



Союз  
педиатров  
России

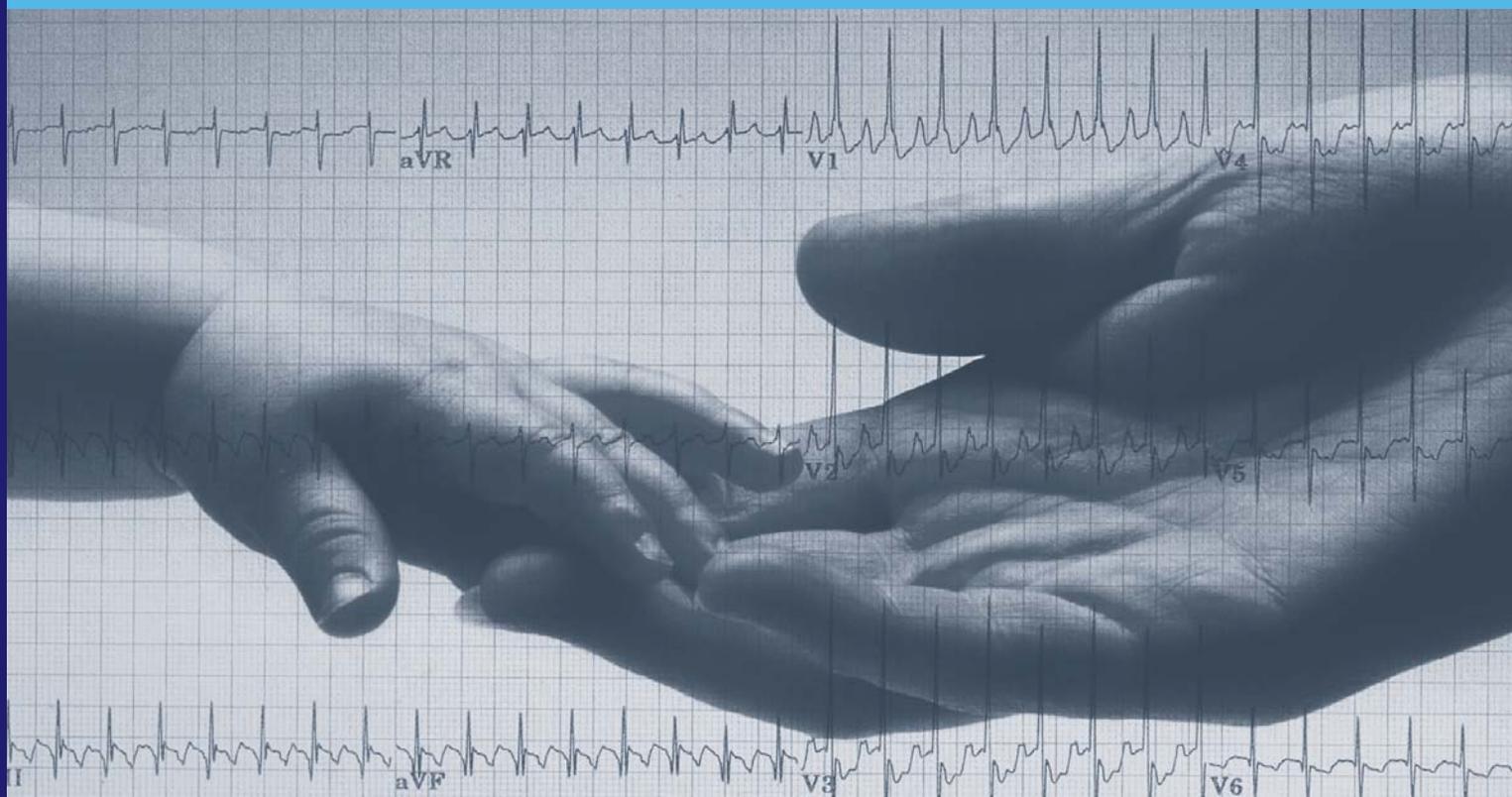
ISSN 1682-5527 (Print)  
ISSN 1682-5535 (Online)

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

# Вопросы современной педиатрии

*CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)*

2023 / том 22 / № 5



Online версия журнала  
[www.vsp.spr-journal.ru](http://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-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

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

### Верстка

Труханова Е.А.

### Корректор

Претро Э.Р.

### Перевод

Сладков Д.Г.

### 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., академик РАН

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

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

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

Петтоэлло-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.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

### Издатель

Издательство «Педиатр»  
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 неза-

конным 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 30.10.2023. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2023 / ТОМ 22 / № 5

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 374 Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, М.А. Леонова, А.А. Савелова  
**ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**
- 382 Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова, В.В. Иванчиков  
**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ**
- 387 Н.Н. Мурашкин, Е.С. Павлова, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Д.В. Федоров, М.А. Леонова  
**СОСТАВ МИКРОБИОМА КОЖИ И КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ЕГО БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ**
- 393 Н.Н. Мурашкин, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Д.В. Федоров  
**ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНЫЕ АКНЕ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМЫ ТЕРАПИИ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ И ПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ**
- 400 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова  
**ОСОБЕННОСТИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА К АНТИБИОТИКАМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 406 Л.С. Намазова-Баранова, Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, А.Д. Кузьминова, А.Г. Шандра, Е.А. Вишнева, Г.В. Ревуненков, К.А. Валялов  
**ИЗМЕНЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- 415 К.О. Аветисян, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, С.С. Петричук, Д.Г. Купцова  
**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ИХТИОЗОМ И ИХ РОЛЬ В СТРАТЕГИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 425 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, О.Д. Дубенко, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, М.А. Леонова  
**ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕНЕ *DSG4* КАК ПРИЧИНА ГИПОТРИХОЗА У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 433 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.С. Бридан-Ростовская, Е.С. Павлова, Р.А. Иванов, К.О. Аветисян, К.А. Куликов  
**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ НЕТЕРТОНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 443 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Е.С. Павлова, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, М.А. Леонова  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДУПИЛУМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОМ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 6 ЛЕТ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ**
- 450 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, О.Р. Катунина, К.А. Куликов, А.Ю. Уфимцева  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СУППУРАТИВНОГО ГИДРАДЕНИТА, СОЧЕТАЮЩЕГОСЯ С СИНДРОМОМ РЭППА – ХОДЖКИНА**
- 458 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, О.Р. Катунина, К.А. Куликов, И.И. Яруллин  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕРПЕТИФОРМНОЙ ПУЗЫРЧАТКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
- 464 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, О.Р. Катунина, К.А. Куликов, Д.Р. Даниелян  
**ЛИНЕАРНЫЙ IgA-ЗАВИСИМЫЙ ДЕРМАТОЗ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 470 Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, А.Д. Кузьминова, Е.Е. Бессонов, Е.В. Комарова  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНТИ-TNF- $\alpha$ -ИНДУЦИРОВАННОГО ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ У ПОДРОСТКА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

### ЮБИЛЕЙ

- 477 **ДОЛЖЕН, ЗНАЧИТ МОЖЕШЬ. К ЮБИЛЕЮ ЛЕЙЛЫ СЕЙМУРОВНЫ НАМАЗОВОЙ-БАРАНОВОЙ**
- 479 **К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНЫ БАЙБАРИНОЙ**

# 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

Saygitov 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: (499) 132-02-07

### Designer

E.A. Trukhtanova

### Proof-reader

E.R. Pretro

### Translator

D.G. Sladkov

### 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.

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

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

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.,  
academician of RAS

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

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.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding  
member of RAS, RAS prof.

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 30/10/2023.

