutan Pathol*. 2018;45(12):958–961. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.13365>
- Marqueling AL, Gilliam AE, Prendiville J, et al. Keratosis pilaris rubra: a common but underrecognized condition. *Arch Dermatol*. 2006;142(12):1611–1616. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.142.12.1611>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян⁴, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Р.Ю. Нежведилова¹, Л.Л. Русакова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Атопический дерматит — распространенное хроническое заболевание кожи, патогенез которого во многом обусловлен врожденным или приобретенным дефицитом белка филаггрина. В последние годы получено большое количество данных о причинах дефицита филаггрина. Описаны структура и функции этого белка, что открывает новые возможности терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожный барьер, филаггрин, эмолиенты, филагринол

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Савелова А.А., Нежведилова Р.Ю., Русакова Л.Л. Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):347–351. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое заболевание кожи, поражающее до 20% детей и 3% взрослых в России, что существенно влияет на качество их жизни [1]. В патогенезе заболевания дефицит филаггрина играет особую роль вместе с ксерозом кожи на фоне трансэпидермальной потери воды (нарушенный кожный барьер), зудом, иммунной дисрегуляцией (см. рисунок) [2]. Расчесы

по причине зуда могут усугубить повреждение кожи и привести к вторичному инфицированию. Сухая кожа стимулирует зуд за счет увеличения плотности эпидермальных нервных волокон [3]. Расчесывание также способствует более интенсивной выработке цитокинов Th2, цитокинов эозинофилов и тимусного стромального лимфопозитина [4], которые могут действовать как прuritогены (источники вновь возникающего зуда), замыкая «порочный круг» [4].

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian⁴, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Roza Y. Nezhvedilova¹, Lyudmila L. Rusakova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Filaggrin Defect at Atopic Dermatitis: Modern Treatment Options

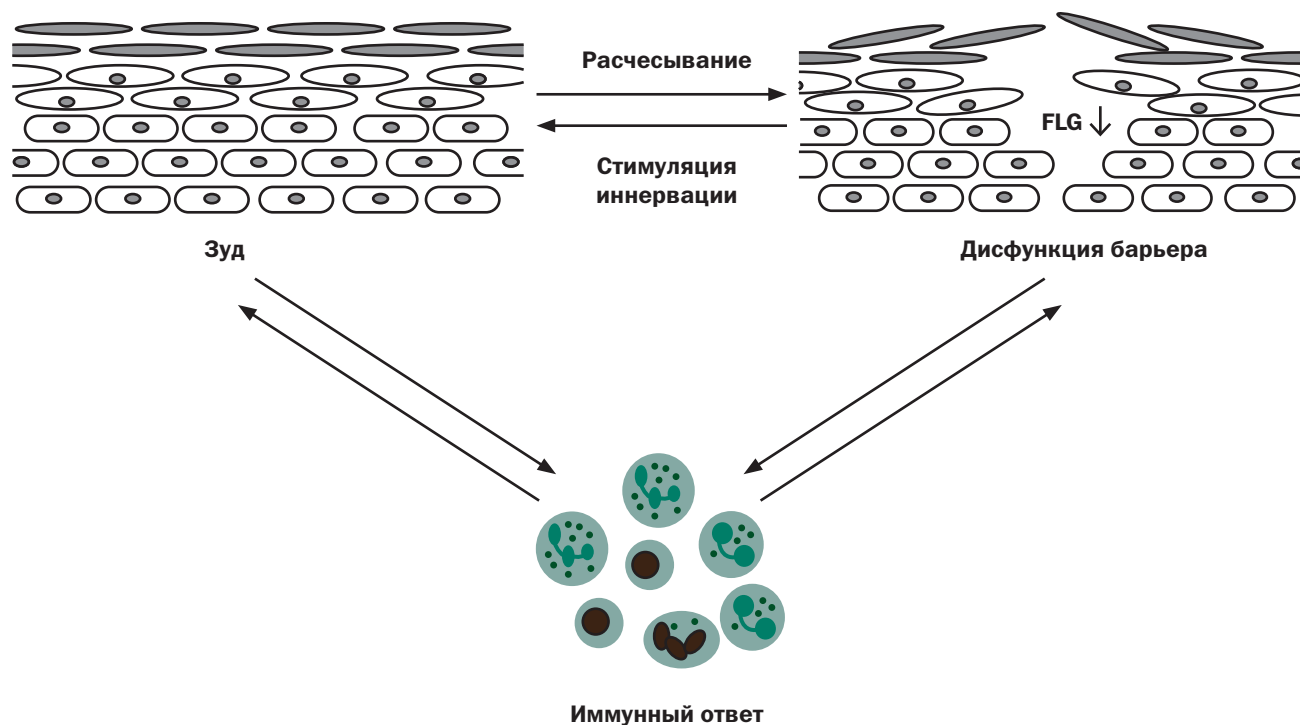
Atopic dermatitis is a common chronic skin disease, its pathogenesis is associated with congenital or acquired deficiency of filaggrin protein. In recent years, extensive evidence on the causes of filaggrin deficiency has been obtained. The structure and functions of this protein are described, that opens new approaches for atopic dermatitis management.

Keywords: atopic dermatitis, skin barrier, filaggrin, emollients, filagrinol

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Nezhvedilova Roza Y., Rusakova Lyudmila L. Filaggrin Defect at Atopic Dermatitis: Modern Treatment Options. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2022;21(5):347–351. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452>

Рисунок. Взаимосвязь зуда, нарушения кожного барьера и иммунной дисрегуляции в патогенезе АтД (публикуется с сокращениями из [2])

Figure. The correlation of itching, impaired skin barrier function, and immune dysregulation in atopic dermatitis pathogenesis (published with abbreviations from [2])



Примечание. FLG — филаггрин.

Источник: Čepelak I. и соавт., 2019.

Note. FLG — filaggrin.

Source: Čepelak I. et al., 2019.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Филаггрин является важным эпидермальным белком, участвующим в агрегации кератиновых филаментов [5]. Происходит он от молекулы-предшественника — профилаггрина, выявляемого в зернистом слое эпидермиса, который по структуре представляет собой цепь повторяющихся филаггриновых единиц [6]. В процессе дифференцировки кератиноцитов от зернистых до ороговевших профилаггрин является источником мономеров филаггрина [6]. Уплотнению кератиноцитов способствует агрегация филаггрина с кератиновыми филаментами [5]. Кроме того, филаггрин, а также продукты его распада являются важными компонентами эпидермального гомеостаза [7]. Количество филаггрина и продуктов его деградации в различных анатомических областях у детей неодинаково. Так, содержание филаггрина в области щек у младенцев существенно ниже, чем в коже на кончике носа или в области локтевого сустава [8], с чем может быть связана локализация первых проявлений АтД. Эти особенности распределения филаггрина указывают на первостепенную важность снижения транскутанной сенсibilизации именно в этих областях [8].

Последствия дефицита филаггрина у пациентов с АтД разнообразны. Это и отрицательное влияние на барьерную функцию рогового слоя, нарушение водно-липидного баланса, повышение трансэпидермальной потери воды, увеличение проницаемости эпидермиса для аллергенов,

токсинов, микроорганизмов, увеличение риска микробной инфекции, развитие впоследствии других atopических состояний [4, 9, 10]. В последние годы достигнуты значимые успехи в понимании причин, а также последствий дефицита филаггрина при АтД. Так, например, показано, что некоторые варианты гена филаггрина, локализованного в комплексе генов эпидермальной дифференцировки (гены профилаггрина, хорнеина, филаггрина 2, репетина, корнулина, трихогиалина) на коротком плече 21-й хромосомы [7], связаны с развитием не только АтД [11], но и вульгарного ихтиоза [11]. Однако не все пациенты с АтД и дефицитом эпидермального филаггрина имеют патологические варианты гена этого белка. Влияние на экспрессию филаггрина в эпидермисе могут оказывать провоспалительные цитокины, а также факторы окружающей среды (например, низкая влажность воздуха), механическое повреждение кожи [11]. В этой связи важно отметить, что патологические варианты гена филаггрина в наибольшей степени влияют на течение АтД [12]. Кроме того, показана ассоциация некоторых вариантов гена филаггрина с риском развития бронхиальной астмы, аллергического ринита [9], противоречивые результаты получены при изучении связи вариантов гена филаггрина с пищевой аллергией [10]. Следует отметить, что распространенность патогенных вариантов гена филаггрина (таковых около 60) неоднородна в разных расовых группах [13].

Течение АТД при наличии патогенного варианта гена филаггрина клинически проявляется гиперлинейностью кожи ладоней и подошв, отмечаются признаки фолликулярного кератоза. Заболевание в таких случаях характеризуется более ранним началом и тяжелым течением. Определяется относительно более высокий уровень поливалентной сенсибилизации к аллергенам, повышена вероятность прогрессирования заболевания по пути атопического марша, риск инфицирования. Как правило, у пациентов с патогенным вариантом гена филаггрина при сборе семейного анамнеза выявляется наличие родственников, страдающих АТД [13].

Важное модулирующее действие на экспрессию филаггрина оказывают цитокины. Известно, например, что ингибируют экспрессию филаггрина цитокины Th2 (интерлейкины IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-31) [14], IL-33, IL-25 и тимусный стромальный лимфопоэтин [15, 16], что приводит к увеличению рН эпидермиса и вследствие этого — к уменьшению противомикробной резистентности кожи [15–16]. Помимо этого, IL-4, IL-13 и IL-25 подавляют экспрессию других филаггрин-подобных белков, таких как хорнерин и филаггрин 2 [17]. Противоположное действие на экспрессию филаггрина оказывают ингибиторы янус-киназ (Janus kinases; JAK) и тирозинкиназ, которые блокируют эффекты IL-4/IL-13 посредством подавления активации сигнального пути JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription proteins — преобразователь сигнала и активатор белков транскрипции), и в частности — STAT3. В результате увеличивается количество синтезируемого филаггрина и натурального увлажняющего фактора [18]. В этой связи ингибиторы янус-киназ [18], а также другие способы модуляции экспрессии филаггрина и влияния на продукты его распада в эпидермисе [7] рассматриваются как перспективные методы воздействия на синтез филаггрина.

ФИЛАГГРИН И АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ

Атопический марш — эпидемиологическое явление, характеризующееся патогенетической взаимосвязью нескольких атопических заболеваний, включая АТД, аллергический ринит, бронхиальную астму и пищевую аллергию. Этот термин подразумевает переход с возрастом одного аллергического заболевания в другое, притом что АТД является «отправной точкой» этого процесса [19]. Многочисленные исследования природы атопического марша направлены на поиск доказательств того, что АТД в раннем детстве способствует развитию атопических заболеваний посредством стимуляции системной сенсибилизации в результате нарушения барьерной функции кожи на фоне дефицита филаггрина [20].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЖНОГО БАРЬЕРА

В основе лечения АТД лежит постоянное использование эмолентов — независимо от степени тяжести заболевания без ограничения его количества [19]. Восстановление кожного барьера важно для снижения транскутантной сенсибилизации, в особенности на коже щек. Регулярное использование эмолентов необходимо для ускорения наступления ремиссии, ее продления, снижения риска атопического марша, а при применении

у младенцев из группы риска с рождения — снижения риска развития АТД [19]. Кроме того, эмоленты обладают стероидсберегающим эффектом, а значит, их использование в лечении АТД позволяет снизить количество топических средств, содержащих в своем составе глюкокортикостероиды [19]. Однако в острую фазу воспаления применение только эмолентов нецелесообразно — необходимо сочетание со стероидсодержащими топическими средствами либо топическими ингибиторами кальциневрина. Очередность нанесения препаратов определяется необходимостью аппликации в первую очередь более легкой лекарственной формы. При этом период между нанесением препаратов должен составлять не менее 15 мин. При приеме ванны рекомендуется использовать увлажняющие масла, а затем, после частичного и аккуратного высушивания кожи полотенцем, — наносить эмоленты [21].

В своем составе эмоленты могут содержать окклюзивы, хумектанты и смягчающие средства. Окклюзивы представляют собой нефизиологические липиды: вазелин, ланолин, парафин, воск, силиконы. Такой состав средства позволяет создавать пленку на поверхности кожи, снижающую трансэпидермальную потерю воды. К хумектантам относятся аминокислоты, глицерин, мочевины, гиалуроновая кислота. Перечисленные вещества являются гигроскопичными молекулами, способными удерживать молекулы воды в эпидермисе. Смягчающие средства включают в себя физиологические липиды: керамиды, холестерин, свободные жирные кислоты, некоторые спирты (цетиловый, стеариловый и олеиловый). Они способны заполнять межкратиноцитарные пространства, нормализуя липидный состав кожи.

Современные эмоленты имеют в составе комбинацию различных по типу веществ. Примером является инновационный эмомент Адмера, включающий комплекс активных компонентов: филагринол — 5%, керамид РС104, ниацинамид, 18-бета-глицирретиновую кислоту, глицерол, натуральные масла (ши, какао, манго, алоэ). Крем необходим для интенсивного увлажнения, восстановления липидного баланса, снижения трансэпидермальной потери воды, смягчения и поддержания многоуровневой защиты чувствительной кожи. Некоторые компоненты (18-бета-глицирретиновая кислота) оказывают дополнительный противовоспалительный и противозудный эффект.

Филагринол представляет собой активное вещество, состоящее из неомыляемых фракций растительных масел (олив, сои, масла зародышей пшеницы) и липидной фракции энтомофильной пыльцы. Было показано, что филагринол посредством рецепторов на поверхности эпителиальных клеток стимулирует выработку профилаггрина и, соответственно, филаггрина, что способствует организации и агрегации кератина и усиливает синтез натурального увлажняющего фактора [22]. Недавние научные открытия выявили 48 генов, кодирующих многие рецепторы ядерных липидов. К ним относится, помимо классических рецепторов гормонов для стероидов и жирорастворимых витаминов, большая группа, которая была названа «ядерными липидными рецепторами-сиротами». Среди них PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor — рецептор, активируемый пролифератором

пероксисом), который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, увеличивает синтез эпидермальных липидов и, наконец, уменьшает воспаление кожи [23]. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими метаболитами липидов [24]. Еще один механизм действия филагринола связан с повышением активности фермента аденозинтрифосфатазы, что ведет к наращиванию отщепления молекул аденозинтрифосфата, содержащихся в молекулах профилагрина [24]. Последнее является условием трансформации профилагрина в филаггрин в эпидермисе [24].

Упомянутый выше крем можно применять как в период обострения АД совместно с топическими противовоспалительными средствами, избегая зоны с мацерацией, выраженными расчесами и вторичным инфицированием, так и в период ремиссии на всю кожу. Также целесообразно его применение у детей из группы риска по АД для снижения транскутанной сенсибилизации в качестве уходового средства, например, возможно использование на область щек перед кормлением ребенка раннего возраста. Таким образом, крем с филагринолом, модулятором синтеза собственного белка филагрина, обеспечивает уход при АД, действуя на одну из ключевых причин его развития, что выделяет его в ряду эмолентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит филагрина является центральным звеном в патогенезе АД. Предположительно, это дефицитное состояние обуславливает и связь АД с риском развития других atopических состояний. В данной связи актуальными остаются исследования, нацеленные на разработку новых терапевтических возможностей, ориентированных на модуляцию экспрессии этого белка. Для пациентов с клиническими проявлениями дефицита филагрина, приводящего к нарушению кожного барьера, важным является изучение возможности восстановления экспрессии филагрина за счет средств, включающих филагринол.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly,

Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, Abbvie, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, Abbvie, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-464>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р.Ю. Нежведилова

<https://orcid.org/0000-0002-2922-3924>

Л.Л. Русакова

<https://orcid.org/0000-0003-4297-4631>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. — 2020. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. (In Russ).] Доступно по: https://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 24.09.2022.
2. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):214–227. doi: <https://doi.org/10.11613/bm.2019.0205>
3. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: Therapeutic implications.

J Dermatol. 2014;41(3):205–212. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12317>

4. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):113–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.007>

5. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.014>

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, Р.А. Иванов¹, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова¹, Р.Ю. Нежведилова¹, Э.Т. Амбарчян⁴, Д.В. Федоров¹, Л.Л. Русакова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 17.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Биопленка является доминирующей формой организации микробиоты кожи, способствующей адгезии и сохранению микроорганизмов в кожном микроокружении, что необходимо для обеспечения функции эпидермального барьера и местной иммуномодуляции. Во время обострения atopического дерматита основным колонизатором участков пораженной кожи становятся *Staphylococcus aureus*, также в основном образующие биопленку. Рост *S. aureus* и разрастание биопленки за счет других микробных комменсалов на коже пациентов с atopическим дерматитом ведет к хронической продукции провоспалительных цитокинов и в последующем к нарушению состава микробиома здоровой кожи. Влияние микробной биопленки кожи человека на его здоровье делает микробиоту кожи привлекательной мишенью для терапевтического воздействия при различных кожных заболеваниях.

Ключевые слова: atopический дерматит, микробиом, биопленка, *Staphylococcus aureus*, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Нежведилова Р.Ю., Амбарчян Э.Т., Федоров Д.В., Русакова Л.Л. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):352–361. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Roman A. Ivanov¹, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹, Roza Y. Nezhvedilova¹, Eduard T. Ambarchian⁴, Dmitri V. Fedorov¹, Lyudmila L. Rusakova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis

Biofilm is the dominant form of skin microbiota organization that provides adhesion and preservation of microorganisms in the skin micro-environment. It is necessary to ensure epidermal barrier function and local immunomodulation. *Staphylococcus aureus* becomes the major colonizer of skin lesions in case of atopic dermatitis exacerbation, and it also can form the biofilms. *S. aureus* growth and biofilm formation due to other microbial commensals on the skin of patients with atopic dermatitis leads to chronic output of pro-inflammatory cytokines and later to abnormalities in healthy skin microbiome. The role of microbial biofilm in human's health makes the skin microbiota an attractive target for therapeutic intervention in various skin diseases.

Keywords: atopic dermatitis, microbiome, biofilm, *Staphylococcus aureus*, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Ivanov Roman A., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A., Nezhvedilova Roza Y., Ambarchian Eduard T., Fedorov Dmitri V., Rusakova Lyudmila L. Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):352–361. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера, кожным воспалением и дисбиозом кожной микробиоты [1]. Признаки АтД возникают примерно у 15–30% детей, при этом 60% случаев приходится на первый год жизни ребенка, 85% — на возраст до 5 лет [2–4].

Дефекты кожного барьера при АтД сопровождаются увеличением трансэпидермальной потери воды и нарушением терминальной дифференцировки кератиноцитов на фоне снижения содержания керамидов, филагрина и антимикробных пептидов [1, 5, 6]. Ключевыми факторами риска развития АтД являются изменения в гене филагрина (*FLG*) [1, 7, 8]. Однако у большинства людей с АтД патогенные изменения в гене *FLG* отсутствуют, равно как и у большинства (60%) носителей таких вариантов гена отсутствуют клинические признаки болезни [1]. Таким образом, изменения в гене *FLG* не являются единственными факторами развития АтД [7, 9]. В частности, не вызывает сомнений, что патогенез АтД во многом определяется кожной микробиотой и ее сложными взаимодействиями с иммунной системой хозяина [10].

Доминирующей формой организации кожной микробиоты является биопленка, поддерживающая стабильность резидентного микробного сообщества и влияющая на местный и системный иммунитет хозяина [11–13]. Организация микроорганизмов в виде биопленки способствует также защите клеток организма-хозяина от действия неблагоприятных факторов (включая антибактериальные препараты) и условий окружающей среды [11, 14, 15]. Основными представителями микробиоты кожи здорового человека являются коагулазонегативные стафилококки, которые конкурируют с *Staphylococcus aureus* за одну и ту же экологическую нишу [13, 16]. Изменения гомеостаза микробиоты кожи с уменьшением количества полезных комменсальных микроорганизмов значительно увеличивают риск колонизации кожи *S. aureus* [17, 18]. Более того, количество *S. aureus* на пораженных участках кожи при АтД прямо коррелирует с тяжестью заболевания [19–21], а также вызывает окклюзию потовых протоков [22], воспаление кожи и зуд [23–25].

МИКРОБИОТА ЗДОРОВОЙ КОЖИ И ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Микробиота здоровой кожи играет ключевую роль в поддержании здоровья, участвуя в обеспечении функции эпидермального барьера, иммунного гомеостаза, а также путем предотвращения роста патогенных бактерий [26–28]. В первых исследованиях микробиоты кожи ее изучение проводилось с использованием культурального метода. В настоящее время эти методы в основном используются для тестирования чувствительности к противомикробным препаратам, для анализа штаммоспецифических элементов вирулентности, а также генетических и протеомных бактериальных профилей. Недавние достижения в методах секвенирования ДНК позволили всесторонне изучить микробную популяцию в нативной среде кожи, которая включает, помимо прочего, некультивируемые бактерии сложных сообществ [27–29].

Как культуральные методы, так и анализ микробиома представляют собой важные этапы изучения полной характеристики бактерий [30]. Молекулярные методы

исследования показали, что среди здоровых людей наиболее частыми бактериальными типами кожи являются *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, распределенные в разных пропорциях в зависимости от области и слоя кожи [31–33]. С рождения кожная микробиота в основном формируется из бактерий рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [34, 35]. В сальных участках кожи лица и спины преобладают стафилококки и пропионибактерии, в то время как коринебактерии преимущественно колонизируют влажные участки, такие как локтевая ямка и межпальцевые промежутки [26]. При этом бактериальная структура кожной микробиоты остается относительно стабильной в течение всей жизни каждого человека независимо от участка кожи и воздействия факторов окружающей среды [21, 33].

Микробиота кожи пациентов с АтД отличается от таковой у здоровых лиц [36–38]. При АтД участки пораженной кожи чаще, чем неповрежденной, колонизируют *S. aureus*, что приводит к выраженным изменениям микробного разнообразия [39–41]. Такие изменения микробного разнообразия при обострениях АтД могут быть устранены медикаментозным лечением лишь частично [10]. Колонизация *S. aureus* кожи увеличена у лиц, предрасположенных к АтД, а также у пациентов с АтД во время ремиссии болезни [42, 43]. В дополнение к поврежденной коже у людей с АтД происходит изменение микробиома и на непораженных участках кожи и слизистой оболочки полости носа [40]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при АтД имеет место обширная модификация микробных сообществ, затрагивающая не только пораженные участки кожи [37, 42, 44].

S. aureus и *S. epidermidis* являются доминирующими видами бактерий, обнаруживаемых на коже в период обострения АтД, но не у здоровых людей [36–39]. Считается, что значительное увеличение количества *S. epidermidis* во время обострения АтД необходимо для ограничения колонизации *S. aureus* [28, 45]. В частности, было обнаружено, что *S. epidermidis* является наиболее распространенным продуцентом противомикробных агентов, включая внеклеточные сериновые протеазы, которые предотвращают эпителиальную адгезию *S. aureus* [46, 47]. Вместе с тем метагеномный анализ пораженной кожи у детей во время обострений АтД выявил большие количества *S. aureus* при более тяжелом течении заболевания на фоне относительно низкой численности других микроорганизмов, а также на коже после обострения. Напротив, количество *S. epidermidis* выше у пациентов с менее тяжелой формой болезни [48]. Вовлечение определенных клональных линий *S. aureus* у индивидуумов с АтД может представлять собой осложняющий и усугубляющий фактор для течения болезни [37]. По данным типирования клонального комплекса (КК), разным периодам течения АтД свойственно специфическое распределение штаммов *S. aureus*, неодинаково экспрессирующих детерминанты вирулентности [37, 49, 50]. Так, штаммы КК1 *S. aureus* (а также КК5, КК8, КК15, КК45) обнаруживают преимущественно у лиц с АтД в период обострения, КК30 — у здоровых людей [49–51]. Показано также, что штамм КК1 ассоциирует с тяжелыми формами АтД и является наиболее многочисленной группой микроорганизмов, обнаруживаемой на коже при АтД у лиц с мутациями гена *FLG* [37].

Филогенетический анализ также показал, что в течение нескольких недель или месяцев после возникновения обострения АтД происходит клональная экспансия эндогенных штаммов *S. aureus* [48, 50]. В отличие от специфического клонального распределения *S. aureus*, сообщества *S. epidermidis* у пациентов с АтД представлены разными штаммами, принадлежащими к разным ветвям [29, 48].

Также важно отметить, что в периоды между обострениями АтД происходит увеличение в составе микробиома кожи доли бактерий рода *Streptococcus* и *Gemella*, а также значительное снижение количества дермакокков и дейнококков по сравнению с нормальной здоровой кожей [43]. Дермакокки и дейнококки, принадлежащие к отряду *Actinomycetales*, являются обычными колонизаторами кожи здоровых людей, продуцирующими вторичные метаболиты с противовоспалительными и антимикробными свойствами [52].

Большинство изменений в составе микробиоты кожи при АтД ассоциированы с изменениями в гене *FLG*, что предполагает возможную связь между микробными факторами и генетикой хозяина [37, 44]. Примечательно, что на видимо непораженной коже у пациентов с АтД, носителей патогенных вариантов гена *FLG*, количество *S. aureus* заметно выше, чем у пациентов без аналогичных изменений в этом же гене [37]. Корреляция величины снижения экспрессии гена *FLG* с увеличением количества *S. aureus* на коже подтверждена также и на моделях эпидермиса кожи мышей [53]. У детей с АтД наличие патогенных вариантов в гене *FLG* ассоциировано с рецидивирующими кожными инфекциями [53, 54]. Вместе с тем сообщалось, что у младенцев с АтД наличие патогенных вариантов в гене *FLG* и дисфункция кожного барьера не были связаны с повышенной колонизацией кожи *S. aureus* [55]. Дефект кожного барьера у пациентов с АтД может быть связан также и со значительным снижением уровня керамидов в роговом слое [56]. У пациентов с АтД снижение количества керамидов предрасполагает к прогрессированию воспалительной реакции кожи и повышению колонизации *S. aureus* [57, 58]. Высокая восприимчивость к инфекциям кожи при АтД усугубляется дисфункцией наружного слоя эпидермиса. При этом для восстановления барьерной функции кожи достаточно применения только эмолентов, которые, улучшая структуру и функционирование эпидермального барьера, повышают устойчивость кожи к инфекциям [59].

Нарушение кожного барьера при АтД позволяет микроорганизмам проникать в нижележащие слои дермы, способствуя колонизации ранее недоступных участков [5, 9, 41]. Хронический воспалительный статус, а также создание новых экологических ниш могут одновременно нарушать баланс нормальной кожной микробиоты и способствовать чрезмерному росту различных бактерий, в числе которых именно *S. aureus* лучше других адаптируется к новым условиям окружающей среды [5, 9, 41]. Однако до сих пор неясно, как связаны вариации состава микробиоты кожи и размножение *S. aureus* с развитием АтД. Предшествуют ли данные изменения началу АтД [5, 9, 41], стимулируя иммунную систему или хроническое воспалительное состояние кожи у людей с АтД и способствуя таким образом нарушению гомеостаза микробиоты кожи и развитию обострений [5, 9, 41].

Дополнительным фактором, влияющим на состояние кожного покрова, являются метаболиты бактерий микробиоты кишечника [60, 61]. Эти метаболиты участвуют в регуляции локальных иммунных реакций, а также влияют на иммунитет в дистальных участках так называемой оси «кишечник – кожа» [61–63]. Кроме того, развитию АтД часто предшествует дисбиоз кишечного микробиома, выраженность которого коррелирует с нарушениями иммунного ответа [63]. В частности, доля *Clostridium difficile* и *Escherichia coli* в содержимом кишечника у людей с АтД выше, чем у здоровых людей, тогда как доля *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes* и *Bacteroides* снижена [64–66].

РОЛЬ БИОПЛЕНКИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Биопленка — это результат адаптации бактерий к стрессорным факторам окружающей среды; режим роста биопленки обеспечивает устойчивость к иммунной защите и антибиотикам [13]. Биопленки представляют собой прикрепленные к поверхности микробные сообщества, обычно окруженные внеклеточными полимерными веществами, которые представляют собой смесь внеклеточной ДНК, экзополисахаридов и белков, уникальных для бактериальных биопленок [13]. Формирование стафилококковой биопленки начинается с прикрепления бактерий к первичной поверхности с последующим накоплением клеток посредством механизмов внутриклеточной адгезии и, наконец, образованием зрелой биопленки [13]. Стафилококковые биопленки могут прикрепляться к различным поверхностям, включая абиотический материал и ткани человека, в том числе кожу [13]. Тяжесть АтД в значительной степени зависит от колонизации *S. aureus*, которая реализуется преимущественно в виде образования биопленки [13, 21]. Биопленка *S. aureus* быстро растет на поверхности эпидермиса, вызывая гипоксию и повреждение защитного эпидермального барьера [67]. Дисфункция кожного барьера является характерным признаком АтД, а его дефекты способствуют взаимодействию внешних антигенов с кожно-резидентными иммунными клетками, что усугубляет местное воспаление, которое в большинстве случаев приводит к системному воспалению [68, 69].

Регулирование pH и гидратация рогового слоя происходят при непосредственном участии продуктов деградации филаггрина [68, 69]. Их концентрация заметно снижается при нулевых патогенных вариантах гена *FLG*, что ведет к нарушению барьерной функции эпидермиса вследствие изменения состава и структуры его рогового слоя [7, 70]. *S. aureus* может расти в диапазоне pH от 5 до 9, но подкисление, опосредованное продуктами деградации филаггрина, ограничивает скорость роста и адгезию *S. aureus* к кератиноцитам [44, 71]. Транскрипция более 400 генов *S. aureus* по-разному регулируется pH с заметными различиями в условиях роста при pH 5,5 по сравнению с условиями при pH 7,5 [72]. Кислый pH снижает экспрессию и активность фактора агрегации В и фибронектин-связывающего белка А, которые участвуют в адгезии и колонизации *S. aureus*, а также молекул, способствующих уклонению от иммунного ответа, таких как белок А золотистого стафилококка [44, 73]. Таким образом, подщелачивание, вызванное снижением содержания филаггрина и продуктов его распада, может способствовать пролифера-

ции, адгезии, образованию биопленки и сохранению *S. aureus* в коже у пациентов с АтД.

Штаммы *S. aureus* с определенным генетическим фоном могут содержать комбинации элементов вирулентности, влияющие на клинический исход заболевания [74]. Как отмечено выше, наиболее частыми штаммами, выявляемыми у пациентов с АтД, являются КК1, КК5, КК8 КК15 и КК45, а КК30 чаще обнаруживают у здоровых людей. Примечательно, что клональные линии различаются по своей способности образовывать биопленку. Например, биопленку способны образовывать штаммы КК5, КК15, КК30 и КК45, при этом штаммы КК15 и КК45 быстрее производят большое количество биопленки по сравнению со штаммами КК5 и КК30 [75, 76]. Что касается устойчивости к антибиотикам, важно отметить, что устойчивые к метициллину штаммы *S. aureus* преимущественно колонизируют кожу людей с менее тяжелым течением АтД, в то время как чувствительные к метициллину штаммы в первую очередь ассоциируют с более тяжелым течением заболевания [33, 48]. Это говорит о том, что различные штаммы *S. aureus* со специфическими элементами вирулентности могут способствовать обострению кожного процесса и, таким образом, являться важным звеном патогенеза АтД.

In vivo биопленка *S. aureus* закупоривает протоки потовых желез пораженной кожи у больных с АтД, чего не происходит или происходит в меньшей степени в областях кожи без поражений [24, 77, 78]. Более того, рост биопленки *S. aureus* может усугубить тяжесть болезни, приводя к развитию рефрактерных и рецидивирующих инфекций с повышенной устойчивостью к иммунным ответам хозяина и сниженной восприимчивостью к противомикробным препаратам [13, 21, 79]. Напротив, клиническое улучшение при АтД коррелирует со снижением колонизации *S. aureus* [80, 81]. Добиться этого можно противомикробной терапией, однако повторная колонизация *S. aureus* часто происходит уже в течение нескольких недель после окончания лечения, что приводит к рецидиву заболевания [82, 83]. Таким образом, хроническое персистирование и рецидивирующее течение АтД после антимикробной терапии свидетельствует о наличии колонизации *S. aureus*, связанной с биопленкой.

Серьезным ограничением в лечении инфекций, связанных с биопленками, является более высокая концентрация противомикробных препаратов, необходимая для уничтожения бактериальных клеток, которая может быть в сотни раз выше, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК) [84–86]. Фузидиевая кислота и мупироцин представляют собой наиболее часто используемые антибиотики для лечения проявлений вторичного инфицирования на коже у пациентов с АтД, вызванного *S. aureus*, хотя частота резистентных изолятов растет угрожающими темпами — за последнее десятилетие количество таких штаммов выросло с 2% до 10–38% [82, 83]. Эффективность противомикробных препаратов против планктонного и биопленкообразующего *S. aureus* в культуральных посевах в основном зависит от способности бактерий формировать биопленки — чем выше эта способность, тем ниже эффективность антибиотикотерапии [21, 87]. Этим можно объяснить противоречивые данные о клинической пользе антистафилококковых препаратов при лечении среднетяжелой и тяжелой форм

АтД, даже когда выбор антибиотика основывался на результатах МИК [88–90].

Биопленки *S. aureus* имеют относительно низкую чувствительность и к антимикробным пептидам [24]. Кателицидин LL-37 является одним из наиболее хорошо охарактеризованных антимикробных пептидов и важной эффекторной молекулой врожденного иммунитета в коже [91, 92]. Пептид присутствует в специфических гранулах нейтрофилов и кератиноцитов, его локальные концентрации увеличиваются в воспаленной коже [93–95]. Отрицательно заряженные полисахариды, входящие в состав внеклеточного матрикса биопленки *S. aureus*, взаимодействуют с LL-37 [24]. Более того, протеазы *S. aureus*, такие как стафопаины, могут расщеплять LL-37, генерируя более мелкие пептидные фрагменты, которые модифицируют или инактивируют антимикробные пептиды бактерий как в искусственных образцах, так и присутствующих в биопленке [24, 96]. Стафопаин В, инактивируя бактерицидную активность LL-37, не влияет на его способность вызывать провоспалительный ответ в коже при АтД, что может не только запускать, но и усиливать воспалительный процесс [24, 96]. Образование биопленки *S. aureus* значительно ингибируется в присутствии высоких концентраций LL-37 [97, 98], тогда как продукты деградации этого пептида не влияют или оказывают незначительное ингибирующее действие, что может нарушить защиту хозяина и привести к персистенции бактерий [24].

Иммуноопосредованный воспалительный ответ при АтД обычно включает продукцию цитокинов: интерлейкинов IL-1 β и IL-6 в острой фазе и интерферона гамма — в хронической [99]. Было обнаружено, что IL-1 β и интерферон гамма способны индуцировать дозозависимый рост штаммов *S. aureus*, выделенных из пораженной кожи больных с АтД [21]. Молекулярные механизмы роста *S. aureus* в присутствии некоторых цитокинов остаются невыясненными [100]. Известно, например, что *S. aureus* способен усиливать рост в присутствии цитокинов (как и *E. coli*), что способствует колонизации кожи у пациентов с АтД на фоне хронического воспаления [101–103]. С другой стороны, образование биопленки *S. aureus* может напрямую стимулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, тимического стромального лимфопозитина, а также индукцию Th1/Th2 иммунного ответа [22, 104]. Образцы *S. aureus*, полученные из пораженной кожи больных с АтД, продуцировали высокие уровни дельта-токсина, который способен вызывать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение Т-хелперов 2-го типа [105, 106].

Успешная колонизация кожи *S. aureus* возможна и в связи со способностью бактерий уклоняться от врожденной иммунной системы, и в частности — действия макрофагов [107]. Последние являются основным компонентом воспалительного инфильтрата кожи, колонизированной *S. aureus*. Проникновение макрофагов в матрикс биопленки блокируется выраженным фиброзом, который препятствует миграции макрофагов и фагоцитозу бактерий, формирующих биопленку, способствуя таким образом ее сохранению [108]. Кроме того, биопленка *S. aureus* способствует усиленному привлечению альтернативно поляризованных макрофагов со сниженными противовоспалительными свойствами [109–111]. Патогенетическое значение могут иметь также и секре-

тируемые биопленкообразующими *S. aureus* факторы, подавляющие бактерицидную активность макрофагов, что способствует значительному снижению их провоспалительного потенциала [112].

Несмотря на эффективность антибиотикотерапии в снижении колонизации кожи *S. aureus*, противомикробное лечение не может восстановить нормальный состав микробиома кожи при АтД [113]. Напротив, наружное применение топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина или эмоленов, которые снижают выраженность местного воспаления и способствуют восстановлению барьерной функции кожи, оказывает положительное влияние на состав микробиома кожи [113–115]. Более того, было обнаружено, что местное применение глюкокортикостероидов даже при отсутствии антибактериальной терапии эффективно снижает колонизацию *S. aureus* [116–118]. Этот эффект может быть обусловлен противовоспалительным и иммунодепрессивным действием глюкокортикостероидов, что позволяет предположить, что воспалительная среда пораженной кожи при АтД способна усиливать колонизацию *S. aureus* [100].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Краеугольным камнем лечения АтД является применение смягчающих и увлажняющих средств — эмоленов, которые восстанавливают целостность кожного барьера и снижают риск развития обострений [38, 119]. Отмечено также и положительное влияние эмоленов на микробные сообщества кожи с восстановлением их состава до состояния, подобного таковому у здоровых людей [120–122].

Для снижения колонизации кожи *S. aureus*, и в частности подавления биопленкообразующего *S. aureus* и восстановления бактериального разнообразия на коже у пациентов с АтД, эффективным может быть применение средств, влияющих на ее микробиом. Это эмульсии с активными компонентами, такими как сапонины, флавоноиды и лизаты бактерий, обладающими противомикробным действием, получившие название «эмоленты-плюс». Одним из таких средств является липидовосполняющий бальзам для лица и тела младенцев, детей и взрослых LIPIKAR BAUME AP+M (La Roche-Posay, Франция). В состав этого средства включены следующие ингредиенты: лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* — Aqua Posae filiformis (APF), микрорезил — экстракт клубней растения *Ophiopogon japonicum*, обладающий противовоспалительным, антиоксидантным и антимикробным действием, а также термальная вода, оказывающая успокаивающее действие [123, 124]. В результате применения бальзама отмечается уменьшение зуда и раздражения, увеличивается период ремиссии, а антимикробный компонент способствует восстановлению нормального состава микробиома [124, 125].

Эффективность лизата бактерии APF в разрушении бактериальной пленки была доказана многочисленными исследованиями, проводившимися на протяжении нескольких десятилетий [125–127]. В частности, было установлено, что APF значительно снижает оценку тяжести АтД по шкале SCORAD, уменьшает выраженность зуда, а также улучшает качество и продолжительность сна [127]. Кроме того, было показано, что под воздействи-

ем APF происходит снижение нейтрогенного воспаления, вызванного субстанцией Р, поддерживается клеточный гомеостаз и восстанавливается кожный барьер [128]. На фоне применения этого средства происходит усиление экспрессии мРНК биомассы и антимикробных пептидов в реконструированной модели эпидермиса [128].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивалась эффективность применения лизата бактерии *V. filiformis* при ежедневном использовании в форме крема в течение 30 сут у 75 пациентов в возрасте от 6 до 70 лет с диагнозом АтД легкой и средней степени тяжести. В результате лечения было отмечено значительное снижение оценки тяжести АтД по шкале SCORAD и выраженности зуда уже к 15-м сут с увеличением эффекта к 29-м сут исследования в сравнении с группой плацебо. На фоне использования лизата также наблюдалось восстановление нарушенного сна, вызванного зудом, но не в группе плацебо [126]. В исследовании S. Seite и соавт. отмечено значительное улучшение качества жизни со снижением индекса DLQI на 27% [129]. При использовании метода высокопроизводительного секвенирования была исследована часть бактериального гена 16S рРНК, полученного у пациентов с АтД с участков пораженной и ближайшей неповрежденной кожи. Было продемонстрировано, что лизат бактерии *V. filiformis* способен восстанавливать нормальный состав микробиома кожи, барьерную функцию кожи и значительно снижать количество обострений по сравнению с другими эмолентами [130].