Edition 7000 copies

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



# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2023 / V. 22 / N° 5

## CONTENT

### REVIEW

- 374 Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Maria A. Leonova, Alena A. Savelova  
**MANAGEMENT AND PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHILDREN**
- 382 Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Kuzminova, Vladislav V. Ivanchikov  
**MODERN TREATMENT OPTIONS FOR EPIDERMAL DYSFUNCTION AT ATOPIC DERMATITIS**
- 387 Nikolay N. Murashkin, Ekaterina S. Pavlova, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Dmitriy V. Fedorov, Maria A. Leonova  
**SKIN MICROBIOME COMPOSITION AND KEY FACTORS OF ITS BARRIER FUNCTION**
- 393 Nikolay N. Murashkin, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Dmitri V. Fedorov  
**PAPULOPUSTULAR ACNE: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY ALGORITHMS IN PREPUBERTAL AND PUBERTAL AGE**
- 400 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova  
**FEATURES OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANTIBIOTIC SENSITIVITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**

### ORIGINAL ARTICLE

- 406 Leyla S. Namazova-Baranova, Eduard T. Ambarchyan, Vladislav V. Ivanchikov, Anastasia D. Kuzminova, Anna G. Shandra, Elena A. Vishneva, Grigorii V. Revunenkov, Kirill A. Valyalov  
**CHANGES IN EPICARDIAL FATTY TISSUE THICKNESS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PSORIASIS AND ON BIOLOGICAL THERAPY: PROSPECTIVE COHORT STUDY**
- 415 Karine O. Avetisyan, Nikolay N. Murashkin, Svetlana G. Makarova, Svetlana S. Petrichuk, Daria G. Kuptsova  
**FEATURES OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN CHILDREN WITH CONGENITAL ICHTHYOSIS AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENETIC MANAGEMENT**

### CLINICAL OBSERVATION

- 425 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Olesya D. Dubenko, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Maria A. Leonova  
**DSG4 GENE VARIANTS AS A CAUSE OF HYPOTRICHOSIS IN THE CHILD WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS: CLINICAL CASE**
- 433 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Anna S. Bridan-Rostovskaya, Ekaterina S. Pavlova, Roman A. Ivanov, Karine O. Avetisyan, Kirill A. Kulikov  
**RESULTS OF COMBINED PATHOGENETIC THERAPY IN NETHERTON SYNDROME: CLINICAL CASE**
- 443 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Ekaterina S. Pavlova, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Maria A. Leonova  
**DUPILUMAB EFFICACY AND SAFETY IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN UNDER 6 YEARS OF AGE: TWO CLINICAL CASES**
- 450 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Dmitri V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Oksana R. Katunina, Kirill A. Kulikov, Anastasiya U. Ufimtseva  
**ADALIMUMAB EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA BURDENED WITH RAPP-HODGKIN SYNDROME**
- 458 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Dmitri V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Oksana R. Katunina, Kirill A. Kulikov, Ilgiz I. Yarullin  
**PEMPHIGUS HERPETIFORMIS IN CHILDHOOD: CLINICAL CASE**
- 464 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Oksana R. Katunina, Kirill A. Kulikov, Daniel R. Danielyan  
**LINEAR IGA DERMATOSIS IN A CHILD: CLINICAL CASE**
- 470 Eduard T. Ambarchyan, Vladislav V. Ivanchikov, Anna L. Arakelyan, Andrey N. Surkov, Anastasia D. Kuzminova, Evgeny E. Bessonov, Elena V. Komarova  
**TNF- $\alpha$  INHIBITOR-INDUCED PSORIASIS AND PSORIATIC ALOPECIA IN ADOLESCENT WITH ULCERATIVE COLITIS: CLINICAL CASE**

### ANNIVERSARY

- 477 **MUST MEANS YOU CAN. TO THE ANNIVERSARY OF LEYLA SEYMUROVNA NAMAZOVA-BARANOVA**
- 479 **TO THE ANNIVERSARY OF ELENA NIKOLAEVNA BAIBARINA**

Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, М.А. Леонова, А.А. Савелова

НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Вопросы терапии и профилактики инфекционных осложнений атопического дерматита у детей

**Контактная информация:**

Епишев Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-15, e-mail: drepishev@gmail.com

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, осложняющееся повышенным риском кожных и системных инфекций. Профилактическая терапия АтД основана на улучшении кожного барьера и противовоспалительных методах лечения, в то время как тяжелые кожные и системные инфекции требуют назначения системной терапии. В данном обзоре представлены патофизиология и возможные методы лечения и профилактики инфекционных осложнений АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, вторичное инфицирование, микробиом, *Staphylococcus aureus*, дети

**Для цитирования:** Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Леонова М.А., Савелова А.А. Вопросы терапии и профилактики инфекционных осложнений атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):374–381. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2638>

**ВВЕДЕНИЕ**

Атопическим дерматитом (АтД) страдает до 20% детского населения планеты, что делает его самым распространенным кожным заболеванием [1]. Пациенты с АтД испытывают нарушения сна, тревогу и депрессию, снижение качества жизни, что отрицательно сказывается на повседневной деятельности [2, 3]. Пациенты с АтД также подвержены повышенному риску вторичного инфицирования [4], а его распространенность и развитие системных инфекций выше у пациентов с АтД, чем у пациентов без него [5]. Наиболее частыми инфекционными осложнениями АтД являются инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), герпетическая экзема; несколько реже встречаются бактериемия, остеомиелит, септический артрит и эндокардит [6]. Учитывая хроническое течение АтД, требуется применение наружных средств, уменьшающих риск развития вторичного инфицирования и позволяющих использовать их в течение всей жизни, не опасаясь развития толерантности или резистентности.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

АтД в настоящее время считается мультифакториальным заболеванием, опосредованным Т-клетками, связанным с нарушением иммунной регуляции [7]. Патогенез АтД сложен и сочетает в себе дисфункцию кожного барьера, кожную и системную иммунную дисрегуляцию, дисбиоз бактериального микробиома кожи и наличие генетических факторов [8]. Молекулярная основа дефектов кожного барьера связана с нарушением выработки или отсутствием таких компонентов кожных структур, как филаггрин, клаудины, инволюкрин, керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты [9–11].

Нарушения кожного барьера связаны с патогенными вариантами (мутация с потерей функции) в гене филаггрина *FLG*, который кодирует структурный белок, необходимый для формирования кожного барьера [8, 12]. Эти нарушения приводят к снижению гидратации

Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Maria A. Leonova, Alena A. Savelova

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

## Management and Prevention of Atopic Dermatitis Infectious Complications in Children

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with high risk of skin and systemic infections. Preventive AD therapy is based on skin barrier improvement and anti-inflammatory treatment, whereas, severe skin and systemic infections require systemic therapy. This review describes pathophysiology and possible treatment and prevention methods for AD infectious complications.

**Keywords:** atopic dermatitis, secondary infection, microbiome, *Staphylococcus aureus*, children

**For citation:** Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Leonova Maria A., Savelova Alena A. Management and Prevention of Atopic Dermatitis Infectious Complications in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):374–381. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2638>

и делают пораженную АтД кожу восприимчивой к внешним воздействиям, включая аллергены и патогенные микроорганизмы [13]. В роговом слое кожи здорового человека филаггрин расщепляется на гигроскопичные аминокислоты, такие как пирролидонкарбоновая и урокановая кислоты, поддерживающие кислый pH. В свою очередь, кислая среда снижает экспрессию двух стафилококковых поверхностных белков, связывающих фибронектин и фактор слипания В [14]. Дефекты экспрессии филаггрина приводят к снижению уровня урокановой и пирролидонкарбоновой кислот и повышению pH, что способствует пролиферации *Staphylococcus aureus* [15]. У пациентов с АтД, имеющих патогенные варианты в гене *FLG*, риск возникновения четырех и более в год эпизодов инфицированности, требующих назначения антибиотикотерапии, в 7 раз выше, чем у пациентов с АтД без данной мутации. Эта мутация также способствует большему риску развития герпетической инфекции у пациентов с АтД [13]. Кроме того, сообщалось, что ранний дебют АтД связан с патогенным вариантом в гене *FLG* [16].

Кроме патогенных вариантов в гене *FLG*, у пациентов с АтД было обнаружено существенное отличие состава липидов в роговом слое от такового у здоровых людей. Также установлено, что снижение экспрессии элонгаз жирных кислот у пациентов с АтД способствует изменению количества липидов кожи, оказывающих ингибирующее действие на эти ферменты [17]. Кроме того, у пациентов с АтД имеется дефицит химического барьера, выражающийся нарушением синтеза  $\beta$ -дефензина-2 и кателицидина [14, 18].

Нарушение барьера приводит к хроническому воспалению с эпидермальной гиперплазией и клеточными инфильтратами, включая дендритные клетки, эозинофилы и Т-клетки [9]. Как известно, кератиноциты участвуют в барьерных функциях и иммунном ответе кожи. Кроме того, у пациентов с АтД кератиноциты продуцируют повышенное количество тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), интерлейкинов IL-25 и IL-33, которые активируют врожденные лимфоидные клетки 2 (ILC2), экспрессирующие цитокины (IL-4, IL-5 и IL-13) [18, 19]. В свою очередь, IL-4 и IL-13 подавляют экспрессию антимикробных пептидов, таким образом предрасполагая к кожным инфекциям [17, 20, 21]. Кроме кератиноцитов, в выработке IL-33 участвуют макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки и базофилы [19, 22]. Чтобы оказать свое провоспалительное действие, IL-33 присоединяется к своему рецептору (ST2) на ILC2 и активирует продукцию других интерлейкинов (IL-5 и IL-13) [13]. IL-25, присоединяясь к своему рецептору IL-17RB, действует как на ILC2, так и на Т-клетки [19, 23]. В сочетании с TSLP и IL-33 он усиливает пролиферацию и экспрессию цитокинов IL-C2 [19]. IL-33 и IL-25 в высокой степени экспрессируются в коже, пораженной АтД [13].

Также увеличению риска вторичного инфицирования при АтД способствуют нарушения в работе дендритных клеток. Показано, что миелоидные и плазмацитоидные дендритные клетки у больных АтД продуцируют значительно меньшее количество интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ) [13]. У пациентов с АтД также было обнаружено опосредованное восприятие *S. aureus* клетками Лангерганса и воспалительными дендритными эпидермальными клетками посредством Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) [24]. M.R. Маск и соавт. в своей работе показали, что у пациентов с АтД имеется дефицит естественных клеток-киллеров, которые действуют антагонистически по отношению к воспалению 2-го типа, что способствует его усилению [25].

## РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОВРЕЖДЕНИИ И ЗАЖИВЛЕНИИ ЭПИДЕРМИСА

Кератиноциты в разных слоях эпидермиса экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR) [26]. По мере созревания кератиноциты перемещаются из базального слоя на поверхность кожи с изменением структуры наружного слоя клеточной мембраны. При проведении реакции прямой иммунофлуоресценции окрашивание биоптатов кожи антителами продемонстрировало экспрессию TLR1 и TLR2 во всех слоях эпидермиса с наиболее выраженным свечением TLR2 в базальных кератиноцитах. Кроме того, в базальном слое отмечается позитивная окраска TLR5 [27]. Также мРНК TLR4 обнаруживается в культивируемых эпидермальных кератиноцитах человека и во всем эпидермисе [28]. Однако недавнее сообщение показало, что культивированные первичные кератиноциты человека экспрессируют TLR1, 2, 3, 5 и 9, но не TLR4, 6, 7 и 8 [29], что требует дополнительных исследований для выяснения точной картины экспрессии TLR в кератиноцитах. Что еще более важно, регуляция экспрессии TLR в патологических очагах может быть динамичной, а сама активация TLR способна влиять на течение заболевания, в том числе и при АтД.

Члены семейства TLR играют ключевую роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе. Белки TLR позволяют хозяину распознавать большое количество связанных с патогенами молекулярных паттернов, таких как бактериальные липополисахариды, вирусная РНК, бактериальная ДНК и флагеллин — бактериальный белок. TLR также, по-видимому, способны опосредовать ответы на молекулы хозяина, включая дефензин, активные формы кислорода (ROS), амфотерин (HMGB1 — белок 1 высокомолекулярной группы), сурфактантный белок А, фибриноген, продукты распада тканевого матрикса, белки теплового шока (HSP) и эозинофильного нейротоксина (EDN). Таким образом, TLR вовлечены в развитие многих патологических состояний, включая инфекционные заболевания и состояния, связанные с повреждением тканей и аутоиммунными заболеваниями [30].

Как было установлено, бактериальный белок флагеллин играет важную роль в стимуляции врожденного иммунного ответа поверхности слизистой оболочки на бактериальную инфекцию и уникальным образом индуцирует глубокую цитозащиту от патогенов, химических веществ и радиации. Как показало исследование, направленное на определение сигнальных путей, ответственных за воспалительное и цитозащитное действие флагеллина на эпителиальные клетки роговицы человека (HCEC), флагеллин индуцирует клеточную толерантность и/или перепрограммирование в культивируемых HCEC, что проявляется повышенной экспрессией противомикробных молекул в ответ на воздействие живых бактерий и уменьшением выработки провоспалительных цитокинов [31]. Авторы также показали, что TLR могут функционировать не только как иммуностимуляторы, вызывающие врожденный ответ, но также как рецепторы молекулярных паттернов, связанных с повреждением, чтобы способствовать заживлению ран и реформированию эпителиального биозащитного барьера, включая продукцию антимикробных пептидов (AMP) [31]. Установлено было и то, что флагеллин способен индуцировать автономную компенсаторную программу на поверхности слизистой оболочки глаза, что приводит к увеличению продукции AMP, миграции клеток, пролиферации и заживлению ран без продукции цитокинов и повреждения тканей. Таким образом, авторы сделали вывод, что флагеллин и его производные могут иметь широкое терапевтическое при-

менение для цитопротекции и борьбы с инфекцией не только слизистых оболочек, но и других тканей [31–33].

Кроме того, способностью стимулировать определенные рецепторы врожденного иммунитета обладает микробиом кишечника. Такой рецептор, как TLR5, является неотъемлемой частью барьерной защиты слизистой оболочки кишечника, и его роль благодаря его влиянию на адаптивный иммунитет распространяется на регуляцию поведения и состава кишечных микробов. TLR5 — это врожденный иммунный рецептор флагеллина, основного белкового компонента бактериальных жгутиков. Реакция TLR5 на флагеллин, по-видимому, способствует как врожденным, так и адаптивным иммунным функциям, а также взаимодействует с бактериями, которые могут иметь основополагающее значение для гомеостаза и здоровья кишечника. Стимуляция этого рецептора позволяет активировать стволовые клетки, которые стимулируют восстановление слизистой оболочки кишечника. Таким образом, флагеллин и здесь играет центральную роль в процессах регенерации [32].

### РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И МИКРОБИОМ КОЖИ

По данным мировой литературы, кожа до 90% пациентов с АтД колонизирована золотистым стафилококком (*S. aureus*) [14]. Преобладание *S. aureus* является уникальной особенностью пациентов с АтД по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими хроническими воспалительными заболеваниями кожи [34, 35]. Преобладание *S. aureus* при АтД связано с факторами вирулентности этих микроорганизмов и их способностью

**Рис. 1.** Серозные и серозно-геморрагические корки на выраженном эритематозном фоне, формирующие вид «медовой корки»  
**Fig. 1.** Serous and serous-hemorrhagic crusts associated with erythematosis with formation of "honey crust"



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2021 (фото А, В);  
Епишев Р.В. и соавт., 2022 (фото Б, Г).  
Source: Epishev R.V. et al., 2021 (photos A, B);  
Epishev R.V. et al., 2022 (photos Б, Г).

избегать влияния кожного иммунитета пациентов, страдающих АтД [35, 36]. Известно, что суперантигены, вырабатываемые *S. aureus*, подавляют выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ), участвующих в защитных свойствах клеточного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций; они также могут изменять иммунную дисфункцию, усиливая воспалительный ответ, и тем самым нарушать барьерную функцию кожи [34, 37]. Установлено, что метициллинрезистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA) продуцирует большее количество суперантигенов, чем метициллин-чувствительный (methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSA) [13].

Стафилококковый альфа-токсин способствует апоптозу кератиноцитов и приводит к нарушению барьерных свойств кожного покрова при АтД [14, 38]. Стафилококковый же дельта-токсин способствует усилению воспалительной реакции при АтД путем индукции дегрануляции тучных клеток [36]. Другой бактериальный экзотоксин — лейкоцидин, синтезируемый преимущественно штаммами MRSA, способен вызывать дегрануляцию и разрушение лейкоцитов посредством образования пор и повреждения мембраны. Апоптоз лейкоцитов приводит к высвобождению воспалительных медиаторов и активного кислорода, которые способны повредить эпителиальные клетки и окружающие ткани [39].

Как известно, на поверхности кожного покрова имеется микрофлора, называемая микробиомом кожи, от которой во многом зависит поддержание его здорового состояния [40]. Наиболее распространенными микроорганизмами нормальной флоры кожи являются *Cutibacterium acnes* (ранее известные как *Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium* и коагулазонегативные стафилококки, которые участвуют в поддержании иммунной защиты и регуляторной функции кожи [4]. По данным Т. Nakatsuji и соавт., у пациентов с АтД отмечается дефицит комменсальных бактерий, что способствует вирулентности *S. aureus* в поврежденной коже пациентов с АтД [41].