Другой активный натуральный ингредиент — микрорезил, входящий в состав вышеупомянутого средства, в списке Международной номенклатуры косметических ингредиентов (INCI) указан как «экстракт корней офиопогона японского». Этот экстракт с химической точки зрения в основном состоит из олигосахаридов фруктозана. Это молекулы фруктозы, связанные вместе, которые принимают разные структуры. Микрорезил предотвращает первый этап образования биопленки *S. aureus* [123, 131, 132], ограничивая адгезию и пролиферацию этих бактерий; также за счет торможения образования роста биопленки снижается риск обострения заболевания [123, 131, 132]. Кроме того, микрорезил оказывает и ряд других биологических эффектов [133, 134]:

- укрепляет кожный барьер, активируя сцепление эпидермиса и конформацию липидов;
- регулирует увлажнение, восстанавливая экспрессию медиаторов гидратации, таких как карбоангидраза II, натуральный увлажняющий фактор, а также изменяя соотношение связанной и общей воды (увеличение связанной воды — признак эффективной гидратации рогового слоя);
- инактивирует воспалительную реакцию за счет снижения секреции цитокинов кератиноцитами (тимусного стромального лимфопоэтина на 31%, IL-8 — на 20%) и Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-13 и IL-31);
- повышает экспрессию антимикробных пептидов (HBD2, HBD3);
- ингибирует рецептор зуда — рецептор транзитного потенциала по анкирину (TRPA1);
- в сочетании с термальной водой La Roche-Posay и ниацинамидом подавляет действие IL-31, который также играет решающую роль в развитии кожного зуда.

Также было отмечено, что сочетание микрорезила и APF вызывает повышение количества белков эпидермиса: клаудина-1 — на 69%, филаггрина — на 71%, лорикрина — на 83%, за счет чего улучшаются плотные соединения и щелевые контакты эпидермиса, тем самым уменьшается трансэпидермальная потеря воды [129].

Высокая концентрация активных ингредиентов с липидовосстанавливающим действием (масло ши и масло канолы), а также высокая концентрация ниацинамида (4%) позволили обеспечить интеграцию высокой концентрации масляной фазы в неадгезивную и быстро впитывающуюся текстуру [129]. В исследовании микробного разнообразия и структуры бактериальных сообществ пораженной и непораженной кожи у 49 пациентов с АтД до и после лечения эомолентами, содержащими масло ши, термальную воду и ниацинамид, было показано, что 72% исследуемой популяции ответили на терапию, о чем свидетельствует снижение индекса SCORAD через 84 сут терапии. Микробные сообщества пораженной кожи пациентов, ответивших на лечение, больше напоминали неповрежденную кожу, о чем свидетельствует увеличение микробного разнообразия и уменьшение количества видов стафилококков [134]. Отдельно отметим, что благодаря полимерам акриламидометилпропан сульфоната была реализована улучшенная формула и текстура липидовосполняющего бальзама, упомянутого выше, исключающая необходимость добавления поверхностно-активных веществ, которые могут нанести ущерб коже пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть течения АтД в значительной мере зависит от колонизации кожи пациентов *S. aureus* и *S. epidermidis* в составе микробных сообществ, известных как биопленки. Негативное влияние биопленок *S. aureus* на течение болезни обусловлено влиянием на дифференцировку, апоптоз или секрецию цитокинов кератиноцитами. Патогенетически значимым является взаимодействие биопленок *S. aureus* с иммунными клетками хозяина. Применение современных средств базисной терапии АтД помогает устранить рост биопленки кожного покрова, достичь быстрой и долгосрочной медикаментозной ремиссии, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера. Применение современных инновационных формул эомолентов дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АтД. Дальнейшее изучение биопленок необходимо для разработки более эффективных методов лечения для уменьшения колонизации кожи *S. aureus*, снижения риска обострения АтД и, возможно, предотвращения развития заболевания. В этой связи необходимы дальнейшие исследования механизмов адгезии и хронической персистенции *S. aureus* на коже, бактериальной реакции на цитокины и взаимодействия бактерий с иммунной системой пациентов с АтД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

Р.А. Иванов — получение гонораров за научное консультирование от компаний Pfizer, Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from companies Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from companies Pfizer, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р.Ю. Нежведилова

<https://orcid.org/0000-0002-2922-3924>

Э. Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.Л. Русакова

<https://orcid.org/0000-0003-4297-4631>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>
- Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1878–1891. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.71>
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000370220>
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.133>
- Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):954–964.e1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1124>
- Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
- Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.014>
- Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):847–851. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13693>
- Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>
- Brandwein M, Steinberg D, Meshner S. Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:3. doi: <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>
- Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1213–1214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045>
- Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045>
- Di Domenico EG, Cavallo I, Pontone M, et al. Biofilm producing *Salmonella typhi*: Chronic colonization and development of gallbladder cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1887. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18091887>
- Di Domenico EG, Cavallo I, Pontone M, et al. Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):E1077. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18051077>
- Götz F. Staphylococcus and biofilms. *Mol Microbiol*. 2002;43(6):1367–1378. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02827.x>
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
- Akiyama H, Yamasaki O, Tada J, Arata J. Adherence characteristics and susceptibility to antimicrobial agents of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin infections and atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2000;23(3):155–160. doi: [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(00\)00070-0](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(00)00070-0)
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):269–274. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117455>
- Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, et al. A role of *Staphylococcus aureus*, interleukin-18, nerve growth factor and semaphorin 3A, an axon guidance molecule, in pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(4):235–246. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2010.2.4.235>
- Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: A pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8:9573. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27421-1>
- Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>
- Haque MS, Hailu T, Pritchett E, et al. The oldest new finding in atopic dermatitis: Subclinical miliaria as an origin. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):436–438. doi: <https://doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.109>
- Sonesson A, Przybyszewska K, Eriksson S, et al. Identification of bacterial biofilm and the *Staphylococcus aureus* derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8689. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484–497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
- Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, et al. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42(12):1137–1142. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13072>
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0567-4>
- Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59–64. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13786>
- Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):208–236. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00110-14>
- Kong HH. Skin microbiome: Genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med*. 2011;17(6):320–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.013>
- Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms2441>
- Oh J, Byrd AL, Park M, et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854–866. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>
- Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18–24. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12435>
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354–362. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.4.354>
- Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1233–1236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>
- Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1394–1400. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15470>
- Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365–1372.
- Kim MH, Rho M, Choi JP, et al. A Metagenomic Analysis Provides a Culture-Independent Pathogen Detection for Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):453–461. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.5.453>
- Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>

41. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2192–2200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>
42. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
43. Chng KR, Tay ASL, Li C, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol*. 2016;1(9):16106. doi: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.106>
44. Mijalovic H. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.015>
45. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
46. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465(7296):346–349. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09074>
47. Janek D, Zipperer A, Kulik A, et al. High frequency and diversity of antimicrobial activities produced by nasal Staphylococcus strains against bacterial competitors. *PLoS Pathog*. 2016;12(8):e1005812. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005812>
48. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>
49. Fleury OM, McAleer MA, Feuillie C, et al. Clumping factor B promotes adherence of Staphylococcus aureus to corneocytes in atopic dermatitis. *Infect Immun*. 2017;85(6):e00994-16. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00994-16>
50. Harkins CP, Pettigrew KA, Oravcová K, et al. The microevolution and epidemiology of Staphylococcus aureus colonization during atopic eczema disease flare. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):336–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.023>
51. Rojo A, Aguinaga A, Monecke S, et al. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: May factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):651–658. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2000-z>
52. Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. Pharmacologically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiol Res*. 2014;169(4):262–278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.07.014>
53. van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, et al. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(12):1515–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12443>
54. Cai SCS, Chen H, Koh W-P, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):200–203. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10541.x>
55. Berents TL, Carlsen KCL, Mowinckel P, et al. Skin Barrier Function and Staphylococcus aureus Colonization in Vestibulum Nasi and Fauces in Healthy Infants and Infants with Eczema: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130145. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130145>
56. Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol*. 1991;96(6):845–851. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12474562>
57. Ishikawa J, Narita H, Kond N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511–2514. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.161>
58. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65(7):911–918. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x>
59. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
60. Lee E, Lee S-Y, Kang M-J, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:91–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.04.019>
61. Song H, Yoo Y, Hwang J, et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(36):852–860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.021>
62. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167–1176. doi: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>
63. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>
64. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: A target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*. 2002;51(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.51.1.51>
65. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
66. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241–244. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12549>
67. Lone AG, Atci E, Renslow R, et al. Staphylococcus aureus induces hypoxia and cellular damage in porcine dermal explants. *Infect Immun*. 2015;83:2531–2541. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.03075-14>
68. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>
69. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
70. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):2117–2119. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.29>
71. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: Impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus aureus. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(4):217–223. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200405040-00002>
72. Weinrick B, Dunman PM, McAleese F, et al. Effect of mild acid on gene expression in Staphylococcus aureus. *J Bacteriol*. 2004;186(24):8407–8423. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.186.24.8407-8423.2004>
73. Huang B, Liu FF, Dong XY, Sun Y. Molecular mechanism of the effects of salt and pH on the affinity between protein A and human immunoglobulin G1 revealed by molecular simulations. *J Phys Chem B*. 2012;116(1):424–433. doi: <https://doi.org/10.1021/jp205770p>
74. Messina JA, Thaden JT, Sharma-Kuinkel BK, Fowler VG. Impact of Bacterial and Human Genetic Variation on Staphylococcus aureus Infections. *PLoS Pathog*. 2016;12(1):e1005330. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005330>
75. Tasse J, Trouillet-Assant S, Josse J, et al. Association between biofilm formation phenotype and clonal lineage in Staphylococcus aureus strains from bone and joint infections. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200064. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200064>
76. Croes S, Deurenberg RH, Boumans ML, et al. Staphylococcus aureus biofilm formation at the physiologic glucose concentration depends on the S. aureus lineage. *BMC Microbiol*. 2009;9:229. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-229>
77. Akiyama H, Hamada T, Huh WK, et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by Staphylococcus aureus in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and

- pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):526–532. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05162.x>
78. Pascolini C, Sinagra J, Pecetta S, et al. Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: Implications for prophylaxis and clinical management. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:718708. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/718708>
79. Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):513–521. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15410>
80. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808–e814. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2217>
81. Wong SM, Ng TG, Baba R. Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. *J Dermatol*. 2013;40(11):874–880. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12265>
82. Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I, et al. *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: Beyond the skin. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(1):10–13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01679.x>
83. Friedman BC, Goldman RD. Anti-staphylococcal treatment in dermatitis. *Can Fam Physician*. 2011;57(6):669–671.
84. Fux C, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. *J Bacteriol*. 2004;186(14):4486–4491. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.186.14.4486-4491.2004>
85. Girard LP, Ceri H, Gibb AP, et al. MIC Versus MBEC to determine the antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* in peritoneal dialysis peritonitis. *Perit Dial Int*. 2010;30(6):652–656. doi: <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00010>
86. Castaneda P, McLaren A, Tavaziva G, Overstreet D. Biofilm Antimicrobial Susceptibility Increases with Antimicrobial Exposure Time. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(7):1659–1664. doi: <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4700-z>
87. Dawgul M, Baranska-Rybak W, Piechowicz L, et al. The Antistaphylococcal Activity of Citropin 1.1 and Temporin A against Planktonic Cells and Biofilms Formed by Isolates from Patients with Atopic Dermatitis: An Assessment of Their Potential to Induce Microbial Resistance Compared to Conventional Antimicrobials. *Pharmaceuticals*. 2016;9(2):30. doi: <https://doi.org/10.3390/ph9020030>
88. Matlow A, Forgie S, Pelude L, et al. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. National surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospitalized pediatric patients in Canadian acute care facilities, 1995–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):814–820. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825c48a0>
89. Howlin RP, Brayford MJ, Webb JS, et al. Antibiotic-loaded synthetic calcium sulfate beads for prevention of bacterial colonization and biofilm formation in periprosthetic infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):111–120. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.03676-14>
90. Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2015;13(12):1499–1516. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1100533>
91. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol*. 2010;130(9):2211–2221. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.123>
92. Pfalzgra A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential for Bacterial Skin Infections and Wounds. *Front Pharmacol*. 2018;9:281. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00281>
93. Sørensen OE, Follin P, Johnsen AH, et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*. 2001;97(12):3951–3959. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v97.12.3951>
94. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1090–1095. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19507.x>
95. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–980. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1616>
96. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233–246. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x>
97. Haisma EM, de Breij A, Chan H, et al. LL-37-derived peptides eradicate multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from thermally wounded human skin equivalents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4411–4419. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02554-14>
98. Mishra B, Golla RM, Lau K, et al. Anti-Staphylococcal Biofilm Effects of Human Cathelicidin Peptides. *ACS Med Chem Lett*. 2016;7(1):117–121. doi: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00433>
99. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00353>
100. McLaughlin RA, Hoogewerf AJ. Interleukin-1b-induced growth enhancement of *Staphylococcus aureus* occurs in biofilm but not planktonic cultures. *Microb Pathog*. 2006;41(2-3):67–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2006.04.005>
101. Lee JH, Del Sorbo L, Khine AA, et al. Modulation of bacterial growth by tumor necrosis factor- α in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1462–1470. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-3030C>
102. Hazelbauer GL, Falke JJ, Parkinson JS. Bacterial chemoreceptors: High-performance signaling in networked arrays. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(1):9–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2007.09.014>
103. Han B, Li M, Xu Y, et al. Tsr Chemoreceptor Interacts With IL-8 Provoking E. coli Transmigration Across Human Lung Epithelial Cells. *Sci Rep*. 2016;6:31087. doi: <https://doi.org/10.1038/srep31087>
104. Jun SH, Lee JH, Kim SI, et al. *Staphylococcus aureus*-derived membrane vesicles exacerbate skin inflammation in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:85–96. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12851>
105. Matsuo K, Nagakubo D, Komori Y, et al. CCR4 Is Critically Involved in Skin Allergic Inflammation of BALB/c Mice. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1764–1773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.027>
106. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(4):539–544. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.004>
107. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 2006;124(4):767–782. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.034>
108. Gries CM, Kielian T. Staphylococcal Biofilms and Immune Polarization during Prosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(Suppl 1):20–24. doi: <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00636>
109. Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J Immunol*. 2011;186(11):6585–6596. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002794>
110. Secor PR, James GA, Fleckman P, et al. *Staphylococcus aureus* Biofilm and Planktonic cultures differentially impact gene expression, mapk phosphorylation, and cytokine production in human keratinocytes. *BMC Microbiol*. 2011;11:143. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-143>
111. Hanke ML, Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>
112. Alboslemy T, Yu B, Rogers T, Kim MH. *Staphylococcus aureus* Biofilm-Conditioned Medium Impairs Macrophage-Mediated Antibiofilm Immune Response by Upregulating KLF2 Expression. *Infect Immun*. 2019;87(4):e00643-18. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00643-18>
113. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, et al. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, К.О. Аветисян¹, Р.А. Иванов^{1, 3, 4}, С.Г. Макарова^{1, 4}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания

Контактная информация:

Аветисян Карине Ониковна, врач аллерголог-иммунолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** avetisyan.karine@mail.ru**Статья поступила:** 28.07.2022, **принята к печати:** 28.10.2022

Врожденный ихтиоз — группа (почти 100 клинических вариантов) редких генетических кожных заболеваний, возникающих в результате патогенных изменений в более чем 50 генах. Клиническими признаками, характеризующими ихтиоз независимо от генетической основы, являются сухость кожи, шелушение, гиперкератоз, часто сочетающиеся с эритродермией. Больные имеют чрезвычайно низкое качество жизни вследствие изменения внешнего вида, дискомфорта в связи с зудом и функциональными ограничениями (боль при ходьбе, нарушение моторики и двигательной функции по причине развития очагов гиперкератоза в функционально значимых зонах), а также нарушения функций различных органов и систем при синдромальных формах заболевания. Пациенты нуждаются в ежедневном уходе за кожей и приеме системных препаратов. До настоящего времени не существует эффективных методов лечения ихтиоза. Диагностические трудности при определении клинических форм врожденного ихтиоза обусловлены, с одной стороны, их клинической гетерогенностью, а с другой — сходством внешних проявлений. Трудности дифференциальной диагностики с другими дерматозами особенно актуальны при синдромальной форме заболевания. В настоящем обзоре представлена современная классификация ихтиозов, приведены данные о клинико-генетических вариантах заболевания, диагностических алгоритмах, принятых подходах к терапии больных с этим тяжелым недугом.

Ключевые слова: врожденный ихтиоз, дети, клиника, патогенные варианты, гены, диагностика, лечение**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):362–377.doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Karine O. Avetisyan¹, Roman A. Ivanov^{1, 3}, Svetlana G. Makarova^{1, 4}¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease

Congenital ichthyosis is a group (almost 100 clinical variants) of rare genetic skin diseases caused by pathogenic changes in more than 50 genes. Clinical features of ichthyosis, regardless of its genotype, are dry skin, peeling, hyperkeratosis frequently accompanied with erythroderma. These patients have extremely low quality of life due to changes in appearance, discomfort due to itching and functional limitations (pain during walking, impaired motor skills and functions due to hyperkeratosis foci in functionally relevant areas), as well as impaired functions of various organs and systems in syndromic forms of disease. Patients need daily skin care and systemic medications. By now, there is no definitive treatment for ichthyosis. Diagnostic difficulties in determining the clinical forms of congenital ichthyosis are associated with their clinical heterogeneity and with similarity in external manifestations. Difficulties in differential diagnosis with other dermatoses are particularly crucial in case of syndromic forms of disease. This review presents the modern classification of ichthyoses, provides data on disease clinical and genetic variants, diagnostic algorithms, treatment methods for patients with this severe disease.

Keywords: congenital ichthyosis, children, clinical findings, pathogenic variants, genes, diagnosis, treatment**For citation:** Murashkin Nikolay N., Avetisyan Karine O., Ivanov Roman A., Makarova Svetlana G. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2022;21(5):362–377. (In Russ).doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>

ВВЕДЕНИЕ

Ихтиоз — гетерогенная группа кожных заболеваний, для которых характерно генерализованное нарушение кератинизации, клинически проявляющееся диффузным гиперкератозом, шелушением и эритемой [1, 2]. Фенотипическая гетерогенность ихтиоза является результатом многочисленных патогенных вариантов различных генов [3], которые приводят к нарушению гомеостаза зернистого и рогового слоев, вызывая структурные и функциональные нарушения кожного барьера. Роговой слой эпидермиса является наиболее важным компонентом кожного барьера, состоящим из компартментов корнеоцитов и межклеточного пространства со специфическими липидами и белками, обеспечивающими также и гидратацию кожи. Клетки рогового слоя соединены корнеодесмосомами, обеспечивая таким образом нормальную структуру кожи [4]. Липиды транспортируются в роговой слой различными путями при участии специфических белков-транспортеров [4]. Также одним из важнейших факторов обеспечения функции кожного барьера и гидратации кожи является филлагрин [4]. Нарушение кожного барьера приводит к повышенной трансэпидермальной потере воды, вызывая эпидермальное воспаление, гиперпролиферацию и гиперкератоз, способствуя появлению и прогрессированию кожного патологического процесса у больных [2, 5].

Классификация врожденного ихтиоза, принятая в 2009 г., основана на клинической картине, молекулярных особенностях и патогенетических характеристиках заболевания. Согласно этой классификации, выделяют несиндромальные (генетически полиморфные и ограниченные поражением кожи [6]) и синдромальные формы (монокленные заболевания с мультисистемными проявления-

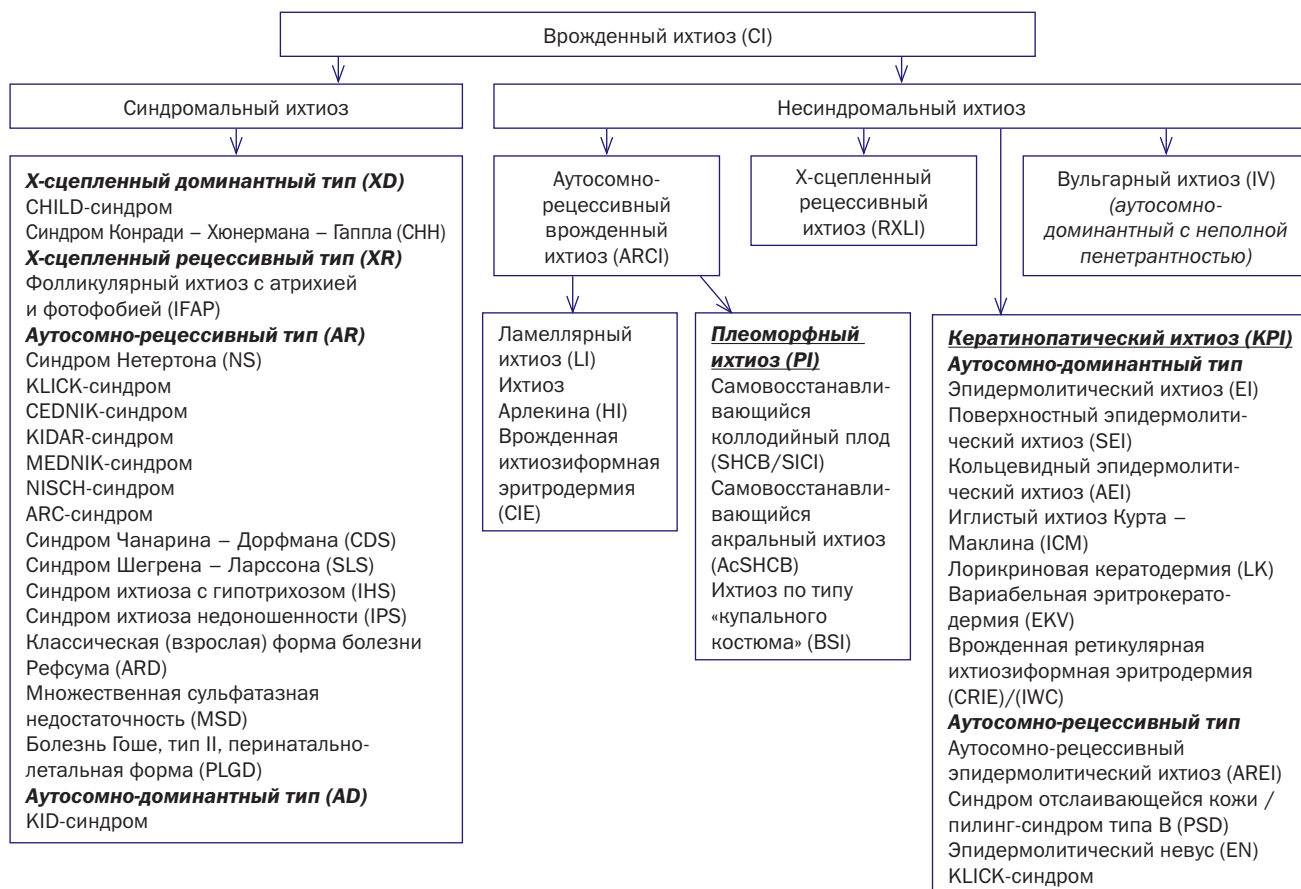
ми) [1], по типу наследования — X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный (рис. 1). Синдромальные формы ихтиоза чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и диагностируются реже, чем несиндромальные [6].

Для форм врожденного ихтиоза характерна высокая вариабельность по степени тяжести и распространенности: от легких и распространенных до тяжелых и редких [2]. Вульгарный ихтиоз (IV; здесь и далее — расшифровка англоязычного написания наименования болезни представлена в примечании к рис. 1) — самый распространенный фенотип врожденного ихтиоза (частота 1 : 300 общей популяции), реже обнаруживается RXLI (частота 1 : 3000 мужчин в общей популяции), еще реже — ARCI (включая HI, частота 1 : 100 000 общей популяции) и KPI (включая EI, частота 1 : 300 000 общей популяции) [2]. Распространенность синдромальных ихтиозов составляет в среднем 1 : 100 000 общей популяции, некоторые из них очень редкие, например, частота NS в популяции составляет 1 : 200 000 общей популяции [7]. В Российской Федерации в 2011 г. зарегистрировано 6488 больных с врожденным ихтиозом (в среднем 3,9 случая болезни на 1 000 000 общего населения) [7].

Высокой генетической и клинической гетерогенностью отличается ARCI [8, 9]. Основная подгруппа ARCI — ихтиоз Арлекина, ламеллярный ихтиоз и врожденная ихтиозиформная эритродермия [10–12]. Клинически они характеризуются шелушением, гиперкератозом, вариабельной эритродермией, часто — наличием коллодиевой мембраны при рождении, а также эктропионом и кератодермией при более тяжелых формах. В этой группе HI является наиболее тяжелой разновидностью заболе-

Рис. 1. Современная классификация врожденного ихтиоза (составлена на основании данных из [5, 13])

Fig. 1. Modern classification of congenital ichthyosis (prepared according to the data from [5, 13])



Примечание. AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный иктиоз); AEI — annular epidermolytic ichthyosis (кольцевидный эпидермолитический иктиоз); ARC — arthrogryposis — renal dysfunction — cholestasis (синдром артрогрипоза — почечной дисфункции — холестаза); ARCI — autosomal recessive congenital ichthyosis (аутосомно-рецессивный врожденный иктиоз); ARD — adult Refsum disease (классическая (взрослая) форма болезни Рефсума); AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis (аутосомно-рецессивный эпидермолитический иктиоз); BSI — bathing suit ichthyosis (иктиоз по типу «купального костюма»); CDS — Chanarin — Dorfman syndrome (синдром Чанарина — Дорфмана); CEDNIK — cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (церебральная дисгенезия, нейропатия, иктиоз и ладонно-подошвенная кератодермия); CHN — Conradi — Hünemann — Happle syndrome (синдром Конради — Хюнермана — Гаппла); CHILD — congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects (врожденная гемидисплазия с иктиозиформной эритродермией и дефектами конечностей); CI — congenital ichthyosis (врожденный иктиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная иктиозиформная эритродермия); CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma (врожденная ретикулярная иктиозиформная эритродермия); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический иктиоз); EKV — erythrokeratoderma variabilis (вариабельная эритрокератодермия); EN — epidermolytic nevus (эпидермолитический невус); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); ICM — ichthyosis Curth — Macklin (иглистый иктиоз Курта — Маклина); IFAP — ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (фолликулярный иктиоз с атрихией и фотофобией); IHS — ichthyosis-hypotrichosis syndrome (синдром иктиоза с гипотрихозом); IPS — ichthyosis prematurity syndrome (синдром иктиоза недоношенности); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный иктиоз); IWC — ichthyosis with confetti («иктиоз с конфетти»); KID — keratitis-ichthyosis-deafness (синдром кератита-иктиоза-глухоты); KIDAR-синдром — autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (аутосомно-рецессивный синдром кератита-иктиоза-глухоты); KLiCK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (линейный кератоз с врожденным иктиозом и склерозирующей кератодермией); KPI — keratinopathic ichthyosis (кератинопатический иктиоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный иктиоз); LK — loricrin keratoderma (лорикриновая кератодермия); MEDNIK — mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, иктиоз и кератодермия); MSD — multiple sulfatase deficiency (множественная сульфатазная недостаточность); NISCH/IHSC (синонимы) — neonatal ichthyosis — sclerosing cholangitis / ichthyosis — hypotrichosis — sclerosing cholangitis (неонатальный иктиоз со склерозирующим холангитом / иктиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом) (синонимы); NS — Netherton syndrome (синдром Нетертонна); PI — pleoform ichthyosis (плеоморфный иктиоз); PLGD — perinatal lethal Gaucher disease, type 2 (болезнь Гоше, тип II (острый нейропатический/инfantильный), перинатально-летальная форма); PSD — peeling skin disease (синдром отслаивающейся кожи / пилинг-синдром типа B); SEI — superficial epidermolytic ichthyosis (поверхностный эпидермолитический иктиоз); SHCB/SICI — self-healing collodion baby / self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллоидный плод); SLS — Sjogren — Larsson syndrome (синдром Шегрена — Ларссона); TTD — trichothiodystrophy (трихотиодистрофия); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный иктиоз).

Note. AcSHCB — acral self-healing collodion baby; AEI — annular epidermolytic ichthyosis; ARC — arthrogryposis — renal dysfunction — cholestasis; ARCI — autosomal recessive congenital ichthyosis; ARD — adult Refsum disease; AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis; BSI — bathing suit ichthyosis; CDS — Chanarin — Dorfman syndrome; CEDNIK — cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; CHN — Conradi — Hünemann — Happle syndrome; CHILD — congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects; CI — congenital ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma; EI — epidermolytic ichthyosis; EKV — erythrokeratoderma variabilis; EN — epidermolytic nevus; HI — Harlequin ichthyosis; ICM — ichthyosis Curth — Macklin; IFAP — ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia; IHS — ichthyosis-hypotrichosis syndrome; IPS — ichthyosis prematurity syndrome; IV — ichthyosis vulgaris; IWC — ichthyosis with confetti; KID — keratitis-ichthyosis-deafness; KIDAR-syndrome — autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KLiCK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; KPI — keratinopathic ichthyosis; LI — lamellar ichthyosis; LK — loricrin keratoderma; MEDNIK — mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; MSD — multiple sulfatase deficiency; NISCH/IHSC (synonyms) — neonatal ichthyosis — sclerosing cholangitis / ichthyosis — hypotrichosis — sclerosing cholangitis; NS — Netherton syndrome; PI — pleoform ichthyosis; PLGD — perinatal lethal Gaucher disease, type 2; PSD — peeling skin disease; SEI — superficial epidermolytic ichthyosis; SHCB/SICI — self-healing collodion baby / self-improving collodion ichthyosis; SLS — Sjogren — Larsson syndrome; TTD — trichothiodystrophy; RXLI — recessive X-linked ichthyosis.

вания, нередко с летальным исходом в неонатальном периоде [1]. При этом у больных происходит значительное снижение качества жизни.

Другая подгруппа ARCI — PI — объединяет относительно редкие и более легкого течения клинические фенотипы — SICI, AcSHCB, BSI [13–15]. Они характеризуются выраженным гиперкератозом при рождении (коллодиевая мембрана) с последующим значительным спонтанным улучшением в младенчестве, что приводит к относительно легкому течению заболевания или полному самоизлечению [3, 16]. Данный фенотип A. Vahlquist и соавт. характеризуют как состояние, при котором у индивидуума в течение всей его жизни происходят изменения кожного патологического процесса (смена одной формы на другую) [2]. С учетом высокой вероятности динамического улучшения кожных проявлений болезни у детей в раннем возрасте некоторые авторы относят к PI и форма IPS [17, 18], однако, на наш взгляд, такой подход ошибочен, так как внекожные проявления этого заболевания, как правило, недооцениваются [5].

Отдельную группу несиндромальных иктиозов составляют KPI. Эта группа также клинически гетерогенна (варианты клинических фенотипов — см. рис. 1), харак-

терны дефекты генов кератинов *KRT1*, *KRT2* и *KRT10*, которые приводят к генерализованным поражениям кожи, отличающимся возраст-специфичным утолщением рогового слоя, ладонно-подошвенной кератодермией, иктиозиформной эритродермией, образованием пузырей и гиперкератозом [1, 13]. Больные часто отмечают чрезвычайно низкое качество жизни.

Подгруппа IV самая распространенная и часто сочетается с атопией [19]. Характерными симптомами являются легкий ксероз, шелушение, ладонно-подошвенная гиперлинейность. Встречаются варианты течения болезни с разной степенью тяжести и клинические формы без атопии. Тяжелые формы болезни с таким фенотипом ассоциированы с гетерозиготными аллелями гена филаггрина [20].

Форма врожденного иктиоза RXLI развивается только у лиц мужского пола. Больные имеют характерный внешний вид («грязная кожа»). У пациента с Indel-мутацией (малые делеции + инсерции) гена *STS* (кодирует фермент стероидсульфатазу) был обнаружен уникальный «самовосстанавливающийся» фенотип RXLI. Некоторые легкие и даже тяжелые фенотипы RXLI сложно дифференцировать от форм IV и ARCI [8].

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА

Несиндромальные формы

Внедрение новейших молекулярных технологий позволило значительно продвинуться в изучении механизмов развития тяжелых генетических заболеваний, в том числе генодерматозов (поражений кожи, обусловленных генетическими факторами). Так, например, в результате внедрения секвенирования нового поколения по Сэнгеру, а также полноэкзомного и полногеномного секвенирования были идентифицированы сотни новых патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в более чем 50 генах, ассоциированных с врожденным ихтиозом [21, 22]. Библиотека генов врожденного ихтиоза ежегодно обновляется. В недавно завершившемся когортном исследовании [22] были изучены данные о генах и их патогенных вариантах у 1000 больных с врожденным ихтиозом и членов их семей. Были описаны 869 вариантов в 59 генах, включая 266 новых патогенных вариантов в 32 уже известных генах и в 9 впервые выявленных [3]. Такая многочисленность генов, ассоциированных с развитием заболевания, безусловно, создает трудности в диагностике врожденного ихтиоза. По этой причине характеристика генетических вариаций и ассоциированных с ними клинических фенотипов становится крайне важной

и актуальной научно-практической задачей современных исследований. Краткая характеристика основных генов, ассоциированных с ARCI и другими несиндромальными ихтиозами [23, 24], а также описание молекулярных механизмов заболевания представлены в табл. 1. Перечисленные молекулярные механизмы приводят к структурно-функциональным дефектам кожного барьера, проявляющимся нарушениями процессов синтеза, транспортировки, метаболизма липидов кожи [25], повышенной трансэпидермальной потерей воды, компенсаторной пролиферацией рогового слоя эпидермиса, дисфункцией клеточного и гуморального иммунитета, что в конечном итоге приводит к появлению симптомов болезни и ее прогрессированию.

Разнообразие генов и молекулярных механизмов, ассоциированных с развитием врожденного ихтиоза, определяет клиническую гетерогенность болезни, что, в свою очередь, создает диагностические трудности. Проблемы диагностики типичны для группы ARCI, возможно, по причине высокой генетической гетерогенности соответствующих фенотипов. Так, известно, что группа ARCI представлена множеством патогенных вариантов как минимум 14 генов [38], и это притом, что приблизительно в 20% случаев молекулярная основа ARCI остается неизвестной [25]. Наиболее распространенные дефекты в генах, ассоциированных с несиндромальными

Таблица 1. Характеристики генов и ассоциированных молекулярных механизмов несиндромальных ихтиозов

Table 1. Characteristics of genes and associated molecular mechanisms of non-syndromic ichthyoses

Гены	Кодируемый белок	Клинический фенотип	Ключевые молекулярные механизмы
<i>TGM1</i>	Трансглутаминаза-1	LI, EI, CIE, BSI, SICI, AcSHCB	Дефект гена приводит к нарушению процесса сшивания структурных белков (инволюкрина, лорикрина, белков, богатых пролином) в роговом слое эпидермиса. Дефектный кератин накапливается в цитоплазме, нарушая тем самым сборку кератиновых филаментов и разрушая кератиновую сеть [13, 26]
<i>ALOX12B</i> , <i>ALOXE3</i>	12R-липоксигеназа (12R-LOX), липоксигеназа-3 (eLOX-3)	LI, EI, CIE, BSI, SICI	Дефект генов приводит к нарушению оксигенации линолеатной части церамидов, необходимых для образования липидной оболочки корнеоцитов [27]
<i>ABCA12</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер A12 (ABC)	HI, LI, EI, CIE	Белок ABC связывает и гидролизует АТФ, обеспечивая транспорт липидных молекул глюкозилцерамидов (GlcCer) во внеклеточное пространство через ламеллярные гранулы (LG) рогового слоя [28]. Дефект в гене <i>ABCA12</i> приводит к нарушению транспорта липидов и избыточному накоплению GlcCer в клетках эпидермиса, изменению нормального строения пластинчатых (ламеллярных) гранул в эпидермоцитах зернистого слоя, вызывая гиперкератоз [29–31]
<i>NIPAL4</i>	NIPA-подобный домен, содержащий транспортный белок жирных кислот 4 (FATP4)	LI, CIE	FATP является мембранным транспортером липидов посредством транспорта ионов Mg^{2+} . Дефект гена приводит к нарушению транспорта и дальнейшего «процессинга» липидов кожи. Аналогичную функцию выполняет белок FATP1 у плода [24]
<i>SLC27A4</i>	FATP4	CIE, IPS	Дефект гена приводит к нарушению транспорта липидов, строения пластинчатых гранул (LG) в эпидермоцитах гранулярного слоя, дифференцировки кератиноцитов, снижению активации и включения сверхдлинноцепочечных жирных кислот (ULCFA) в эпидермальный липидный слой [3, 16]
<i>PNPLA1</i>	Белок 1, содержащий домен патагин-подобной фосфолипазы (PNPLA1)	CIE, LI, SICI	Точная функция белка неизвестна. Ген <i>PNPLA1</i> имеет сходство высокой степени с геном <i>PNPLA2</i> , обладающим триглицеридгидролазной активностью. Участвует в синтезе липидов и в их метаболизме во время формирования эпидермального барьера плода, в процессах кератинизации и терминальной дифференцировки кератиноцитов. Дефект в гене приводит к нарушению указанных молекулярных процессов [31, 32]
<i>LIPN</i>	Липаза N	LI, CIE	Нарушение дифференцировки кератиноцитов
<i>CERS3</i>	Керамид-синтетаза 3 CERS3	LI, CIE	Нарушение синтеза ацилцерамидов и связанных с белками церамидов, особенно с длинноцепочечными фрагментами [33]

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Гены	Кодируемый белок	Клинический фенотип	Ключевые молекулярные механизмы
<i>CYP4F22</i>	ω -Гидроксилаза жирных кислот (полипептид 2 семейства F), цитохром P450	EI, CIE, LI SICI	Нарушение синтеза ацилцерамидов, дифференцировки кератиноцитов и процесса кожи у плода [25, 32]
<i>KRT1</i> , <i>KRT2</i> , <i>KRT10</i>	Кератин 1, 2, 10	KPI	Гены кодируют белки кератина, которые являются частью цитоскелета и обеспечивают нормальную структуру и функции тканей [34]. В эпидермисе кератиновая сеть необходима для поддержания жесткой структуры и обеспечения устойчивости к механическим нагрузкам [35]. Дефект в генах вызывает нарушение правильной сборки и функционирования кератиновых промежуточных филаментов, что приводит к хрупкости кожи и/или гиперкератозу
<i>STS</i>	Стероидсульфатаза	RXLI	Дефицит данного фермента вызывает отложение в эпидермисе избыточного количества холестерин-сульфата (CSO_4), ингибирующего протеолиз корнеодесмосом, что приводит к слипанию корнеоцитов, повышенному сцеплению роговых чешуек и ретенционному гиперкератозу с формированием эффекта «грязной кожи». Также повышается концентрация холестерин-сульфата в крови [36]
<i>FLG</i>	Профилаггрин (предшественник филаггрина)	IV	Дефект в гене вызывает нарушение формирования кератогиалиновых гранул в клетках зернистого слоя эпидермиса и связей промежуточных кератиновых филаментов. Это приводит к уплотнению кератиновых филаментов и высвобождению гидрофильных молекул в корнеоцитах, изменению pH кожи [37]. Дефект гена <i>FLG</i> ассоциирован с более высоким риском развития аллергических заболеваний и гиперпродукции IgE [37]

Примечание. AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный иктиоз); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический иктиоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный иктиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная иктиозиформная эритродермия); BSI — bathing suit ichthyosis (иктиоз по типу «купального костюма»); SICI — self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллоидный плод); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); IPS — ichthyosis prematurity syndrome (синдром иктиоза недоношенности); KPI — keratinopathic ichthyosis (кератинопатический иктиоз); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный иктиоз); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный иктиоз). АТФ — аденозинтрифосфат.

Note. AcSHCB — acral self-healing collodion baby; EI — epidermolytic ichthyosis; LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; BSI — bathing suit ichthyosis; SICI — self-improving collodion ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis; IPS — ichthyosis prematurity syndrome; KPI — keratinopathic ichthyosis; RXLI — recessive X-linked ichthyosis; IV — ichthyosis vulgaris. ATP — adenosine triphosphate.