Было обнаружено, что коагулазонегативные стафилококки, в том числе *S. epidermidis*, способны предотвращать воспаление кожи, опосредованное TLR3, посредством взаимодействия с TLR2, продуцируя липотейхоевую кислоту [41]. *S. epidermidis* также модулирует цитотоксические и регуляторные Т-клетки хозяина при заживлении ран и иммунной толерантности [41]. В дополнение к своей противовоспалительной роли *S. epidermidis* может повышать выработку противомикробных пептидов кератиноцитами для защиты от микробных патогенов [40]. Коагулазонегативные стафилококки, включая *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* и *S. hominis*, способны продуцировать протеазы или антимикробные факторы, которые либо предотвращают образование биопленки *S. aureus*, либо оказывают бактерицидное действие [14].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

АтД часто осложняется экзематизацией и вторичной инфекцией (импетигнизацией). Наиболее частым возбудителем этих инфекций является *S. aureus*. Импетигнизация обычно проявляется мокнущими серозными очагами, которые при высыхании имеют вид «медовой корки» на выраженном эритематозном фоне (рис. 1), поражения также могут проявляться пузырьками, заполненными серозной жидкостью (буллезное импетиго), которые можно ошибочно принять за герпетическую

инфекцию. К негнойным бактериальным осложнениям относятся рожистое воспаление и флегмона. Гнойные ИКМТ проявляются в виде абсцессов кожи, сопровождающихся болезненностью, местной гиперемией и отеком. MRSA является частой причиной этих поражений. ИКМТ могут приводить к серьезным системным осложнениям, таким как стафилококковый синдром ошпаренной кожи, проявляющийся чаще у детей первого года жизни, а также к бактериемии и остеомиелиту, септическим воспалениям суставов. Клиническими проявлениями у таких пациентов выступают перманентная лихорадка, локальная болезненность.

По данным лабораторных исследований, MSSA и MRSA являются одинаково частыми триггерами инфекционных осложнений у госпитализированных детей с АтД [6, 42].

*Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenes*) также является частой причиной ИКМТ у пациентов с АтД. Клинические проявления *Str. pyogenes* и *S. aureus* на коже обычно представлены пустулами или импетиго в виде стрепто- и/или стафилодермии [43]. Пациенты с тяжелым течением АтД, как правило, имеют более выраженные кожные признаки и симптомы вторичного инфицирования [14]. В большинстве случаев необходимо назначение антибиотикотерапии [43]. Однако Кокрейновский анализ показывает, что антибиотики не улучшают течения АтД у этих пациентов [44]. Проблемой чрезмерного использования антибиотиков при обострении АтД является потенциальное развитие бактериальной резистентности и дисбиоза [44, 45].

### ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Большинству детей с АтД и проявлениями инфекционного процесса необходимо назначение антибактериальной терапии. У пациентов с АтД и признаками системного инфекционного заболевания рекомендуются стационарное лечение с применением системной эмпирической антибиотикотерапии и определение чувствительности к антибиотикам наиболее частого возбудителя — *S. aureus* [46]. Для пациентов в состоянии бактериемии целесообразно использование антибиотикотерапии, направленной как на MRSA, так и MSSA, препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотиков и антибиотики из группы гликопептидов [47]. Однако если речь идет только об MRSA, препаратами первой линии могут быть цефалоспорины. При отсутствии угрозы бактериемии у детей с вторичной инфекцией кожного покрова, вызванной *S. aureus*, целесообразно назначение терапии антибактериальным средством для энтерального применения, к которому имеется чувствительность. Продолжительность антибактериальной терапии должна определяться клиническим ответом, но обычно составляет от 7 до 14 дней [46–48].

Для пациентов с АтД и неосложненной кожной инфекцией бета-лактамы антибиотиков (например, цефазолин или цефалексин), воздействующий как на *S. aureus*, так и на  $\beta$ -гемолитические стрептококки, может быть достаточным для получения клинического улучшения [49]. Напротив, для пациентов с АтД, осложненным гнойным процессом и колонизацией MRSA, следует рассмотреть возможность применения системной антибиотикотерапии с предварительным определением чувствительности [50]. Следует отметить, что уровень резистентности к клиндамицину в мировой практике растет как среди MRSA- так и среди MSSA-инфекций [47, 51]. У пациентов с АтД и импетигнизацией целесообразно применение

наружных антибиотиков, например мупироцина [52]. Кроме того, клинические проявления экземы Капоши в сочетании с *S. aureus* как коинфекцией также распространены, и в данной ситуации следует рассмотреть назначение одновременного лечения антибиотиками и противовирусными препаратами [53, 54].

### ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ И СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО ЭПИДЕРМИСА

Подход к профилактике инфекций при АтД основан на устранении предрасполагающих факторов. Пациентам с АтД рекомендуется ежедневное многократное увлажнение кожи для поддержания ее барьерной функции [55]. Также уменьшению трансэпидермальной потери воды и улучшению барьерных свойств кожи способствуют использование топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) [56–58]. Кроме того, имеются данные, что ТГКС и ТИК уменьшают колонизацию *S. aureus* в пораженной коже у пациентов с АтД, а также влияют на увеличение микробного разнообразия в очагах АтД [59–61].

Бесконтрольный иммуноопосредованный воспалительный процесс, протекающий в коже больных АтД, вероятно, является основным фактором риска развития вторичной бактериальной инфекции, нежели применение топических или системных противовоспалительных препаратов, которые при отсутствии активного (острого) инфекционного процесса должны обеспечивать защиту от вторичного инфицирования у пациентов с АтД [36]. В связи с этим важным является своевременное использование комбинированной терапии, в том числе эмульсов, способствующих уменьшению воспаления, для поддержания барьерных свойств кожи, а также нормализации ее микробиома. Еще более важное значение придается ежедневному применению специализированных базисных средств по уходу и очищению, обладающих как свойствами уменьшать воспаление и раздражение кожи, так и антибактериальными свойствами и способностью к восстановлению и поддержанию нарушенного кожного барьера.

Среди таких средств необходимо выделить гамму Сикальфат<sup>+</sup> (Avène, Франция) в которую входит как средство гигиены — очищающий гель для чувствительной и раздраженной кожи, так и средства основного ухода за поврежденной кожей в условиях повышенного риска присоединения вторичной инфекции — эмульсия, крем. Уникальный биотехнологический ингредиент, входящий в средства данной гаммы — постбиотик, экстракт лизата из *Aquaphilus dolomiae* [C<sup>+</sup>-Restore]<sup>TM</sup>, способен оказывать противовоспалительное, противозудное и антимикробное действие и позволяет стимулировать восстановление целостности поврежденной кожи пациентов с АтД, склонной к вторичному инфицированию. Это экстракт, полученный посредством двух процессов центрифугирования. Данный метод экстракции позволяет удалить весь клеточный детрит («клеточный мусор») и таким способом получить чистый экстракт с высокой концентрацией флагеллина.

Было установлено, что TLR5 и флагеллин играют ключевую роль в заживлении и процессах регенерации тканей [62, 63]. Было также продемонстрировано, что токсины *S. aureus* способны нарушать супрессивную активность Treg и тем самым могут усугубить течение заболевания, а экстракт *Aquaphilus dolomiae* может модулировать активность Treg, поскольку было показано, что связывание флагеллина с TLR5 усиливает супрессивную способность и экспрессию FOXP3 в клетках CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>

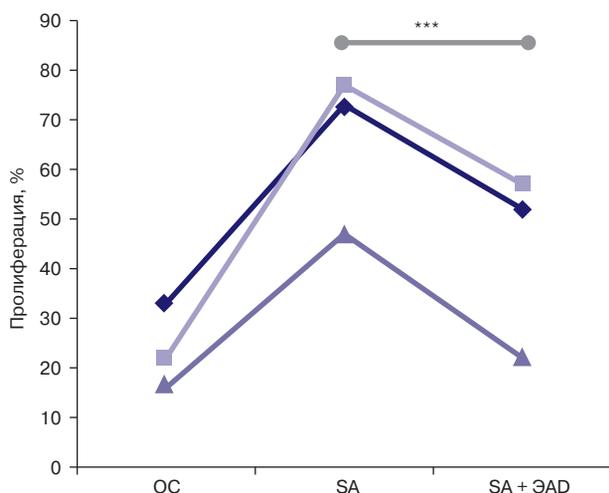
Treg [62]. Результаты исследований продемонстрировали, что этот экстракт оказывает заметное регулирующее действие на различные механизмы, участвующие в патофизиологии АтД, включая нарушение кожного барьера, а также врожденные и адаптивные иммунные реакции лимфоцитов [62, 63].

Способность к эпителизации поврежденной кожи за счет пролиферации фибробластов, миграция кератиноцитов и индукция генов AMP в кератиноцитах показана на реэпителизации экплантатов кожи в исследовании *ex vivo* и *in vitro* [64]. Повышение врожденного и стимулированного иммунитета с помощью экстракта продемонстрировано при анализе экспрессии гена AMP в кератиноцитах. Этот компонент значительно индуцировал экспрессию генов двух основных AMP, РНКазы 7 и псориазина (S100A7), а также двух генов, *DEFB4A/B* и *DEFB103B*, кодирующих белки дефензин и AMP hBD2. Эти AMP играют ключевую роль в барьерной защите здоровой кожи от инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [65].

Кроме того, значительный противовоспалительный эффект этого активного ингредиента был показан в клиническом исследовании у детей с АтД. Установлено влияние экстракта *Aquaphilus dolomiae* на способность к значительному снижению пролиферации аллогенных наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток при воздействии секрета *S. aureus* на дендритные клетки моноцитарного происхождения (МДК), полученного из микробиоты кожи при АтД (рис. 2) [65].

**Рис. 2.** Показано, что воздействие МДК на секретом *S. aureus* вызывало сильное увеличение пролиферации Т-клеток, которое значительно снижалось ( $p < 0,001$ ,  $n = 3$ ) при добавлении экстракта *Aquaphilus dolomiae* к секретому *S. aureus* благодаря значительному количеству Т-клеток, которые активируются мощными митогенами, представленными суперантигенами, содержащимися в секрете *S. aureus*

**Fig. 2.** The moDC impact on the *S. aureus* secretome led to significant increase in T cell proliferation, that has significantly reduced ( $p < 0.001$ ,  $n = 3$ ) after adding *Aquaphilus dolomiae* extract to the *S. aureus* secretome due to large number of T-cells that were activated by mitogens represented by the superantigens from the *S. aureus* secretome



**Примечание.** OC — обычная среда; ЭАД — экстракт *Aquaphilus dolomiae*; SA — секретом *S. aureus*. <\*\*\*> —  $p < 0,001$ ,  $n = 3$ . Источник: адаптировано из [65].

**Note.** BM (OC) — basal medium; ADE (ЭАД) — *Aquaphilus dolomiae* extract; SA — *S. aureus* secretome. <\*\*\*> —  $p < 0.001$ ,  $n = 3$ . Source: adapted from [65].

В другом клиническом исследовании *in vitro* на моделях кожи при АтД, представляющих собой нормальные кератиноциты человека (NHK), стимулированные в течение 24 ч цитокинами (TNF- $\alpha$ , IL-4 и IL-13), отмечалась активация цитокинов TSLP и IL-18. С использованием этой модели кератиноцитов было показано, что экстракт дозозависимо ингибирует экспрессию всех провоспалительных медиаторов, в том числе некоторых связанных с тяжестью поражений АтД, таких как эпидермальный IL-18 и IL-8, который, как недавно было показано, экспрессируется значительно выше в роговом слое при тяжелых формах АтД, чем при легких. Наконец, в этой модели АтД наблюдалось 11-кратное увеличение экспрессии инволюкрина после использования экстракта лизата бактерий *Aquaphilus dolomiae*, что свидетельствует о благотворном его влиянии на целостность эпидермального барьера.

Еще одним важным фактором, участвующим в патогенезе АтД, является механизм, через который возникает зуд, — это взаимодействие с особыми рецепторами, активируемыми протеазами (PAR). Один из таких рецепторов, PAR2, играет ключевую роль в патогенезе АтД: помимо своей роли в воспалении и негистаминергическом механизме зуда, он также действует как сенсор для экзогенных протеаз различных аллергенов, таких как клещи домашней пыли, тараканы, пыльца, плесень и бактерии [66]. Действительно, экспрессия PAR2 может индуцироваться как кожным воспалением, так и этими аллергенами. Повышенная активность протеазы и PAR2 в пораженной коже пациентов с АтД приводит к аномальному шелушению, изменению липидного и антимикробного барьеров за счет деградации ферментов, принимающих участие в метаболизме липидов и AMP соответственно, а также к воспалению за счет активации цитокинов. Благодаря влиянию экстракта лизата бактерий из *Aquaphilus dolomiae* на этот рецептор реализован механизм противозудного действия в данном средстве [67]. Также показано влияние вышеупомянутого активного компонента на снижение экспрессии генов медиаторов воспаления и зуда [68].

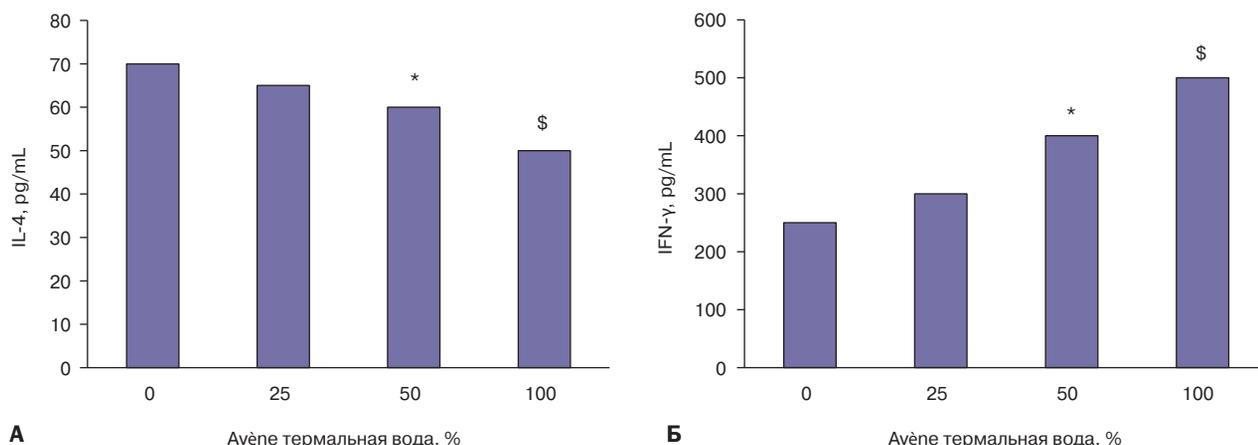
Необходимо отметить, что, помимо активного компонента, в состав очищающего средства также входит комплекс сульфата меди и сульфата цинка, которые обладают свойством снижать риск размножения бактерий. Эффективность указанных компонентов показана в ряде публикаций [69–71].

Термальная вода Avène, входящая в состав данного средства, имеет ряд свойств, благоприятно влияющих на кожу, пораженную АтД. Так, был продемонстрирован противовоспалительный эффект, связанный со значительным увеличением секреции IL-2 и снижением выработки IL-4, проявляющийся после стимуляции клеток с помощью стафилококкового энтеротоксина В (рис. 3А), и повышением уровня IFN- $\gamma$  после применения антител против CD3 (рис. 3Б) [72].

Показано также и влияние термальной воды на высвобождение гистамина тучными клетками, выражающееся значительным ингибирующим эффектом на дегрануляцию клеток, индуцированных веществом Р или антигеном (высвобождение гистамина или простагландина 2) [73]. Наконец, противовоспалительный эффект был продемонстрирован на модели экплантатов кожи человека, стимулированных нейротрансмисмитером (вазоактивный интестинальный пептид; VIP). При нанесении термальной воды процент и площадь расширенных сосудов, стимулированных VIP, значительно уменьшались. В этом исследовании было замечено также и снижение высвобождения TNF- $\alpha$  [74]. Термальная вода значительно уменьшала количество штаммов *S. aureus*, про-

**Рис. 3.** Модуляция IL-4 и IFN- $\gamma$  с помощью термальной воды Avène в мононуклеарных клетках здоровых людей: А — клетки обрабатывали фитогемагглютинином и учитывали уровень IL-4; Б — клетки обрабатывали антителами против CD3 и учитывали уровень IFN- $\gamma$

**Fig. 3.** IL-4 and IFN- $\gamma$  modulations via thermal water Avène in mononuclear cells of healthy individuals: A — cells were treated with phytohemagglutinin considering the IL-4 level; Б — cells were treated with anti-CD3 antibodies considering the IFN- $\gamma$  level



Примечание. <\*> —  $p < 0,01$ , \$ —  $p < 0,001$  по сравнению с термальной водой Avène 0%.

Источник: адаптировано из [72].

Note. <\*> —  $p < 0,01$ , \$ —  $p < 0,001$  compared to thermal water Avène 0%.

Source: adapted from [72].

дуцирующих энтеротоксин D в пораженной АтД коже, что приводило к ослаблению воспаления [75].

Эффективность термальной воды, заключающаяся в уменьшении тяжести АтД, измеряемой по шкале SCORAD, была показана в клиническом исследовании с участием 31 пациента с АтД [75].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи, имеющее в своей основе сложные механизмы взаимодействия иммунной дисрегуляции, мутаций генов, влияния факторов окружающей среды и патогенов. Вследствие нарушения местного иммунитета отмечаются колонизация патогенными микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком, и нарушение разнообразия микробиома кожи. Сочетание вышеуказанных изменений диктует важность профилактических мероприятий.

Профилактика инфекции при АтД должна быть сфокусирована на восстановлении кожного барьера и поддержании его структурной и функциональной целостности. При этом предпочтение следует отдавать средствам с патогенетической направленностью действия — обладающим противовоспалительными и увлажняющими свойствами, способными восстановить микробиом.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матерей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 05.04.2022).