иктиозами, у больных с различными фенотипами болезни представлены в табл. 2.

В ряде исследований выполнено описание клинико-генетических характеристик врожденного иктиоза у пациентов в разных этнических группах. Например, J. Mohamad и соавт. [11] изучали когорту из 91 пациента — арабского происхождения, друзов и евреев. Была выявлена более высокая распространенность патогенных вариантов генов *CYP4F22* и *ABCA12* и более низкая — *TGM1* и *NIPAL4* по сравнению с распределением этих вариантов в других популяциях. Большинство патогенных вариантов (89%) в гене *ALOX12B* были связаны с CIE у пациентов арабского происхождения. Среди пациентов друзского происхождения фенотип LI всегда наблюдался в ассоциации с патогенными вариантами гена *CYP4F22*. Дистрофия ногтей была отмечена у 6 пациентов с фенотипом LI (50%), трихидистрофия выявлена в 40% случаев среди пациентов с фенотипами как CIE, так и LI. Патология волос была описана у 83% пациентов с поражением ногтей. В анамнезе у 80% пациентов с трихидистрофией отмечены наличие коллодиевой мембраны при рождении и частые рецидивирующие инфекции. Кариес чаще обнаруживали у пациентов — носителей патогенных вариантов генов *TGM1* и *ALOX12B*. Этот симптом связан со снижением секреции слюны и ксеростомией, которые могут быть результатом нарушения функции трансглутаминаз у пациентов с ARCI [28]. Глазные аномалии, включая сухость глаз, нарушение зрения, конъюнктивит, блефарит и эктропион, присутствовали у пациентов с патогенными

нуклеотидными вариантами генов *CYP4F22*, *ALOX12B* и *ALOXE3*. Тяжелые ладонно-подошвенные поражения были у пациентов с дефектами в генах *KRT1*, *ABCA12* и *TGM1*. У всех больных с ладонно-подошвенными поражениями отмечено выраженное снижение качества жизни, обусловленное трудностями при ходьбе и ограничениями повседневной деятельности [40].

В исследовании английской когорты из 146 больных с ARCI патогенные нуклеотидные варианты обнаружены у 121 (83%) пациента в следующих генах: *TGM1* (29%), *NIPAL4* (12%), *ABCA12* (12%), *ALOX12B* (9%), *ALOXE3* (7%), *SLC27A4* (5%), *CERS3* (3%), *CYP4F22* (3%), *PNPLA1* (2%) и *SDR9C7* (1%) [24]. Описание больных с HI, LI, EI и CIE соответствовало описанию фенотипов, представленных в табл. 2. Вместе с тем отмечено наличие пятнистой эритемы при патогенном варианте в гене *NIPAL4*, выпадение волос, стойкий эклабиум — при изменениях в гене *ABCA12*, артрит или ограничения подвижности суставов — в генах *TGM1*, *ABCA12*, *NIPAL4*, онихолизис — в гене *SDR9C7*, мономорфные коричневые пластины — в гене *CYP4F22* [24]. В других исследованиях показали, что больные с двуваллельными патогенными вариантами гена *CERS3* всегда имели коллодиевую мембрану при рождении, эритему и мелкие чешуйки на лице и туловище, более крупные коричневые плоские ромбовидные чешуйки с легкой эритемой на нижних конечностях, а также ладонно-подошвенную гиперлинейность, гиперкератоз [33, 39]. Отличительными особенностями иктиоза, связанного с патогенными вариантами в гене *CERS3*,

Таблица 2. Клинико-генетические характеристики несиндромальных ихтиозов
Table 2. Clinical and genetic characteristics of non-syndromic ichthyoses

Клинический фенотип	Гены, ассоциированные с клиническим фенотипом	Характеристика кожного синдрома и других внешних признаков
CIE	<i>NIPAL4, ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, CYP4F22, CERS3, SLC27A4, CGI-58, PNPLA1, CCB3, SULT2B1, SDR9C7, CASP14, TGM1, LIPN</i>	Мягкая коллодиевая мембрана при рождении, чаще генерализованная эритродермия, шелушение в виде белых или светло-серых тонких поверхностных чешуек, зуд (часто — выраженный), гипогидроз (чаще незначительный). Характерная вариабельность всех клинических проявлений и течения болезни (от легкого до очень тяжелого) [13, 20]
LI	<i>TGM1, NIPAL4, ALOX12B, ABCA12, ALOXE3, SDR9C7, CYP4F22, PNPLA1, CERS3, SULT2B1</i>	Коллодиевая мембрана, универсальное крупнопластинчатое шелушение, представленное темно-коричневыми чешуйками, ладонно-подошвенный гиперкератоз, эктропион, эклабиум, рубцовая алопеция, эритродермия (нев्यраженная), часто — гипогидроз и сильный зуд, течение от очень легкого до тяжелого [20]
HI	<i>ABCA12</i>	Недоношенность, коллодиевая мембрана толстая, панцирная, с глубокими поперечными трещинами. Тяжелый эктропион, эклабиум, дисморфизм — расширение носа, деформация ушей, синехии ушных раковин, иногда пальцев ног, выраженная десквамативная эритродермия, тонкие белые или толстые пластинчатые чешуйки по всему телу либо локализирующиеся на конечностях и/или на лице, тяжелый гипогидроз, алопеция, выраженное нарушение терморегуляции [29, 38, 39]
SICI	<i>ALOXE3, ALOX12B, CYP4F22, PNPLA1, TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении, самостоятельный регресс и значительное улучшение состояния кожи в периоде младенчества [13]. В дальнейшем может сохраняться легкое шелушение кожи [40–42]
BSI	<i>TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении. Кожа заживает преимущественно на конечностях, но не на более теплых участках тела (подмышечная область, средняя часть туловища), характерна локализованная форма легкого течения LI или CIE (реже) в виде темно-серых чешуек по типу «купального костюма» [16]. Часто наблюдается сезонное обострение (летом) вследствие имеющегося гипогидроза, который приводит к нарушению терморегуляции (теплоотдачи) и провоцирует гиперкератоз [16]
Acral SHCB (AcSHCB)	<i>TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении локализована строго на конечностях и рассасывается в младенчестве. В дальнейшем могут сохраняться легкое шелушение и сухость кожи на конечностях [15, 16]
RXLI	<i>STS</i>	Сухость кожи, крупные многоугольные ромбовидные чешуйки, внешний вид «немытой кожи», гиперкератоз, сухость и ломкость волос, редкие ресницы и брови, аномалии ногтей. Также могут быть нарушения развития речи и поведения аутистического спектра. Внекожная симптоматика (необязательная) — anosmia, односторонняя аплазия почек, крипторхизм в 20% случаев, гипогонадизм [43]
IV	<i>FLG</i>	Фолликулярный кератоз, ихтиоз/ксероз, легкое шелушение, ладонно-подошвенная гиперлинейность, атопия, частое присоединение вторичной инфекции [44]

Примечание. AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный ихтиоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный ихтиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная ихтиозиформная эритродермия); BSI — bathing suit ichthyosis (ихтиоз по типу «купального костюма»); SICI — self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллодийный плод); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный ихтиоз); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный ихтиоз).

Note. AcSHCB — acral self-healing collodion baby; LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; BSI — bathing suit ichthyosis; SICI — self-improving collodion ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis; RXLI — recessive X-linked ichthyosis; IV — ichthyosis vulgaris.

являются кератотическая лихенификация с преждевременным старением кожи, ангидроз, без аномалии волос [38]. Все пациенты с патогенными вариантами в гене *CYP4F22* всегда рождались с коллодиевой мембраной. В большинстве случаев чешуйки имели темно-серый или светло-коричневый цвет. Кожный покров характеризовался наличием минимальной эритемы с наибольшей выраженностью в области сгибов (шея, пах, подмышечные впадины). При этом случаи эктропиона или эклабиума у больных с изменениями в гене *CYP4F22* не описаны [1].

Изменения в гене *ALOX12B* более чем в 60% случаев ассоциируют с фенотипами PI — SICI, AcSHCB, BSI [13, 42]. Реже выявлялись фенотипы LI с патогенным нуклеотидным вариантом гена *ALOX12B*. Такие больные

чаще характеризовались легкими эритематозно-сквамозными поражениями кожного покрова. Течение CIE с патогенным вариантом гена *ALOX12B* часто нетяжелое, что, на наш взгляд, затрудняет дифференциальную диагностику [46]. Больные с изменениями в гене *ALOXE3* также имеют сходство с пациентами с дефектом *ALOX12B* [45].

Биаллельные патогенные нуклеотидные варианты в гене *TGM1* являются наиболее частой причиной LI тяжелого течения. Другие патологические изменения этого гена могут вызывать EI, BSI, SICI, AcSHCB и с меньшей вероятностью — CIE [12]. Дифференцировку фенотипов CIE и LI усложняет промежуточный фенотип, для которого характерны как легкие, так и тяжелые проявления CIE и LI [20]. В некоторых случаях у одного больного формы и характер течения заболевания на протяжении жизни

могут меняться. Так, в детском возрасте болезнь может протекать как CIE с преобладанием ихтиозиформной эритродермии, тогда как в старшем возрасте клинический фенотип преобразуется в LI с характерным крупнопластинчатым шелушением [20].

Полная потеря функции гена *ABCA12* приводит к тяжелой форме ихтиоза — HI [28, 29], нередко с летальным исходом в младенчестве. Вместе с тем выявлены патогенные варианты гена *ABCA12* с точечными дефектами, которые ассоциированы с нетяжелыми фенотипами — CIE, LI, EI. Таким образом, изменения в гене *ABCA12* могут быть связаны с разными вариантами течения врожденного ихтиоза, клиническими фенотипами ARCI от легкой до очень тяжелой степени тяжести [30].

Все больные с дефектом в гене *PNPLA1* рождаются с коллодиевой мембраной и нуждаются в интенсивной терапии в неонатальном периоде по причине выраженных нарушений формирования эпидермального барьера у плода [13]. Выявлено 47 патогенных нуклеотидных вариантов гена *PNPLA1*, с которыми могут быть ассоциированы разные фенотипы ARCI. В редких случаях изменения в этом гене обнаруживают у больных с фенотипом KPI, хотя ранее считалось, что KPI вызывают только

изменения в генах *KRT1* и *KRT10*. Интересно, что варианты гена *PNPLA1*, которые ранее были описаны только у пациентов в иранской популяции, недавно были выявлены также у пациентов с фенотипами ARCI в испанской популяции [32]. Важно отметить, что ген *PNPLA1* имеет молекулярное сходство с геном *SLC27A4*, кодирующим белок FATP4 [17]. При патогенных изменениях в структуре гена *SLC27A4* больные также рождаются с неонатальными нарушениями кератинизации и кожного барьера, коллодиевой мембраной, в дальнейшем у них формируется фенотип LI [20].

В работе Q. Sun и соавт. было установлено несколько клинических характеристик, связанных с определенными генотипами врожденного ихтиоза [3]. Так, в изучаемой группе коллодиевая мембрана чаще обнаруживалась при дефекте в генах *TGM1* и *ALOX12B* [3]. Потеря слуха, проблемы со зрением, алопеция и неприятный запах кожи были более распространены среди пациентов с дефектом гена *TGM1* [23]. Эти результаты подтверждают и другие исследования. В частности, M. Enpouri и соавт. показали, что изменения в генах *TGM1*, *NIPAL4*, *CYP4F22* и *CERS3* ассоциированы с коллодиевой мембраной при рождении и ладонно-подошвенной кератодермией [13, 23]. Помимо этого, для некоторых вариантов генов *TGM1* и *NIPAL4* характерен эктропион, для генов *TGM1* и *CERS3* — брадидактилия, для гена *TGM1* — аномалия развития ушей, алопеция и снижение слуха [26]. Кроме того, были выделены генотип-фенотипические ассоциации вариантов генов *ALOX12B* и *CYP4F22* с выраженной лихенификацией и фолликулярным гиперкератозом и гена *ALOXE3* с вульгарным ихтиозом, напоминающим фенотип ARCI [46]. На рис. 2 представлено распределение вышеописанных генов с учетом выраженности основных симптомов врожденного ихтиоза — эритемы, шелушения и гиперкератоза [13]. В целом приведенные выше данные позволяют сделать вывод, что этиологическая и фенотипическая гетерогенность ARCI представляет серьезную диагностическую проблему, что диктует необходимость совершенствования имеющихся диагностических алгоритмов.

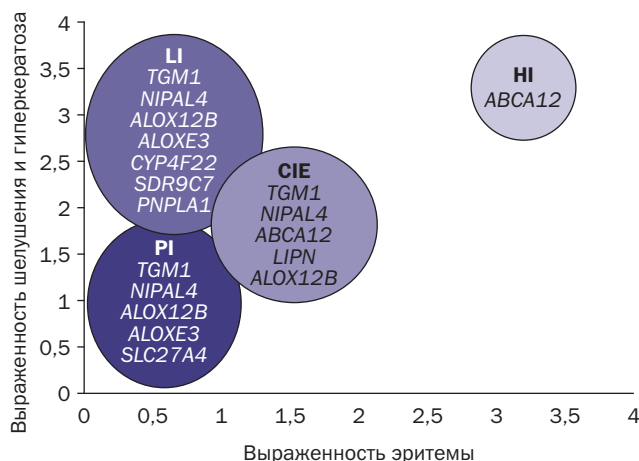
Другая подгруппа несиндромальных ихтиозов KPI, в отличие от ARCI, представлена меньшим количеством генов, ассоциированных с клиническими фенотипами [47–49], но также отличается высокой клинической гетерогенностью (табл. 3, рис. 3).

Синдромальные формы

Фенотипические проявления синдромальных форм врожденного ихтиоза демонстрируют поражение не только кожи, но и других органов. Эти формы также клинически гетерогенны, характеризуются моногенным типом наследования, распространенность низкая. Некоторые формы отличаются высокой летальностью, особенно в неонатальном периоде и в младенчестве (табл. 4). Синдром Нетертона отличается высокой генетической гетерогенностью: описано более 80 патогенных вариантов гена *SPINK5*, ассоциированных с развитием этого синдрома. Вместе с тем даже при таком многообразии генетических вариантов больные имеют специфичный внешний вид, что позволяет клиницистам в большинстве случаев диагностировать фенотип на основании симптомов и трихоскопии. Для других фенотипов этой группы — TTD, IHS и IHSC — характерны ломкие волосы (триходистрофия) и поражение других органов (нервная система, печень, желчные протоки). Проявления ихтиоза могут быть невыраженными и привести к трудностям диагностики.

Рис. 2. Клинико-генетические ассоциации у больных с ARCI (адаптировано с изменениями из [13])

Fig. 2. Clinical and genetic associations in patients with ARCI (adapted with changes from [13])



Примечание. Положение, форма и размер кружков (или овалов) отражают средние диапазоны значений оценки выраженности (в баллах) клинических проявлений форм врожденного ихтиоза (эритемы, шелушения и гиперкератоза). LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный ихтиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная ихтиозиформная эритродермия); PI — pleoform ichthyosis (плеоморфный ихтиоз); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина).

Источник: Vahlquist A. et al., 2018. Оригинальный рисунок распространяется по международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Note. The position, shape, and size of the circles (or ovals) reflect average values ranges for manifestations severity (points) of congenital ichthyosis forms (erythema, peeling, and hyperkeratosis). LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; PI — pleoform ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis.

Source: Vahlquist A. et al., 2018. The original image is distributed under the international license Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Таблица 3. Клинико-генетические характеристики кератинопатических ихтиозов
Table 3. Clinical and genetic characteristics of keratinopathic ichthyoses

Клинический фенотип	Гены	Клиническая характеристика
Основные типы KPI		
EI	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i> (чаще); <i>TGM1</i> , <i>ABCA12</i> (реже)	Эритродермия, множественные пузыри и эрозии, гиперкератоз при рождении. Ладонно-подошвенная кератодермия, гиперкератотическое генерализованное поражение кожи с периодически возникающими пузырями, гиперкератотическими бляшками желтоватого цвета с четкими границами и наличием эритематозного венчика по периферии на коже в области ладоней, подошв и тыльных поверхностей всех межфаланговых суставов. Также отмечается деформация ушных раковин, гипертрихоз, гипоплазия сосков. Выраженное снижение качества жизни за счет болевых ощущений, значимого ограничения деятельности и неприятного запаха кожи [49, 50]
SEI	<i>KPT2</i>	Более легкий характер поражения. Умеренный эпидермальный гиперкератоз в области сгибов, белесоватые чешуйки и эрозии на туловище и конечностях, характерно образование вялых пузырей и появление участков гиперкератотической кожи. Кожа ладоней, подошв и лица, как правило, свободна от высыпаний [51, 52]
Второстепенные типы KPI		
AEI	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Периодическое развитие кольцевидных, полициклических, эритематозно-сквамозных бляшек в области проксимальных отделов конечностей и туловища [53]
ICM	<i>KPT1</i>	Распространенный шиповидный или веррукозный гиперкератоз, поражающий кожу в области крупных суставов и туловища, с ладонно-подошвенной кератодермией или без нее [54, 55]
AREI	<i>KPT10</i>	Характеризуется полным отсутствием белка (кератина 10). Фенотип AREI варьирует от легких до летальных форм. Ладонно-подошвенные поражения отсутствуют [56]
EN	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Ограниченные бородавчатые поражения любого размера, представленные одиночно или множественно, на любом участке кожного покрова, часто по линиям Блашко, гиперкератоз по типу EI, только ограниченный [57]
CRIE («ихтиоз с конфетти», эритродермия Брока)	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Десквамативная эритродермия, ладонно-подошвенная кератодермия. В раннем возрасте по всей поверхности тела появляются множество бледных пятен, похожих на «конфетти», число и размер которых увеличиваются с возрастом [58]
Другие формы KPI		
LK (синдром Камисы)	<i>LOR</i>	Ген кодирует лорикрин — основной компонент ороговевшей клеточной оболочки, участвует в терминальной дифференцировке эпидермальных кератиноцитов. LK проявляется трансгредивной кератодермией с узорчатой картиной в виде «пчелиных сот», которая приводит к аннулярному поражению пальцев рубцующимися перетяжками и самоампутации. Наблюдается легкая степень генерализованного ихтиоза, иногда коллодиевый плод при рождении. Глухота нехарактерна [59]
EKV	<i>GJB3</i> , <i>GJB4</i>	Четко очерченные кератотические поражения и мигрирующие эритематозные очаги. Изменения в структуре генов вызывают нарушение переноса белков на плазматическую мембрану, негативно влияют на коннексины, что приводит к активации функциональных каналов и гибели клеток [60]
PSD	<i>CDSN</i>	Ген кодирует корнеодесмосин — гликопротеин внеклеточной адгезии, расположенный в десмосомах и корнеодесмосомах. Нарушение функции эпидермального барьера приводит к зуду, восприимчивости к кожным инфекциям и высокому риску развития сенсibilизации к аллергенам внешней среды. Часто сочетается с атопическим дерматитом (отмечаются повышение концентрации общего иммуноглобулина класса E и эозинофилия) [61]
KLICK	<i>POMP</i>	Изменения в структуре гена вызывают снижение концентрации белка созревания протеасом, что приводит к протеасомной недостаточности в дифференцирующихся кератиноцитах. Недостаточность протеасом нарушает конечную дифференцировку эпидермиса, предположительно, вследствие повышенного стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к нарушению обработки профилагрина [8]. Клиническое описание представлено в табл. 6

Примечание. AEI — annular epidermolytic ichthyosis (кольцевидный эпидермолитический ихтиоз); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический ихтиоз); SEI — superficial epidermolytic ichthyosis (поверхностный эпидермолитический ихтиоз); ICM — ichthyosis Curth – Macklin (иглистый ихтиоз Курта – Маклина); AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis (аутосомно-рецессивный эпидермолитический ихтиоз); EN — epidermolytic nevus (эпидермолитический невус); CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma (врожденная ретикулярная ихтиозиформная эритродермия); LK — loricrin keratoderma (лорикриновая кератодермия); EKV — erythrokeratoderma variabilis (вариабельная эритрокератодермия); KLICK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией); PSD — peeling skin disease (синдром отслаивающейся кожи / пилинг-синдром типа В).

Note. AEI — annular epidermolytic ichthyosis; EI — epidermolytic ichthyosis; SEI — superficial epidermolytic ichthyosis; ICM — ichthyosis Curth – Macklin; AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis; EN — epidermolytic nevus; CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma; LK — loricrin keratoderma; EKV — erythrokeratoderma variabilis; KLICK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; PSD — peeling skin disease.

Рис. 3. Фенотипическое разнообразие врожденного ихтиоза
Fig. 3. Phenotypic diversity of congenital ichthyosis



Примечание. А — NS (синдром Нетертона); Б — CHILD (врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей); В — TTD (трихотиодистрофия); Г — CRIE (врожденная ретикулярная ихтиозиформная эритродермия); Д — EI (эпидермолитический ихтиоз); Е — коллодиевая мембрана, эктропион.

Источник: Мурашкин Н.Н., 2021.

Note. А — NS (Netherton syndrome); Б — CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects); В — TTD (trichothiodystrophy); Г — CRIE (congenital reticular ichthyosiform erythroderma); Д — EI (epidermolytic ichthyosis); Е — collodion membrane, ectropion.

Source: Murashkin N.N., 2021.

Еще одна подгруппа синдромальных ихтиозов — так называемые нейроихтиозы, большая и гетерогенная группа, которую объединяют не только кожные проявления ихтиоза, но и симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС). Неврологические симптомы неспецифичны (табл. 5). Основными являются глухота, нарушение зрения, спастичность и/или судороги, задержка физического развития, нарушение когнитивных функций, снижение интеллекта. Кожные проявления вариабельны и иногда могут быть невыраженными. Это затрудняет дифференциальную диагностику с другими заболеваниями с поражением нервной системы. По этой причине для постановки диагноза в данной группе необ-

ходимы обязательные подтверждающие биохимические тесты и/или генетическая верификация.

Другие клинико-генетические варианты синдромальных ихтиозов с поражением других органов и систем представлены в табл. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный ихтиоз характеризуется большим разнообразием клинико-генетических вариантов болезни. Представленная нами обзорная информация необходима клиническим специалистам для оценки симптомов заболевания, внешних признаков, анамнестических данных с целью принятия решения о направлении больных на

Таблица 4. Клинико-генетические характеристики синдромальных форм врожденного ихтиоза с аномалиями волос
Table 4. Clinical and genetic characteristics of syndromic forms of congenital ichthyosis with hair abnormalities

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа и ее придатки (волосы), дисрегуляция иммунной системы с развитием atopических заболеваний	Синдром Нетертона (Netherton syndrome; NS)	1 : 200 000	<i>SPINK5</i> (кодирует ингибитор сериновых протеаз LEKTI)	AP	Триада: врожденная ихтиозиформная эритродермия или линейный ихтиоз (linearis circumflexa; ILC), аномалии волосяного стержня (бамбуковые волосы), atopический дерматит. Коллодиевая мембрана при рождении. Высокая концентрация IgE, эозинофилия периферической крови. Другие atopические заболевания: аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, ангионевротические отеки. Зуд выраженный. Частые инфекции. Летальность невысокая [62–64]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), ЦНС, задержка физического развития, орган зрения	Трихотиодистрофия (trichothiodystrophy; TTD), включает в себя синдромы IBIDS (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility, and short stature — ихтиоз, ломкость волос, нарушение интеллекта, снижение фертильности и низкий рост), Тея (Tay syndrome) и PIBIDS (IBIDS с фоточувствительностью)	1 : 1 000 000	<i>LXR</i> , <i>ERCC2/XPB</i> , <i>ERCC3/XPD</i> , <i>GTF2H5</i> , <i>TTDN1</i>	AP	Коллодиевая мембрана, генерализованное шелушение, ломкость волос, ониходистрофия, нарушение фертильности, низкорослость, частые инфекции, поражение глаз, умственная отсталость легкой или средней степени тяжести, фотофобия. Поляризационная микроскопия волос показывает чередующиеся светлые и темные полосы, которые придают волосам вид «хвоста тигра» более чем у 90% пациентов (может отсутствовать до 3-месячного возраста). Высокая летальность в неонатальном периоде [65, 66]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), фертильность, интеллект	Ихтиоз с гипотрихозом (ichthyosis-hypotrichosis syndrome; IHS)	< 1 : 1 000 000	<i>ST14</i>	AP	У младенцев генерализованный нерубцовый гипотрихоз, генерализованное крупнопластинчатое шелушение, чешуйки коричневатого цвета, отмечается отсутствие бровей, ресниц, светобоязнь (не всегда). Снижение интеллекта, фертильности, низкий рост. Могут быть фенотипы с пушистыми волосами. Летальность невысокая [67]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), аномалии зубов и гепатобилиарной системы	Неонатальный ихтиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом (ichthyosis – hypotrichosis – sclerosing cholangitis; IHSC)	< 1 : 1 000 000	<i>CLDN1</i>	AP	У новорожденных наблюдаются легкое шелушение кожи, неонатальная желтуха с гепатомегалией, фронтальная или тотальная алопеция, гипотрихоз скальпа, склерозирующий холангит, гиподонтия и гипоплазия эмали. Высокая летальность вследствие поражения печени [68]

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный; LXR — X-рецептор печени; ЦНС — центральная нервная система.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; LXR — liver X receptor; CNS (ЦНС) — central nervous system.

целевую молекулярную диагностику и генетическое консультирование. Результаты генетического исследования необходимы для завершения диагностики посредством учета ассоциации «генотип-фенотип» и установления окончательного диагноза. При отсутствии возможности генетической верификации диагноза представленные в статье сведения помогут правильно оценить фенотипические проявления врожденного ихтиоза и провести диагностику на основании клинических данных. Знания о многообразии и гетерогенности врожденного ихтиоза необходимы для оптимизации, усовершенствования и разработки новых терапевтических стратегий, учитывающих молекулярные механизмы и патогенез заболевания, что в конечном итоге позволит улучшить прогноз болезни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов (см. рис. 3) было получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений пациентов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: А — 26.05.2021, Б — 31.05.2021, В — 04.02.2020, Г — 29.07.2022, Д — 23.08.2022, Е — 19.08.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's parents (Fig. 3) have signed informed voluntary consent on publication of patients' images in medical journal, electronic version included (signed on: A — 26.05.2021, Б — 31.05.2021, В — 04.02.2020, Г — 29.07.2022, Д — 23.08.2022, Е — 19.08.2022).

Таблица 5. Клинико-генетические характеристики нейроихтиозов

Table 5. Clinical and genetic characteristics of neuro-ichthyoses

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа, ЦНС, полиорганная патология	Церебральная дисгенезия, нейропатия, ихтиоз и ладонно-подошвенная кератодермия (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis and keratoderma; CEDNIK)	1 : 3000–1 : 6000	SNAP29	AP	Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Пороки развития головного мозга, эпилепсия, тяжелая умственная отсталость, дисморфизм, включая тяжелую задержку развития, микроцефалию и лицевой дисморфизм (длинные ресницы, плоская широкая переносица, низко посаженные уши), блуждающие движения глаз в младенчестве, гипотония туловища, атрофия зрительного нерва, глухота, психоневрологические расстройства вместе с кожными поражениями. Генерализованное мелкопластинчатое шелушение (включая лицо) с более крупными чешуйками, плотно прикрепленными на локтях и пятках. Легкая ладонно-подошвенная кератодермия с отсутствием дерматоглифики. Летальность очень высокая [69–71]
Кожа, ЦНС, печень, когнитивная функция	Синдром Чанарина – Дорфмана (Chanarin – Dorfman syndrome; CDS)	Очень редкий генотип	ABHD5/ CGI-58	AP	Аномальное накопление липидов, капли внутриклеточного жира в лейкоцитах (аномалия Джордана). Поражение множества тканей (скелетных мышц, костей, ЦНС, костного мозга, глаз и уха), тяжелое поражение печени — стеатоз, нейросенсорная тугоухость, катаракта, миопия, ихтиоз в виде небуллезной ихтиозиформной эритродермии и мелкопластинчатого ихтиоза, дистрофические изменения ногтей, волос (поредение, перекрученные волосы или узловатый трихорексис), зубов (гипоплазия моляров). Коллодиевая мембрана, иногда сопровождается двусторонним эктропионом и эклабионом. Иногда отмечается микроцефалия, задержка умственного развития. Летальность высокая [72]
Кожа и ее придатки (волосы), ЦНС, орган слуха	Синдром кератита-ихтиоза-глухоты (keratitis-ichthyosis-deafness; KID)	Редкий генотип	GJB2 (кодирует коннексин 26 – трансмембранный белок полу-каналов)	AD	Глухота или тугоухость, неопластические осложнения, тотальная алопеция или редкие волосы, в том числе в лобковой области, кератит, нарушение когнитивной функции. Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Бородавчатый гиперкератоз с темными чешуйками, красновато-оранжевые сетчатые бляшки, ладонно-подошвенная кератодермия [73–75]
Кожа, ЦНС, орган слуха, орган зрения	Аутосомно-рецессивный синдром кератита-ихтиоза-глухоты (autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KIDAR)	Редкий генотип	AP1	AP	Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Эритродермия, гиперкератоз, глухота, сопровождающиеся задержкой развития и возникновением кератита с возрастом [76–78]
Кожа, волосы, ЦНС, когнитивная функция	Шегрена – Ларссона синдром (Sjogren – Larsson syndrome; SLS)	Редкий генотип	ALDH3A2	AP	Дефицит микросомальной жирной альдегиддегидрогеназы (FALDH) приводит к полиорганной патологии. Триада симптомов: ихтиоз (коричневые прилипшие чешуйки на нижних конечностях и животе), спастичность и умственная отсталость. Возможны задержка развития и нарушение роста волос. Прогноз благоприятный [79]
Кожа, ЦНС, печень, почки, тяжелая задержка развития, опорно-двигательная система	Синдром артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза (arthrogryposis – renal dysfunction – cholestasis syndrome; ARC)	Очень редкий генотип	VPS33B, VIPAR	AP	Врожденные контрактуры суставов, дисфункция почечных канальцев, холестаз с низкой активностью гамма-глутамилтрансферазы, цирроз печени, ихтиоз. Дополнительные признаки: пороки развития ЦНС, аномалии тромбоцитов, тяжелая задержка развития, возможна глухота, рецидивирующий сепсис, гипотиреоз, нефрогенный несахарный диабет. Сухость кожи, выраженный зуд, шелушение. Летальность очень высокая [80]

Таблица 5. Продолжение

Table 5. Continuation

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа и ее придатки (волосы), ЦНС, орган слуха, светобоязнь, желудочно-кишечный тракт, интеллект	Умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая невропатия, ихтиоз и кератодермия (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; MEDNIK)	Редкий генотип	<i>AP1S1, AP1B1</i>	AP	Нарушение метаболизма меди приводит к умственной отсталости, глухоте, светобоязни, периферической невропатии, нарушению когнитивной функции, энтеропатии, ладонно-подошвенной кератодермии, ихтиозиформной эритродермии. Летальность высокая [81]
Кожа, ЦНС, сердечно-сосудистая система	Классическая (взрослая) форма болезни Рефсума (classic/adult Refsum disease; CRD/ARD)	Редкий генотип	<i>PHYH, PEX7</i>	AP	Дебют в возрасте от 7 мес и старше. Снижение экспрессии пероксисомального фермента приводит к повышению концентрации фитановой кислоты в плазме. Пигментный ретинит, различные комбинации аносмии, полинейропатии, снижение слуха, глухота, атаксия и ихтиоз с раннего или подросткового возраста, кардиомиопатия у взрослых, сердечная аритмия. Летальность невысокая (смерть может наступить по причине сердечной патологии) [82]
Кожа, ЦНС, мульти-системное поражение	Множественная сульфатазная недостаточность (multiple sulfatase deficiency; MSD)	Редкий генотип	<i>SUMF1</i>	AP	Глухота, задержка развития, дисморфизм, гипотония, лизосомальные нарушения накопления, множественная сульфатазная недостаточность, персистирующая легочная гипертензия новорожденных, судороги, тетраплегия, висцеромегалия, дизостоз, ихтиоз. Летальность очень высокая [83]
Кожа, ЦНС, мульти-системное поражение	Болезнь Гоше, тип II (острый ней-ропатический/инфантильный), перинатально-летальная форма (perinatal lethal Gaucher disease; PLGD)	Редкий генотип	<i>GBA</i>	AP	«Коллодиеподобный» отек, дисморфизм лица, ихтиоз, микроцефалия, макроглоссия, гепатоспленомегалия, асцит, респираторный дистресс-синдром, контрактуры суставов, миоклонус, рефрактерная тромбоцитопения, анемия, повышенный уровень печеночных ферментов, желчных кислот и прямого билирубина, холестаз, легочная гипоплазия, внутричерепное кровоизлияние, нарушения ЭЭГ. Высокий риск смерти во внутриутробном и неонатальном периодах [84]
Кожа и ее придатки (волосы), печень, ЦНС	Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia; IFAP)	< 1 : 1 000 000	<i>MBTPS2</i>	XP	Легкая коллодиевая мембрана, генерализованный фолликулярный кератоз (легкий или тяжелый), эритема, алопеция, атрихия, белые тонкие чешуйки, неправильный рост ногтей, тяжелая светобоязнь. Возможно развитие синдрома BRESHECK: множественный врожденный порок развития, характеризующийся наличием IFAP наряду с аномалиями головного мозга, умственной отсталостью, эктодермальной дисплазией, деформациями скелета, аномалиями ушей или глаз, дисплазией почек с или без болезни Гиршпрунга, расщелиной неба или крипторхизмом. Высокая летальность в неонатальном периоде [85]

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный; АД — аутосомно-доминантный; XP — X-сцепленный рецессивный; ЦНС — центральная нервная система; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; AD (АД) — autosomal-dominant; XR (XP) — X-linked recessive; CNS (ЦНС) — central nervous system; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography.

Таблица 6. Клинико-генетические характеристики синдромальных форм врожденного ихтиоза с мультисистемными поражениями
Table 6. Clinical and genetic characteristics of syndromic forms of congenital ichthyosis with multisystem lesions

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа, дыхательная система при рождении	Синдром ихтиоза недоношенности (ichthyosis prematurity syndrome; IPS)	<i>SLC27A4</i>	AP	Клиническая триада у недоношенных: перинатальная асфиксия, толстые первородные казеозные чешуйки по всему телу и генерализованная эритема. Всегда наличие многоводия с отделением плодных оболочек и кератиновых остатков (причина асфиксии). Также наблюдаются эритема и отек кожи с серьезными вторичными осложнениями. На фоне интенсивной терапии у многих детей состояние кожи быстро улучшается, признаки болезни регрессируют до легкого фенотипа ихтиоза в более позднем периоде детства [13, 17]. Поздние изменения кожи у детей — сухая атопическая экзема с более легким ихтиозом, генерализованный ксероз с фолликулярным кератозом [86, 87]
Кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система	Врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects syndrome; CHILD)	<i>NSDHL</i>	ХД	Одностороннее поражение конечностей и кожи, ихтиозиформный невус (односторонний воспалительный), врожденный порок сердца, дефекты конечностей, которые могут варьировать от гипоплазии до агенезии, сколиоз [88, 89]
Кожа и ее придатки (волосы), опорно-двигательный аппарат, орган зрения	Синдром Конради – Хюнермана – Гаппла (Conradi – Hünemann – Happle syndrome; CHN)	<i>EBP</i>	ХД	Гипопигментация, фолликулярная атрофия и рубцовая алопеция на коже волосистой части головы по линиям Блашко, ихтиозиформная эритродермия при рождении, которая спонтанно проходит в возрасте до 1 года [90]. Также отмечаются точечная хондродисплазия, низкий рост, черепно-лицевые аномалии, асимметричные дефекты конечностей, пороки развития позвонков, дисплазия тазобедренного сустава. Глазные аномалии включают катаракту, микрофтальмию, микрокорнею, глаукому и атрофию сетчатки и зрительного нерва
Кожа и ее придатки (волосы), аутовоспаление	Линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией (keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; KLICK)	<i>POMP</i>	AP	Ладонно-подошвенная кератодермия, линейные гиперкератотические бляшки, ихтиозиформное шелушение, круговые сужения вокруг пальцев с многочисленными папулами, линейно расположенными в складках рук и на запястьях. Относится к недавно сформированной группе аутовоспалительных заболеваний кератинизации (autoinflammatory keratinization diseases; AIKD) [91, 92]

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный; ХД — X-сцепленный доминантный.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; XD (ХД) — X-linked dominant.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Р.А. Иванов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Pfizer. Получение гонораров за научное консультирование от компании Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from company Pfizer. Receiving fees for scientific counseling from company Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин
<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
К.О. Аветисян
<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>
Р.А. Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>
С.Г. Макарова
<https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
2. Vahlquist A, Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00097. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>
3. Sun Q, Burgren NM, Cheraghlou S, et al. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatol*. 2022;158(1):16–25. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4242>
4. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021;44(1):36–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01305-x>
5. Икhtiоз у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [Ikhtioz u detei: clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ).]
6. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2019;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
7. Dabas G, Mahajan R, De D, et al. Managing syndromic congenital ichthyosis at a tertiary care institute-Genotype-phenotype correlations, and novel treatments. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13816. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13816>
8. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol*. 2016;43(3):242–251. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13243>
9. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):152–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.019>
10. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00096. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3432>
11. Mohamad J, Samuelov L, Malchin N, et al. Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Exp Dermatol*. 2021;30(9):1290–1297. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14345>
12. Richard G, Choate K, Milstone L, Bale S. Management of ichthyosis and related conditions gene-based diagnosis and emerging gene-based therapy. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):55–68. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01553.x>
13. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0313-x>
14. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1319–1321. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.57>
15. Bourrat E, Blanchet-Bardon C, Derbois C, et al. Specific TGM1 mutation profiles in bathing suit and self-improving collodion ichthyoses: phenotypic and genotypic data from 9 patients with dynamic phenotypes of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1191–1195. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1947>
16. Marukian NV, Hu RH, Craiglow BG, et al. Expanding the Genotypic Spectrum of Bathing Suit Ichthyosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):537–543. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0202>
17. Kiely C, Devaney D, Fischer J, et al. Ichthyosis prematurity syndrome: a case report and review of known mutations. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):517–518. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12320>
18. Seidl-Philipp M, Schatz UA, Gasslitter I, et al. Spectrum of ichthyoses in an Austrian ichthyosis cohort from 2004 to 2017. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(1):17–25. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13968>
19. Blunder S, Köks S, Köks G, et al. Enhanced Expression of Genes Related to Xenobiotic Metabolism in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis but Not with Ichthyosis Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):98–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.036>
20. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1420>. Accessed on October 27, 2022.
21. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses — an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(2):109–121. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12229>
22. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis: Genomic landscape and phenotypic spectrum in a cohort of 125 consanguineous families. *Hum Mutat*. 2019;40(3):288–298. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23695>
23. Sugiyara K, Akiyama M. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis. *J Dermatol Sci*. 2015;79(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.04.009>
24. Simpson JK, Martinez-Queipo M, Onoufriadi A, et al. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):729–737. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>
25. Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):311–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.017>
26. Zhang H, Ericsson M, Westrom S, et al. Patients with congenital ichthyosis and TGM1 mutations overexpress other ARCI genes in the skin: Part of a barrier repair response? *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1164–1171. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13813>
27. Anker P, Kiss N, Kocsis I, et al. Report of a Novel ALOX12B Mutation in Self-Improving Collodion Ichthyosis with an Overview of the Genetic Background of the Collodion Baby Phenotype. *Life (Basel)*. 2021;11(7):624. doi: <https://doi.org/10.3390/life11070624>
28. Scott CA, Rajpopat S, Di WL. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):281–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1474-9>
29. Elkhatib AM, Omar M. Ichthyosis Fetalis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560492>. Accessed on October 27, 2022.
30. Akiyama M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutat*. 2010;31(10):1090–1096. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21326>
31. Ahmad F, Ahmed I, Alam Q, et al. Variants in the PNPLA1 Gene in Families with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis Reveal Clinical Significance. *Mol Syndromol*. 2021;12(6):351–361. doi: <https://doi.org/10.1159/000516943>
32. Esperón-Moldes U, Ginarte Val M, Rodríguez-Pazos L, et al. Novel and Recurrent PNPLA1 Mutations in Spanish Patients with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis; Evidence of a Founder Effect. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):894–898. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3227>
33. Yamamoto M, Sassa T, Kyono Y, et al. Comprehensive stratum corneum ceramide profiling reveals reduced acylceramides in ichthyosis patient with CERS3 mutations. *J Dermatol*. 2021;48(4):447–456. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15725>
34. Hotz A, Oji V, Bourrat E, et al. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of KRT1, KRT2 and KRT10 Mutations in Keratinopathic Ichthyosis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):473–478. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2299>
35. Mo R, Lin M, Lee M, et al. Nonsense mutations in KRT1 caused recessive epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1857–1862. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18189>
36. Sato J, Denda M, Nakanishi J, et al. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):189–193. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00244.x>
37. Fozia F, Nazli R, Alam Khan S, et al. Novel Homozygous Mutations in the Genes TGM1, SULT2B1, SPINK5 and FLG in Four Families

- Underlying Congenital Ichthyosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):373. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12030373>
38. Borská R, Pinková B, Réblová K, et al. Inherited ichthyoses: molecular causes of the disease in Czech patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):92. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1076-7>
39. Ilchyshyn A, Goldstraw N, Cork MJ, et al. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):729–737. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>
40. Frommherz L, Krause A, Kopp J, et al. High rate of self-improving phenotypes in children with non-syndromic congenital ichthyosis: case series from south-western Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2293–2299. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17524>
41. Hake L, Süßmuth K, Komlosi K, et al. Quality of life and clinical characteristics of self-improving congenital ichthyosis within the disease spectrum of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(4):582–591. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17873>
42. Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):438–443. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.346>
43. Diociaiuti A, Angioni A, Pisaneschi E, et al. X-linked ichthyosis: Clinical and molecular findings in 35 Italian patients. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1156–1163. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13667>
44. Emmert H, Baurecht H, Thielking F, et al. Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1398–1408. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14185>
45. Hotz A, Kopp J, Bourrat E, et al. Meta-Analysis of Mutations in ALOX12B or ALOXE3 Identified in a Large Cohort of 224 Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):80. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12010080>
46. Ennouri M, Zimmer AD, Bahloul E, et al. Clinical and genetic investigation of ichthyosis in familial and sporadic cases in south of Tunisia: genotype-phenotype correlation. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01154-z>
47. Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508(2):123–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.019>
48. Diociaiuti A, Castiglia D, Corbeddu M, et al. First Case of KRT2 Epidermolytic Nevus and Novel Clinical and Genetic Findings in 26 Italian Patients with Keratinopathic Ichthyoses. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7707. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21207707>
49. Oji V. Clinical presentation and etiology of ichthyoses. Overview of the new nomenclature and classification. *Hautarzt*. 2010;61(10):891–902; quiz 903–904. doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-010-2018-4>
50. Smith FJD, Kreuser-Genis IM, Jury CS, et al. Novel and recurrent mutations in keratin 1 cause epidermolytic ichthyosis and palmoplantar keratoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):528–534. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.13800>
51. Ang-Tiu CU, Nicolas ME. Ichthyosis bullosa of Siemens. *J Dermatol Case Rep*. 2012;6(3):78–81. doi: <https://doi.org/10.3315/jdcrr.2012.1107>
52. Li Y, Cheng R, Liang J, et al. The first case of a mosaic superficial epidermolytic ichthyosis diagnosed by Ultra-Deep Sequence. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(11):e1457. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1457>
53. Reolid A, Carrasco L, Noguera-Morel L, et al. Annular epidermolytic ichthyosis: An exceptional mild subtype of epidermolytic ichthyosis without genotype and phenotype correlation. *JAAD Case Rep*. 2019;6(1):46–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdcrr.2019.10.026>
54. Aivazian AA. Acicular ichthyosis (the Curth-Macklin type). *Vestn Dermatol Venerol*. 1990;(9):64–67.
55. Cook-Norris R, Shook BA, Wells MJ, Stetson CL. Seborrheic distributed papules with palmoplantar hyperkeratosis — quiz case. Diagnosis: Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):779–784. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.6.779-b>
56. Gutierrez JA, Hannoush ZC, Vargas LG, et al. A Novel non-sense Mutation in Keratin 10 Causes a Familial Case of Recessive Epidermolytic Ichthyosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2013;1(2):108–112. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.6>
57. Adya KA, Inamadar AC, Janagond AB, Palit A. Epidermolytic Nevus: An Instance of Mosaic Epidermolytic Ichthyosis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(2):272–273. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_254_19
58. Guerra L, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Ichthyosis with confetti: clinics, molecular genetics and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:115. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0336-4>
59. Nomura T. Recombination-induced revertant mosaicism in ichthyosis with confetti and lorincrin keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2020;97(2):94–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.12.013>
60. Shah M, Baral S, Adhikari RC. Erythrokeratoderma variabilis (EKV) — First Nepalese case documenting GJB3 mutation. *Skin Health Dis*. 2021;1(4):e63. doi: <https://doi.org/10.1002/ski2.63>
61. Teye K, Hamada T, Krol RP, et al. Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. *J Dermatol Sci*. 2014;75(1):36–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.003>
62. Utsumi D, Yasuda M, Amano H, et al. Hair abnormality in Netherton syndrome observed under polarized light microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):847–853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.024>
63. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):137–152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0243-y>
64. Sillanpää V, Soratto TAT, Eränkö E, et al. Skin Microbiota and Clinical Associations in Netherton Syndrome. *JID Innov*. 2021;1(2):100008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100008>
65. Hashimoto S, Takanari H, Compe E, Egly JM. Dysregulation of LXR responsive genes contribute to ichthyosis in trichothiodystrophy. *J Dermatol Sci*. 2020;97(3):201–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.01.012>
66. Jambhekar SD, Dhongade AR. Tay syndrome. *Indian J Pediatr*. 2008;75(3):288–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0062-1>
67. Youssefian L, Touati A, Saeidian AH, et al. A novel mutation in ST14 at a functionally significant amino acid residue expands the spectrum of ichthyosis-hypotrichosis syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0728-8>
68. Nagtzaam IF, Peeters VPM, Vreeburg M, et al. Novel CLDN1 mutation in ichthyosis-hypotrichosis-sclerosing cholangitis syndrome without signs of liver disease. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):e202–e203. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15996>
69. Poojary S, Shah KS, Bhalala KB, Hegde AU. CEDNIK syndrome in an Indian patient with a novel mutation of the SNAP29 gene. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):372–376. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13761>
70. Karunakaran S, Thomas B, Menon R, et al. Cerebral Dysgenesis, Neuropathy, Ichthyosis, and Keratoderma (CEDNIK) Syndrome with Brain Stem Malformation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(6):979–981. doi: https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_673_20
71. Fuchs-Telem D, Stewart H, Rapaport D, et al. CEDNIK syndrome results from loss-of-function mutations in SNAP29. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):610–616. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10133.x>
72. Cakmak E, Alagozlu H, Yonem O, et al. Steatohepatitis and liver cirrhosis in Chanarin-Dorfman syndrome with a new ABDH5 mutation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):e34–e37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.12.007>
73. van Steensel MA, van Geel M, Nahuys M, et al. A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):724–727. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01735.x>
74. Asgari T, Naji M, Mansouri P, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: Phenotypic heterogeneity and treatment perspective of patients with p.Asp50Asn GJB2 mutation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14493. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14493>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.Ю. Нежведилова¹, Д.В. Федоров¹, Р.В. Епишев¹, Р.А. Иванов¹,
А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова¹, Л.Л. Русакова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Научно-практические инновации в технологии восстановления барьерных свойств кожи при atopическом дерматите у детей¹

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 03.08.2022, принята к печати: 28.10.2022

378

Атопический дерматит (АтД) — многофакторное воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи, возникающие на фоне генетической предрасположенности к развитию болезни. Учитывая эти факторы, кожный покров больных АтД требует постоянного ухода и использования средств, обладающих активными регенераторными свойствами. Включение в состав современных эмоленов противовоспалительных компонентов — сульфата цинка и сукральфата — необходимо для восстановления микробиома и иммунных механизмов контроля состояния кожи. В статье представлены данные о патогенетической целесообразности применения и клинической эффективности при АтД эмоленов, содержащих противовоспалительные соединения.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, атопический марш, эпидермальный барьер, *Staphylococcus aureus*, роговой слой, транскутанная сенсibilизация

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Нежведилова Р.Ю., Федоров Д.В., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Русакова Л.Л. Научно-практические инновации в технологии восстановления барьерных свойств кожи при atopическом дерматите у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):378–382. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2457>

¹ Некоторые сведения, представленные в настоящей статье, опубликованы ранее в диссертационной работе Федорова Д.В. «Оптимизация наружной терапии atopического дерматита у детей первого года жизни как фактор профилактики транскутанной сенсibilизации» (М., 2021).

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roza Y. Nezhvedilova¹, Dmitri V. Fedorov¹, Roman V. Epishev¹, Roman A. Ivanov¹,
Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatyn¹, Alena A. Savelova¹, Lyudmila L. Rusakova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Scientific and Practical Innovations in Restoring Skin Barrier Properties in Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial inflammatory skin disease. Its pathogenetic basis is epidermal barrier dysfunction, immune system dysregulation, as well as skin microbiome diversity decrease that occurs due to genetic predisposition. Considering these factors, the skin of patients with AD requires constant care and use of medications with active regenerative properties. The inclusion of anti-inflammatory components in the composition of modern emollients (zinc sulfate and sucralfate) is crucial for restoring the microbiome and immune mechanisms controlling the skin. This article presents data on pathogenetic applicability and clinical efficacy of emollients with anti-inflammatory compounds in patients with AD.

Keywords: children, atopic dermatitis, atopic march, epidermal barrier, *Staphylococcus aureus*, corneal layer, transcutaneous sensibilization

For citation: Murashkin Nikolay N., Nezhvedilova Roza Y., Fedorov Dmitri V., Epishev Roman V., Ivanov Roman A., Materikin Alexander I., Opryatyn Leonid A., Savelova Alena A., Rusakova Lyudmila L. Scientific and Practical Innovations in Restoring Skin Barrier Properties in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):378–382. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2457>

Атопический дерматит (АтД) — наиболее распространенное многофакторное воспалительное заболевание кожи, поражающее до 30% детей и 10% взрослых во всем мире [1]. Патогенетическую основу заболевания составляют дисфункция эпидермального барьера, Th2-опосредованная иммуновоспалительная реакция с последующей гиперпродукцией IgE, дисбаланс вегетативной нервной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты [2]. В связи с нарушением функций эпидермального барьера, приводящим к повышенной транскutánной сенсибилизации к антигенам, в ряде случаев возможно формирование не только пищевой, но и эпидермальной, клещевой и т.д. аллергии. Поражения кожи являются первыми в череде атопических заболеваний — аллергического ринита и бронхиальной астмы, феномена, называемого «атопический марш» [3, 4].

Выдвинуто несколько гипотез, объясняющих патофизиологию АтД, две из которых являются наиболее признанными. Первая гипотеза — развитие болезни по принципу «снаружи внутрь». Предполагается, что началу болезни предшествует увеличение проницаемости кожи, например для внешних агентов, аллергенов или микроорганизмов, на фоне первичного дефекта иммунной системы, что приводит к формированию IgE-опосредованной сенсибилизации [5]. Вторая гипотеза — «снаружи внутрь и обратно» — описывает патогенез АтД как «порочный круг», в основе которого лежит первичный дефект эпидермального барьера [5]. Нарушение или наличие дефектов структурных белков и ферментных систем кожного барьера приводят к типичным иммунологическим изменениям и развитию воспаления с еще большим нарушением и дисфункцией эпидермального барьера (по причине нарушения дифференцировки кератиноцитов и структурных белков эпидермального барьера), усугублению кожного патологического процесса (в результате чего происходит активация иммунных клеток в ответ как на повреждение тканей, так и на прохождение аллергенов через измененный кожный барьер), увеличению количества патогенных микроорганизмов на поверхности кожи больных (в основном за счет вторичной колонизации *Staphylococcus aureus*) и появлению классического симптома АтД — чувства зуда [6–8].

Эпидермальный барьер состоит из трех взаимосвязанных между собой структур, поддерживающих внутренний гомеостаз и селективный транспорт веществ, а также формирующих защитную функцию эпидермиса — поддержание целостности кожного покрова и антимикробной защиты. К этим структурам относятся роговой слой, плотные контакты, или TJs-барьер (tight junctions barrier), и иммунологический барьер, представляющий собой клеточную сеть Лангерганса [9]. Нарушение целостности любой из этих структур связано не только с механизмами патогенеза АтД, но и с формированием других аллергических заболеваний в результате развития транскutánной сенсибилизации. Вместе с тем с высоким риском развития АтД ассоциированы некоторые варианты генов, кодирующих молекулы сигнальных путей цитокинов Т-хелперов второго типа (Th2), интерлейкинов (IL), STAT (signal transducer and activator of transcription — преобразователь сигнала и активатор транскрипции), TSLP (thymic stromal lymphopoietin — тимусный стромальный лимфопоэтин), IRF2 (interferon regulatory factor 2 — регуляторный фактор интерферона 2), TLR2 (toll-like recep-

tor 2 — toll-подобный рецептор 2) и FcεRI (высокоаффинные Fcε-рецепторы IgE типа I) [3, 9, 10].

Иммунологические механизмы патогенеза АтД проявляются дисбалансом Т-клеток (Th1, Th2, Th17 и Treg) адаптивного звена иммунитета. В острую стадию болезни дисбаланс происходит за счет сдвига иммунного ответа преимущественно в сторону Th2-пути, что приводит к синтезу и высвобождению провоспалительных IL-4, -5, -13, -22, -31 и -33, которые, в свою очередь, ведут к увеличению продукции IgE и подавлению созревания и дифференцировки Th1-клеток [11]. В свою очередь, увеличение концентрации общего и специфического IgE напрямую связано с тяжелым течением АтД и высоким риском возникновения обострений болезни [12]. Эту связь можно объяснить тем, что после взаимодействия IgE с поверхностными рецепторами тучных клеток и базофилов происходит высвобождение ключевых провоспалительных цитокинов (IL-4, -5, -13) и других медиаторов воспаления, усиливаются пролиферация и миграция основных иммунных клеток, участвующих в развитии АтД [13]. В хроническую стадию патологического процесса при АтД наблюдается постепенный переход иммунного ответа в сторону Th1-пути, что проявляется увеличением субпопуляций клеток Th22 и Th17 одновременно с сохраняющейся устойчивой активностью Th2-лимфоцитов [14]. Вышеописанные механизмы патогенеза АтД позволяют сделать заключение о том, что развитие болезни зависит не только от состояния эпидермального барьера, но и от баланса Th1/Th2-механизмов иммунного ответа организма. Нарушения и дисфункция эпидермального барьера — вследствие разных причин, в совокупности с неблагоприятными условиями внешней среды и внутренними факторами организма — способствуют выработке кератиноцитами цитокинов и хемокинов (IL-1β, -1α, -25, -33, MDC (macrophage-derived chemokine — макрофагальный хемокин), CCL17 (CC chemokine ligand — лиганд хемокина подсемейства CC), CCL22, TNFα (tumor necrosis factor alpha — фактор некроза опухоли альфа), TSLP), которые, в свою очередь, инициируют Th2-иммунный ответ, участвуют в активации базофилов и дендритных клеток, а также вызывают экспрессию лиганда OX40L на поверхности последних [15].

У больных АтД наблюдается кратное уменьшение разнообразия микробиома кожи, связанное с увеличением колонизации и преобладанием патогенного *Staphylococcus aureus* над комменсальными микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры (например, *S. epidermidis* и *S. cohnii*) [16, 17]. Это приводит к более тяжелому, резистентному течению АтД, частым обострениям болезни, а также высокому риску развития аллергических заболеваний в дальнейшем, поскольку *S. aureus* участвует в автономной от Т-клеток активации В-лимфоцитов, экспрессирует различные факторы патогенности, повреждающие кератиноциты [13], тем самым запуская синтез провоспалительных цитокинов (в том числе TSLP), индуцирующих дифференцировку наивных CD4⁺ Th-клеток (Th0) в сторону Th2-лимфоцитов, а также стимулирует выработку специфических IgE и дегрануляцию тучных клеток [13]. Экспрессия *S. aureus* большого количества бактериальных липопротеидов и суперантигенов только усиливает воспалительный процесс в коже [17–19]. Помимо этого, определенные штаммы *S. aureus* продуцируют такие суперантигены, как

стафилококковые энтеротоксины A/B/C (*Staphylococcal enterotoxin A/B/C* — SEA/SEB/SEC), токсин синдрома токсического шока (toxic shock syndrome toxin; TSST-1), которые вызывают и усиливают кожный зуд [19, 20].

К дополнительным дефектам эпидермального барьера приводит зудо-расчесывательный цикл, в результате которого образуются эскориации и иные повреждения кожного покрова. Данные изменения формируют так называемые входные ворота для аллергенов и инфекционных агентов, еще больше провоцируя выделение провоспалительных цитокинов, способствующих переходу остро-воспалительных первичных изменений в хронический воспалительный процесс, а также стимулирующих и усиливающих кожный зуд [21]. Повреждения эпидермального барьера с нарушением целостности рогового слоя провоцируют выработку так называемых сигналов опасности в эпидермисе [22]. После прохождения рогового слоя аллергены и молекулы бактерий, такие как липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, взаимодействуют с PAR2 (protease activated receptor 2 — активируемый протеазой рецептор 2) и toll-подобными рецепторами на кератиноцитах, вследствие чего кератиноциты продуцируют TNF α , IL-1 и TSLP [23]. В результате активируются клетки Лангерганса, которые проникают в область TJs-барьера, захватывают антигены и мигрируют в регионарные лимфатические узлы, представляя антиген наивным Th0-лимфоцитам, которые дифференцируются преимущественно в Th2-клетки (особенно на фоне иммунной дисрегуляции при АтД) [24]. Цитокины Th2-клеток стимулируют рост и дифференцировку В-лимфоцитов и формируют пул В- и Т-клеток памяти, а также способствуют перестройке их изотипа иммуноглобулина в IgE. Более того, такие цитокины подавляют экспрессию белков кожного барьера, что способствует сохранению дефекта эпидермального барьера [25]. По мере созревания В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и продуцируют большие количества аллерген-специфических IgE. Фиксация последних на высокоаффинных рецепторах Fc ϵ R1 тучных клеток и базофилов кожи, клеток кишечника, дыхательной и сердечно-сосудистой систем активирует их при повторном воздействии аллергена, что приводит к дегрануляции эффекторных клеток с высвобождением биологически активных медиаторов и проявлению типичной клинической симптоматики аллергических заболеваний в зависимости от затронутых органов и систем. Считается, что именно такая чрескожная сенсibilизация и хроническая аллергенная стимуляция приводят к развитию атопического марша [26, 27].

Учитывая высокий риск развития транскутанной сенсibilизации и развития аллергических болезней в рамках атопического марша у детей и взрослых с АтД, а также с целью восстановления эпидермального барьера с регенерацией трещин, ран и эскориаций необходимым является проведение патогенетической терапии в ранние сроки от момента начала заболевания с помощью комплекса увлажняющих средств. Добавление эмолентов к терапии АтД приводит к регенерации барьерной функции кожи и, как следствие, к снижению проницаемости кожи для аллергенов [28]. Одним из эмолентов с патогенетическими свойствами является Cicalfate+ (AVENE “Pierre Fabre”, Франция) — регенераторное средство с противовоспалительным действием, имеющее в своем составе такой активный компонент, как C-Restore 1%

(C⁺-Restore™) — натуральное постбиотическое биотехнологическое соединение с противовоспалительными свойствами в отношении кератиноцитов, снижающее экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, выработку IL-8 и колонизацию *S. aureus*, стимулирующее дифференцировку кератиноцитов [29]. Дополнительными ингредиентами наружного средства являются также сульфат и оксид цинка — обладающие антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [30]. Бактериальный рост подавляется в результате прохождения наночастиц соединений цинка через клеточную оболочку, что вызывает дезорганизацию клеточной мембраны [31]. Медь, также используемая в качестве антимикробного компонента в составе эмолента, сравнима по своему действию с серебром, поскольку она тоже способствует образованию дисульфидных или сульфгидрильных групп белков в бактериальной клетке, что приводит к ее гибели [32]. Эмоленты данной линейки прошли многоуровневое клиническое изучение переносимости при нанесении как на нормальную кожу, так и на кожу с экспериментально индуцированным повреждением при условиях, благоприятствующих появлению реакций непереносимости [33]. Продукцию тестировали на различных участках кожи, в том числе на особо чувствительной периорбитальной области, на слизистых оболочках и послеоперационных рубцах. В результате были получены положительные данные о переносимости эмолента как на здоровой коже, так и на поврежденной коже в экспериментальной модели при регулярном применении. Также была дана высокая оценка эффективности эмолента при его применении на коже пациентов с АтД — как младенцев, так и взрослых. Всего в программе клинических исследований приняли участие 102 человека, из них 65 детей в возрасте от 2 до 10 лет с себорейным, периоральным и атопическим дерматитом [33]. Также в исследовании принимали участие пациенты с послеоперационными рубцами и после косметических процедур (химического пилинга, электрокоагуляции, фото- и лазеротерапии). Средство использовалось ежедневно 2 раза в сутки в течение 1 мес. Более 90% пациентов выразили высокую удовлетворенность результатами применения наружного косметического средства, отметив удобство применения, отличные органолептические и потребительские свойства. Единственным противопоказанием для эмолента является индивидуальная непереносимость компонентов средства. В комплексной терапии АтД, сопровождавшегося значительными нарушениями барьерных свойств кожи с появлением множественных эскориаций, ксероза, воспалительных изменений, использование эмолента, содержащего C-Restore 1%, соли меди и цинка, способствовало значимому и более быстрому снижению показателей индекса SCORAD в 75% случаев. Положительные изменения показателей детского дерматологического индекса качества жизни были отмечены у 96% пациентов [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения кожного барьера при АтД в острую фазу воспаления, сопровождающегося интенсивным зудом, приводят к активному повреждению целостности кожного покрова. В этой связи частью комплексной наружной терапии АтД является использование эмолентов, обла-

дающих патогенетическими и терапевтическими свойствами, способствующих активной регенерации поврежденного эпидермиса. Такой инновационный состав позволяет воздействовать на максимальное число звеньев патогенеза заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

Р.А. Иванов — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Pfizer. Получение гонораров за научное консультирование от компании Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis.

Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from companies Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Roman A. Ivanov — receiving research grants from pharmaceutical company Pfizer. Receiving fees for scientific counseling from company Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.Ю. Нежведилова

<https://orcid.org/0000-0002-2922-3924>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.Л. Русакова

<https://orcid.org/0000-0003-4297-4631>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>
- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d>
- Xu X, van Galen LS, Koh MJ, et al. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15990. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51129-5>
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2006;61(8):969–987. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x>
- Abu-Dayyeh I, Abu-Kwaik J, Weimann A, Abdelnour A. Prevalence of IgE-mediated sensitization in patients with suspected food allergic reactions in Jordan. *Immun Inflamm Dis*. 2020;8(3):384–392. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.320>
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
- Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1067–1070. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.88>

- Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etio-pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):437–446. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832e7d36>
- Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57416>
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
- Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):340–357. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13514>
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>
- Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):566–574. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12495>
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>

М.А. Леонова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}, А.С. Дворников², И.Ю. Пронина^{1, 5}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация⁵ НМИЦ эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Физическое и половое развитие родственников пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер: клинические случаи

Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Статья поступила: 03.04.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Буллезный эпидермолиз Киндлер — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования; является одним из вариантов врожденного буллезного эпидермолиза. Для тяжелого течения характерен высокий риск развития недостаточности питания многофакторного генеза, хронического воспаления в связи с рецидивирующими вторичными инфекциями кожи, а также нарушений метаболизма костной ткани, что может являться причиной нарушений физического и полового развития у детей. Однако влияние буллезного эпидермолиза Киндлер на физическое и половое развитие пациентов остается неизученным. **Описание клинических случаев.** Представлен семейный случай буллезного эпидермолиза Киндлер у пациентов 13 и 12 лет третьей степени родства по материнской линии (дядя — племянник) с типичными для данного заболевания клиническими проявлениями. У обоих пациентов диагноз подтвержден секвенированием по Сэнгеру и выявлением идентичных патогенных вариантов гена *FERMT1* (две делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии — с.778del, р.Q260Kfs*21 и с.1088del, р.L363Wfs*39). Обнаружены сниженные концентрации тестостерона и 25(OH)D, только у старшего пациента — повышенная концентрация адренокортикотропного гормона. Концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у обоих пациентов были в пределах референсных значений. У младшего пациента отмечены допубертатные размеры и объем яичек. У обоих пациентов отмечены особенности психоэмоционального состояния: неустойчивое эмоциональное состояние с быстрым нарастанием уровня тревоги у старшего пациента и трудности эмоционально-волевой регуляции — у младшего. **Заключение.** Пациенты с буллезным эпидермолизом Киндлер ввиду системного хронического патологического процесса характеризуются высоким риском задержки физического и полового развития, в связи с чем им должно быть рекомендовано динамическое наблюдение у врача-педиатра и детского врача-эндокринолога.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз Киндлер, синдром Киндлер, врожденный буллезный эпидермолиз, киндлин-1, физическое развитие, половое созревание

Для цитирования: Леонова М.А., Мурашкин Н.Н., Дворников А.С., Пронина И.Ю. Физическое и половое развитие родственников пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):383–390. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2454>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких генетически и фенотипически гетерогенных поражений кожи, основным клиническим проявлением которых является формирование пузырей на коже и/или слизистых оболочках при незначительном физическом и/или химическом воздействии или даже спонтанно вследствие нарушения межклеточных связей в эпидермисе и зоне базальной мембраны. ВБЭ включает четыре основных типа заболевания: простой буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз и буллезный эпидермолиз Киндлер (БЭК) [1]. Распространенность ВБЭ во многих странах (Австралия, Норвегия, Канада, Италия, Хорватия, США) варьирует

в пределах от 9,6 до 11,1 на 1 млн населения [1]. Однако в ряде стран распространенность может быть значительно ниже (например, в Японии 4,5, Румынии — 4,4, России — 3,6 на 1 млн населения) или, напротив, выше (например, в Шотландии 49 случаев на 1 млн населения) [1, 2]. По последним данным (2015–2019 гг.), в России под наблюдением находились более 480 пациентов с ВБЭ, из них БЭК был диагностирован у 6 пациентов [3]. По другим данным (США), доля больных БЭК в структуре всех случаев ВБЭ значительно выше (250 случаев из примерно 3300 пациентов с ВБЭ) [1].

БЭК — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется образованием пузырей в эпидермисе на разных уровнях и проявляется акральными пузырями, выраженной светочувствитель-

ностью, атрофией кожи, прогрессирующей пойкилодермией и стенозирующими процессами в урогенитальном и желудочно-кишечном трактах [4]. В основе патогенеза БЭК лежат патологические изменения в гене *FERMT1*, локализованном в хромосоме 20p12.3, кодирующем белок локальной адгезии kindlin-1 [5]. Большинство патологических вариантов гена *FERMT1*, ассоциированных с БЭК, относятся к нуль-мутациям, в результате которых происходит полное прекращение экспрессии гена [6]. Предполагается, что миссенс-мутации в гене *FERMT1* и делеции в рамке считывания вызывают более легкие клинические проявления заболевания и более позднее развитие осложнений [6].

Известно, что у детей с хроническими заболеваниями часто отмечается задержка полового развития, сопровождающаяся сокращением продолжительности и интенсивности пубертатного скачка роста и нарушением фертильности независимо от пола пациента [7]. О состоянии полового развития у детей с ВБЭ из исследований практически ничего не известно. В этой связи было проведено изучение полового развития двух родственных пациентов с БЭК с помощью клинических (определение стадии полового развития по шкале Таннера), лабораторных (концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола) и инструментальных методов (ультразвуковое исследование органов мошонки, определение костного возраста с помощью рентгенографии кистей), определено соответствие календарного возраста костному и развитию вторичных половых признаков. С целью исключения сопутствующей патологии пациентам проведено исследование эндокринной системы (кортизол, инсулин, пролактин, тиреотропный гормон, Т3, Т4, 17ОН-прогестерон, ДГЭА-сульфат, АКТГ). У пациентов были изучены показатели самоотношения и особенностей социализации методом психолого-педагогического

консультирования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Маховер, тест Д. Векслера). Изучение состояния физического и полового развития у детей с ВБЭ, в том числе БЭК, может представлять интерес для организации индивидуальной терапии пациентов с целью повышения качества их жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациентах

В отделение детской дерматологии одновременно поступили два пациента, 13 и 12 лет, третьей степени родства по материнской линии (дядя — племянник) с жалобами на высыпания на слизистой оболочке полости рта, носа, коже лица и шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, умеренный зуд, повышенную светочувствительность с усилением признаков кожного патологического процесса при длительном воздействии солнечных лучей, затруднение приема пищи в связи с болезненностью и частым поперхиванием при приеме твердой пищи, эпизодически болезненное мочеиспускание, запоры и болезненность при дефекации.

Пациент 1

Мальчик, возраст 13 лет, от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, многоводия и фетоплацентарной недостаточности, роды в срок, без осложнений, масса тела при рождении — 3900 г, рост — 59 см. Исходы 1-й и 2-й беременностей — роды на 37-й и 39-й нед соответственно, без осложнений. Клинические проявления БЭК при рождении и в настоящее время у сибсов отсутствуют. При рождении у пациента на коже обеих стоп и голеней имелись пузыри. При вскрытии пузырей образовывались длительно незаживающие эрозии. Диагностирован ВБЭ. Проводилась симптоматическая терапия, включающая вскрытие пузырей стерильной иглой с последующей обработкой подсуши-

Maria A. Leonova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Anton S. Dvornikov², Irina Yu. Pronina^{1, 5}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁵ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Physical Development and Puberty in Related Patients with Kindler Epidermolysis Bullosa: Case Study

Background. Kindler epidermolysis bullosa is orphan, autosomal recessive disease and it is one of the variants of congenital epidermolysis bullosa. Its severe course is characterized by high risk of multifactorial malnutrition, chronic inflammation due to recurrent secondary skin infections, and also bone metabolism disorders, what can lead to disorders in physical development and puberty in children. However, the effect of Kindler epidermolysis bullosa on patients' physical development and puberty remains unexplored.

Clinical case description. Family case of Kindler epidermolysis bullosa was presented in 13 and 12 years old patients, third degree of kinship (maternal, uncle — nephew) with typical clinical manifestations for this disease. The diagnosis was confirmed in both patients via Sanger sequencing and revealing identical pathogenic variants in the *FERMT1* gene (two deletions in the compound-heterozygous state — c.778del, p.Q260Kfs*21 and c.1088del, p. L363Wfs*39). Reduced concentrations of testosterone and 25(OH)D were revealed, whereas, increased concentration of adrenocorticotrophic hormone — only in the older patient. The concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and estradiol in both patients were within the reference values. The younger patient had prepubertal sizes and volume of testicles. Both patients had specific features of psychoemotional state: mood swing with rapid increase in anxiety level in the older patient and difficulties in emotional-volitional regulation in younger one. **Conclusion.** Patients with Kindler epidermolysis bullosa have high risk of physical development and puberty delay due to its systemic chronic pathological process. Thus, these patients require dynamic follow-up by pediatrician and pediatric endocrinologist.

Keywords: Kindler epidermolysis bullosa, Kindler syndrome, congenital epidermolysis bullosa, kindlin-1, physical development, puberty

For citation: Leonova Maria A., Murashkin Nikolay N., Dvornikov Anton S., Pronina Irina Yu. Physical Development and Puberty in Related Patients with Kindler Epidermolysis Bullosa: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5): 383–390. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2454>

вающими средствами на основе цинка; антисептические, антибактериальные, регенерирующие наружные средства — по показаниям, эмоленты на весь кожный покров; неадгезивные перевязочные материалы — в зависимости от характера ран и стадии их заживления. К возрасту 5 лет отмечались прекращение появления множественных пузырей и прогрессирующее развитие пойкилодермии с отсутствием связи с предшествующими пузырями и эрозиями на коже и ухудшением течения заболевания (единичные пузыри и эрозии на коже и слизистой оболочке полости рта) при длительной инсоляции. В возрасте 11 лет пациенту была проведена меатотомия в связи со стенозом наружного отверстия уретры и затруднением мочеиспускания. В анамнезе у родителей и сибсов признаков кожных заболеваний не было.

Пациент 2

Мальчик, возраст 12 лет, племянник пациента 1, от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии, роды на 39-й нед. без осложнений, масса тела при рождении — 3985 г, рост — нет данных. Исход 1-й беременности — роды на 37-й нед. без осложнений. Клинические проявления БЭК при рождении и в настоящее время у ребенка отсутствуют. При рождении у пациента на коже нижних конечностей имелись пузыри, при вскрытии которых образовывались длительно незаживающие эрозии. Диагностирован ВБЭ. Проводилась симптоматическая терапия, включающая вскрытие пузырей стерильной иглой с последующей обработкой подсушивающими средствами на основе цинка; антисептические, антибактериальные, регенерирующие наружные средства — по показаниям, эмоленты на весь кожный покров; неадгезивные перевязочные материалы — в зависимости от характера ран и стадии их заживления. К возрасту примерно 4,5 лет

отмечалось прекращение образования множественных пузырей с нарастанием явлений пойкилодермии и выраженной светочувствительностью. Отмечалось возникновение единичных пузырей на коже и слизистых оболочках. В анамнезе у родителей и сибсов признаков кожных заболеваний не было.

Физикальная диагностика

При осмотре у обоих пациентов выявлены идентичные изменения: кожный патологический процесс имеет генерализованный характер и представлен единичными пузырями (диаметр от 0,5 до 1,5 см) на слизистой оболочке полости рта, коже в области боковой поверхности пальцев и ладонной поверхности кистей, разгибательной поверхности обоих локтевых суставов, пойкилодермией, особенно выраженной на коже в области лица и шеи (рис. 1–3), тыльной поверхности обеих кистей (рис. 4, 5), сгибательной поверхности локтевых суставов (рис. 6), внутренней поверхности обоих плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос (рис. 7, 8), паховых складок, гипогидрозом, атрофией кожи, невусами ВБЭ (БЭ-невусы) (рис. 9), эрозиями и серозно-геморрагическими корочками, ладонно-подошвенной кератодермией, уплотнением и побелением в области дистальных фаланг пальцев, сгибательной контрактурой пальцев (см. рис. 4, 5), дистрофическими изменениями ногтей пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум) (рис. 10), нерезко выраженным двусторонним эктропионом (см. рис. 1, 3), микростомией, анкилоглоссией, частичной вторичной адентией и кариесом.

Предварительный диагноз

В обоих случаях установлен предварительный диагноз: «Буллезный эпидермолиз Киндлера».

Рис. 1. Пациент 1. Пойкилодермия в области лица и шеи, нерезко выраженные эктропион и микростомия. Эрозия в области глabella, появившаяся в момент разгибания шеи

Fig. 1. Patient 1. Poikiloderma on the face and neck, slight ectropion and microstomia. Erosion in the glabella area appeared due to neck extension



Рис. 2. Пациент 1. Пойкилодермия в области лица, шеи, передней поверхности груди
Fig. 2. Patient 1. Poikiloderma on the face, neck, and anterior chest surface



Рис. 3. Пациент 2. Пойкилодермия в области лица и шеи, нерезко выраженные эктропион и микростомия
Fig. 3. Patient 2. Poikiloderma on the face and neck, slight ectropion and microstomia



Рис. 4. Пациент 1. Пойкилодермия тыльной поверхности обеих кистей, уплотнение и побеление в области дистальных фаланг пальцев, сгибательная контрактура пальцев, дистрофические изменения ногтевых пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум)

Fig. 4. Patient 1. Poikiloderma on opisthenars, induration and whitening of distal phalanges of fingers, flexion contracture of fingers, dystrophic changes of nail plates (thinning, curvature, dorsal pterygium)



Рис. 5. Пациент 2. Пойкилодермия тыльной поверхности обеих кистей, эрозии и геморрагические корочки, БЭ-невус на тыльной поверхности правой кисти, уплотнение и побеление в области дистальных фаланг пальцев, сгибательная контрактура пальцев, дистрофические изменения ногтевых пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум)

Fig. 5. Patient 2. Poikiloderma on opisthenars, erosions and hemorrhagic crusts, EB-nevus on right opisthenar, induration and whitening of distal phalanges of fingers, flexion contracture of fingers, dystrophic changes of nail plates (thinning, curvature, dorsal pterygium)



Рис. 6. Пациент 1. Пойкилодермия в области сгибательной поверхности локтевого сустава

Fig. 6. Patient 1. Poikiloderma on the elbow joint flexor surface



Рис. 7. Пациент 1. Пойкилодермия на внутренней поверхности плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос и гипогидрозом

Fig. 7. Patient 1. Poikiloderma on the inner surface of shoulders and axils with no hair growth and hyphidrosis



Рис. 8. Пациент 2. Пойкилодермия на внутренней поверхности плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос и гипогидрозом

Fig. 8. Patient 2. Poikiloderma on the inner surface of shoulders and axils with no hair growth and hyphidrosis



Результаты обследования Пациент 1

Для определения тяжести заболевания использован индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза (The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EBDASI), разработанный для определения активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения [8]. Легкой, умеренной и тяжелой тяжести заболевания соответствуют суммарные оценки

0–42, 43–106 и 107–506 баллов по шкале EBDASI [9]. У пациента на момент поступления суммарная оценка по шкале EBDASI составила 95 из 506 баллов (19 из 276 баллов оценки активности и 76 из 230 баллов — степени повреждения), что соответствует умеренной тяжести заболевания.

В результате лабораторных исследований сыворотки крови обнаружены увеличение титра IgG к глидину — 14 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл), концентрации

Рис. 9. Пациент 1. БЭ-невус и дистрофические изменения ногтевых пластин
Fig. 9. Patient 1. EB-nevus and dystrophic changes of nail plates



трансферрина до 377 мг/дл (норма 130–360 мг/дл), b-CrossLaps/serum (С-концевые телопептиды коллагена I типа) — 2,27 нг/мл (норма < 0,584 нг/мл), P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) — 200 нг/мл (норма 15–115 нг/мл), а также снижение концентрации 25(OH)D до 14,2 нг/мл (норма 30–100 нг/мл) и ферритина — до 12,97 нг/мл (норма 14–152 нг/мл). Значения остальных показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, альфа-амилаза, амилаза панкреатическая, альбумин, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, триглицериды, холестерин общий, калий, натрий, фосфор неорганический, кальций, железо, С-реактивный белок, антистрептолизин О, ревматоидный фактор, антитела к эндомиозию, паратиреоидный гормон, IgG к трансклутаминазе, IgA к трансклутаминазе, IgA к глиадину, витамин В₁₂, фолиевая кислота, остеокальцин, IgE) были в пределах референсных значений, соответствующих возрасту. При исследовании лабораторных показателей состояния эндокринной системы выявлены высокие значения адренокортикотропного гормона — 16,46 пмоль/л (норма 1,6–13,9 пмоль/л); концентрации кортизола, инсулина, пролактина, тиреотропного гормона, Т3, Т4, 17ОН-прогестерона и ДГЭА-сульфата были в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании пищевода обнаружены зоны сужения пищевода в верхней трети.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру выявило патогенный вариант гена *FERMT1* (две делеции в компунд-гетерозиготном состоянии — *c.778del, p.Q260Kfs*21* и *c.1088del, p.L363Wfs*39*).