### INFORMED CONSENT

Patients' mothers have signed informed written voluntary consent on the publication of patients' images in medical journal, electronic version included (signed on 05.04.2022).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

### FINANCING SOURCE

The article was published with the financial support of Pierre Fabre LLC.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Р.В. Епишев, А.И. Материкин** — 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.

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

### ORCID

**Р.В. Епишев**

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

**А.И. Материкин**

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

**Л.А. Опрятин**

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

**Р.А. Иванов**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**А.А. Савелова**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
2. Емельяшенокв Е.Е., Свиридова Т.В., Мурашкин Н.Н. и др. Психологическая готовность родителей детей раннего возраста с атопическим дерматитом к выполнению рекомендаций врачей // *Российский педиатрический журнал*. — 2023. — Т. 26. — № 1. — С. 46–53. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-46-53> [Emelyashenkov EE, Sviridova TV, Murashkin NN, et al. Psychological readiness of parents of young children with atopic dermatitis to implement medical recommendations. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(1):46–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-46-53>]
3. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>
4. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00164. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3514>
5. Narla S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):66–72.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.019>
6. Wang V, Keefer M, Ong PY. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):314–317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.001>
7. 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>
8. 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>
9. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>
10. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0281-6>
11. Elias PM, Sugarman J. Does moisturizing the skin equate with barrier repair therapy? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):653–656.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.008>
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
13. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329–337. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8548-5>
14. 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>
15. Rippe 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>
16. Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10(1):2721. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59627-7>
17. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018;3(4):e98006. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
18. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):317–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.006>
19. Stier MT, Peebles RS Jr. Innate lymphoid cells and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):480–488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.290>
20. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. и др. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 285–293. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046> [Murashkin NN, Epishev RV, Fedorov DV, et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>]
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1151–1160. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481>
22. Ryffel B, Alves-Filho JC. ILC2s and basophils team up to orchestrate IL-33-induced atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(10):2077–2079. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.118>
23. Leyva-Castillo JM, Galand C, Mashiko S, et al. ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1606–1614.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.026>
24. Iwamoto K, Nümm TJ, Koch S, et al. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy*. 2018;73(11):2205–2213. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13460>
25. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2020;12(532):eaay1005. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1005>
26. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А. и др. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии атопического фенотипа у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 386–392. — [Murashkin NN, Savelova AA, Ivanov RA, et al. Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(5):386–392. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2064>]
27. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, et al. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):670–679. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05287.x>
28. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*. 2003;15(6):721–730. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxg068>
29. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1389–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2003.12630.x>
30. Chen K, Huang J, Gong W, et al. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(10):1271–1285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.05.016>
31. Gao N, Kumar A, Jyot J, Yu FS. Flagellin-induced corneal antimicrobial peptide production and wound repair involve a novel NF-kappaB-independent and EGFR-dependent pathway. *PLoS One*. 2010;5(2):e9351. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009351>
32. Leifer CA, McConkey C, Li S, et al. Linking genetic variation in human Toll-like receptor 5 genes to the gut microbiome's potential to cause inflammation. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt A):3–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.07.017>
33. Kondo Y, Higa-Nakamine S, Noguchi N, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition by flagellin in cultured lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(12):L1057–L1069. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00096.2012>
34. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(1):31–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalit.2021.11.001>
35. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12253-y>
36. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. doi: <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.5.593>
37. Orfali RL, Yoshikawa FSY, Oliveira LMDS, et al. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4+ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13082. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49421-5>
38. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6665. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25125-0>

39. Leistner R, Hanitsch LG, Krüger R, et al. Skin Infections Due to Panton-Valentine Leukocidin-Producing *S. Aureus*. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(45):775–784. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0308>
40. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И. и др. Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероид-резистентности у пациентов с atopическим дерматитом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 370–375. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2309> [Murashkin NN, Epishev RV, Materikin AI, et al. Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):370–375. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2309>]
41. 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>
42. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):65–71. doi: <https://doi.org/10.1086/599348>
43. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, et al. Oral and topical antibiotics for clinically infected eczema in children: a pragmatic randomized controlled trial in ambulatory care. *Ann Fam Med*. 2017;15(2):124–130. doi: <https://doi.org/10.1370/afm.2038>
44. George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD003871. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003871.pub3>
45. Harkins CP, Holden MTG, Irvine AD. Antimicrobial resistance in atopic dermatitis: need for an urgent rethink. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):236–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.027>
46. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331–1342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18643>
47. Red Book: 2018 Report of the Committee of Infectious Diseases. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
48. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285–292. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
49. Guo Y, Song G, Sun M, et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:107. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
50. Rose W, Fantl M, Geriak M, et al. Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? *Clin Infect Dis*. 2021;73(12):2353–2360. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab452>
51. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, et al. Changing susceptibility of *Staphylococcus aureus* in a US pediatric population. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153099. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3099>
52. Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):641–647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.005>
53. Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic Dermatitis Disease Complications. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:47–55. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_5)
54. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.09.008>
55. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>
56. Woods MT, Brown PA, Baig-Lewis SF, Simpson EL. Effects of a novel formulation of flucanone 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(2):171–176.
57. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, et al. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(5):437–443. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12074>
58. Jensen JM, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, right-left arm trial. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):515–519. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1533>
59. Hung SH, Lin YT, Chu CY, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):51–56. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60859-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60859-9)
60. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):680–687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x>
61. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481–493.e853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>
62. Crellin NK, Garcia RV, Hadisfar O, et al. Human CD4<sup>+</sup> T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *J Immunol*. 2005;175(12):8051–8059. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8051>
63. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S113180>
64. Noizet M, Bianchi P, Galliano MF, et al. Broad spectrum repairing properties of an extract of *Aquaphilus dolomiae* on in vitro and ex vivo models of injured skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 5:37–42. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16477>
65. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4<sup>+</sup> T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1173069>
66. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):808–822. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.808>
67. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by *I-modulia*, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(17\)31042-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(17)31042-6)
68. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.2994>
69. Guerrero D, Mengeaud V, Verriere F, Nocera T. Efficacy and tolerability of an association with cooper, zinc and sucralfat in dermatology. *Les Nouvelles Dermatol*. 2002;21(Suppl.2):20–23.
70. Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):837–847; discussion 847. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31729>
71. Baldwin S, Odio MR, Haines SL, et al. Skin benefits from continuous topical administration of a zinc oxide/petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 1:5–11. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0926-9959.2001.00002.x>
72. Merial-Kieny C, Castex-Rizzi N, Selas B, et al. Avène Thermal Spring Water: an active component with specific properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 1:2–5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03892.x>
73. Joly F, Charveron M, Ariès MF, et al. Effect of Avène spring water on the activation of rat mast cell by substance P or antigen. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1998;11(2):111–116. doi: <https://doi.org/10.1159/000029816>
74. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Segard C. Inhibitory effect of Avène spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.
75. Casas C, Ginisty H, Alvarez-Georges S, et al. Molecular characterization of inflammation and *Staphylococcus aureus* colonization of involved skin of atopic dermatitis patients A non-invasive approach. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(5):260–268. doi: <https://doi.org/10.1159/000143391>

Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова, В.В. Иванчиков

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

# Современные возможности коррекции эпидермальной дисфункции при атопическом дерматите

**Контактная информация:**

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo\_amb@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, важным звеном патогенеза которого является нарушение эпидермального барьера. Одну из главенствующих ролей в данной проблеме занимает белок филаггрин и ассоциированные с ним мутации гена филаггрина. В настоящее время с целью более персонализированного подхода и повышения эффективности терапии у пациентов с АтД создаются и внедряются в практику новые топические средства из класса эмолентов, позволяющие восстанавливать функцию эпидермального барьера и добиваться нивелирования симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, филаггрин, филаггринол, эпидермальный барьер, эмоленты

**Для цитирования:** Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д., Иванчиков В.В. Современные возможности коррекции эпидермальной дисфункции при атопическом дерматите. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):382–386. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2619>

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи мультифакторной природы с наиболее частой манифестацией в младенчестве или в раннем детском возрасте. Патогенетическую основу заболевания составляют дисрегуляция иммунной системы, дисфункция эпидермального барьера, дисбиоз микробиома кожи и наличие генетической предрасположенности [1].

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Показатели распространенности АтД варьируют в диапазонах от 3 до 10% у взрослых и от 5 до 25% в детской популяции. По различным оценкам, у 1/3 пациентов с АтД наблюдается среднетяжелая или тяжелая степень течения заболевания [2–4]. Как правило, дебют заболевания возникает в раннем возрасте: у 50% АтД

диагностируется на первом году жизни и у 85% — до 5-летнего возраста [5]. Тем не менее, АтД не является «болезнью детей» и может возникнуть в любом возрасте. Так, по данным Н.Н. Lee и соавт., 26% пациентов с АтД сообщают о первых клинических признаках дерматоза во взрослом возрасте [6].