По результатам психолого-педагогического консультирования установлено неустойчивое эмоциональное состояние с быстрым нарастанием уровня тревоги у исполнительного подростка с особенностями развития самосознания в ситуации госпитализации.

Рис. 10. Пациент 2. Пойкилодермия, эрозии и геморрагические корочки на стопах, дистрофические изменения ногтевых пластин
Fig. 10. Patient 2. Poikiloderma, erosions and hemorrhagic crusts on feet, dystrophic changes of nail plates



Физическое и половое развитие

При поступлении рост пациента составлял 176,5 см, масса тела — 57 кг. Величина отклонения в единицах стандартного отклонения значений z-score для роста (HAZ) и индекса массы тела (BAZ) от среднего значения для популяции (вычисления выполнены с помощью WHO AnthroPlus, версия 1.0.4) составила 2,69 и 0,01 соответственно, что указывает на высокий рост (HAZ > +2) при нормальной массе тела ребенка (BAZ от –1 до +1) [10].

Врачом-эндокринологом была определена стадия полового развития по Таннеру 3 (G3, P3). По данным ультразвукового исследования органов мошонки размеры правого яичка составили 32 × 17 мм, левого — 33 × 18 мм. Объемы правого и левого яичек, рассчитанные по формуле $V = 0,52 \times n \times c^2$, где 0,52 — постоянный коэффициент, n — длина и c — ширина яичка [11], составили 4,8 и 5,55 мл соответственно. Данные показатели являются возрастной нормой [12].

При исследовании концентрации половых гормонов в сыворотке крови были зафиксированы низкие значения тестостерона — 14,65 нмоль/л (норма 26,9–354,6 нмоль/л); концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола были в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании кистей было установлено, что костный возраст пациента составляет примерно 13,5 лет и соответствует календарному возрасту.

Пациент 2

Суммарная оценка тяжести заболевания по шкале EBDASI составила 89 из 506 баллов (общая степень активности — 21 из 276 баллов, общая степень повреждения — 68 из 230 баллов), что соответствует умеренной степени тяжести заболевания.

По результатам лабораторных исследований сыворотки крови были зафиксированы повышение концентрации глюкозы крови до 5,69 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л),

b-CrossLaps — 1,51 нг/мл, P1NP — 419 нг/мл, снижение концентрации 25(OH)D — 13,11 нг/мл. Значения остальных показателей крови (перечислены выше при описании пациента 1), в том числе показателей состояния эндокринной системы, были в пределах референсных значений, соответствующих возрасту.

При рентгенологическом исследовании пищевода установлены зоны сужения пищевода в верхней трети.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру выявило патогенный вариант гена *FERMT1* (идентичные таковым у пациента 1 две делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии — *c.778del, p.Q260Kfs*21* и *c.1088del, p.L363Wfs*39*).

По результатам психолого-педагогического консультирования установлены относительно благоприятное эмоциональное состояние подростка с особенностями развития самосознания в ситуации госпитализации, трудности эмоционально-волевой регуляции, риск нарушения правил и норм поведения.

Физическое и половое развитие

При поступлении рост пациента составлял 142,5 см, масса тела — 33,5 кг; HAZ — -1,59, BAZ — -0,82, что соответствует референсным значениям роста (HAZ от -2 до +1) и массы тела ребенка (BAZ от -1 до +1) [10].

При осмотре пациента врачом-эндокринологом была установлена стадия полового развития по Таннеру 2 (G2, P2). По данным ультразвукового исследования органов мошонки размеры правого яичка составили 17 × 8 мм, левого — 16 × 8 мм, объемы — 0,56 и 0,53 мл соответственно, что соответствует допустимым значениям [12].

При исследовании половых гормонов в сыворотке крови была зафиксирована низкая концентрация тестостерона — <0,087 нмоль/л; концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола находились в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании кистей костный возраст пациента составлял примерно 12,9 года и соответствовал, таким образом, календарному.

Клинический диагноз

Обоим пациентам был установлен диагноз: «Буллезный эпидермолиз Киндлер. Дефицит витамина D».

Динамика и исходы

Обоим пациентам было проведено физиотерапевтическое лечение поляризованным светом на раны с противовоспалительной и репаративной целью в количестве 5 процедур. Оба пациента были переведены на диету № 5 с добавлением в рацион изокалорийных высокобелковых продуктов для нутритивной поддержки до 200 мл/сут, назначен холекальциферол (витамин D₃) по 3000 МЕ в течение 1 мес с контрольным определением концентрации 25(OH)D. После проведенного обследования и лечения в конце периода плановой госпитализации по профилю «дерматовенерология» оба пациента были переведены в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью, где в плановом порядке им была проведена эндоскопически- и рентген-ассистированная баллонная дилатация пищевода.

По результатам психолого-педагогического консультирования обоим пациентам даны рекомендации по изменению образа жизни (организованный досуг, ранняя профориентация и включение в трудовую деятельность с учетом физических и психологических возможностей), необходимости психологического сопровождения в период стационарного лечения и психолого-педагогического сопровождения по месту обучения. Родители пациентов были проконсультированы по вопросам реализации индивидуальных потребностей ребенка, формирования ответственного отношения к здоровью и самостоятельного выполнения врачебных рекомендаций.

На момент выписки у обоих пациентов отмечена положительная динамика в виде заживления эрозий и отсутствия появления новых высыпаний, оба пациента отметили отсутствие болезненности и прекращение поперхивания при приеме пищи.

Прогноз

У обоих пациентов прогноз благоприятный, рекомендовано динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и педиатра с целью профилактики и своевременной диагностики возможных внекожных осложнений основного заболевания.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни обоих пациентов представлены на рис. 11 и 12.

Рис. 11. Пациент 1: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 11. Patient 1: timeline of disease development and key events

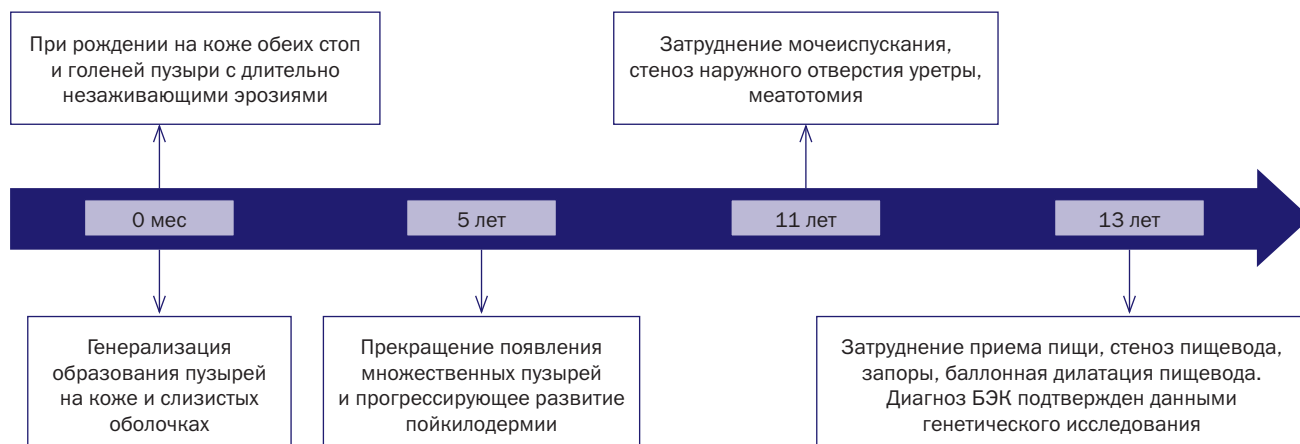
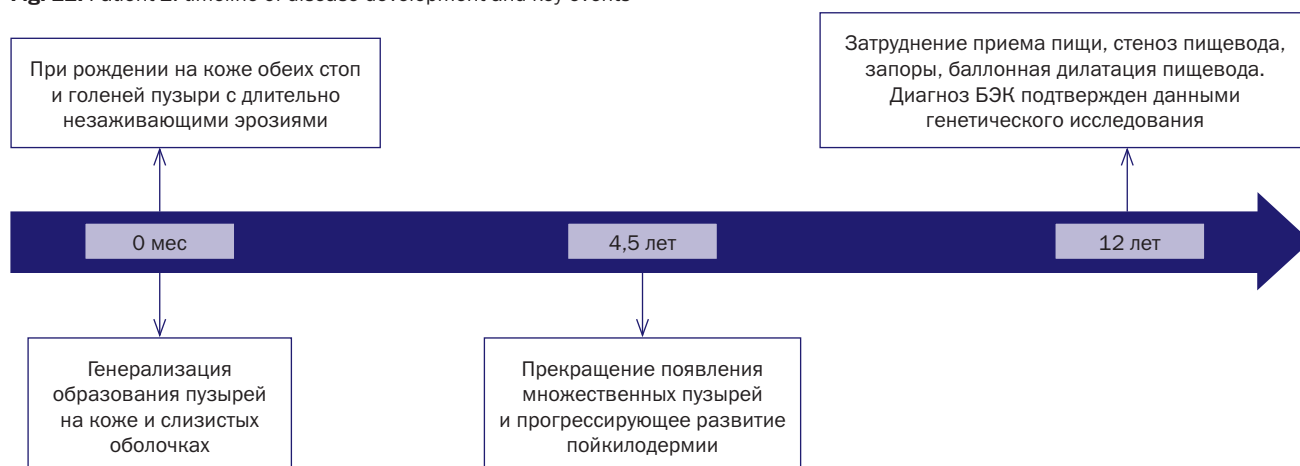


Рис. 12. Пациент 2: хронология развития болезни и ключевые события
Fig. 12. Patient 2: timeline of disease development and key events



ОБСУЖДЕНИЕ

У описанных нами пациентов наличие БЭК не вызывает сомнений, так как диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру (выявлен патогенный вариант гена *FERMT1*).

Нами было изучено состояние физического и полового развития пациентов и их соответствие календарному возрасту в связи с тем, что у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, часто отмечается задержка роста и полового развития многофакторного генеза [7]. Задержка полового развития определяется как отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного периода начала полового созревания, что соответствует возрасту примерно 14 лет для мальчиков [13]. По данным клинических наблюдений А. Martinez и С. Brain, у пациентов с тяжелыми типами ВБЭ имеется гипогонадотропный гипогонадизм со сниженными показателями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, возможными этиологическими факторами которых являются недостаточность питания и хроническое воспаление, индуцирующее избыточное образование провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли альфа) с последующими нарушениями регуляции оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1» (соматотропная ось) с частичной резистентностью рецепторов в тканях-мишенях к гормону роста и модификацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с развитием гипогонадотропного гипогонадизма посредством механизма обратной связи [14].

Физическое и половое развитие обоих пациентов соответствовало возрастной норме. Вместе с тем считаем необходимым динамическое наблюдение с контролем уровня половых гормонов ввиду обнаружения низкой концентрации тестостерона, высокой — адренокортикотропного гормона (только у пациента 1) и допубертатных размеров и объемов яичек (только у пациента 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЭК является редким типом ВБЭ, для которого с момента рождения ребенка характерны образование акральных пузырей, прекращение образования множественных пузырей к возрасту 4–5 лет с преобладанием в клинической картине прогрессирующей пойкилодермии, атрофии кожи, выраженной светочувствительности

с высоким риском образования плоскоклеточной карциномы кожи и поражением ногтей. Наиболее серьезными внекожными осложнениями являются образование стриктур мочевого и желудочно-кишечного трактов, формирование вторичной адентии. Диагноз БЭК устанавливается на основании данных анамнеза, клинических проявлений заболевания и подтверждающих исследований (иммунофлуоресцентный метод, трансмиссионно-электронная микроскопия, молекулярно-генетическое исследование). Этиопатогенетических методов лечения БЭК в настоящее время не существует, и лечение носит преимущественно превентивный и симптоматический характер. Пациенты с БЭК ввиду наличия мультисистемного хронического патологического процесса отличаются высоким риском задержки физического и полового развития, в связи с чем им может быть рекомендовано динамическое наблюдение у специалистов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей обоих пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациентов, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 12.10.2021).

INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description including patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 12.10.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

В.В. Иванчиков¹, Н.Н. Мурашкин^{2, 3}, Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Кузьминова¹¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Реакция по типу сывороточной болезни, ассоциированная с вирусом Эпштейна – Барр: клинический случай

Контактная информация:

Иванчиков Владислав Владимирович, врач отделения дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: +7 (929) 840-00-02, e-mail: awdawd22@yandex.ru

Статья поступила: 23.06.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Кольцевидные дерматозы — группа заболеваний, основным клиническим проявлением которых являются высыпания соответствующей формы. Данный паттерн проявлений обуславливает сложности в постановке диагноза. Представлен пример редко диагностируемого кольцевидного дерматоза — реакции по типу сывороточной болезни, более известной как SSLR (serum sickness-like reactions), триггером которой была инфекция вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ). **Описание клинического случая.** За 3 нед до госпитализации пациентка Д., 8 лет, отметила появление болей в животе, в дальнейшем — многочисленных полиморфных высыпаний (эритематозные пятна, уртикарные элементы), припухлости и боли в суставах, лихорадки. Самостоятельное лечение нестероидным противовоспалительным и системным антигистаминным препаратами к улучшению не привело. Пациентка была госпитализирована в педиатрическое отделение по месту жительства, где на основании результатов физикального, лабораторных (двукратное повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение СОЭ до 166 мм/ч, обнаружение IgM к ВЭБ) и ультразвукового исследований (увеличение мезентериальных лимфатических узлов) был установлен диагноз «геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха, смешанная форма». На фоне терапии системными глюкокортикостероидами отмечено улучшение, однако через несколько дней после завершения терапии возник рецидив высыпаний и артралгий, что послужило поводом для обращения в консультативно-диагностический центр. На момент осмотра общее состояние пациентки удовлетворительное. На коже лица, туловища и конечностей многочисленные эритематозные кольцевидные уртикарные и макулярные элементы диаметром от 3 до 12 см. В центре некоторых очагов, а также на месте разрешившихся высыпаний — синюшные пятна с нечеткими границами, которые исчезали при надавливании. Слизистые оболочки не поражены, ногти и волосы интактны. Субъективно — легкое жжение в области высыпаний, при пальпации — низкоинтенсивные болевые ощущения в левом лучезапястном суставе. В крови: повышение концентрации С-реактивного белка до 12 мг/л, увеличение СОЭ до 26 мм/ч, повышение титра IgG к ВЭБ до 47,7. **Заключение.** При выявлении у пациентов детского возраста кольцевидных высыпаний в сочетании с артралгиями и/или артритом, лихорадкой, наличием в анамнезе употребления лекарственных препаратов (чаще всего бета-лактамы антибиотиков), недавней вакцинации или проявлений вирусной инфекции при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития SSLR, особенно если после разрешения высыпаний сохраняются застойные синюшные пятна, а лабораторные показатели неспецифичны.

Ключевые слова: дети, сывороточная болезнь, SSLR, кольцевидные высыпания, кольцевидный дерматоз, реакция по типу сывороточной болезни

Для цитирования: Иванчиков В.В., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д. Реакция по типу сывороточной болезни, ассоциированная с вирусом Эпштейна – Барр: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):391–399. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2455>

ОБОСНОВАНИЕ

Диагностика заболеваний, протекающих с кольцевидными высыпаниями, требует дифференциации с множеством патологических состояний разной этиологии. Такие высыпания характерны как для распространенных (грибковые инфекции, крапивница), так и редких заболеваний [1]. В числе последних описаны случаи возникновения кольцевидных высыпаний в результате реакции по типу сывороточной болезни (serum sickness-like reactions; SSLR). Клиническая картина данного состояния идентична истинной сывороточной болезни, однако последняя обусловлена разви-

ем аллергической реакции типа III [2]. Патогенез SSLR остается малоизученным, а само заболевание ассоциировано с реакцией на лекарственные препараты [3], вакцины [4], вирусные и бактериальные инфекции [5]. Заболевание характеризуется специфическими кольцевидными элементами, лихорадкой, полиартритом, полиартралгиями и благоприятным прогнозом с самостоятельным разрешением высыпаний при устранении действия провоцирующего фактора [6, 7]. Ниже представлен клинический случай SSLR, ассоциированной с вирусной инфекцией. Это первый случай описания заболевания в русскоязычной медицинской литературе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Д., 8 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр с жалобами на впервые возникшие высыпания на коже лица, туловища и конечностей. Пациентка отмечает легкое жжение в области высыпаний, низкоинтенсивные артралгии в левом лучезапястном суставе.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что заболевание началось около 3 нед назад с повышения температуры тела до 38 °С, развития абдоминальных болей и появления «пятна» на коже правой голени, которое было расценено как укус насекомого. Со слов родителей, лекарственные препараты в первые сутки заболевания не использовались, также родители отрицают использование любых лекарственных препаратов в течение предшествующих нескольких недель перед началом заболевания. На следующие сутки появились новые высыпания по всему кожному покрову, а возникшее первым «пятно» приобрело вид кольца. Также появились боли в лучезапястном и голеностопном суставах, сохранялась лихорадка. Самостоятельное однократное использование ибупрофена и цетиризина к положительному эффекту не привело.

Через 3 сут после появления первых признаков болезни пациентка госпитализирована в педиатрическое отделение стационара по месту жительства. Согласно данным медицинской документации, у ребенка при физикальном осмотре были выявлены многочисленные уртикарные и эритематозные высыпания кольцевидной формы. На месте разрешающихся высыпаний, а также в местах полного регресса наблюдались синюшные пятна. Выявлены отек и болезненность левого лучезапястного и голеностопного суставов.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки мезаденита; при электрокардиографии — отклонение электрической оси сердца вправо, ритм синусовый, 95 уд./мин. В результате биохимического анализа крови выявлено двукратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (норма 0–40 Ед/л) и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 166 мм/ч (норма 10–20 мм/ч); серологического исследования — повышение концентрации IgM к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) до 115 (норма < 1,1). На основании клинической картины, анамнеза и данных лабораторных и инструментальных методов исследования установлен клинический диагноз «геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха, смешанная форма». В терапии использовались системные глюкокортикостероиды (преднизолон), цефтриаксон и гепарин — с положительным эффектом, разрешением высыпаний, нормализацией температуры тела и исчезновением припухлости и болезненности пораженных суставов. Согласно заключению врача-инфекциониста, у ребенка диагностирована также и «хроническая персистирующая ВЭБ-инфекция». Через несколько суток после выписки из стационара у пациентки возник рецидив заболевания, характеризующийся появлением новых высыпаний, клинически не отличающихся от появившихся ранее, что послужило поводом для настоящего обращения в консультативно-диагностический центр.

Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности, первых срочных родов, течение беременности без особенностей. Раннее развитие также без особенностей, согласно возрасту. Родители наличие хронических заболеваний у ребенка отрицают. Вакцинация ребенка проводилась

Vladislav V. Ivanchikov¹, Nikolay N. Murashkin^{2, 3}, Eduard T. Ambarchian¹, Anastasia D. Kuzminova¹

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Serum Sickness-Like Reaction Associated with Epstein – Barr Virus: Clinical Case

Background. Annular dermatoses are a group of diseases with major clinical manifestation of rashes of relevant form. This manifestation pattern causes difficulties in diagnosis. The case of rarely diagnosed annular dermatosis is presented: serum sickness-like reaction (SSLR) triggered by the Epstein – Barr virus (EBV). **Clinical case description.** Patient D., 8 years old girl, noted abdominal pain 3 weeks before hospitalization, and later numerous polymorphic rashes (erythematous macules, urticarial elements), swelling and pain in joints. Self-treatment with non-steroidal anti-inflammatory and systemic antihistamines did not lead to any improvement. The patient was hospitalized in the pediatric department at the place of residence, where the diagnosis “Henoch-Schonlein purpura, mixed type” was established according to the results of physical, laboratory (double increase of ALT and AST, ESR up to 166 mm/h, IgM to EBV), and ultrasound (mesenteric lymph nodes hyperplasia) studies. Systemic glucocorticosteroids have led to improvement, however, few days after the end of the treatment there was relapse of rash and arthralgia. Thus, the girl was administrated to clinical diagnostic center. Patient's general condition was satisfactory at the time of examination. There were numerous erythematous annular urticarial and macular elements (3–12 cm) on the skin of face, body and limbs. Some foci, as well as some resolved rashes had blue spots with indistinct boundaries that disappeared after compression. Mucous membranes, nails and hair were intact. Subjective symptoms — slight burning around rashes, at palpation — low-intensity pain in the left radiocarpal joint. Blood tests: C-reactive protein concentration increased up to 12 mg/L, ESR up to 26 mm/h, IgG to EBV up to 47.7. **Conclusion.** During differential diagnosis we should consider the possibility of SSLR development in all pediatric patients with annular rashes associated with arthralgia and/or arthritis, fever, history of drug use (most often beta-lactam antibiotics), recent vaccination or manifestations of viral infection, especially in case of cyanotic spots after rashes resolution and non-specific laboratory parameters.

Keywords: children, serum sickness, SSLR, annular rash, annular dermatosis, serum sickness-like reaction

For citation: Ivanchikov Vladislav V., Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Kuzminova Anastasia D. Serum Sickness-Like Reaction Associated with Epstein – Barr Virus: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):391–399. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2455>

в соответствии с графиком национального календаря вакцинопрофилактики. Родители пациентки отрицают наличие хронических заболеваний у родственников первой линии родства.

Физикальная диагностика

На момент первичного осмотра общее состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное, активность не нарушена. На коже лица, туловища и конечностей визуализируются многочисленные эритематозные кольцевидные уртикарные и макулярные элементы диаметром от 3 до 12 см (рис. 1–3). В центре некоторых очагов, а также на месте разрешившихся высыпаний — синюшные пятна с нечеткими границами (рис. 4). Слизистые оболочки не поражены, ногти и волосы интактны. По другим системам и органам — без патологических изменений.

Предварительный диагноз

Основной диагноз: реакция по типу сывороточной болезни (serum sickness-like reactions; SSLR). Сопутствующее заболевание: хроническая персистирующая инфекция вируса Эпштейна – Барр. Дифференциальная диагностика проводилась с острым геморрагическим отеком детского возраста, эозинофильным кольцевидным дерматозом, мигрирующей эритемой, кожными проявлениями красной волчанки, маргинальной эритемой, микозом гладкой кожи, центробежной кольцевидной эритемой, уртикарным васкулитом, многоформной экссудативной эритемой, кожными проявлениями васкулита мелких сосудов кожи.

Динамика и исходы

SSLR является клиническим диагнозом и выставляется на основании клинической картины и анамнестических данных, однако для дифференциальной диагностики была проведена серия лабораторных и инструментальных исследований. По данным клини-

Рис. 1. Девочка Д., 8 лет. Сливающиеся кольцевидные эритематозные пятна и уртикарные элементы на коже лица и шеи (3-и сут после выписки из педиатрического отделения)

Fig. 1. Girl D., 8 years old. Reticulated annular erythematous spots and urticarial elements on the face and neck skin (3rd day after discharge from the pediatric department)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Source: Ambarchian E.T., 2022.

ческого анализа крови, на 4-е сут болезни не выявлено значимых отклонений в изученных показателях, за исключением небольшого увеличения СОЭ (табл. 1, 2) и концентрации С-реактивного белка (табл. 3). Кроме того, выявлен повышенный титр IgG к капсидному

Рис. 2. Девочка Д., 8 лет. Кольцевидные эритематозные пятна на фоне отека кожи (3-и сут после выписки из педиатрического отделения)

Fig. 2. Girl D., 8 years old. Annular erythematous spots on the background of swollen skin (3rd day after discharge from the pediatric department)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.

Source: Ambarchian E.T., 2022.

Рис. 3. Девочка Д., 8 лет. Уртикарные и макулярные кольцевидные элементы на коже туловища и верхних конечностей (3-и сут после выписки из педиатрического отделения)

Fig. 3. Girl D., 8 years old. Urticarial and macular annular elements on the skin of body and upper limbs (3rd day after discharge from the pediatric department)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2022.
Source: Ambarchian E.T., 2022.

Рис. 4. Девочка Д., 8 лет. Регрессирующие элементы после эритематозных пятен на коже нижних конечностей (6-е сут с момента выписки из педиатрического отделения)

Fig. 4. Girl D., 8 years old. Recovering elements after erythematous spots on the skin of lower limbs (6th day after discharge from the pediatric department)



Источник: фотографии предоставлены родителями пациентки.
Source: photos provided by patient's parents.

Таблица 1. Девочка Д., 8 лет. Клинический анализ крови, 4-е сут болезни
Table 1. Girl D., 8 years old. Blood test, 4th day of disease

Показатели	Результат	Референсные значения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5	4,1–5,2
Гемоглобин, г/л	136	120–150
Гематокрит, %	40	35–45
Средний объем эритроцита, мкм ³	89	77–94
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, г/л	29,4	26–32
Распределение эритроцитов по объему, %	13,2	12–14,5
Тромбоциты, $10^9/л$	326	175–332
Лейкоциты, $10^9/л$	7,6	4,5–13
Скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), мм/ч	23	2–15

Таблица 2. Лейкоцитарная формула, 4-е сут болезни
Table 2. White blood cell differential, 4th day of disease

Показатели	Результат	Референсные значения
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1	1–6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	45	45–60
Лимфоциты, %	35	30–46
Моноциты, %	9	3–9
Эозинофилы, %	3	1–5
Базофилы, %	1	0–1
Нейтрофилы, 10^9 ст/л	3,19	1,1–5,8
Лимфоциты, 10^9 ст/л	2,7	1,1–3,8
Моноциты, 10^9 ст/л	0,68	0,37–1,26
Базофилы, 10^9 ст/л	0,02	0,0–0,05
Эозинофилы, 10^9 ст/л	0,04	0,02–0,65

Таблица 3. Биохимический анализ крови, 4-е сут болезни
Table 3. Biochemical blood test, 4th day of disease

Показатели	Результат	Референсные значения
Аланинаминотрансфераза, Ед/мл	21	0–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/мл	37	0–80
Общий белок, г/л	60	56–75
Мочевина, ммоль/л	2,7	1,8–6,4
Креатинин, мкмоль/л	30,2	27–62
Глюкоза, ммоль/л	4,8	3,3–5,6
С-реактивный белок, мг/л	12	0–6
Общая гемолитическая способность комплемента, Ед/мг	20	42–129

белку ВЭБ, но не к антинуклеарным цитоплазматическим антителам (АНЦА), антителам к миелопероксидазе и протеинкиназе, что позволило исключить красную волчанку, геморрагический васкулит, АНЦА-ассоциированные васкулиты и сывороточную болезнь (табл. 4). Повышение титра IgG к ВЭБ, а также наличие IgM к ВЭБ в начале заболевания указывает на ВЭБ как на возможный триггер SSLR, так как в литературе ранее была описана связь между вирусными инфекциями и подобной реакцией [5]. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, элек-

трокардиографии и эхокардиографии соответствовали возрастной норме.

Учитывая удовлетворительное состояние и отсутствие значимых лабораторных и инструментальных отклонений для купирования артралгий пациентке был назначен ибупрофен в дозировке 200 мг 3 раза/сут. В течение недели высыпания постепенно регрессировали без формирования стойких изменений. Болевой синдром на фоне приема ибупрофена разрешился на 2-е сут, и препарат был отменен на 5-е сут с начала терапии. Повторно на консультацию пациентка не обращалась.

Таблица 4. Иммунологические исследования, 4-е сут болезни
Table 4. Immunology research, 4th day of disease

Показатели	Результат	Референсные значения
Антитела (IgG) к капсидному белку ВЭБ, signal/cutoff	46,7	0–0,9
Антинуклеарные антитела (IgG), титр	< 160	< 160
Антинуклеарные цитоплазматические антитела (IgA), титр	< 40	< 40
Антитела к миелопероксидазе (IgG), AU/мл	8	0–20
Антитела к протеинкиназе (анти-PR3 IgG), Ед/мл	3	0–20

Примечание. Signal/cutoff — пороговое значение; AU/мл — условная единица (arbitrary unit) концентрации антител в миллилитре.
Note. Signal/cutoff — cut-off value; AU/ml — arbitrary unit of antibody concentration in milliliter.

Прогноз

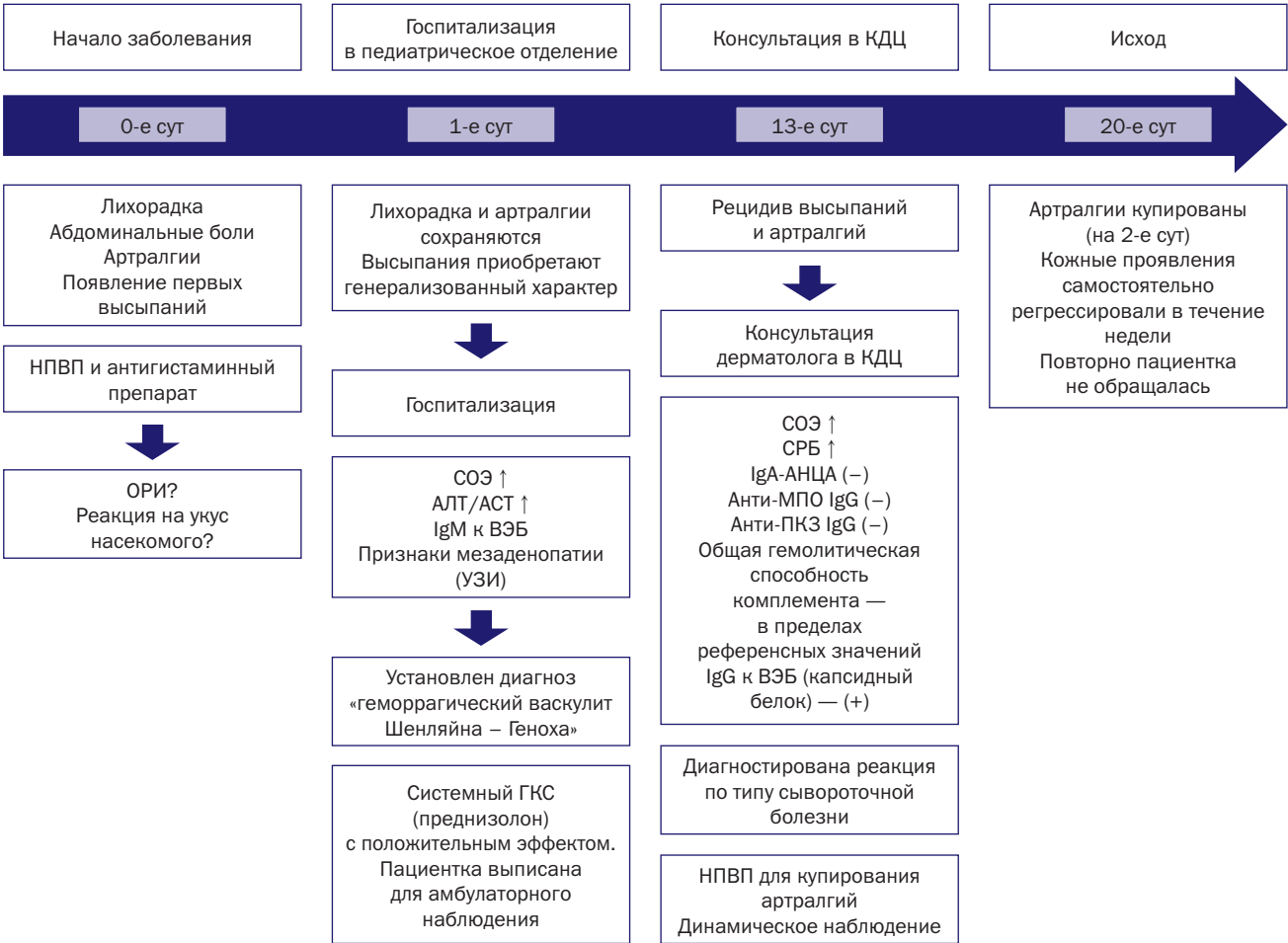
SSLR имеет благоприятный прогноз — высыпания и другие симптомы самостоятельно разрешаются у пациентов при устранении воздействия провоцирующего фактора, не оставляя стойких изменений на коже. В описываемом случае вероятным триггером послужило инфицирование ВЭБ, который может протекать в том

числе в виде хронической инфекции и теоретически приводить к рецидивам SSLR, что делает прогноз не столь однозначным.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациентки Д., 8 лет, представлены на рис. 5.

Рис. 5. Девочка Д., 8 лет: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 5. Girl D., 8 years old: disease progression, key events, and prognosis



Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты; ОРИ — острая респираторная инфекция; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр; УЗИ — ультразвуковое исследование; анти-МПО — антитела к миелопероксидазе; анти-ПКЗ — антитела к протеинкиназе 3; IgM/G — иммуноглобулины класса M/G.
Note. NSAID (НПВП) — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ARI (ОРИ) — acute respiratory infection; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase; EBV (ВЭБ) — Epstein – Barr virus; US (УЗИ) — ultrasound; anti-MPO (анти-МПО) — anti-myeloperoxidase antibody; anti-PR3 (анти-ПКЗ) — protein kinase 3 antibody; IgM/G — macroglobulins M/G.

ОБСУЖДЕНИЕ

SSLR может развиваться у взрослых пациентов, но большинство случаев описаны у детей [8, 9]. Распространенность SSLR неизвестна. Заболевание редко диагностируется, так как часто ошибочно принимается за другие дерматозы (крапивница, многоформная экссудативная эритема, вирусные экзантемы, лекарственные реакции), которым присущи кольцевидные и полициклические высыпания [3]. Вместе с тем, для SSLR характерны внезапное появление кожной сыпи и поражение суставов, с лихорадкой или без нее, которым предшествуют прием (чаще всего) лекарственных средств [10], инфекция [5] или вакцинации [11]. Наиболее частая причина SSLR — β -лактамные антибиотики, особенно цефаклор и амоксициллин, однако подобные реакции были описаны и при применении сульфаниламидных, противоопухолевых и противосудорожных препаратов, НПВП [3], а в последнее время — и генно-инженерных биологических препаратов [12]. Причинами SSLR могут быть и вирусные инфекции, в частности возбудители гепатита В и С [5]. В описанном нами случае причиной SSLR, вероятнее всего, явилась инфекция ВЭБ, так как на момент дебюта заболевания пациентка не получала лекарственных препаратов, которые могли бы спровоцировать SSLR, а при проведении серологического исследования был выявлен высокий титр IgM к ВЭБ. Ранее в научных публикациях ВЭБ как триггер SSLR не упоминался.

Клиническая картина SSLR сходна с таковой при классической сывороточной болезни, которая является реакцией гиперчувствительности типа III, возникающей в ответ на введение гетерологичной сыворотки в качестве антитоксина для лечения дифтерии [13]. Патофизиология SSLR в достаточной мере не изучена, но она, по-видимому, отличается от классической сывороточной болезни, поскольку SSLR не связана с образованием циркулирующих иммунных комплексов, а концентрации комплемента в сыворотке крови при SSLR обычно в пределах референсных значений [14]. Считается, что аномальный иммунный ответ при SSLR обусловлен действием лекарств или их метаболитов, опосредованно в качестве гаптен, связывающих белки плазмы, которые приобретают таким образом иммуноактивные свойства, или путем прямого токсического повреждения лимфоцитов [15].

Поражения кожи, как правило, начинаются с развития эритематозных воспалительных папул, которые родители или сам пациент описывают как «укусы насекомых» [3], что наблюдалось и в описанном нами случае. Эти поражения быстро центробежно распространяются и увеличиваются в размерах, образуя кольцевидные поражения с центральным «просветлением», зачастую имитируя «мишеневидные» очаги, как при многоформной эритеме, или образуют полициклические сливающиеся структуры, схожие с клинической картиной при крапивнице. Но, в отличие от последних, кожные изменения при SSLR остаются фиксированными в течение нескольких дней. Зуд присутствует редко, пациенты чаще жалуются на чувство «жжения» [3]. Воспаление суставов является особенностью SSLR и обычно характеризуется симметричным их вовлечением с развитием отека и артралгий. По последним данным, до 60% детей с SSLR имели поражение двух и более суставов [3, 8], у половины больных заболевание протекает с лихорадкой [16].

Изменения лабораторных показателей у пациентов с SSLR неспецифичны и, как правило, характеризуются

повышением воспалительных маркеров крови [16]. Ряд исследователей рассматривают тест на токсичность лимфоцитов как возможный метод диагностики SSLR и иных лекарственных реакций [17]. Этот тест основан на феномене повышения апоптотической активности лимфоцитов пациентов с Т-клеточными реакциями гиперчувствительности к лекарственным препаратам при повторном воздействии триггерного препарата или его метаболитов. Хотя этот тест не валидирован для клинического использования, он может быть потенциально полезным инструментом для диагностики лекарственных реакций, и в частности SSLR [17]. С учетом отсутствия патогномоничных признаков гистологической картины SSLR проведение диагностической биопсии кожи не рекомендуется [18].

Дифференциальная диагностика SSLR проводится с заболеваниями, которые могут сопровождаться появлением кольцевидных высыпаний. При их наличии у пациентов в возрасте до 24 мес следует принимать во внимание острый геморрагический отек младенцев (acute hemorrhagic edema of infancy; AHEI), также известный как болезнь Финкельштейна. AHEI, представляющий собой лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов, обычно сопровождается пальпируемой пурпурой на фоне отека кожи. У большей части детей заболеванию предшествуют инфекции верхних дыхательных путей. Лихорадка присутствует в половине случаев AHEI. Кожный патологический процесс характеризуется быстрым появлением небольших эритематозных макул или папул, которые прогрессируют до сливающихся кольцевидных или «кокардных» бляшек. Специфические лабораторные изменения отсутствуют, а заболевание разрешается самостоятельно в течение нескольких недель, что обуславливает его доброкачественный характер [19, 20].

Пурпура Шенлейна — Геноха, также известная как IgA-васкулит, представляет собой системный иммунокомплексный лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов, клинически проявляющийся пальпируемой пурпурой, артритом или артралгиями и диффузными болями в животе. Это наиболее распространенный васкулит среди детей, который может иногда развиваться и у взрослых пациентов. IgA-васкулит самостоятельно разрешается у большинства детей и взрослых (до 90% случаев и более) [21]. Пациентам с IgA-васкулитом требуется, как правило, симптоматическая терапия; применение системных глюкокортикостероидов рекомендовано в случае орхита, легочных кровотечений, поражения церебральных сосудов и при тяжелом поражении желудочно-кишечного тракта. Рутинное использование глюкокортикостероидов не рекомендовано, так как они не оказывают влияния на риск развития осложнений, в первую очередь нефрита [22, 23]. Помимо нефрита, при IgA-васкулите могут возникнуть желудочно-кишечные кровотечения, орхит, поражение центральной нервной системы [24]. Долгосрочный прогноз заболевания зависит от наличия и степени поражения почек [23]. Некоторые исследователи рассматривают IgA-васкулит и AHEI как разные формы одного заболевания [16].

SSLR следует дифференцировать и с уртикарным васкулитом, развивающимся вследствие реакции гиперчувствительности типа III и вызываемым отложением на стенках мелких сосудов циркулирующих иммунных комплексов с дальнейшим развитием лейкоцитокластического васкулита. Клинически уртикарный васкулит проявляется уртикарными и эритематозно-макулярными

элементами, которые существуют более 24 ч и оставляют после себя участки гиперпигментации. Также могут наблюдаться системные симптомы в виде артралгий, лихорадки, болей в животе, увеита и нефрита [16]. Выделяют две формы уртикарного васкулита — нормокплементарную и гипокплементарную, которые разделяют в зависимости от концентрации циркулирующего компонента С1 системы комплемента. В 50% гипокплементарная форма ассоциирована с красной волчанкой, нормокплементарная форма, как правило, носит идиопатический характер [25]. Уртикарный васкулит обычно развивается на фоне инфекционного процесса (вирусные гепатиты В и С, ВЭБ-инфекция) или может быть индуцирован приемом лекарственных средств, чаще всего ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Уртикарный васкулит редко развивается у детей [16], однако недавно был описан случай развития болезни вместе с мультисистемным воспалительным синдромом [26], ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [27].

Эозинофильная кольцевидная эритема является редким эозинофильным дерматозом, характеризующимся кольцевидными эритематозными папулами и бляшками, которые обычно появляются на коже туловища и конечностей, включая ладони и подошвы. Поражения характеризуются центробежным ростом с центральным «просветлением». Субъективно высыпания, как правило, не беспокоят или сопровождаются зудом низкой интенсивности [28, 29]. Эозинофильная кольцевидная эритема обычно проходит спонтанно в течение нескольких месяцев или лет, не вызывая развития стойких изменений кожи, тем не менее, возможны ее частые рецидивы [30]. С эозинофильной кольцевидной эритемой ассоциировано множество заболеваний, включая хроническую болезнь почек, сахарный диабет, гепатит С, синдром Чарджа – Стросса, некоторые новообразования [31].

Дифференциальную диагностику SSLR следует проводить с многоформной экссудативной эритемой, которая, как правило, ассоциирована с вирусными и бактериальными инфекциями, в первую очередь герпес-вирусами, COVID-19 и *Mycoplasma pneumoniae* [27, 32], в некоторых случаях может быть индуцирована приемом лекарственных препаратов [32]. Клинические проявления многоформной экссудативной эритемы типичны и представлены мишеневидными очагами (реже — эритематозными пятнами, везикулами и пузырями) с характерным вовлечением ладоней и подошв и поражением слизистых оболочек [33]. Для многоформной экссудативной эритемы свойственны очаги концентрической формы с «темным» центром [33], что может затруднять дифференциальную диагностику с SSLR.

SSLR разрешается самостоятельно при устранении провоцирующего фактора. Для ведения пациентов с SSLR клинические рекомендации не разработаны, однако в ряде работ описан положительный эффект от применения системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов [3, 10]. Для купирования суставного болевого синдрома у больных с SSLR проводят симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирован клинический случай SSLR у ребенка, ассоциированный с ВЭБ-инфекцией. В меди-

цинской литературе имеется ограниченное количество работ, содержащих описание случаев SSLR у детей, ассоциированных с вирусными инфекциями. Знание о подобной патологии позволит практикующим специалистам вовремя диагностировать подобные состояния, чтобы избежать полипрагмазии, а также избыточных назначений лабораторных и инструментальных исследований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов ее обследования, лечения и представленных медицинских фотографий, включая фотографии из семейного архива (дата подписания 16.02.2022).

INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed informed voluntary consent on the publication of her examination and treatment results and medical photos, including photos from family archive (signed on 16.02.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from companies Johnson & Johnson.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Todd PS, Orlowski T, Schumacher-Kim W. A Review of Annular Eruptions in Children. *Pediatr Ann.* 2015;44(8):e199–e204. doi: <https://doi.org/10.3928/00904481-20150812-09>
- Delli Colli L, Gabrielli S, Abrams EM, et al. Differentiating Between β -Lactam-Induced Serum Sickness-Like Reactions and Viral Exanthem in Children Using a Graded Oral Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):916–921. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.047>
- Del Pozzo-Magaña BR, Abuzgaia A, Murray B, et al. Paediatric serum sickness-like reaction: A 10-year retrospective cohort study. *Paediatr Child Health.* 2021;26(7):428–435. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxab003>
- Chiong FJ, Loewenthal M, Boyle M, Attia J. Serum sickness-like reaction after influenza vaccination. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211917. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211917>
- Gupta R, Fakunle I, Samji V, Hale EB. Serum Sickness-Like Reaction Associated With Acute Hepatitis B in a Previously Vaccinated Adult Male. *Cureus.* 2021;13(4):e14742. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.14742>
- McNamara K, Hughes OB, Strowd LC. Cutaneous drug eruptions including serum sickness-like reaction, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and drug-induced lupus. *Clin Dermatol.* 2020;38(6):641–647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.013>
- Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(3):179–187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sder.2007.09.001>
- Galvão Dos Santos de Araujo AC, Moura de Almeida L, Moura de Almeida AP, et al. Serum Sickness-Like Reaction: Drug-Induced Cutaneous Disease in a Child. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(3):e2021029. doi: <https://doi.org/10.5826/dpc.1103a29>
- Ali S, Corcea SL, Cristian RM, Bumbacea RS. A rapid desensitization protocol in a case of drotaverine-induced serum sickness-like reaction in a pregnant woman: A case report. *Exp Ther Med.* 2019;18(6):5105–5107. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8170>
- De Schryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe serum sickness-like reaction: Challenges in diagnosis and management. *J C Exp Dermatol Res.* 2015;6(3):1000279. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9554.1000279>
- Milstien JB, Gross TP, Kuritsky JN. Adverse reactions reported following receipt of Haemophilus influenzae type b vaccine: An analysis after 1 year of marketing. *Pediatrics.* 1987;80(2):270–274.
- Lindberg MR, Todd SP, Bunker DR, DeKlotz CMC. Ixekizumab-Induced Serum Sickness (Like Reaction): An Unusual Adverse Effect. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8S):S469–S470. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001222>
- Rixe N, Tavaréz MM. Serum Sickness. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S. Serum sickness-like reactions. *Cutis.* 2002;69(5):395–397.
- Yorulmaz A, Akin F, Sert A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1389–1394.
- Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):467–475. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12103>
- Elzagallaai AA, Loubani E, Del Pozzo-Magaña BR, Rieder MJ. Pathogenesis of Beta-lactam-induced serum sickness-like reaction: The potential role of reactive drug metabolites. In: *Authorea*. April 07, 2020. doi: <https://doi.org/10.22541/au.158629966.69248955>
- Shiari R, Eshgh FA, Rowshanzamir E, Derakhshanfar H. Clinical and laboratory profile of serum sickness-like reaction in children. *Indian J Rheumatol.* 2011;6(4):173–177. doi: [https://doi.org/10.1016/S0973-3698\(11\)60203-3](https://doi.org/10.1016/S0973-3698(11)60203-3)
- Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy: A Diagnostic Challenge for the General Pediatrician. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(4):285–293. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396316666200727145039>
- Medovic R, Medovic M, Igrutinovic Z, et al. Acute hemorrhagic edema of infancy — is it really a mild, benign disease? *Turk J Pediatr.* 2021;63(1):141–148. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.01.017>
- Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2020;102(4):229–233.
- Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1607–1616. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez041>
- Gohari A, Matsell DG, Mammen C, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: Use of corticosteroids for prevention and treatment of renal disease. *Can Fam Physician.* 2020;66(12):895–897. doi: <https://doi.org/10.46747/cfp.6612895>
- Song Y, Huang X, Yu G, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol.* 2021;12:771619. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.771619>
- Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Lipsker D, Terrier B. Cutaneous Vasculitis: Review on Diagnosis and Clinicopathologic Correlations. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(2):181–193. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08788-4>
- Mohta A, Mehta RD, Ghiya BC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19 With Urticarial Vasculitis — A Double Whammy! *Indian Pediatr.* 2021;58(9):894–895. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2317-0>
- Иванчиков В.В., Амбарчян Э.Т., Кузьмина А.Д. Дерматологические проявления COVID-19 у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 105–114. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2398> [Ivanchikov VV, Ambarchian ET, Kuzminova AD. COVID-19 Dermatological Manifestations in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):105–114. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2398>]
- Heras MO, Sancho MI, Munoz NP, Millet PU. Eosinophilic annular erythema in adults: report of two cases and review of literature. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5 Suppl 1):65–68. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176373>
- Lee HS, Yang JY, Kim YC. Eosinophilic annular erythema localized to the palms and the soles. *Ann Dermatol.* 2016;28(6):769–771. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.6.769>
- Gordon S, Robinson S, Abudu M, et al. Eosinophilic annular erythema treated with dupilumab. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4):e255–e256. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13533>
- Dacy N, Oney K, Fiala K, Parekh P. Eosinophilic annular erythema. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(5):606–607. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1922253>
- Torrelo A, Andina D, Santonja C, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):442–446. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14246>
- Trayes KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(2):82–88.

А.Б. Яковлев, А.С. Полонская, Л.С. Круглова

ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Микроспория у детей раннего возраста: клинические случаи

Контактная информация:

Полонская Александра Сергеевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А, тел.: +7 (499) 140-18-76, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Статья поступила: 29.06.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Микроспория представляет собой зооантропонозный микоз кожи и волос, вызываемый грибами рода *Microsporum*. Микроспория наиболее распространена среди детей, в том числе первого года жизни. Заболеваемость микроспорией в течение последних лет имеет тенденцию к медленному неуклонному росту. **Описание клинических случаев.** Представлены результаты наблюдения за двумя детьми разного возраста (младше и старше 1 года) с микроспорией. Показана тактика успешного лечения. Проанализированы основные ограничения лекарственной терапии детей грудного возраста, а также допущенные терапевтические ошибки. **Заключение.** Диагностика и лечение микроспории у детей младенческого и раннего детского возраста представляют собой сложную задачу. Основные ошибки при лечении микроспории у пациентов указанных возрастных групп обусловлены особенностями клинической картины, а также ограниченным арсеналом средств, отвечающих требованиям эффективности и безопасности терапии детей раннего возраста.

Ключевые слова: младенческий возраст, ранний детский возраст, микроспория, микозы, гризеофульвин, клотримазол, системная терапия

Для цитирования: Яковлев А.Б., Полонская А.С., Круглова Л.С. Микроспория у детей раннего возраста: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):400–406. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2453>

ОБОСНОВАНИЕ

Микроспория — зооантропонозный микоз кожи и волос, развивающийся при инфицировании грибами *Microsporum* spp. [1]. Выделяют 3 группы грибов этого рода: антропофильные, зоофильные и геофильные [2]. К антропофильным относят *M. ferrugineum* (Восточная Европа, Юго-Западная Азия, Западная Африка), *M. audouinii* (Северная Африка, Западная Европа) и *M. rivalieri* (*M. audouinii* var. *rivalieri*¹ — Конго) [1].

¹ Здесь и далее в скобках даны новые родовые и видовые обозначения отдельных возбудителей в соответствии с принятой в 2018 г. новой биологической таксономией дерматомицетов [1, 3].

Зоофильными видами являются *M. canis* (*felineum*, *lanosum*, *equinum*, основной природный резервуар — бродячие кошки и собаки), *M. persicolor* (*Nannizia persicolor*, природный резервуар — мыши и другие мелкие грызуны), *M. distortum* (природный резервуар — кошки, собаки, обезьяны), *M. nanum* (*Nannizia nana*, природный резервуар — обезьяны) и *M. gallinae* (*Lophophyton gallinae*, природный резервуар — куры) [1]. Геофильные микроспорумы представлены *M. gypseum* (*Nannizia gypsea*), *M. cookei* (*Paraphyton cookei*), *M. racemosum* (*Nannizia racemose*) и *M. magellanicum*. Геофильные виды имеют минимальное значение для эпидемического процесса, но могут являться возбудителями «микоза садовников» [2].

Alexey B. Yakovlev, Aleksandra S. Polonskaya, Larisa S. Kruglova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Microsporia in Young Children: Clinical Cases

Background. Microsporia is a zoonanthropoctic mycosis of skin and hair caused by fungi genus *Microsporum*. Microsporia is most common among children, including infants. The microsporia incidence has slow steady increase over recent years. **Clinical cases description.** Follow-up results of two children of different ages (younger/older than 1 year) with microsporia are presented. Successful management approach is shown. Major limitations of drug therapy in infants as well as common therapeutic errors were analyzed. **Conclusion.** Diagnosis and management of microsporia in infants and young children is a challenging task. Major errors in microsporia management in patients of these age groups are associated with peculiarities of clinical picture as well as limited variations of drugs that are appropriate for the requirements on efficacy and safety of therapy among young children.

Keywords: infancy, early childhood, microsporia, mycosis, griseofulvin, clotrimazole, systemic treatment

For citation: Yakovlev Alexey B., Polonskaya Aleksandra S., Kruglova Larisa S. Microsporia in Young Children: Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2022;21(5):400–406. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2453>

Заболеваемость микроспорией в России в 2015 г. составила 44,8 случаев на 100 тыс. населения [2]. Вместе с тем, в течение последних лет отмечается медленный неуклонный рост заболеваемости [2, 4]. Показатель заболеваемости в средней полосе России, как правило, достигает максимума в августе-октябре, что совпадает с пиком распространения микроспории среди бродячих животных [2, 5]. Заболеваемость определяется двумя потоками — «привозные случаи», регистрируемые с июля по сентябрь, и «городские случаи», наблюдаемые с августа по октябрь [2, 5].

Микроспория, вызванная *M. canis*, — основной микоз волосистой части головы и гладкой кожи в детском возрасте в России, Японии, Арабских Эмиратах, Катаре, Израиле, Кувейте, Соединенных Штатах Америки и странах Южной Америки [1]. Так, в европейской части России *M. canis* является возбудителем микроспории в 99% случаев (в 1% случаев — антропофильный гриб *M. ferrugineum*) [2]. Только в странах Африки и Австралии микроспория по распространенности равна или уступает антропонозной трихофитии. Основным возбудителем микроспории в указанных странах является *M. audouinii* [6]. Микроспория наиболее распространена среди детей, в том числе первого года жизни, хотя основной контингент больных составляют дети в возрасте 6–14 лет (до 65% всех случаев) [2]. На долю взрослых приходится около 15–25% случаев болезни [2].

Основными источниками заражения зоофильными грибами *M. canis* являются бездомные кошки (в особенности котята с нежным подшерстком и несовершенной иммунной системой [5]): в 80% случаев заражение происходит при непосредственном контакте с больным животным [2]. Условия, при которых может произойти заражение младенца, весьма разнообразны. Это случаи, когда бездомная кошка прыгает в оставленную коляску или родители приобретают недостаточно обследованных мелких грызунов (белые крысы, морские свинки, хомяки), наконец, источником инфекции могут быть и сами взрослые или более старшие дети, больные микроспорией [7].

Диагностика микроспории гладкой кожи у детей раннего возраста имеет свои особенности, обусловленные клинической картиной болезни. Прежде всего следует отметить сокращение инкубационного периода у таких детей: при зоонозной микроспории — до 3 сут (в старшем возрасте — от 5 до 8 сут), при антропонозной микроспории — до 20 сут (в старшем возрасте — около 45 сут) [2, 4]. Еще одна особенность — это преобладание у детей в возрасте до 1 года с неосложненной формой микроспории гладкой кожи везикулезного компонента, тогда как в старшем возрасте типичен эритематозно-сквамозный компонент, характеризующийся кольцевидными очагами, состоящими из папул (редко — везикул) и вторичных элементов — корочек и чешуек [7, 8]. Глубокие и экссудативные, себорейные и трихофитоидные (с поражением более 50% площади скальпа) формы микроспории в настоящее время встречаются относительно редко [2, 9]. Многоочаговая микроспория гладкой кожи также весьма частое явление у детей в возрасте до 1 года. Речь идет о случаях, когда на гладкой коже формируются

более трех (обычно от 7 до 15) изолированных очагов. Следующей особенностью клинического течения микроспории гладкой кожи у детей до 1 года является тенденция к слиянию отдельных расположенных рядом очагов с формированием поражений по типу «географической карты» с фестончатыми или полициклическими очертаниями. У детей более старшего возраста такая форма микроспории встречается относительно редко и считается осложнением [7,10].

Микроспория волосистой кожи головы у детей до 1 года характеризуется почти всегда выраженным экссудативным компонентом: в половине случаев появляются серозные корки, даже при заражении антропофильными микроспорумами *M. audouinii* и *M. ferrugineum*. Свечение пораженных волос при проведении люминесцентной диагностики в 50% случаев у очень маленьких детей начинается несколько позднее — на 4–5-е сут после заражения (у старших детей — на 4-е сут). При заражении антропофильными грибами часто наблюдаются много мелких очагов, а при заражении *M. canis* — 1–3 крупных, более 4 см в диаметре [1, 11]. Ногтевые пластинки при микроспории поражаются редко, в том числе и у детей в возрасте до 1 года [12, 13]. Гипертрофический тип поражения ногтевой пластинки при микроспории практически не встречается [13]. Семиотика поражений мало отличается от таковой при трихофитии ногтей: подногтевой гиперкератоз выражен слабо, цвет ногтя серо-желтый, тусклый, часто наблюдаются деформация по типу гапалонихии, ониходекисис и онихошизис, трахионихия.

Ниже представлено описание клинических случаев, которые являются наглядной иллюстрацией проблемы лечения микроспории у детей в возрасте от 0 до 3 лет, обусловленной особенностями клинического течения микозов у пациентов данной возрастной группы и ограниченным арсеналом лекарственных средств, разрешенных к применению в этом возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

О пациенте

Пациент Ф., мальчик, возраст 1 год 7 мес. На момент первичной консультации жалобы на появление у ребенка очага «выстриженных» волос на коже волосистой части головы.

Анамнез заболевания

К моменту обращения за медицинской помощью (в конце октября) был болен около 2,5 нед. Со слов мамы, мальчик все лето провел в деревне, где постоянно играл с тремя котятами у бабушки; со взрослой кошкой мальчик не контактировал. В конце августа у ребенка обнаружили два очага на коже туловища справа. При обращении к местному фельдшеру клинически был заподозрен микоз, микроскопия не выполнялась. Была назначена дегтярная мазь с нанесением в амбулатории. После 2 нед лечения очаги разрешились и больше не появлялись вплоть до середины октября, когда обнаружился очаг «выстриженных» волос на коже волосистой части головы, на границе височной и затылочной областей справа. Мама самостоятельно стала обрабатывать очаг два раза в день кремом с изоконазолем.

Рис. 1. Пациент Ф., возраст 1 год 7 мес. Микроспория волосистой кожи головы

Fig. 1. Patient F., 1 year 7 months. Scalp microsporia



Источник: Яковлев А.Б., 2022.

Source: Yakovlev A.B., 2022.

лом и дифлюкртолоном. В результате отмечалось значительное уменьшение воспалительного процесса в очаге, однако площадь поражения стала увеличиваться по периферии (со слов мамы). Анамнез жизни, эпидемиологический, семейный и аллергологический анамнез — без особенностей.

Диагностика

Кожный статус

Кожный процесс асимметричный, имеет воспалительный характер, течение — подострое, локализован на коже головы — на границе затылочной и височной областей справа. Процесс представлен очагом овальной формы, размером 4 × 3 см, с четкими границами (рис. 1). Высыпания, формирующие очаг, можно считать полиморфными: в центральной зоне имеется слабая эритема с мелкопластинчатым шелушением на поверхности; по периферии очага имеется бордюр (приподнятый край), состоящий из мелких папул размером 1–3 мм и очень мелких серозных корочек. В лучах лампы Вуда (люминесцентная диагностика) обнаруживается интенсивное зеленое свечение.

Трихоскопическое исследование

Волосы в пределах очага обломаны на уровне 4–7 мм над кожей. Стержень пораженных волос визуально не изменен, у самого выхода из воронки волосного фолликула представляются как бы покрытыми чешуйкой или пленкой.

Микроскопия пораженных волос

Микроскопия пораженных волос с просветлением 10% NaOH выявила поражение по смешанному типу ectothrix/endothrix, характерное для длительного течения микоза, более 2 нед.

Микологическое исследование (посев)

Через 17 сут после первичной консультации получен рост гриба *M. canis (felineum, lanosum)*.

Клинический диагноз

Микроспория кожи волосистой части головы (B35.0).

Динамика и исходы

Пациенту назначен гризеофульвин внутрь в суточной дозе 22 мг/кг массы тела (масса тела ребенка — 11,75 кг) или 258,5 мг/сут, прием по 1/2 таблетки 4 раза/сут. Наружно назначены смазывания очага 1% йодной настойкой 1 раз/сут утром, кремом клотримазола 1% 2 раза/сут — днем и вечером. Проводилось еженедельное бритье очага. Через 3 нед лечения констатированы исчезновение свечения волос в лучах лампы Вуда, а также отсутствие гриба уже в первом контрольном соскобе на патогенные грибы, выполненном в эти же сроки. Пациент переведен на прием гризеофульвина в прежней суточной дозе через день — на 2 нед; после того как во втором контрольном анализе в процессе лечения также не было выявлено грибов, пациент переведен на прием гризеофульвина 2 раза/нед. Когда и в третьем контрольном анализе в процессе лечения грибы не были обнаружены, лечение было завершено и установлено излечение микоза после 3 контрольных исследований на грибы и люминесцентной диагностики. Наблюдение за пациентом было продолжено еще в течение 3 мес с тремя явками к дерматологу и контрольными анализами на грибы.

Прогноз

Прогноз благоприятный — выздоровление на фоне проводимой терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

О пациенте

Пациент М., мальчик, возраст 2 мес. На момент первичной консультации жалобы на очаги «поредения» волос на коже волосистой части головы ребенка.

Анамнез заболевания

Со слов мамы, впервые отметили появление двух эритематозных очагов на коже волосистой части головы в возрасте 2 нед. При обращении к дерматовенерологу установлен диагноз «микроспория волосистой части головы». Микроскопическое и микологическое исследования (посев) для установления диагноза не проводили. Рекомендовано наружное лечение серной мазью и мазью с натамицином, неомицином и гидрокортизоном. Со слов мамы, через 2 нед терапии по указанной схеме отмечали полный регресс эритемы в области очагов, лечение самостоятельно прекратили. Лабораторный контроль — соскоб на патогенные грибы — не проводили (не явились на повторный прием). Через 1 мес отметили появление новых очагов на коже лобной зоны волосистой части головы.

Эпидемиологический анамнез

Во время беременности у мамы была диагностирована микроспория гладкой кожи. Проводила лечение кре-

мом с бетаметазоном, гентамицином и клотримазолом. Со слов женщины, на фоне терапии — полный регресс патологического процесса.

Анамнез жизни, семейный и аллергологический анамнез — без особенностей.

Диагностика

Кожный статус

Кожный процесс носит ограниченный хронический характер, локализован на коже лобно-теменной зоны. Представлен очагом округлой формы с четкими границами, диаметром около 2,5 см, по периферии — два мелких округлых очага с четкими границами, диаметром до 1 см. В пределах описанных очагов — мелкопластинчатое шелушение белого цвета, единичные плотно сидящие чешуйко-корочки белого цвета с желтоватым оттенком (рис. 2).

Люминесцентная диагностика

В пределах очагов отмечается изумрудно-зеленое свечение пораженных волос (рис. 3).

Исследование методом NaOH-микроскопии

Обнаружены мицелии патогенного гриба.

Осмотр контактировавших лиц

При осмотре контактировавших лиц (мама, няня, старшие сестры) заболеваний кожи не выявлено.

Диагноз

Микроспория кожи волосистой части головы (B35.0).

Динамика и исходы

Назначена наружная терапия 5% раствором повидон-йода — 1 раз/сут утром, кремом с клотримазолом 1% — 2 раза/сут, кремом с 10% мочевиной — 1 раз/сут на область чешуйко-корочек; даны санитарно-гигиенические рекомендации (обработка нательного и постельного белья, ограничение водных процедур, индивидуальные средства гигиены для каждого ребенка в семье).

Контрольный осмотр через 7 сут: кожный статус в области волосистой части головы без динамики, отмечается появление свежего очага на коже латеральной поверхности левого предплечья — слабоэритематозная несколько инфильтрированная бляшка розового цвета, округлой формы, диаметром до 1,5 см, с умеренным мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Люминесцентное исследование: в пределах очага визуализируется изумрудно-зеленое свечение (рис. 4). Констатирована отрицательная динамика кожного процесса. Рекомендовано продолжить местное применение 5% раствора повидон-йода — 1 раз/сут утром в течение следующих 7 сут, крем с клотримазолом 1% заменили на мазь гризеофульвиновую 5% с нанесением на все очаги 2 раза/сут в течение 14 сут. Также рекомендовано начать проведение механической депиляции пораженных волос в очагах под контролем лампы Вуда. Удаление пораженных волос представлялось целесообразным ввиду отрицательной динамики на фоне проводимой

Рис. 2. Пациент М., возраст 2 мес. Высыпания на коже лобно-теменной зоны до начала лечения

Fig. 2. Patient M., 2 months. Lesions on frontoparietal area before the treatment

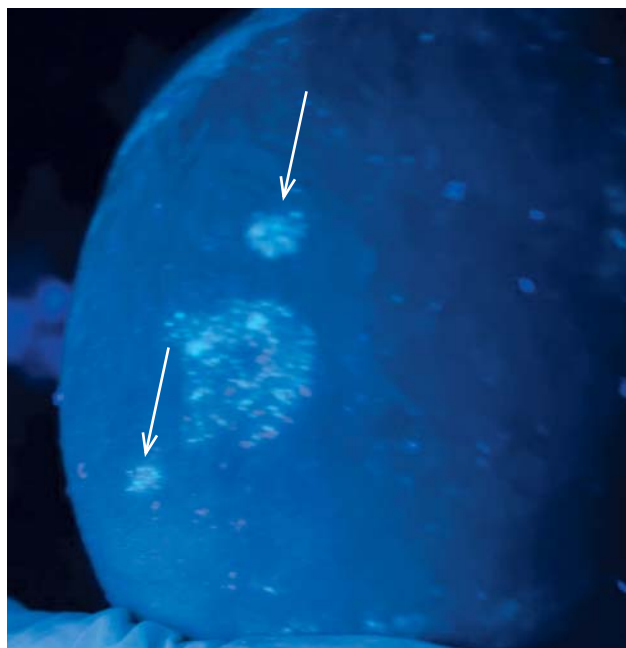


Источник: Полонская А.С., 2022.

Source: Polonskaya A.S., 2022.

Рис. 3. Пациент М., возраст 2 мес. Люминесцентное исследование очагов на коже волосистой части головы до начала терапии

Fig. 3. Patient M., 2 months. Luminescent examination of scalp lesions before the treatment



Примечание. Хорошо видны (отмечены стрелками) «отсевы» (сателлитные более мелкие зоны поражения) от основного очага на волосистой части головы (цвета искажены в результате фотосъемки).

Источник: Полонская А.С., 2022.

Note. Clearly visible (marked with arrows) “seedlings” (smaller satellite areas of lesions) from the focus on the scalp (colors are different due to photography).

Source: Polonskaya A.S., 2022.

Рис. 4. Пациент М., возраст 2 мес. Люминесцентное исследование области свежего очага на коже левого предплечья

Fig. 4. Patient M., 2 months. Luminescent examination of new focus on the skin of left forearm



Источник: Полонская А.С., 2022.
Source: Polonskaya A.S., 2022.

наружной терапии и невозможности проведения системного лечения у данного пациента. Сбривание волос в очагах (метод, указанный в федеральных клинических рекомендациях [2]) не проводили в связи с риском травматического повреждения кожи волосистой части головы и распространения инфекционного процесса. При проведении депиляции волосы легко поддавались полному удалению, и процедура не приносила ребенку дискомфорта, что могло быть связано с периодом физиологического телогенового выпадения волос. Более того, некоторые авторы допускают, что эффективность наружной противогрибковой терапии при микроспории волосистой части головы у детей в возрасте до 3 мес связана не только с высокой транскутанной адсорбцией препаратов, но и с физиологическим выпадением волос [14, 15]. Вместе с тем целесообразность и эффективность механической депиляции пораженных волос требует дальнейшего изучения.

Повторное обследование ребенка через 14 сут после коррекции наружной терапии позволило установить положительную динамику кожного процесса: очаг на коже левого предплечья регрессировал полностью, при люминесцентном исследовании патологического свечения не обнаружено. На коже волосистой части головы интенсивность свечения уменьшилась (рис 5). Переносимость терапии удовлетворительная. Лечение продолжено с использованием гризеофульвиновой мази 5% 2 раза/сут, механической депиляции пораженных волос под контролем лампы Вуда с выполнением санитарно-гигиенических рекомендаций. Пациент находится под динамическим наблюдением дерматовенеролога.

Рис. 5. Пациент М. Люминесцентное исследование в области очагов на коже волосистой части головы через 14 сут после начала наружной терапии

Fig. 5. Patient M. Luminescent examination in foci on the scalp 14 days after the start of external therapy



Источник: Полонская А.С., 2022.
Source: Polonskaya A.S., 2022.

Прогноз

Прогноз благоприятный — выздоровление на фоне проводимого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение микроспории у детей в возрасте до 1 года представляет трудности из-за ограниченного арсенала средств, отвечающих одновременно требованиям эффективности и безопасности. Так, для системной терапии микроспории у детей с массой тела до 10 кг возможно применение только флуконазола в дозе 3–5 мг/кг/сут, который, однако, не включен в федеральные клинические рекомендации [2]. Гризеофульвин может быть назначен только после достижения ребенком массы тела 10 кг. Что же касается применения итраконазола, то здесь возрастные ограничения еще более жесткие: препарат может применяться только с момента достижения школьного возраста, хотя по показателям безопасности итраконазол существенно превосходит гризеофульвин (частота нежелательных явлений 5 и 15% соответственно) [11]. Системный тербинафин можно применять у детей с 2-летнего возраста, но он недостаточно активен при микроспории [4, 16, 17]. Важно отметить, что если родители отказываются от системной терапии микроспории (или у ребенка имеются противопоказания к системной противогрибковой терапии), то лечение поражений на волосистой части головы может затянуться на 4–6 мес. За это время ребенок может набрать недостающие 3–4 кг массы тела, а значит, появится основание для назначения гризеофульвина в минимальной дозировке (при условии согласия родителей на проведение системной терапии).

Многие родители предпочитают (и не без основания) лечить микроспорию у своих детей только наружными средствами. Но и в этих случаях имеются возрастные ограничения. Пациенту в возрасте до 1 года могут быть назначены только препараты клотримазола, бифоназола, сертаконазола — все в виде кремов [18]. Растворы азолов детям этого возраста не показаны. Грудным детям в возрасте до 6 мес противопоказаны препараты йода для нанесения на большие поверхности тела, а повидон-йод разрешен детям для нанесения на большие поверхности (от 18% поверхности тела) только с 8-летнего возраста [19]. С осторожностью его можно наносить на единичные мелкие очаги размером не более 6 см². В аптеках реализуется 10% повидон-йод, который перед применением следует развести водой (*aqua fontanae*) до 5% концентрации. Тем не менее, продолжительность применения препаратов йода наружно у детей грудного возраста не должна превышать 14 сут [1]. На ограниченные участки кожи возможно применение фуксин-фенол-резорциновой смеси с борной кислотой — не чаще 1 раза/сут, не более 14 сут. Считается, что водный раствор 1% метиленового синего может быть назначен детям в возрасте до 1 года, также на очень ограниченные области (не более детской ладони), но его активность при дерматомикозах, в отличие от кандидозных поражений кожи, довольно низкая.

На ограниченные участки кожи возможно очень осторожное применение серной и гризеофульвиновой мазей по следующей прописи [5]:

<i>Rp: Sulfuris pp 2,5</i> <i>Ac. lactici 0,5</i> <i>Ung. Zinci ad 50,0</i> <i>M.f. ung.</i> <i>D.S. Мазь для гладкой кожи</i>	<i>Rp: Griseofulvini 2,5</i> <i>Ac. lactici 0,5</i> <i>Lanolini 15,0</i> <i>Vaselini ad 50,0</i> <i>M.D.S. Мазь для волосистой кожи</i>
--	---

Важно отметить, что салициловая кислота детям в возрасте до 2 лет противопоказана. Кроме того, категорически не рекомендуется применять при микроспории, даже при поражении гладкой кожи, комбинированные топические глюкокортикостероиды (тГКС), в частности мази и кремы, в составе которых присутствуют комбинации натамицин-неомицин-гидрокортизон, клотримазол-бетаметазон или бетаметазон-гентамицин-клотримазол [5]. Как правило, активности клотримазола оказывается недостаточно для обеспечения антимикотического эффекта, а сильный (галогецирированный) кортикостероидный компонент существенно подавляет местный иммунитет. В результате через 12–18 сут применения комбинированных тГКС воспаление в очаге прекращается, создается обманчивое впечатление положительного эффекта, но эрадикации гриба не происходит, а еще через неделю его спорами оказывается «нафарширован» волос. Подтверждением этому является заражение ребенка от матери (клинический случай № 2), применявшей крем, содержащий комбинацию бетаметазон-гентамицин-клотримазол, для лечения у себя микроспории гладкой кожи. Применение комбинированных тГКС может быть полезным при три-

хофитии (в 1/3 случаев), особенно при инфильтративно-нагноительной форме патологического процесса, когда следует быстро уменьшить бурно протекающее воспаление, ведущее к нагноению [4].

Ошибкой доктора на амбулаторном приеме следует считать и назначение крема, содержащего комбинацию натамицин-неомицин-гидрокортизон [2]. Натамицин является полиеновым антибиотиком, который применяется при кандидозе кожи, иногда — при аспергиллезе наружного слухового прохода, но не при поражении кожи дерматомицетами [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение микроспории у детей раннего возраста является очень трудной задачей с позиции обеспечения баланса эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств. Следует учитывать физиологическое несовершенство кожи ребенка грудного возраста и ее чрезвычайную ранимость, а значит — высокий риск возникновения побочных эффектов от проводимого лечения. Вместе с тем лечение должно приводить к эрадикации патогенного гриба на гладкой коже в течение 14–20 сут, на волосистой части головы — в течение 30–45 сут (без учета времени на установление излеченности).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Представленные материалы не содержат информацию, раскрывающую личность пациентов. По этой причине информированное согласие на публикацию их фотографий у законных представителей детей не запрашивали.

INFORMED CONSENT

All the submitted materials do not contain information revealing patients' identity. Thus, informed consent on publication of their photographs was not requested from children's legal representatives.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Б. Яковлев

<https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>

А.С. Полонская

<https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Л.С. Круглова

<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сергеев А.Ю., Бурова С.А., Касихина Е.И. Дерматомикозы в эпоху пандемии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. — 2021. — № 1. — С. 79–96. — doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.1.79> [Sergeev AY, Burova SA, Kasikhina EI. Superficial fungal infections in a time of pandemic. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2021;(1):79–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.1.79>]
2. *Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: федеральные клинические рекомендации*. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс; 2016. — 768 с. [Dermatovenerologiya, 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem: Federal clinical guidelines. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ).]
3. De Hoog GS, Dukik K, Monod M, et al. Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for Dermatophytes. *Mycopathologia*. 2017;182(1-2):5–31. doi: <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0073-9>
4. Бардова Е.А., Мурзина Э.А. Некоторые аспекты лечения трихофитий // *Дерматовенерология. Косметология*. — 2020. — Т. 6. — № 4. — С. 336–348. — doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.015> [Bardova E, Murzyna E. Some Aspects of Tryhomycosis Treatment. *Dermatovenereology. Cosmetology*. 2020;6(4):336–348. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.6.4.015>]
5. Яковлев А.Б. Современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, лечении и профилактике микроsporии // *Terra Medica*. — 2011. — № 3-4. — С. 38–43. [Yakovlev AB. Modern data on etiology, pathogenesis, clinics, treatment and prophylaxis of microsporidia. *Terra Medica*. 2011;(3-4):38–43. (In Russ).]
6. Антонова С.Б., Уфимцева М.А. Заболеваемость микроsporией: эпидемиологические аспекты, современные особенности течения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 142–146. [Antonova SB, Ufimtseva MA. Microsporia: epidemiological aspects, modern course characteristics. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):142–146. (In Russ).]
7. Ерзина Е.И., Позднякова О.Н. Микроspория: клинические особенности у детей и подростков // *Медицина и образование в Сибири*. — 2012. — № 2. — 6 с. [Erzina EI, Pozdnyakova ON. Microsporia: the clinical features at children and teenagers. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012(2):1–6. (In Russ).]
8. Степанова Ж.В. Клинические особенности и лечение микроsporии в современных условиях // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2008. — № 6. — С. 85–88. [Stepanova ZhV. Particular features of the clinical course and treatment of microsporia in the current conditions. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;(6):85–88. (In Russ).]
9. Чистякова И.А., Аветикян С.С., Орлова Ю.С., Михайлова В.И. Инфильтративно-нагноительная микроspория, осложненная хронической язвенной пиодермией // *Вестник последипломного медицинского образования*. — 2014. — № 2. — С. 14–16. [Chistyakova IA, Avetikyan SS, Orlova YuS, Mikhailova VI. Infiltrativno-nagnoitel'naya mikrosporiya, oslozhnennaya khronicheskoy yazvennoy piodermiei. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2014;(2):14–16. (In Russ).]
10. Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А., Белозоров А.П., и др. К вопросу об атипичных формах микозов гладкой кожи // *Дерматология та венерология*. — 2015. — № 4. — С. 96–101. [Kutasevych YF, Oliynyk IO, Bilozorov OP, et al. On the question of atypical forms of mycosis smooth skin. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2015;(4):96–101. (In Russ).]
11. Абилкасимова Г.Е., Толыбекова А.А., Неумывакина Е.А. Применение итраконазола в случае распространенной микроsporии // *Успехи медицинской микологии*. — 2020. — Т. 21. — С. 80–82. [Abilkasimova GE, Tolybekova AA, Neumyvagina EA. Primenenie itrakonazola v sluchae rasprostranennoi mikrosporii. *Uspekhi meditsinskoi mikologii*. 2020;21:80–82. (In Russ).]
12. Alteras I, Feuerman EJ, David M, Segal R. The increasing role of *Microsporum canis* in the variety of dermatophytic manifestations reported from Israel. *Mycopathologia*. 1986;95(2):105–107. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00437169>
13. Медведева Т.В., Чилина Г.А. Случай онихомикоза, вызванного *Microsporum canis* // *Проблемы медицинской микологии*. — 2011. — Т. 13. — № 2. — С. 42–44. [Medvedeva TV, Chilina GA. Onychomycosis caused by *Microsporum canis*. *Problems in medical mycology*. 2011;13(2):42–44. (In Russ).]
14. Gilaberte Y, Rezusta A, Gil J, et al. Tinea capitis in infants in their first year of life. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):886–890. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06112.x>
15. Mosseri R, Finkelstein Y, Garty BZ. Topical treatment of tinea capitis in a neonate. *Cutis*. 2002;69(2):88–90.
16. Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L, et al. Terbinafine hydrochloride oral granules versus oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):41–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.019>
17. Ginter-Hanselmayer G., Seebacher C. Treatment of tinea capitis — a critical appraisal. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):109–114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07554.x>
18. Хамаганова И.В., Кашеваров Д.Ф., Маляренко Е.Н., Максимова М.В. Применение сертаконазола в амбулаторной практике // *ПМЖ*. — 2018. — Т. 26. — № 8-2. — С. 87–91. [Khamaganova IV, Kashevarov DF, Malyarenko EN, Maksimova MV. Promeneniye sertakonazola v ambulatornoy praktike. *RMJ*. 2018;26(8-2):87–91. (In Russ).]
19. Зайцева Я.С., Бояринцева Г.Г., Кошкин С.В., Чермных Т.В. Опыт применения препарата «Бетадин» при лечении микроsporии волосистой части головы // *Успехи медицинской микологии*. — 2004. — Т. 4. — С. 322. [Zaitseva YaS, Boyarintseva GG, Koshkin SV, Chermnykh TV. Opyt primeneniya preparata "Betadin" pri lechenii mikrosporii volosistoi chasti golovy. *Problems in medical mycology*. 2004;4:322. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, А.А. Василенко¹, Э.Т. Амбарчян⁴, Р.В. Епишев¹,
А.И. Материкин¹, Р.А. Иванов¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Вульгарная пузырчатка — аутоиммунный буллезный дерматоз. Лечение, как правило, сопряжено с пожизненным приемом поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидов, что приводит к возникновению серьезных побочных эффектов, особенно у детей. **Описание клинического случая.** Мальчик, 16 лет, с тяжелым течением вульгарной пузырчатки. Диагноз подтвержден результатами исследования мазков-отпечатков со дна свежих эрозий (обнаружено > 50 акантолитических клеток), гистологического исследования биопсийного материала кожи из очага поражения с пузырьным элементом (в центре биоптата локализуется супрабазальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин, нейтрофильные гранулоциты, акантолитические клетки), биопсийного материала кожи, полученного рядом с очагом поражения (с участка визуально здоровой кожи), с применением методов прямой иммунофлуоресценции (обнаружено отложение IgG на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса) и иммуноферментного анализа (выявлены аутоантитела IgG к десмоглеину 1 — 121 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл) и десмоглеину 3 — > 200 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл)). В качестве терапии первой линии были назначены генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб и системный глюкокортикостероид метилпреднизолон с постепенным снижением дозы до полной отмены через 8 мес. После завершения курса терапии и отмены системного глюкокортикостероида сохраняется полная ремиссия заболевания. **Заключение.** Комбинированная терапия системными глюкокортикостероидами и ритуксимабом может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии у пациентов детского возраста с вульгарной пузырчаткой в связи с относительно низким риском рецидива после достаточно быстрой и полной отмены препаратов.

Ключевые слова: дети, вульгарная пузырчатка, диагностика, лечение, ритуксимаб, клинический случай

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Василенко А.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):407–413. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2456>

ОБОСНОВАНИЕ

Вульгарная пузырчатка — редкое жизнеугрожающее аутоиммунное пузырьное заболевание кожи и слизистых оболочек из группы акантолитических пузырчаток [1, 2]. До начала XX в. термин «пузырчатка» объединял в себе все хронические пузырьные заболевания [1]. В 1964 г. Е.Н. Beutner и R.E. Jordon выявили в сыворотке крови пациентов с вульгарной пузырчаткой циркулирующие аутоантитела, направленные к антигенным компонентам на поверхности клеток многослойного плоского эпителия, что позволило дифференцировать вульгарную пузырчатку как тканеспецифическое аутоиммунное заболевание [3].

На долю вульгарной пузырчатки приходится до 70% всех случаев акантолитических пузырчаток [4]. Заболеваемость варьирует от 0,5 на 1 млн населения в Германии до 16,1 на 1 млн населения в Израиле [5].

От 1,4 до 2,9% случаев вульгарной пузырчатки диагностируют у детей [6, 7].

Гистологической характеристикой вульгарной пузырчатки являются интраэпидермальные пузыри, обусловленные потерей межклеточных связей в супрабазальных отделах эпителия в результате связывания аутоантител класса IgG со специфическими молекулами межклеточной адгезии — трансмембранным десмосомальным гликопротеином десмоглеином 3, а в некоторых случаях и десмоглеином 1 [4, 8]. У пациентов с поражением только слизистых оболочек, как правило, концентрация антител к десмоглеину 1 низкая или вообще не определяется. При тяжелом поражении кожи и слизистых оболочек выявляются высокие концентрации антител и к десмоглеину 1, и к десмоглеину 3 [9]. Крайне важно правильно определить уровень залегания пузырей для проведения дифференциальной

диагностики пузырчатки от других субэпидермальных пузырных заболеваний [10].

При вульгарной пузырчатке поражения слизистой оболочки полости рта регистрируются как начальный признак заболевания у 50% пациентов. Изменения слизистой оболочки представлены быстро вскрывающимися пузырями, оставляющими после себя эрозии и язвы, которые могут быть настолько болезненными, что пациент не может ни есть, ни пить [2, 11]. Возможно поражение других слизистых оболочек, в том числе вульвовагинальных, назальных, конъюнктивальных, гортани, уретры и желудочно-кишечного тракта [2, 8]. Кожные высыпания при вульгарной пузырчатке могут локализоваться на любом участке кожного покрова, но наиболее часто локализуются на коже волосистой части головы, шеи, подмышечных впадин, верхней части туловища и представлены вялыми пузырями на внешне здоровой коже, эрозиями, корками [2, 8].

В диагностике вульгарной пузырчатки наряду с подробным сбором анамнеза и осмотром пациента также исследуют мазки-отпечатки со дна свежих эрозий слизистых оболочек и/или кожи с целью обнаружения акантолитических клеток, проводят гистологическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки с места очага поражения, исследование биопсийного материала кожи, полученного рядом с очагом поражения, с применением метода прямой иммунофлуоресценции, исследование сыворотки крови иммуноферментным методом для выявления IgG-аутоантител к десмоглеину 3 и десмоглеину 1 [10].

Для лечения вульгарной пузырчатки в России чаще всего используют системные глюкокортикостероиды (ГКС) [12]. Для повышения эффективности ГКС и снижения их курсовой дозы рекомендуется дополнительно назначить метотрексат [12]. При недостаточной эффек-

тивности ГКС и наличии противопоказаний к применению метотрексата рекомендовано назначить циклоспорин или азатиоприн [12]. При отсутствии эффекта от описанных выше комбинаций к терапии могут быть добавлены иммуноглобулины, плазмаферез или экстракорпоральная фотохимическая терапия [12]. Опубликовано несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ритуксимаба в комбинации с системными ГКС при вульгарной пузырчатке, в том числе у детей [7, 13].

Ритуксимаб — генно-инженерное моноклональное антитело, связывающееся с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток [14]. В случае начала комбинированной терапии ритуксимабом и системными ГКС возможно быстрое снижение дозы последних с последующей полной отменой, что уменьшает риск возникновения побочных эффектов от длительной терапии системными ГКС [15, 16]. Европейское общество дерматологов и венерологов в 2020 г. включило ритуксимаб в клинические рекомендации по ведению пациентов с вульгарной пузырчаткой в качестве терапии первой линии [15]. Влияние этих рекомендаций на результаты комбинированного лечения детей с вульгарной пузырчаткой с применением системных ГКС и ритуксимаба в отечественных работах (как исследованиях, так и отдельных клинических наблюдениях) ранее не изучали.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Р., 16 лет, поступил с жалобами на обширные болезненные эрозии на слизистой оболочке ротовой полости, множественные пузырные высыпания, эрозии и корки на коже лица, спины, груди, верхних конечностей, внутренней поверхности ягодиц и половом члене.

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Anastasiya A. Vasilenko¹, Eduard T. Ambarchian⁴, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Roman A. Ivanov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study

Background. Pemphigus vulgaris is an autoimmune bullous dermatosis. Its management generally involves lifelong administration of maintenance dose of systemic glucocorticosteroids, that leading to serious adverse effects especially in children. **Clinical case description.** Patient is the 16 years old boy with severe course of pemphigus vulgaris. The diagnosis was confirmed by the results of cell smear study from fresh erosions (> 50 acantholytic cells were revealed), histological examination of the skin biopsy from the lesion with the vesicle element (suprabasal vesicle was localized in the center, it included fibrin, neutrophil granulocytes, and acantholytic cells), skin biopsy from the area near the lesion (visually healthy skin), via direct immunofluorescence methods (IgG deposition was detected on keratinocytes' surface throughout the epidermis), and enzyme-linked immunosorbent assay (desmoglein 1 IgG autoantibodies — 121 U/mL (reference value < 20 U/mL) and desmoglein 3 — > 200 U/mL (reference value < 20 U/mL)). Genetically engineered biologic drug, rituximab, and systemic glucocorticosteroid, methylprednisolone, were prescribed as first-line therapy with gradual dose reduction to permanent discontinuation in 8 months. Complete remission maintained after the completion of therapy course and discontinuation of systemic glucocorticosteroid. **Conclusion.** Combined therapy with systemic glucocorticosteroids and rituximab can be considered as first-line therapy in pediatric patients with pemphigus vulgaris due to relatively low risk of recurrence after rather rapid and complete drugs' discontinuation.

Keywords: children, pemphigus vulgaris, diagnosis, management, rituximab, clinical case

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Vasilenko Anastasiya A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A. Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):407–413. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2456>

Пациент отмечает выраженную болезненность эрозий на слизистой оболочке ротовой полости, в особенности при приеме пищи. Общее состояние на момент осмотра тяжелое, температура тела 36,4 °C, масса тела — 82 кг, рост (стоя) — 180 см. Патологии со стороны других органов и систем выявлено не было.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (без осложнений), третьих родов, доношенный, рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. За 5 мес до госпитализации перенес острый тонзиллит с повышением температуры до 39 °C, на фоне которого отметил появление первых высыпаний, представленных болезненными эрозиями на слизистой оболочке полости рта. Было проведено амбулаторное лечение, которое не привело к полной эпителизации эрозий, в связи с чем ребенок был консультирован в консультативно-диагностическом центре по месту жительства, где был выставлен диагноз «герпетическая инфекция», назначен курс противовирусной терапии. В связи с ее неэффективностью, ухудшением состояния, увеличением площади поражения слизистой оболочки ротовой полости через месяц после предыдущей консультации ребенок был осмотрен онкологом, был выставлен диагноз: «Лимфаденит подчелюстной. Грибковый глоссит. Гингивит». Курс терапии: флуконазол 150 мг/сут в течение 7 сут, витаминотерапия (ретинола пальмитат 55 мг/сут 2 нед, α -токоферола ацетат 100 мг/сут 2 нед, фолиевая кислота 1 мг/сут 2 нед), орошение слизистой оболочки ротовой полости растворами фурацилина 0,02%, клотримазола 1%, натрия тетрабората 20%, облепиховым маслом. Терапия без эффекта: регресс высыпаний не произошел. Заболевание прогрессировало, появились высыпания на теле, представленные везикулами и пузырями, которые быстро вскрывались с образованием эрозий и серозно-геморрагических корок. Консультирован дерматологом повторно, заподозрен диагноз: «Вульгарная пузырчатка? Синдром Стивенса — Джонсона?», проведено цитологическое исследование на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий, обнаружено > 50 клеток. В связи с тяжестью кожного патологического процесса пациент был направлен на госпитализацию в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва).

Физикальная диагностика

На момент поступления кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, был представлен многочисленными пятнами, везикулами, пузырями, эрозиями и корками, расположенными на коже лица, туловища, конечностей, области гениталий, а также на слизистой оболочке полости рта и носа. На слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, десен и языка визуализировались множественные эрозии. На коже красной каймы губ высыпания были представлены обширными сливающимися между собой эрозиями, единичными пузырями с вялой покрывкой, серозно-геморрагическими корками (рис. 1А, Б). На коже лица, спины, груди, верхних конечностей (рис. 1В–Е), полового члена и внутренней поверхности ягодич локализировались везикулы и пузыри диаметром от 0,3 до 1,5 см с вялой тонкой покрывкой, эрозиями, серозно-геморрагические корки.

Для оценки тяжести течения болезни был использован индекс площади поражения при пузырчатке (Pemphigus Disease Area Index; PDAI). При подсчете учитывали активность поражения кожи и слизистых оболочек, а также вторичные изменения. Максимальное значение PDAI составляет 263 балла, при этом на актив-

ность патологического процесса приходится 250 баллов, 13 баллов — на оценку поствоспалительных изменений. Течение заболевания считается легким при PDAI ≤ 15 , средней степени тяжести — при PDAI > 15 и ≤ 45 , тяжелым — при PDAI > 45 [17]. У пациента индекс поражения составил 56 баллов.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови без патологических изменений. **Клинический анализ мочи:** повышение концентрации белка до 0,3 г/л (норма 0–0,25 г/л), эритроцитов — 14,9/мкл (норма 0–13,6/мкл), эритроцитов — 2,7 в п/зр. (норма 0,1–2 в п/зр.). **Биохимический анализ крови:** незначительное снижение концентрации общего белка — 61 г/л (норма 65–83 г/л), повышение концентрации общего билирубина — 28,3 мкмоль/л (норма 3,7–22 мкмоль/л). Кроме того, обнаружено повышение в крови содержания общего IgE — 249 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), антител (IgG) к десмоглеину 1 — 121 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл) и десмоглеину 3 — > 200 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл).

Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом. Обнаружен умеренный акантоз эпидермиса. В центре биоптата локализуется супрабазальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин, нейтрофильные гранулоциты, акантолитические клетки. Вокруг полнокровных сосудов умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, в просветах сосудов присутствуют лейкоцитарные стазы. Заключение: выявленные изменения могут наблюдаться при акантолитической пузырчатке (рис. 2).

Иммунофлуоресцентный анализ (реакция прямой иммунофлуоресценции) показал отложение IgG на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса, что соответствует вульгарной пузырчатке (рис. 3).

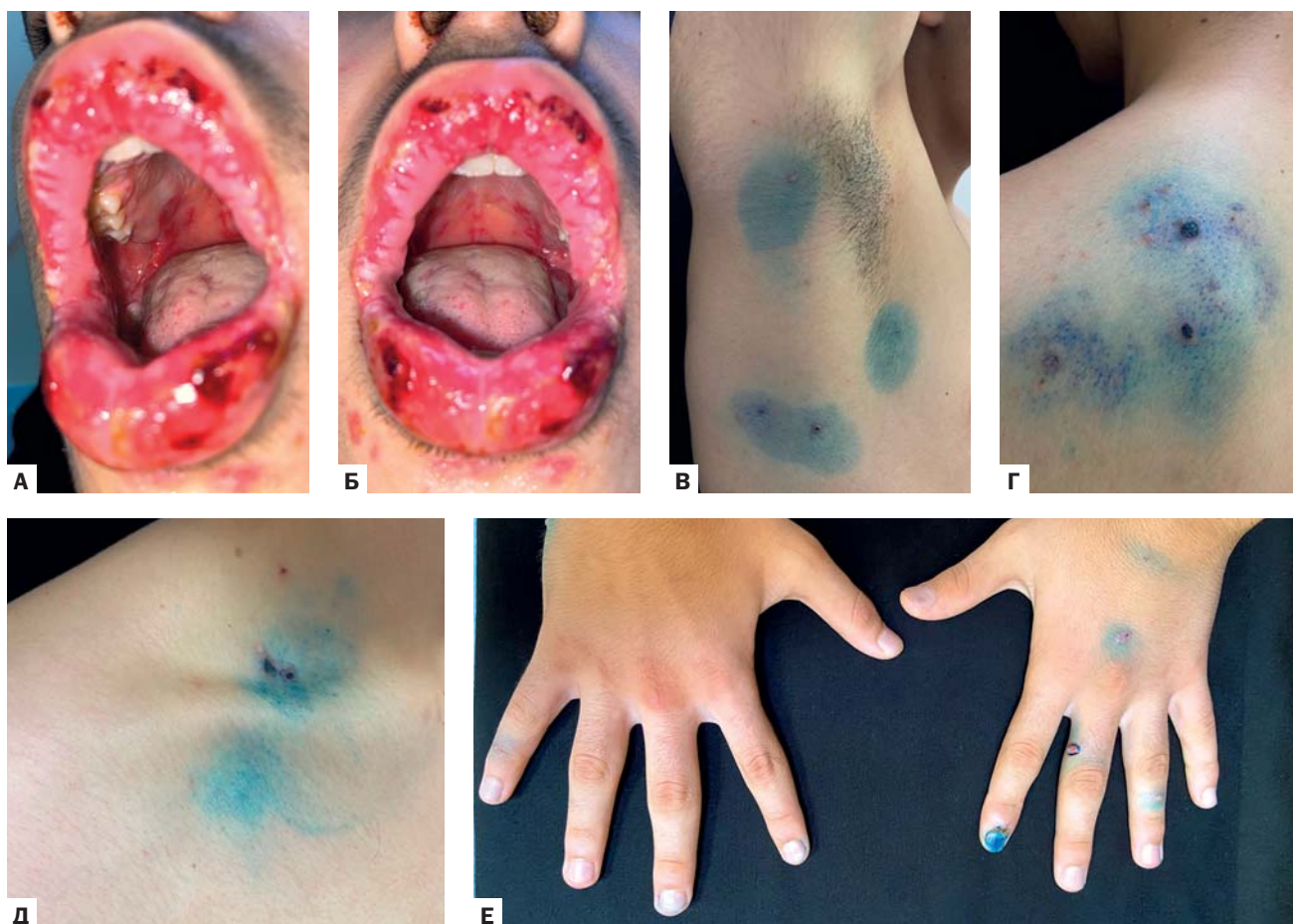
Предварительный диагноз

Вульгарная пузырчатка. Индекс PDAI — 56 баллов (тяжелое течение).

Динамика и исходы

В связи с тяжестью течения заболевания, руководствуясь рекомендациями Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) [15], врачебной комиссией было принято решение об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб, две инфузии по 1000 мг каждая, внутривенно капельно, с интервалом в 2 нед. Во время проведения первой инфузии препарата были зафиксированы повышение температуры тела до 37,3 °C, появление головной боли. Жалобы были купированы однократным приемом ибупрофена 400 мг внутрь. Также был назначен системный ГКС метилпреднизолон по 32 мг/сут (по 16 мг в 07:00 и 09:00), внутрь, с постепенным снижением дозы — через 6 нед после начала терапии до 26 мг/сут, далее — на 1 мг каждую неделю. Дополнительно проведен курс антибактериальной терапии препаратом цефазолин по 0,7 г 3 раза/сут внутривенно капельно в течение 7 сут. Для предупреждения развития нежелательных явлений терапии системным ГКС на время приема метилпреднизолона были назначены следующие препараты: кальция карбонат + колекальциферол по 1 таб. 2 раза/сут, калия аспарагинат + магния аспарагинат по 1 таб. 3 раза/сут, эзомерпазола магния тригидрат 20 мг по 1 таб. 1 раз/сут. Свежие пузыри аккуратно вскрывали, места спавшихся пузырей, а также образовавшиеся эрозии обрабатывали 1% раствором метиленового синего 3–4 раза/сут. Для

Рис. 1. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой при поступлении в стационар
Fig. 1. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris at hospitalization



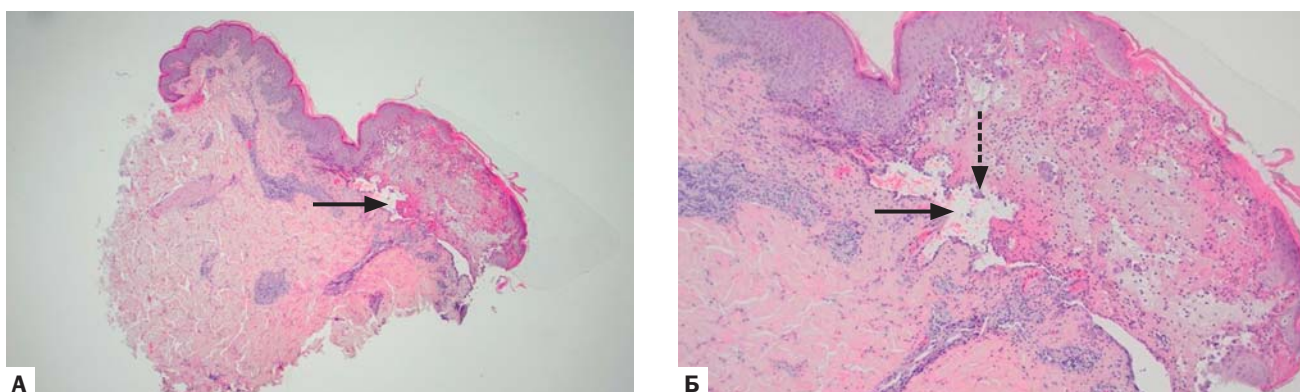
Примечание. А, Б — множественные сливающиеся эрозии на коже красной каймы губ, на слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, десен и языка; В — высыпания на коже туловища, пузырьки и корки на коже правой подмышечной области; Г — сгруппированные пузырьки, эрозии и корки на коже левой лопаточной области; Д — пузырьки и корки на коже правой надключичной области; Е — высыпания на коже кистей: пузырьки, эрозии и корки на коже левой кисти, единичный пузырек на коже правой кисти.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. А, Б — multiple merging erosions on the vermillion zone skin, on the mucous membrane of cheeks, hard and soft palate, gums, and tongue; В — rashes on the trunk skin, vesicles and crusts on the skin of right axillary region, Г — grouped vesicles, erosions and crusts on the skin of left scapular region; Д — vesicles and crusts on the skin of right supraclavicular region; Е — rashes on the hands' skin: vesicles, erosions and crusts on the left hand's skin, single vesicle on the right hand's skin.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Рис. 2. Пациент Р., 16 лет. Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом (А — увеличение $\times 40$, Б — увеличение $\times 100$)

Fig. 2. Patient R., 16 years old. Histological examination of the skin biopsy from the lesion with the vesicle element (А — enlargement $\times 40$, Б — enlargement $\times 100$)



Примечание. Сплошными стрелками отмечена полость супрабазального пузыря, пунктирной стрелкой — акантолитические клетки.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Solid arrows indicate the cavity of suprabasal vesicle, dotted arrow — acantholytic cells.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

обработки слизистых оболочек применяли раствор мирамистина 2 раза/сут с последующей обработкой полости рта и губ облепиховым маслом.

На фоне проводимой терапии к 1,5 мес был достигнут полный регресс высыпаний, а к 8 мес удалось полностью отменить ГКС (рис. 4, 5). Через 3 и 6 мес от начала терапии содержание антител в сыворотке крови (исследование методом непрямой иммунофлуоресценции) к десмоглеину 1 составило 0,1 и 0,09 Ед/мл, к десмоглеину 3 — 171 и 0,05 Ед/мл соответственно.

Прогноз

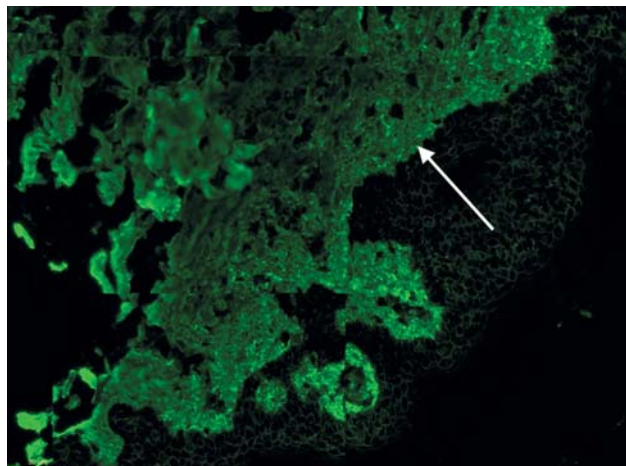
При правильно подобранном лечении вульгарной пузырчатки (в описанном выше случае это курс терапии системным ГКС в комбинации с ритуксимабом) можно добиться полного регресса высыпаний и контроля над заболеванием у большинства больных. В частности, согласно результатам многоцентрового открытого рандомизированного исследования (46 и 44 пациента с впервые диагностированной пузырчаткой в возрасте 18–80 лет), риск рецидива болезни через 24 мес терапии комбинацией ритуксимаба и системных ГКС (с постепенной отменой в течение 3–6 мес) составляет 11% в сравнении с 66% при монотерапии системными ГКС (с постепенной отменой после 12–18 мес) [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время препаратами первой линии в России для лечения вульгарной пузырчатки являются системные ГКС, которые обладают мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [12]. Как правило, терапия начинается с высокой дозировки (1–2 мг/кг/сут), таким образом удается избежать повышения дозы в будущем [10, 12]. Применения экстремально высоких дозировок (3–4 мг/кг/сут) стараются избегать, так как это приводит к увеличению риска возникновения серьезных побочных реакций [10]. У детей доза должна быть подобрана с учетом тяжести заболевания, возраста, массы тела, риска побочных эффектов [18]. Системная терапия может быть отменена после полного регресса высыпаний, но при отмене ГКС пузырчатка часто рецидивирует как у детей, так и у взрослых, именно поэтому зачастую необходимо пожизненное при-

Рис. 3. Пациент Р., 16 лет. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи

Fig. 3. Patient R., 16 years old. Enzyme-linked immunosorbent assay of the skin biopsy



Примечание. Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, выполнено методом прямой иммунофлуоресценции. Отложение IgG (стрелка) на поверхности кератиноцитов на всем протяжении эпидермиса, что соответствует вульгарной пузырчатке.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Examination of the biopsy taken from visually healthy skin site was performed via direct immunofluorescence. IgG deposition (arrow) on the keratinocytes' surface throughout the epidermis, it corresponds to pemphigus vulgaris.

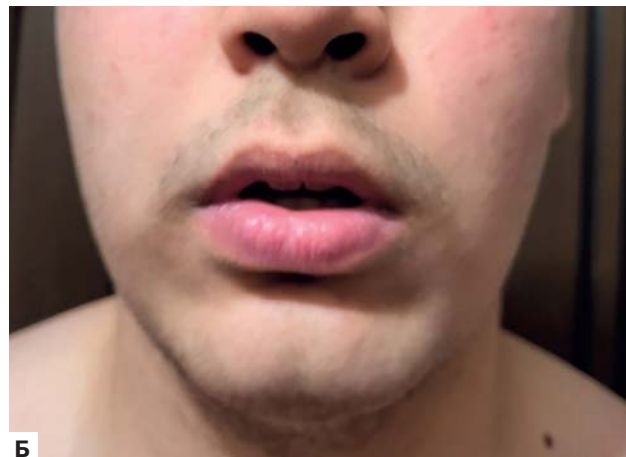
Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

менение системного ГКС в поддерживающей дозировке (5–20 мг/сут) [18, 19]. Для достижения стероидсберегающего эффекта, усиления эффекта системных ГКС и снижения риска возникновения побочных реакций к терапии может быть добавлен азатиоприн [19].

Вследствие активного роста и развития организма в детском возрасте частота побочных эффектов в результате терапии системными ГКС у детей выше, чем у взрослых [20]. Среди них чаще всего встречаются задержка роста, инфекции, ожирение, социальные и психологические расстройства [20]. Кроме того,

Рис. 4. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой. Эпителизация кожи красной каймы губ через 1 (А) и 8 мес (Б) терапии, включавшей ритуксимаб

Fig. 4. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris. Epithelialization of the vermillion zone skin after 1 (A) and 8 months (B) of therapy including rituximab



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021, 2022.
Source: Murashkin N.N. et al., 2021, 2022.

Рис. 5. Пациент Р., 16 лет, с вульгарной пузырчаткой через 1 мес после начала терапии, включавшей ритуксимаб
Fig. 5. Patient R., 16 years old, with pemphigus vulgaris 1 month after the onset of therapy including rituximab



Примечание. Пятна поствоспалительной гиперпигментации на коже левой лопаточной области (А) и правой надключичной области (Б).
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Spots of post-inflammatory hyperpigmentation on the skin of left scapular region (A) and right supraclavicular region (B).
Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

некоторые пациенты невосприимчивы к стандартной схеме терапии системными ГКС, многие из них страдают от побочных эффектов данной терапии, поэтому существует потребность в новых терапевтических вариантах лечения [20]. Следует отметить, что ребенку из описанного нами клинического случая было решено инициировать терапию метилпреднизолоном в дозе 32 мг/сут (в перерасчете на преднизолон 0,5 мг/кг/сут). Назначенная дозировка ниже той, которая прописана в действующих клинических рекомендациях [12, 15]. Данное решение было принято в связи с высоким риском возникновения серьезных побочных реакций, а также примерами успешной терапии тяжелой вульгарной пузырчатки ритуксимабом без ГКС и ритуксимабом с топическими ГКС [21, 22]. В зарубежных литературных источниках появляется все больше доказательств относительно эффективности и безопасности ритуксимаба в лечении вульгарной пузырчатки не только взрослых, но и детей [7, 13, 23]. Описана, например, серия из 10 случаев лечения ритуксимабом детей в возрасте от 9 до 17 лет с пузырчаткой (7 — с вульгарной, 3 — с листовидной). Полная ремиссия при условии отсутствия поддерживающей терапии была достигнута у 7 пациентов в среднем через 21 нед от начала лечения. Наиболее частыми побочными эффектами были инфузионные реакции, отдаленных побочных эффектов не выявлено [13]. В серии из пяти случаев вульгарной пузырчатки у детей от 11 до 17 лет при продолжительности наблюдения после терапии ритуксимабом в среднем в течение 43 мес (19–60 мес) клинический ответ отмечен у всех пациентов: полная ремиссия достигнута у трех пациентов, частичная — у двух. Нежелательные явления зафиксированы не были [23]. Описанный нами кли-

нический случай также демонстрирует эффективность и относительную безопасность ритуксимаба в качестве терапии первой линии вульгарной пузырчатки у ребенка при применении в комбинации с системным ГКС с последующей отменой последнего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия детей с вульгарной пузырчаткой с применением системных ГКС и ритуксимаба позволяет добиться быстрой и полной отмены системных ГКС при относительно низком риске рецидива болезни. Эта комбинация может быть рассмотрена в качестве нового терапевтического варианта лечения детей с данным заболеванием.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 11.08.2021).

INFORMED CONSENT

Patients' mother has signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 11.08.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, PierreFabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Johnson & Johnson.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Василенко

<https://orcid.org/0000-0002-6777-5471>

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hartwig NG, Oranje AP, Gysel DV, van Praag MCG. Acquired Neonatal Infections. In: *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC, eds. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2011. pp. 91.1–91.5. doi: <https://doi.org/10.1002/9781444345384>
- Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. In: *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. MGH; 2019. pp. 910–925.
- Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1964;117:505–510. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-117-29622>
- Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–270. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7>
- Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1031–1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.013>
- Patel MH, Brumfiel CM, Bohrer N, Marsch AF. Efficacy of rituximab in pediatric pemphigus: A literature review. *JAAD Int*. 2021;6:6–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.10.002>
- Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, Iranzo JP. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(1):13–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000287254>
- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882–894. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)
- Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(7):740–746. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14041>
- Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSS. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264–278. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011>
- Suliman NM, Åström AN, Ali RW, et al. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan. *BMC Oral Health*. 2013;13(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-13-66>
- Пузырчатка: клинические рекомендации. — Российское общество дерматологов и косметологов; 2016. — 26 с. [Пузырчатка: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists; 2016. 26 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.cnikvi.ru/docs/clinik_rec/klinicheskie-rekomendatsii-2017. Ссылка активна на 29.09.2022.
- Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, et al. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus.

- J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):669–675. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.071>
- Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2019;10:1418. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>
- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16752>
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031–2040. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3)
- Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):142–149. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14405>
- Lins GT, Barbosa NLS, de Abreu EMV, et al. Childhood pemphigus vulgaris is a challenging diagnosis. *Autops Case Rep*. 2021;11:e2021267. doi: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.267>
- Surya V, Kumar P, Gupta S, Urs AB. Childhood pemphigus vulgaris: report of two cases with emphasis on diagnostic approach. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(Suppl 2):S373–S376. doi: https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_461_18
- Kincaid L, Weinstein M. Rituximab therapy for childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):e61–e64. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12744>
- Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545–552. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067752>
- Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):200–203. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2421>
- Bilgic-Temel A, Özgen Z, Harman M, et al. Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: a retrospective analysis of five Turkish patients and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):646–650. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13926>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.А. Савелова¹, А.Р. Мисбахова⁴¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация⁴ Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удар саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-08-89, **e-mail:** m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 19.07.2022, **принята к печати:** 28.10.2022

Локализованная склеродермия (ЛС) — это воспалительное склерозирующее заболевание кожи и подкожных тканей, связанное с их атрофией. Как правило, ЛС является доброкачественным самоограничивающимся заболеванием, хотя хроническая форма болезни носит рецидивирующий характер. Особое внимание уделяется поиску методов лечения ЛС, позволяющих устранить не только иммуноопосредованные механизмы заболевания, но и его последствия, выражающиеся в грубых косметических дефектах лица, которые негативно влияют на гармоничность физического и психосоциального развития ребенка. В последнее время изучается эффективность пересадки жира с целью воссоздания объема и повышения качества кожи. В статье представлены результаты такого хирургического вмешательства у пациентки (возраст 15 лет) с линейной формой ЛС.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, липофиллинг, синдром Парри – Ромберга, дети, удар саблей

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Мисбахова А.Р. Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удар саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):414–418. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2460>

ОБОСНОВАНИЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) — это воспалительное склерозирующее заболевание кожи и подкожных тканей, связанное с их атрофией. В зависимости от подтипа, тяжести течения заболевания и локализации очага отмечается вовлечение в патологический процесс жировой ткани, мышц, суставов и костей, но не

внутренних органов [1]. Ежегодная первичная заболеваемость ЛС в детском возрасте составляет 3,4 случая на 1 000 000 детского населения, у лиц женского пола заболевание встречается в 2,6–6 раз чаще [2].

Широкий спектр клинических проявлений заболевания привел к появлению большого количества различных классификаций, в которых учитываются тяжесть, распро-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alena A. Savelova¹, Alina R. Misbakhova⁴¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴ Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Face Lesions in En Coup De Sabre Scleroderma in Children: Modern Treatment and Outcomes Improvement

Localized scleroderma (LS) is an inflammatory sclerosing disease of the skin and subcutaneous tissues associated with its atrophy. Commonly, LS is a benign self-limited disease, although, the chronic form of this disease is recurrent. Particular attention is paid to the research of treatments methods that could eliminate not only immune-mediated mechanisms, but also its outcomes (such as gross cosmetic defects on the face), which negatively affect child's physical and psycho-emotional development. Recently, fat transplantation efficacy has been studied as it can restore the volume and improve skin quality. This article presents the results of such surgery in a patient (15 years old) with linear form of LS.

Keywords: localized scleroderma, lipofilling, Parry – Romberg syndrome, children, en coup de sabre

For citation: Murashkin Nikolay N., Savelova Alena A., Misbakhova Alina R. Face Lesions in En Coup De Sabre Scleroderma in Children: Modern Treatment and Outcomes Improvement. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):414–418. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2460>

страненность и глубина процесса фиброзирования, вследствие чего выделяют пять основных клинических форм ЛС: ограниченная, генерализованная, линейная, глубокая и смешанная [3]. Формы ЛС не являются взаимоисключающими, поскольку у одного и того же пациента могут возникать различные проявления заболевания [4]. Одной из наиболее распространенных форм ЛС в детском возрасте является линейная форма, которая наблюдается примерно у 40–70% детей.

Линейная форма ЛС характеризуется наличием одной или нескольких линейных полос уплотнения, которые могут поражать кожу, подкожную клетчатку, мышцы и подлежащую костную ткань [5]. Обычно это единичное одностороннее поражение с линейным распространением, поражающее конечности, лицо или волосистую часть головы. Поражения часто располагаются вдоль линий Блашко (линии нормального развития клеток кожи, которые невидимы в нормальных условиях, но могут проявляться в виде патологических высыпаний с линейным или сегментарным распределением по коже). При локализации на волосистой части головы возникает очаг линейной формы, часто атрофичный и слегка вдавленный, кожа гладкая, блестящая, иногда пигментированная. Линейная форма имеет тенденцию деформировать костные структуры, вызывая вдавленные поражения, а при локализации на лице может распространяться на скуловую и носовую области, верхнюю губу [6].

В случае полного поражения половины лица процесс классифицируется как синдром Парри – Ромберга (прогрессирующая гемиатрофия лица) [7]. Заболевание имеет медленное, прогрессирующее течение и обычно развивается в возрасте от 2 до 20 лет. Оно характеризуется односторонней атрофией лица с поражением кожи, подкожной клетчатки, мышц и нижележащих костных структур, чаще всего поражаются дерматомы одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Атрофии могут предшествовать кожная индурация и изменение цвета пораженной кожи, например депигментация или гиперпигментация, а на пораженных участках волосистой части головы иногда наблюдается рубцовая алопеция [8].

В 40% случаев прогрессирующая гемиатрофия лица сочетается с линейной склеродермией по типу «удар саблей» (*en coup de sabre*). В настоящее время многие авторы объединяют указанные формы ЛС в одну [9, 10]. Течение ЛС по типу «удар саблей», как правило, медленно прогрессирующее, а патологический процесс обычно ограничивается поражением одной половины лица. Эта форма часто начинается с отека пораженного участка с последующим образованием вдавленной борозды в лобно-теменной области, которая затем может линейно распространяться на кожу волосистой части головы с развитием рубцовой алопеции. Борозда может доходить до области носа, верхней губы и иногда до десны, что приводит к выраженной деформации данных структур, расстояние между зубами и их направление могут быть изменены. В патологический процесс могут вовлекаться кости черепа, в том числе лицевого отдела. Деформация челюсти способна привести к нарушению прикуса, плохой имплантации и атрофии корней зубов, а также задержке их появления и развития [11].

Гипотеза о генетическом происхождении ЛС как системного аутоиммунного заболевания подтверждается ассоциацией случаев болезни с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и наличием общих типов HLA с ревматоидным артритом. На системный характер болезни также указывают наличие аутоантител и повышенные концентрации циркулирующих в крови хемокинов и цитокинов, связанных с Т-хелперами [12].

Наряду с признаками системной болезни для ЛС характерны признаки заболевания, вызванного воспалитель-

ным фиброзом, а именно формированием лимфоцитарного и макрофагального инфильтрата с отложением коллагена и фибробластов [13]. Фиброз при этом ассоциирован с высокой концентрацией трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина 4 [13]. Тенденция к замещению нормальных тканей в процессе фиброза и деструкции жировой ткани приводит к фенотипическим изменениям, включающим в себя атрофию лица и депигментацию [14].

Оценка активности поражения при ЛС имеет решающее значение в выборе терапевтической тактики. С этой целью используются различные инструментальные методы, такие как инфракрасная термография, магнитно-резонансная томография, доплеровская флоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ), а также многофакторные системы оценки. В числе последних — модифицированный индекс тяжести локализованной склеродермии кожи (*modified Localized Scleroderma Skin Severity Index; mLoSSI*), который эквивалентен модифицированной шкале Роднана (*modified Rodnan Skin Score; mRSS*), используемой при системном склерозе. По шкале от 0 до 3 индекс Роднана оценивает эритему, утолщение кожи, а также новые очаги поражения в 18 различных анатомических областях и может использоваться как у взрослых, так и у детей. Для оценки активных воспалительных поражений при ЛС, а также терапевтического эффекта был разработан индекс поражения кожи LoSDI (*Localized Scleroderma Skin Damage Index*), с помощью которого оценивают кожную и подкожную атрофию, а также степень диспигментации. Комбинация LoSDI и метода общей врачебной оценки (*Physician's Global Assessment; PGA*) обозначается как инструмент оценки локализованной склеродермии кожи (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool; LoSCAT*), который помогает специалисту оценивать как активные, так и неактивные поражения [15].

Терапевтическая тактика ведения пациентов с ЛС зависит от множества факторов: активности патологического процесса, локализации высыпаний (очагов локального воспаления (эритема, отек) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей), формы заболевания, возраста пациента. Местная терапия, как правило, включает глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина D, а также фототерапию. Системная терапия, в свою очередь, эффективна при распространенных и тяжелых формах течения ЛС. Наиболее часто используемый системный подход — это комбинация ГКС и метотрексата [16]. При планировании лечения следует иметь в виду, что клинические эффекты иногда проявляются не ранее чем через 3 мес после начала терапии [16]. В качестве альтернативного иммуномодулирующего агента в случаях резистентности к метотрексату предлагается использовать микофенолат мофетил (МФМ) [17]. Исследования *in vitro* показали, что МФМ подавляет пролиферацию лимфоцитов, а также других типов мезенхимальных клеток, включая гладкомышечные клетки и фибробласты [17]. На примере серии случаев ЛС, устойчивых к терапии метотрексатом, было показано, что применение МФМ приводит к уменьшению степени склероза кожи и воспаления (по данным инфракрасной термографии и клинической оценки) [17]. В последних исследованиях комбинация ГКС и метотрексата/МФМ показала непостоянную эффективность, было представлено несколько случаев ЛС у подростков, которые не поддавались подобному лечению [18]. Сообщалось об эффективности альтернативного метода лечения ЛС у взрослых и детей с использованием препарата абатацепт — рекомбинантного гибридного белка, блокирующего активацию Т-клеток, одобренного в США и Российской Федерации для лечения ревматоидного артрита [18].

Рис. 1. Пациентка А., 15 лет, с локализованной склеродермией (линейная форма) до операции

Fig. 1. Patient A., 15 years old, with localized scleroderma (linear form) before surgery



Примечание. Здесь и на последующих фотографиях область глаз закрыта по просьбе законных представителей пациентки.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Here and elsewhere eyes on the photos are closed due to the request of patient's legal representatives.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Особое внимание уделяется поиску методов лечения ЛС, позволяющих устранить последствия заболевания, а именно грубые косметические дефекты лица, негативно влияющие на гармоничность физического и психоэмоционального развития ребенка. В последнее время в центре внимания — пересадка жира (ввиду эффективности метода для воссоздания объема и повышения качества кожи). Было показано, что пересадка жира, включающего адипоциты, жировые стволовые клетки, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов, уменьшает воспаление, а также фиброз за счет ограничения синтеза белков внеклеточного матрикса и способствует повышению активности коллагеназы, а также обеспечивает структурную поддержку за счет пролиферации и дифференцировки стволовых клеток [19].

Ниже представлено описание клинического случая ЛС с целью продемонстрировать возможности коррекции дефектов кожи у детей.

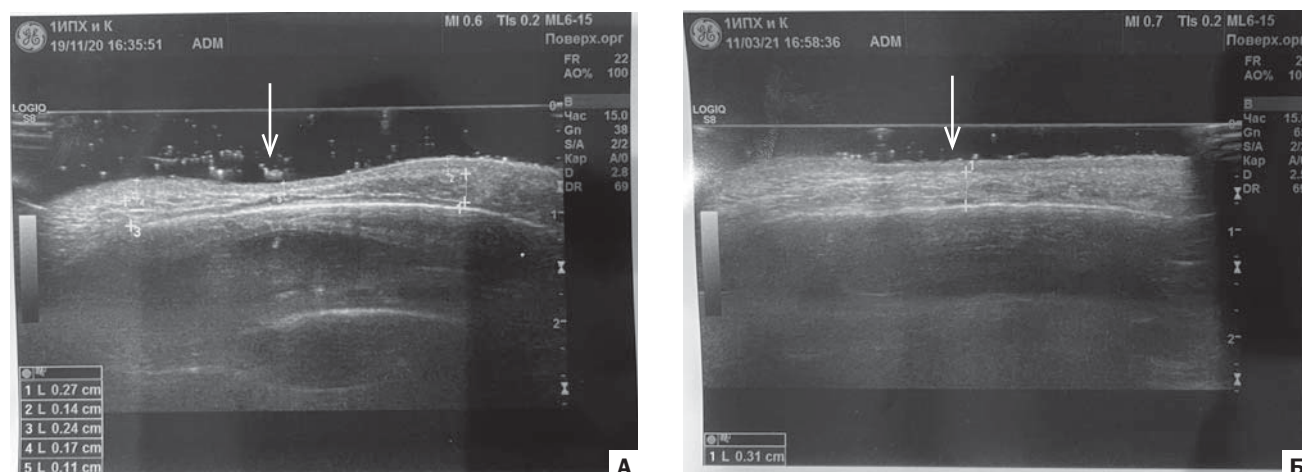
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка А., 15 лет, обратилась с жалобами на атрофию кожи в области лба. В 2018 г. был выставлен диагноз: «Локализованная склеродермия, линейная форма». Кожный патологический процесс на момент установления диагноза имел линейный характер, был представлен очагом атрофии кожи и подлежащих тканей телесного цвета. Очаг локализовался на коже лба с переходом на кожу волосистой части головы и супраорбитальную область. Размер атрофии кожи — 6 см в высоту и 3 см в ширину (рис. 1). При проведении УЗИ кожи и мягких тканей супраорбитальной области, лба, волосистой части головы было отмечено истончение кожи и подкожно-жировой клетчатки в супраорбитальной области, а также в области лба справа (рис. 2А). Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI = 2, индекс LoSDI = 2.

Пациентка получала терапию метотрексатом в течение двух лет с положительной динамикой — отмечены снижение клинической активности заболевания и стаби-

Рис. 2. Пациентка А. с локализованной склеродермией (линейная форма). Результаты УЗИ кожи мягких тканей лба при первичном обращении (А) и через 4 мес после операции (Б)

Fig. 2. Patient A. with localized scleroderma (linear form). Ultrasound results of forehead soft tissues at first admission (А) and 4 months after surgery (Б)



Примечание. Увеличение содержания подкожно-жировой клетчатки, заполняющей дефект по типу «минус-ткань», отмечено стрелками.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Subcutaneous tissue amount increase, it fills the “minus tissue” defect, marked with arrows.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

лизация кожного патологического процесса (уменьшение выраженности воспаления). Через 6 мес была госпитализирована для дообследования. Проведены общая оценка состояния здоровья и мониторинг титра антител к односпиральной ДНК (тест отрицательный), к антигену Scl-70 (тест отрицательный). Пациентке рекомендована контурная пластика аутологичным жиром (липофилинг), которая была выполнена в отделении пластической хирургии Института пластической хирургии и косметологии (Москва).

Описание оперативного вмешательства

После обработки операционного поля под внутривенной анестезией с помощью канюли диаметром 2,7 мм и длиной 23 см выполнена шприцевая липоаспирация в области внутренних поверхностей бедер. Получен жир в объеме 30 мл. Канюлей выполнена тупая отслойка рубцовой ткани от подлежащих структур. Введение жировой ткани в зоны западения проведено с помощью канюли диаметром 1,6 мм в объеме 23 мл: в область волосистой части головы — 3 мл, в лобную область — 15 мл, супраорбитальную область — 5 мл. Оставшиеся 7 мл жирового трансплантата были обработаны нанотрансфером (Tulip nano system, США), получена клеточная фракция, которая введена внутридермально в область поражения. Послеоперационный период протекал без особенностей. Терапия метотрексатом отменена.

Через 4 мес после операции проведена повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утраченного» объема. Объем вводимого аутологичного жира составил 15 мл. По результатам УЗИ, пересадка жира снизила выраженность фиброза и позволила увеличить содержание подкожно-жировой клетчатки (рис. 2Б). При трансплантации жировой ткани также наблюдалось образование новых кровеносных сосудов даже в плохо васкуляризованных тканях.

Через 9 мес после операции состояние пациентки удовлетворительное, по данным УЗИ мягких тканей лба и 3D-моделирования лица отмечено сохранение жировой ткани в месте коррекции дефекта по типу «минус-ткань» (рис. 3–6). Оценка тяжести ЛС: LoSSI = 1, LoSDI = 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетическая терапия ЛС не оказывает существенного влияния на устранение косметических дефектов, сопровождающих болезнь. В этом отношении наиболее перспективным методом коррекции кожного дефекта является контурная пластика аутологичным жиром (липофилинг), позволяющая воссоздать естественный контур и полноту в области поражения. Пересадка аутологичного жира может быть эффективной терапевтической альтернативой у пациентов с ЛС. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения метода у подростка — нивелирование косметического дефекта мягкотканых структур лицевого черепа.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента было получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациента, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 17.04.2021). По просьбе родителей область глаз на фотографиях закрыта.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed informed voluntary consent on publication of clinical case description with patient's pictures in medical journal, electronic version included (signed on 17.04.2021). Eyes on the photos are closed due to the parents' request.

Рис. 3. Пациентка А. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица до и после (через 9 мес) введения аутологичного жира

Fig. 3. Patient A. with localized scleroderma (linear form). 3D-modeling of the face before and after (9 months) the injection of autologous fat



Примечание. Красная и желтая цветовая индикация свидетельствуют о выраженности дефекта (углубления).
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. Red and yellow color indications show the severity of the defect (excavation).

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Рис. 4. Пациентка А. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица в срезе до и после (через 9 мес) введения аутологичного жира

Fig. 4. Patient A. with localized scleroderma (linear form). 3D-modeling of the face in section before and after (9 months) the injection of autologous fat



Примечание. Отмечено уменьшение выраженности дефекта по типу «минус-ткань» в лобной области.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. “Minus tissue” defect in the frontal region decreased.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Рис. 5. Пациентка А. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица в срезе до и после (через 9 мес) введения аутологичного жира

Fig. 5. Patient A. with localized scleroderma (linear form). 3D-modeling of the face in section before and after (9 months) the injection of autologous fat



Примечание. Отмечено уменьшение выраженности дефекта по типу «минус-ткань» в лобной области.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.

Note. “Minus tissue” defect in the frontal region decreased.

Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

Рис. 6. Пациентка А. с локализованной склеродермией (линейная форма) через 9 мес после операции (липофилинга)
Fig. 6. Patient A. with localized scleroderma (linear form) 9 months after surgery (lipofilling)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2021.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2021.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

А.Р. Мисбахова

<https://orcid.org/0000-0002-2789-2999>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2018;37(1):175–181. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090708>
- Jablonska S, Blaszczyk M. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;19(4):403–404. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.00979.x>
- Zhao M, Wu J, Wu H, et al. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(2):273–291. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>
- Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):757–781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.002>
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2873–2881. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21264>
- Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):385–396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.005>
- Tollefson M, Witman P. En coup de sabre morphea and Parry–Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):257–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.10.959>
- Jun JH, Kim HY, Jung HJ, et al. Parry–Romberg Syndrome with En Coup de Sabre. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):342–347. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.3.342>
- Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C, et al. Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(4):361. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00442.x>
- Tolkachjov SN, Patel NG, Tollefson MM. Progressive hemi facial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:39. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0250-9>
- Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):213–218. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20070>
- Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:908. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00908>
- Budzynska-Włodarczyk J, Michalska-Jakubus MM, Kowal M, Krasowska D. Evaluation of serum concentrations of the selected cytokines in patients with localized scleroderma. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;33(1):47–51. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.48044>
- Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):381–405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.011>
- Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, et al. The localized scleroderma skin severity Index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2819–2829. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.081284>
- Al-Himrani S, Jessop ZM, Al-Sabah A, et al. Tissue-engineered solutions in plastic and reconstructive surgery: principles and practice. *Front Surg*. 2017;4:4. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00004>
- Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1151–1156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.036>
- Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol*. 2019;146(9):1044–1045. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol>
- Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1017–1030. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.042>

Р.А. Иванов^{1, 3}, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения

419

Контактная информация:

Иванов Роман Александрович, врач отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Научно-исследовательского института детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: isxiks@gmail.com

Статья поступила: 17.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание многофакторной природы, которое зачастую требует назначения генно-инженерных биологических препаратов. Назначение последних имеет ряд особенностей и рисков, а также зависит от множества факторов. Рассмотрены результаты применения устекинумаба в качестве препарата выбора при наличии сопутствующего метаболического синдрома у ребенка с синдромом Дауна, а также случая неэффективности предшествующей биологической терапии ингибиторами TNF α . **Описание клинических случаев.** Представлено описание двух клинических случаев терапии с применением устекинумаба у детей с псориазом тяжелого течения. В первом случае рассмотрена ситуация выбора системной терапии у ребенка, страдающего синдромом Дауна и имеющего сложный коморбидный фон: ожирение и стеатогепатит. Второй случай интересен выбором тактики лечения у пациента с отягощенным по псориазу семейным анамнезом, длительно получающего метотрексат, а затем этанерцепт с последующей потерей эффективности и выраженным обострением заболевания на фоне отсутствия патогенетической терапии. **Заключение.** Исходя из результатов исследований и рассмотренных клинических ситуаций, можно утверждать, что устекинумаб является предпочтительным биологическим препаратом для лечения детей с тяжелым течением псориаза, имеющих коморбидные патологии и нуждающихся в переключении биологического агента в связи с неэффективностью предшествующей терапии.

Ключевые слова: дети, псориаз, генно-инженерные биологические препараты, устекинумаб, коморбидность, синдром Дауна, неалкогольная жировая болезнь печени, выживаемость терапии

Для цитирования: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):419–429. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное многофакторное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных лиц [1]. Наряду с поражением кожи и ее придатков для псориаза характерно вовлечение в патологический процесс суставов, органов сердечно-сосудистой и других систем, что ассоциировано с высоким риском развития (по сравнению с общей популяцией) ряда коморбидных заболеваний и состояний, значительно снижающих качество жизни

детей и влияющих на тяжесть течения болезни [2]. В их числе психические расстройства (клиническая депрессия, тревожные расстройства), ювенильный псориаз, артрит, метаболический синдром (ожирение, гипертония, нарушение углеводного и липидного обмена) и воспалительные заболевания кишечника [3].

Псориазом страдает в среднем до 3% мирового населения, при этом заболевание может проявиться в любом возрасте [4, 5]. Приблизительно каждый третий случай болезни манифестирует в возрасте до 18 лет [6].

Распространенность псориаза в детской популяции составляет 0,7% и линейно увеличивается с возрастом — от 0,2% в возрасте до 1 года и до 2,5% в возрасте 18 лет [7, 8]. За последние 50 лет показатель заболеваемости псориазом детей увеличился более чем вдвое [9, 10]. Вместе с этим установлено, что ранняя манифестация псориаза связана с более тяжелым течением болезни, высоким риском развития коморбидных патологий (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, артрит), в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [2, 10].

В основе патогенеза псориаза лежит нарушение врожденного и приобретенного звеньев иммунитета за счет преобладания одного из них, а также сопутствующей дисрегуляции эндогенных сигналов опасности, провоспалительных цитокинов и хемокинов. В совокупности это приводит к сложному взаимодействию нескольких типов клеток с развитием стойкого системного воспалительного процесса, последующей неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и нарушению процесса их дифференцировки [11]. Помимо этого, длительное системное воспаление повышает риск развития вышеуказанных коморбидных патологий, а также некоторых аутоиммунных заболеваний [3, 12, 13].

Ключевую роль в иммунопатогенезе псориаза занимают Т-клеточное звено иммунитета, а также ряд провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha; TNF α), интерлейкины (IL) 12, -17, -22 и -23, образующие так называемую IL-23/IL-17 сигнальную ось [14]. TNF α , IL-12 и -23 подавляют продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, модулируют прайминг наивных Т-клеток к собственным клеточным структурам (антигенам), а также стимулируют их пролиферацию и дифференцировку в Th1, Th17 и Th22, увеличивая таким образом их выживаемость [15]. Высвобождающиеся из этих клеток провоспалительные цитокины — интерферон гамма

(interferon gamma; IFN γ), TNF α , IL-22 и -17 — вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, стимулируют экспрессию ими антимикробных пептидов и хемокинов, активирующих и привлекающих субпопуляции лейкоцитов в места псориазических высыпаний, поддерживая тем самым «порочный» круг патологического процесса [16, 17].

Раскрытие механизмов патогенеза псориаза привело к созданию новых методов системного лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). С появлением ГИБП появилась возможность добиться выраженного клинического улучшения более чем у половины пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, в отношении которых стандартные методы терапии (наружное лечение в комбинации с фототерапией UVB 311 нм) и «классические» иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) недостаточно эффективны [18–20]. ГИБП позволили достичь значительного снижения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index; PASI), вплоть до уменьшения тяжести и распространенности псориаза на 90% (PASI-90) и даже состояния абсолютно чистой кожи (PASI-100) с длительным поддержанием терапевтического эффекта, что особенно важно для пациентов детского и подросткового возраста [18–20]. Кроме того, в отличие от традиционной системной терапии, ГИБП являются относительно безопасным вариантом лечения, а также позволяют снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и модифицировать течение коморбидных патологий в долгосрочной перспективе [21–23]. В настоящее время для использования у детей с псориазом в Российской Федерации одобрено 5 биологических препаратов: этанерцепт и адалимумаб (ингибиторы TNF α), секукинумаб и иксекизумаб (ингибиторы IL-17), а также устекинумаб (ингибитор IL-12/IL-23) [20]. Однако биологическая терапия этой болезни имеет свои особенности и сопряжена с нежелательными явлениями, обусловлен-

Roman A. Ivanov^{1, 3}, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies

Background. Psoriasis is a chronic immune-mediated disease with multifactorial nature. It often requires administration of genetically engineered biologic drugs. They have a number of features and risks that depend on various factors. The results of ustekinumab administration as a drug of choice in patients with comorbid metabolic syndrome in a child with Down syndrome, as well as a case of inefficacy of previous biologic therapy with TNF α inhibitors are considered. **Clinical cases description.** Two clinical cases of ustekinumab administration in children with severe psoriasis have been described. In the first case, we had to choose systemic therapy for the child suffering from Down syndrome and having complex comorbid background: obesity and steatohepatitis. The second case was interesting due to the family history of psoriasis in the patient, who received methotrexate for a long time, and then etanercept with subsequent loss of efficacy and severe disease aggravation without any pathogenetic therapy. **Conclusion.** Ustekinumab is the favorable genetically engineered biologic drug (according to the studies results and the clinical cases data) for children with severe psoriasis who have comorbid pathologies and who require the change in biologic agent due to its inefficacy.

Keywords: children, psoriasis, genetically engineered biologic drugs, ustekinumab, comorbidity, Down syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, therapy survivability

For citation: Ivanov Roman A., Murashkin Nikolay N. Administration Details of Genetically Engineered Biologic Drug (Ustekinumab) in Children with Psoriasis and Comorbid Metabolic Syndrome or in Case of Previous Biological Therapy Failure: Case Studies. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):419–429. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>

ными возрастом больных, а также влиянием (в том числе и отрицательным) ГИБП на коморбидные и сопутствующие заболевания. В частности, требует осторожности применение ГИБП из группы ингибиторов IL-17 при подозрении на наличие воспалительных заболеваний кишечника; в случае подтверждения этого диагноза назначение ингибиторов IL-17 противопоказано, поскольку может спровоцировать обострение заболевания [24, 25].

Учитывая раннюю манифестацию псориаза, высокий риск развития коморбидных состояний вследствие хронического системного воспаления, наличие в некоторых случаях сопутствующих патологий и необходимость обеспечения длительного, а главное — эффективного лечения с хорошим профилем безопасности, перед клиницистом возникает ряд важных вопросов, касающихся определения тактики ведения пациентов детского возраста и предпочтительного метода лечения, включая выбор конкретного системного препарата в качестве первой линии терапии в зависимости от индивидуальных (биологических) особенностей пациента и клинической характеристики болезни. Ниже рассмотрены особенности применения и обоснования терапевтического преимущества ГИБП устекинумаб как препарата выбора в терапии псориаза у детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

О пациенте

Пациент И., возраст 13 лет, мужского пола. Обратился с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд.

Со слов родителей, первые высыпания появились на коже половых органов в возрасте 9 лет, родители связывают появление высыпаний со стрессом в связи с началом учебного года. С течением времени высыпания распространились на туловище и конечности. В возрасте 10 лет в детской поликлинике по месту жительства был установлен диагноз «псориаз», по поводу которого пациент получал наружное лечение топическими глюкокортикостероидами и кератолитическими средствами с временным незначительным положительным эффектом. В связи с неэффективностью наружной терапии неоднократно получал стационарное лечение по месту жительства, включавшее курсы узкополосной фототерапии UVB 311 нм, внутривенное введение глюконата кальция, курсовое введение дексаметазона, также применялись сорбенты, ферментные и антигистаминные препараты. Однако после курса лечения ремиссия продолжалась в течение нескольких недель с последующим выраженным обострением кожного процесса. В результате чего в возрасте 11 лет пациент был госпитализирован в Научно-исследовательский институт (НИИ) детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (Москва). Индекс массы тела (ИМТ) на момент поступления — 20,1 кг/м² (избыточная масса тела). Была инициирована терапия метотрексатом в дозе 10 мг подкожно 1 раз в неделю (расчет по площади поверхности тела; ППТ) с выраженной положительной динамикой — снижением тяжести течения, уменьшением площади высыпаний и выраженности зуда. Значительное ухудшение с появлением новых распространенных высыпаний, корок и сильного чувства зуда на фоне комбинированной терапии (наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, фототерапия и системная иммуносупрессивная терапия препаратом метотрексат с динамической коррекцией дозы по ППТ) наблюдалось через 2 года после инициации метотрексата. В связи с этим был госпитализирован повторно.

Семейный анамнез по вульгарному псориазу не отягощен. У ребенка имеются сопутствующие заболевания: синдром Дауна, мозаичный вариант, экзогенно-конституциональное ожирение.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы, туловища и конечностей. Представлен папулами ярко-розового цвета и папулами, сливающимися в инфильтрированные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхности, в области голеней имеются пластинчатые, плотно прилегающие чешуйко-корки желтого цвета. На коже волосистой части головы отмечаются единичные папулезные элементы, имеет место мелкопластинчатое шелушение. По периферии элементов наблюдается периферический венчик Пильнова, характерен симптом псориазической триады. Отмечена псориазическая ониходистрофия — поражение ногтевых пластин в виде множественных точечных вдавлений. Индекс PASI = 27,3. ИМТ = 25,7 кг/м², ожирение (рис. 1.). Жалоб на боль и скованность суставов не предъявляет.

Предварительный диагноз

Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение. Синдром Дауна, мозаичный вариант. Экзогенно-конституциональное ожирение.

Динамика и исходы

В результате биохимического анализа крови выявлено повышение активности печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза — 58 Ед/л, норма < 42 Ед/л; аланинаминотрансфераза — 64 Ед/л, норма < 40 Ед/л), увеличение концентрации триглицеридов (1,86 ммоль/л; норма 0,34–1,6 ммоль/л), общего холестерина (7,4 ммоль/л; норма 3,3–6,5 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (4,89 ммоль/л; норма 1,55–3,63); уровень концентрации глюкозы и инсулина — на верхних границах референсного интервала. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки гепатомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени (по типу жирового гепатоза), вторичных изменений поджелудочной железы.

Пациент был проконсультирован гастроэнтерологом, выставлен диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в исходе конституционально-экзогенного ожирения, стеатогепатит умеренной степени активности». Дополнительно проведено денситометрическое исследование паренхимы печени. Обнаружено диффузное умеренное снижение плотности ткани (39–49 НУ) по типу жирового гепатоза.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Размеры лимфоузлов средостения и корней легких — в пределах нормальных величин.

Установлен окончательный диагноз: «Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение. Синдром Дауна, мозаичный вариант. Экзогенно-конституциональное ожирение. НАЖБП. Стеатогепатит умеренной степени активности».

В связи с неэффективностью проводимой системной терапии, наличием НАЖБП в стадии стеатогепатита и конституционально-экзогенного ожирения иммуносупрессивный препарат метотрексат был отменен, проведена инициация терапии ГИБП — назначен устекинумаб, подкожно в область плеча в дозировке 45 мг. Скорректировано наружное лечение (рекомендованы

Рис. 1. Пациент И., 13 лет. Кожный патологический процесс при поступлении в стационар
Fig. 1. Patient I., 13 years old. Skin pathological process at admission to the hospital



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2021.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

эмоленты, содержащие мочевины и салициловую кислоту), выполнен курс серных ванн и узкополосной фототерапии UVB 311 нм. Назначены гепатопротекторы, низкокалорийная диета, даны рекомендации на дом.

Через 4 нед пациент поступил повторно для второй инъекции устекинумаба. Клиническая картина кожного патологического процесса с выраженным положительным эффектом в виде регресса большинства высыпаний, сохранились единичные эритематозные пятна с четкими границами, локализирующиеся преимущественно в области нижних конечностей, инфильтрация отсутствовала. PASI на момент

повторного осмотра составил 1,8 (рис. 2). Кроме того, отмечена нормализация активности печеночных трансаминаз.

Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб по месту жительства.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

О пациенте

Пациент С., возраст 16 лет, мужского пола. Обратился с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд.

Рис. 2. Пациент И., 13 лет. Кожный патологический процесс через 4 нед после первой инъекции устекинумаба
Fig. 2. Patient I., 13 years old. Skin pathological process 4 weeks after the first ustekinumab administration



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2021.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

Со слов родителей, первые высыпания появились в возрасте 6 лет на коже волосистой части головы. Семейный анамнез отягощен: у отца ребенка вульгарный псориаз. С течением времени высыпания распространились на лицо, туловище и конечности. В возрасте 8 лет был установлен диагноз «вульгарный псориаз», по поводу которого пациент неоднократно проходил лечение в стационаре по месту жительства с применением наружных средств, курсов узкополосной фототерапии UVB 311 нм, внутривенного введения десенсибилизирующих средств — с незначительной и непродолжительной положительной динамикой. С течением времени заболевание приобрело более распространенный, часто рецидивирующий характер и плохо поддавалось обычным методам лечения. По причине этого в возрасте 12 лет пациенту был назначен метотрексат в дозировке 10 мг в неделю — с положитель-

ной динамикой. Однако на фоне терапии метотрексатом, продолжающейся в течение 1 года, появились жалобы, связанные с плохой переносимостью препарата в виде нарастающего чувства тошноты, головной боли, эпизодов рвоты после инъекции, которые слабо купировались противорвотными средствами. По лабораторным данным отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз до 3 норм, что в совокупности с другими жалобами потребовало отмены препарата и назначения гепатопротективной терапии. Это повлекло за собой ухудшение кожного патологического процесса, резистентного к наружному лечению и фототерапии. В возрасте 14 лет пациенту была инициирована генно-инженерная терапия препаратом этанерцепт, в результате которой к 24 нед удалось добиться снижения индекса PASI на 50% от исходного значения. Но уже в течение 5 последующих месяцев лече-

ния пациент стал отмечать появление новых высыпаний. В связи с недостаточной эффективностью этанерцепт был отменен. Через 3 мес после отмены наблюдалось выраженное ухудшение кожного патологического процесса. Для определения дальнейшей тактики ведения пациент был направлен в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей. Представлен папулами ярко-розового цвета и папулами, сливающимися в инфильтрированные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхнос-

ти. В области лица высыпания представлены гладкими, резко ограниченными бляшками ярко-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Также в области голеней имеются пластинчатые, плотно прилегающие чешуйко-корки, а на коже волосистой части головы наблюдаются сплошные бляшки, некоторые из которых покрыты асбестовидными чешуйками. По периферии элементов отмечается эритематозный венчик Пильнова. Ногтевые пластины не изменены. Жалоб на боль и скованность суставов не предъявляет. Индекс PASI = 37,5 (рис. 3).

Предварительный диагноз

Вульгарный псориаз, распространенный, тяжелое, прогрессирующее течение.

Рис. 3. Пациент С., 16 лет. Кожный патологический процесс при поступлении в стационар
Fig. 3. Patient S., 16 years old. Skin pathological process at admission to the hospital



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2022.
Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

Динамика и исходы

После дообследования пациента, оценки общего состояния здоровья, исключения псориазического артрита, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, а также остро-воспалительных, очаговых и инфильтративных изменений в легких было принято решение инициировать терапию препаратом устекинумаб, подкожная инъекция в область плеча в дозировке 45 мг. Учитывая большую площадь поражения, наружная терапия была ограничена использованием эмо-лентов. Пациент был выписан домой с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб. Вторая подкожная инъекция в дозировке 45 мг была проведена по месту жительства через 4 нед после первой.

Через 16 нед пациент поступил повторно для очередной (третьей) инъекции препарата устекинумаб и оценки состояния в динамике. Клиническая картина кожного патологического процесса с выраженным улучшением в виде регресса высыпаний, сохранялись единичные эритематозные пятна с четкими границами, локализу-ющиеся преимущественно в области нижних конечностей, инфильтрация отсутствовала. В местах прошлых высыпаний наблюдалась поствоспалительная гипопигментация. PASI на момент повторного осмотра составил 0,4 (рис. 4).

Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями по продолжению терапии препаратом устекинумаб по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация псориаза тяжелого течения в детском возрасте требует назначения эффективной тера-пии, и в частности ГИБП. К сожалению, любой препарат этого класса постепенно теряет эффективность, а значит, со временем возникает необходимость его замены [26]. В связи с этим нашло распространение понятие «выжи-ваемость терапии», которое является комплексным пока-зателем эффективности и безопасности лечения. Выжи-ваемость может быть представлена в виде временного отрезка, где начальной точкой является инициация пре-парата, а конечной — его отмена в результате недо-статочной эффективности, развития серьезных нежела-тельных реакций или непереносимости лекарственного средства [27]. Важно отметить, что каждая последующая смена биологического препарата ведет к снижению пока-зателя выживаемости терапии в связи с более высоким риском отмены [28].

ГИБП являются более безопасными для лечения паци-ентов с псориазом, страдающих различными коморбид-ными заболеваниями, и поэтому более предпочтительны у таких больных в сравнении с метотрексатом и други-ми традиционными системными препаратами [22, 23]. Однако следует помнить, что различные коморбидные заболевания и состояния, среди которых наиболее частым является ожирение, могут негативно влиять на эффективность и выживаемость биологической терапии [29–31]. Вследствие этого возникает проблема назна-чения оптимального препарата первой и последующих линий терапии для достижения ее целей в совокупности с наилучшим показателем выживаемости ГИБП, что тре-бует индивидуального подхода к каждому пациенту [32].

С нашей точки зрения, в вышеописанных клинических случаях наиболее предпочтительным было назначение детям устекинумаба (Стелара, Janssen, США) — полно-стью человеческого моноклонального антитела, специ-фично связывающегося с белком p40, общим для IL-12 и IL-23, ингибирующего таким образом связывание p40 с рецептором IL-12Rβ1, экспрессируемым на поверхнос-ти иммунных клеток, т.е. действие препарата обусловле-

но подавлением биоактивности указанных цитокинов. В настоящее время устекинумаб одобрен для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяже-сти у детей в возрасте ≥ 6 лет [33]. Устекинумаб может положительно влиять на клиническое течение не только псориаза, но и псориазического артрита (показание, одобренное только у взрослых), а также воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и язвенного колита), что достигается посредством таргетного воз-действия и блокирования выработки провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-клеток, которые играют централь-ную роль в патогенезе этих заболеваний [34, 35].

Известно, что у пациентов с синдромом Дауна доля Th1-клеток выше, чем у здоровых лиц, что связано с боль-шей экспрессией IFN γ — одного из ключевых цитокинов патогенеза псориаза [36]. Помимо этого, оба состояния (псориаз и синдром Дауна) увеличивают риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий [37]. В таких случаях назначение устекинумаба может быть более эффективным и предпочтительным — как за счет пато-генетического воздействия на широкий спектр ключе-вых провоспалительных цитокинов, так и по причине невливания на риск развития серьезных сердечно-сосу-дистых событий на фоне терапии [38, 39]. В этой связи интересны результаты исследований, согласно которым блокада IL-12/IL-23 может кратковременно уменьшать воспаление аортальных сосудов с более стойким сниже-нием продукции воспалительных цитокинов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 40]. Кроме того, метаанализ последних исследований показал, что устекинумаб является более эффективным по сравнению с другими ГИБП и «классическими» иммуносупрессорами у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирени-ем [41]. Также продемонстрировано, что устекинумаб, в отличие от ингибиторов TNF α , не увеличивает ИМТ, не влияет на метаболизм глюкозы или чувствительность тка-ней к инсулину и даже способен снижать сывороточные концентрации адипоцитокинов (хемерина и резистина) у пациентов с псориазом, что может улучшить метабо-лический профиль и, следовательно, тяжесть течения основного заболевания [41–43]. В описанном нами слу-чае (№ 1) у пациента, помимо избыточной массы тела, была диагностирована и НАЖБП, течение которой может усугубиться на фоне терапии ингибиторами TNF α [44]. Напротив, назначение устекинумаба не сопровождалось повышением активности печеночных ферментов. Именно поэтому устекинумаб признан наиболее безопасным вариантом терапии у пациентов с псориазом, которые ранее получали гепатотоксические препараты и/или при наличии патологии печени, в том числе НАЖБП [45].

Что касается второго клинического случая, выбор в пользу устекинумаба можно аргументировать лучшим показателями эффективности и наибольшей продолжи-тельностью сохранения ответа на терапию по сравнению с ингибиторами TNF α как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших ГИБП [46, 47]. Кроме того, у пациента имелись такие значимые предикторы неэффе-ктивности терапии, как отягощенный по псориазу семейный анамнез и применение этанерцепта в прошлом, что еще раз подчеркивает необходимость назначения устекинума-ба, отличающегося оптимальным показателем выживае-мости терапии [46], более высоким, чем у этанерцепта [26]. Более того, схема терапии устекинумабом предполагает меньшее по сравнению с другими ГИБП количество инъ-екций с большим промежутком времени между ними, что положительно влияет на приверженность лечению, а так-же повышает качество жизни пациентов, особенно детей

Рис. 4. Пациент С., 16 лет. Кожный патологический процесс через 16 нед после третьей инъекции устекинумаба
Fig. 4. Patient S., 16 years old. Skin pathological process 16 weeks after the third ustekinumab administration



Источник: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н., 2022.
 Source: Ivanov R.A., Murashkin N.N., 2021.

и подростков [48]. Интересно также отметить, что длительная предшествующая терапия «классическими» иммуносупрессивными препаратами, а также выбор в пользу ингибиторов $TNF\alpha$ вместо устекинумаба являются значимыми предикторами прекращения лечения биологическими агентами в дальнейшем [49]. Это указывает на наличие тенденции к лучшему ответу на определенные ГИБП [20]. Подобная закономерность отслеживается и в истории пациента из второго клинического случая. Приведенные данные заставляют переосмыслить стандартные алгорит-

мы лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, указывая на целесообразность раннего назначения ГИБП, и в частности устекинумаба, в том числе «переступая» в некоторых случаях назначение «классических» иммунодепрессантов.

Широко известно, что в результате терапии псориазные высыпания полностью регрессируют, не оставляя каких-либо видимых следов, однако после прекращения лечения не только могут распространяться по всему кожному покрову, но и появляются снова на тех же участках

кожи. Интересно, что у некоторых пациентов псориазные высыпания появляются только на определенных участках; такие поражения, как правило, носят ограниченный характер [50]. Рецидив псориазных высыпаний на прежних местах характерен для большинства случаев типичного течения вульгарного псориаза, в том числе для описанных нами клинических случаев. В попытках объяснить данный феномен был проведен ряд исследований, в которых изучались изменения на клеточном и молекулярном уровнях в ранее пораженной псориазом коже, которые могли бы способствовать повторному возникновению псориаза. Предполагается, что ключом к разгадке данного явления могут служить остаточные уровни провоспалительных цитокинов и сохраняющиеся в тканях резидентные Т-клетки памяти [51–53]. Кроме того, обсуждается роль так называемого «молекулярного рубца» — генов остаточной болезни (в том числе с сохранившейся патологической экспрессией провоспалительных цитокинов), экспрессия которых подавляется лечением менее чем на 75% по сравнению с исходным уровнем [50]. Оказалось, что после лечения устекинумабом уровни экспрессии только 18% связанных с заболеванием генов не вернулись к исходному (до болезни) состоянию, тогда как после лечения этанерцептом этот показатель составил 23% [50]. Эти результаты указывают на меньший «молекулярный рубец» в случае терапии устекинумабом, поскольку данный препарат создает более стабильную среду в области регрессирующих высыпаний за счет лучшего (по сравнению с этанерцептом) снижения экспрессии IL-17 Т-клетками, индуцированного блокадой IL-23, что в итоге приводит к снижению риска рецидива заболевания [50].

Другим важным вопросом для размышления является выбор между устекинумабом и ингибиторами IL-17 в качестве препарата первой линии терапии. При сравнении выживаемости терапии у бионаивных пациентов, получавших иксекизумаб, секукинумаб или устекинумаб, самый высокий показатель через 12 мес наблюдался у последнего и составил 89% по сравнению с 86% для иксекизумаба и 78% для секукинумаба. Указанные различия были статистически значимыми и сохранялись до 48 мес наблюдения [28].

Из других особенностей устекинумаба необходимо отметить перспективы использования препарата при псориазическом артрите у детей. Устекинумаб признан эффективным препаратом для лечения взрослых пациентов с этим заболеванием, ранее не получавших биологическую терапию, и пациентов с псориазическим артритом, ранее получавших ингибиторы TNF α , при этом наилучшие результаты были достигнуты у бионаивных пациентов. В настоящее время использование устекинумаба рекомендовано при лечении псориазического артрита после неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и обычных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, а также в качестве альтернативы или после наступления неэффективности анти-TNF α -препарата [34]. К тому же устекинумаб является перспективным терапевтическим агентом как для индукционной, так и для поддерживающей терапии активной фазы болезни Крона, но его место в алгоритме лечения по отношению к ингибиторам TNF α и антиинтегриновым препаратам еще предстоит выяснить [34, 48]. Помимо этого, устекинумаб является эффективным и безопасным средством лечения эритродермического псориаза у детей, а также может быть рассмотрен как одно из альтернативных средств терапии ладонно-подошвенного псориаза в детском возрасте [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение системной терапии пациентам с псориазом, в том числе ГИБП, всегда должно проводиться с учетом особенностей пациента, наличия сопутствующих и коморбидных патологий, а также факторов риска, ассоциированных с неэффективностью проводимой терапии или влияющих на продолжительность терапевтического эффекта. Знание этих нюансов и умение прогнозировать отдаленные результаты лечения являются крайне важными в аспекте выбора оптимального ГИБП в сложных клинических ситуациях, поскольку именно такой подход поможет достичь долговременной ремиссии заболевания, снизить риск нежелательных явлений и значимо повысить качество жизни пациента. На основании результатов исследований, а также отдельных клинических наблюдений можно утверждать, что устекинумаб является одним из предпочтительных ГИБП для лечения детей с тяжелым течением псориаза, имеющих коморбидные патологии и нуждающихся в переключении с одного ГИБП на другой в связи с неэффективностью предшествующей терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на проведение фотосъемки и использование фотоматериалов в образовательных и научных целях, в т.ч. в публикациях книг и/или статей (в случае пациента № 1 согласие получено 23.07.2021, пациента № 2 — 08.06.2022).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed informed voluntary consent on taking photographs and using photo materials for educational and scientific purposes, including its publication in books and/or articles (patient № 1 — signed on 23.07.2021, patient № 2 — 08.06.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Р.А. Иванов — получение гонораров за научное консультирование от компаний Pfizer, Pierre Fabre.

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

DISCLOSURE OF INTEREST

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from companies Pfizer, Pierre Fabre.

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

ORCID

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Greb J, Goldminz A, Elder J, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>
- Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А. и др. Коморбидности псориаза в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149> [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, et al. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):460–467. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149>]
- Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):290–297. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
- Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of Psoriasis in Children: a Population-Based Study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.029>
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>
- de Jager MEA, de Jong EM, Meeuwis KAP, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1333–1339. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03645.x>
- Pinson R, Sotoodian B, Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:121–129. doi: <https://doi.org/10.2147/PTT.S87650>
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x>
- Murzina E. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Acc J Bio Sci*. 2020;2(1):207–209. doi: <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
- Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, et al. Management of psoriasis in children (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1429. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864>
- Lanna C, Mancini M, Gaziano R, et al. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell Cycle*. 2019;18(20):2581–2589. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1653099>
- Furue K, Ito T, Tsuji G, et al. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018;154(1):21–27. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12891>
- Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>
- Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020;11:594735. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594735>
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):377–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8535-x>
- Kurtovic NO, Halilovic EK. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch*. 2018;72(6):410–413. doi: <https://doi.org/10.5455/medarch.2018.72.410-413>
- Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.002>
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649–658. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14246>
- Di Lernia V, Macca L, Peterle L, et al. Efficacy of Systemic Biologic Drugs in Pediatric Psoriasis: Evidence From Five Selected Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:847308. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847308>
- Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):81–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.042>
- Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of ustekinumab on vascular inflammation in psoriasis (the VIP-U trial). *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):85–93.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.679>
- Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1128–1134. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12768>
- Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1112. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01112>
- Ju J, Dai Y, Yang J, et al. Crohn's disease exacerbated by IL-17 inhibitors in patients with psoriasis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):340. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01474-x>
- Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*. 2018;8(1):16068. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34293-y>
- No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2017;29(5):460–466. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1398393>
- Graier T, Salmhofer W, Jonak C, et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-IL-17 antibodies: a time period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol*. 2020;184(6):1094–1105. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19701>
- Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2016;55(3):296–302. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12879>
- Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):450–458. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17738>
- Pirro F, Caldarola G, Chiricozzi A, et al. Impact of body mass index on the efficacy of biological therapies in patients with psoriasis: a real-world study. *Clin Drug Investig*. 2021;41(10):917–925. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01080-z>
- Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей // *Медицинский алфавит*. — 2022. — № 8. — С. 80–85. — doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85> [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical alphabet*. 2022;(8):80–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>]
- Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664–672. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19018>
- Dobbin-Sears I, Roberts J, O'Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(10):191–198. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622318781760>
- Takeuchi I, Arai K, Kyodo R, et al. Ustekinumab for children and adolescents with inflammatory bowel disease at a tertiary children's hospital in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(1):125–130. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15128>