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

АтД является клинически гетерогенным заболеванием и включает широкий спектр эндотипов, обусловленных различными молекулярными механизмами у разных групп пациентов [7]. Изучая и анализируя клинический фенотип, процессы иммунной дисрегуляции и дефекты эпидермального барьера, можно наблюдать разницу между возрастными группами пациентов [8–10]. Так, у младенцев АтД обычно протекает остро,

Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Kuzminova, Vladislav V. Ivanchikov

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

## Modern Treatment Options for Epidermal Dysfunction at Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease. Its crucial component of pathogenesis is malfunction of the epidermal barrier. Filaggrin protein and associated mutations in the filaggrin gene play one of the key roles in this problem. Nowadays new topical products (emollients) has been created and implemented into practice with the aim of more personalized approach and increased therapy efficacy in patients with AD. Such drugs would allow us to restore epidermal barrier function and to achieve elimination of disease symptoms.

**Keywords:** atopic dermatitis, filaggrin, filaggrinol, epidermal barrier, emollient

**For citation:** Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V. Modern Treatment Options for Epidermal Dysfunction at Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):382–386. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2619>

в основном с поражением кожи лица и разгибательных поверхностей конечностей. В некоторых случаях при распространенном кожном патологическом процессе возможно вовлечение и кожи туловища. Зачастую поражения кожи носят экссудативный характер [8]. У пациентов младшего детского возраста наблюдаются полиморфные проявления с различными изменениями кожи, особенно в области сгибательных поверхностей крупных суставов [8]. У подростков и взрослых часто обнаруживаются лихенифицированные и эксфолиированные бляшки на сгибательных поверхностях лучезапястных и голеностопных суставов. Нередко вовлекается кожа волосистой части головы, шеи, плеч и туловища [8]. А у взрослых пациентов АТД может проявляться изолированным поражением кожи кистей или высыпаниями пруригинозного характера, что у детей наблюдается относительно редко [11].

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время предложено две модели патогенеза АТД: «снаружи внутрь», где главенствующую роль играет нарушение барьерной функции кожи, и «изнутри наружу» — модель, объясняющая первостепенное вовлечение иммунной дисрегуляции.

Первая модель («снаружи внутрь») характеризует АТД как заболевание, обусловленное нарушением целостности эпидермального барьера, которое приводит к гиперплазии кератиноцитов и вторичной активации механизмов иммунного ответа [12]. Вторая модель («изнутри наружу») предполагает, что патологические изменения в коже при АТД обусловлены повышенной экспрессией цитокинов в связи с первичной дисрегуляцией иммунной системы.

За последнее десятилетие накапливаются данные как экспериментальных моделей, так и различных клинических исследований, подтверждающих теорию АТД «снаружи внутрь» [13–15]. Так, например, G. Egawa и соавт. в своей работе показали, что транскутанное проникновение аллергенов приводит к хроническому воспалению и последующему системному ответу в форме «атопического марша» [16]. Вторичный характер активации механизмов иммунного ответа объясняет повышенный риск развития пищевой аллергии у пациентов с АТД, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в более позднем возрасте [17]. Кроме того, теперь очевидно, что вторичная иммунологическая активация приводит к дальнейшей дисфункции кожного барьера, усилению воспаления в коже и аллергической сенсibilизации к аллергенам окружающей среды [18].

Исследования последних десятилетий демонстрируют важную роль дисфункции эпидермального барьера в патогенезе АТД, которая характеризуется нарушением целостности гидролипидной пленки и структуры слоев эпидермиса, избыточной трансэпидермальной потерей воды, повышенной проницаемостью кожного покрова для аллергенов и вторичных агентов [19–21]. Эти изменения наблюдаются как на пораженной, так и на видимо здоровой коже у пациентов с АТД [22]. Основными причинами дисфункции эпидермального барьера являются сниженная экспрессия эпидермальных структурных белков [23], измененный состав межклеточных липидов [24], дисбаланс взаимодействий между протеазами и их ингибиторами [25], неупорядоченные плотные контакты (tight junctions) [26]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что пониженная экспрессия барьерных белков, таких как филаггрин (белок агрегации филаментов), лорикрин и инволюкрин, является основ-

ной патологической особенностью кожи у пациентов с АТД [25–27].

### РОЛЬ ФИЛАГГРИНА В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Филаггрин участвует в процессе дифференцировки клеток эпидермиса и играет важную роль в барьерной функции кожи. Хотя белок был назван в честь его способности агрегировать кератиновые филаменты, его роль не ограничивается агрегацией, а более разнообразна и целостна для строения и функционирования рогового слоя. В функции филаггрина входят выравнивание кератиновых промежуточных филаментов, контроль формы кератиноцитов и поддержание текстуры эпидермиса за счет образования водоудерживающих молекул [28]. Соответственно, его дефицит приводит к клеточным аномалиям в кератиноцитах и вызывает нарушение эпидермального барьера, достаточное для облегчения проникновения некоторых экзогенных молекул в эпидермис [29]. Дефицит возникает в результате патогенных изменений в гене филаггрина *FLG*, которые также ассоциированы с вульгарным ихтиозом и высоким риском развития АТД.

В недавних исследованиях гена *FLG* сообщалось, что у всех пациентов с АТД, независимо от вариантов выявленных мутаций, наблюдаются более стойкое и тяжелое течение, а также повышенные риски инфекционных осложнений, в том числе вызванных вирусом герпеса, в сравнении с группой пациентов с АТД без мутаций в гене *FLG* [30]. По мнению R. Osawa и соавт., патогенные варианты гена *FLG* могут быть причиной раннего начала АТД и его рецидивирующего течения, персистенции заболевания во взрослом возрасте, высокого риска аллергической сенсibilизации и развития IgE-опосредованной пищевой аллергии, а также способствовать развитию феномена «атопического марша» [31].

### РОЛЬ БЕЛКА ФИЛАГГРИНА ПРИ «АТОПИЧЕСКОМ МАРШЕ»

Несмотря на разные мнения о парадигме «атопического марша», в настоящее время принято считать, что первичным нарушением является эпидермальная дисфункция. В дальнейшем повышенная абсорбция аллергенов предрасполагает пациентов к развитию других атопических заболеваний.

Генетическая или приобретенная потеря белка филаггрина с нарушением структуры эпидермиса приводит как к значительным изменениям в гидратации кожи, так и к повышению pH кожи, что увеличивает активность сериновых протеаз. Сериновые протеазы, в свою очередь, посредством различных медиаторов рекрутируют и активируют врожденные типы клеток, которые высвобождают цитокины IL-25, IL-33 и особенно цитокин TSLP (тимусный стромальный лимфопоэтин). TSLP способствует активации дендритных клеток, которые мигрируют в лимфатические органы и активируют наивные Т-клетки и В-клетки, что в конечном итоге приводит к иммунному ответу Th2-типа [32].

### ВКЛАД ФИЛАГГРИНА В ЦЕЛОСТНОСТЬ РОГОВОГО СЛОЯ

Профилаггрин и филаггрин — жизненно необходимые структурные белки кератогиалиновых гранул [33]. Последние представляют собой кератиновые сети, формирующиеся в цитоплазме клеток зернистого слоя эпидермиса. Кератиновые сети связываются с ороговевающей клеточной оболочкой — нерастворимой

и чрезвычайно прочной структурой, образующейся под клеточной мембраной во время терминальной дифференцировки кератиноцитов до корнеоцитов [33]. Эта сложная структура способствует активным физическим свойствам барьера рогового слоя.

### НАТУРАЛЬНЫЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ ФАКТОР

Во внешних рядах рогового слоя филаггрин является основным источником так называемого натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor; NMF, НУФ). Филаггрин — белок, богатый гистидином, расщепляется до метаболитов-аминокислот, таких как трансурокановая кислота (*транс*-UCA) и пирролидонкарбоновая кислота (PCA) [34], под действием каспазы 14, кальпаина 1 и гидролазы блеомицина [35, 36]. Пирролидонкарбоновая кислота и ее соли являются основными компонентами натурального увлажняющего фактора и широко используются в различных косметических средствах. Они поддерживают кислый pH и буферную способность и препятствуют микробной колонизации. Кроме того, известно, что трансурокановая кислота защищает кожу от ультрафиолетового излучения путем превращения в цисурокановую кислоту (*цис*-UCA). Последняя действует как основной хромофор в коже и проявляет иммуномодулирующее действие [37]. Предполагается, что урокановая кислота способствует поддержанию кислого pH кожи, что имеет решающее значение для активности ферментов в роговом слое [34]. S. Kezic и соавт. продемонстрировали, что содержание продуктов деградации филаггрина в роговом слое зависит как от генотипа гена *FLG*, так и от тяжести АТД. Так, при отсутствии патогенных изменений в гене *FLG* (генотип *FLG*<sup>+/+</sup>) содержание пирролидонкарбоновой кислоты в роговом слое кожи у пациентов с АТД сопоставимо с таковым у здоровых людей, хотя содержание урокановой кислоты у больных ниже. У пациентов с нулевым аллелем гена *FLG* (вариант генотипа *FLG*<sup>-/-</sup>) снижено содержание не только урокановой, но и пирролидонкарбоновой кислоты [38]. Таким образом, продукты деградации филаггрина выполняют несколько функций, а снижение их содержания в коже вследствие патогенных изменений в гене *FLG* может негативно влиять на гидратацию кожи, локальные иммунные реакции, липидный состав и поддержание эпидермального гомеостаза [39].

### МИКРОБИОМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Гомеостаз кожного барьера обеспечивают сложные связи микробных сообществ кожи, генетических факторов и факторов окружающей среды [38].

P.L. Zeeuwen и соавт. показали, что дефицит филаггрина связан с низкой относительной численностью проеукариотических грамположительных анаэробных кокков, таких как *Finegoldia*, *Anaerococcus* и *Peptoniphilus*, а также с недостаточной представленностью бактериальных таксонов, способных использовать гистидин [40]. Кроме того, было установлено взаимодействие *Staphylococcus aureus* и нескольких кожных комменсалов, включая *Finegoldia magna*, с эпидермальными кератиноцитами [40]. *F. magna* индуцирует значительно более высокую экспрессию антимикробных пептидов в сравнении с *S. aureus* и другими комменсалами кожи [40]. Быстрая индукция антимикробных пептидов может быть важным сигнальным механизмом для кератиноцитов. Напротив, полное или частичное отсутствие *F. magna* способно привести к нарушению или задержке передачи сигналов опасности к кератиноцитам у индивидуумов с патогенными вариантами гена *FLG* (*FLG*<sup>2/2</sup> или *FLG*<sup>1/2</sup>), что может

быть механизмом, способствующим колонизации или инфицированию *S. aureus* [40].

В работе H. Emmert и соавт., посвященной изучению микробиома кожи у пациентов с АТД, отмечено снижение количества *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Chryseobacterium*, *Propionibacterium* и *Kocuria*, а также увеличение *Firmicutes*, *Staphylococcus* и *Lactobacillus*, что позволило сделать вывод о наблюдаемом бактериальном дисбиозе кожи при АТД. Отмечено также, что колонизация кожи бактериями рода *Staphylococcus* при АТД положительно коррелирует с содержанием керамидов подклассов AS, ADS, NS и NDS, чего не наблюдали у здоровых лиц. Кроме того, выявлено, что состав липидов кожи значительно различался между участками тела, а также между пациентами с АТД и здоровыми. Показатель подкласса керамидов NS был значительно выше у пациентов с АТД, а также у пациентов с АТД с подтвержденным патогенным вариантом гена *FLG* в сравнении с пациентами без изменений в этом гене [41]. Здесь важно отметить, что потеря функции гена *FLG* у пациентов с АТД характеризуется изменениями общего бактериального разнообразия даже на визуально непораженной коже, а также повышенным риском ее колонизации *S. aureus* [42, 43]. Последнее, несомненно, усугубляет течение АТД [44].

C. Feulie и соавт. изучали отношение между экспрессией натурального увлажняющего фактора в коже у пациентов с АТД и степенью бактериальной адгезии [45]. Было установлено, что корнеоциты с низким содержанием натурального увлажняющего фактора, в отличие от корнеоцитов с высоким его содержанием, покрыты плотным слоем наноразмерных ворсинок. Как следствие, *S. aureus*, выделенные из кожи пациентов с АТД, гораздо сильнее связываются с корнеоцитами при снижении содержания натурального увлажняющего фактора. Тем самым было показано, что натуральный увлажняющий фактор у пациентов с АТД регулирует силу адгезии между *S. aureus* и корнеоцитами и таким образом влияет на тяжесть течения заболевания [45].

### РОЛЬ ФИЛАГГРИНОЛА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Так как в основе патогенеза АТД и последующего прогрессирования «атопического марша» лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, одними из наиболее важных аспектов терапии являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. В связи с этим актуальными остаются исследования, нацеленные на разработку новых терапевтических возможностей, ориентированных на модуляцию экспрессии белка филаггрина. Для пациентов с клиническими проявлениями его дефицита, а именно с картиной нарушений кожного барьера, ксероза, важным в терапии является усиление экспрессии филаггрина за счет средств, содержащих филаггринол [46]. Филаггринол — это активный ингредиент, получаемый из неомыляемых фракций растительных масел (оливы, сои, ростков пшеницы) и экстракта пыльцы растений, опыляемых насекомыми, с низким аллергенным потенциалом [47]. Филаггринол посредством рецепторов на поверхности эпителиальных клеток стимулирует выработку профилаггрина, а также активирует аденозинтрифосфатазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, что закономерно ведет к увеличению содержания в коже филаггрина, способствует организации и агрегации кератина, усилению синтеза натурального увлажняющего фактора [16]. Также филаггринол

увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя эпидермиса гликопротеина, богатого гистидином, взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает ее увлажнение [48, 49]. Одним из таких средств для ухода за кожей пациентов с АД является инновационный эмолент — крем Адмера с содержанием 5% филагринола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее изученной причиной нарушения эпидермального барьера кожи при АД как инициатора «атопического марша» является дефицит филагрина, связанный со снижением содержания керамидов и значительной активацией эпидермальных протеаз.

Поиск новых терапевтических подходов к уходу за кожей при АД — важная и сложная задача на современном этапе развития фармацевтической индустрии. Основываясь на вышеописанном понимании роли филагрина в патогенезе АД, а также при прогрессировании «атопического марша», можно сделать вывод, что восстановление функции кожного барьера посредством повышения экспрессии филагрина является одной из мишеней терапии для всех пациентов с АД — независимо от наличия патогенных вариантов гена *FLG*. Способность эмолентов восстанавливать и поддерживать кожный барьер делает их не только подходящими уходовыми средствами при АД, но и эффективным компонентом в схемах лечения при синергическом применении с противовоспалительными препаратами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):772–782. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18776>
- Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1519–1531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>
- Taylor K, Swan DJ, Affleck A, et al. Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1617–1623. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15235>
- Silverberg JL, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
- Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>
- Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1526–1532.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1241>
- Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–1503. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI124611>
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
- Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1840–1852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.022>

## ORCID

**Э.Т. Амбарчян**

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

**А.Д. Кузьмина**

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

**В.В. Иванчиков**

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not declared.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Э.Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, получение гонораров за научное консультирование от компаний Pierre Fabre, Janssen, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Eduard T. Ambarchyan** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Pierre Fabre, Janssen, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

- Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2022;2(5):100131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (*FLG*) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):564–567. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700587>
- Saunders SP, Moran T, Floudas A, et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):482–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.045>
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.022>
- Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207–215. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.207>
- Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:350–358.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>
- Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(4):433–440. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13819>

20. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020; 48(2):130–139. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15664>
21. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8):2867. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
22. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):84–106. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
23. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: The skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>
24. Ishikawa J, Narita H, Kondo 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>
25. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):433. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0433-9>
26. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: Beyond filaggrin. *Bras Dermatol*. 2016;91(4):472–478. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164412>
27. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4):1094–1102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566>
28. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 435–440. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320> [Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, et al. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>]
29. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin M-C, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5318. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105318>
30. On HR, Lee SE, Kim SE, et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):395–400. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.2.395>
31. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int*. 2011;60(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0270>
32. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):020501. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501>
33. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.393>
34. Scott IR, Harding CR, Barrett JG. Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta*. 1982;719(1):110–117. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90314-2](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90314-2)
35. Hoste E, Kemperman P, Devos M, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2233–2241. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.153>
36. Kamata Y, Taniguchi A, Yamamoto M, et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deaminated filaggrin into amino acids. *J Biol Chem*. 2009;284(19):12829–12836. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807908200>
37. Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрин в клинической практике (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. — 2021. — № 27. — С. 8–12. — doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12> [Kruglova LS, Pereverzina NO. Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review). *Medical alphabet*. 2021;(27):8–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>]
38. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А. и др. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при атопическом дерматите в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 352–361. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449> [Murashkin NN, Epishev RV, Ivanov RA, et al. 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>]
39. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy*. 2011;66(7):934–940. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x>
40. Zeeuwen PL, Ederveen TH, Van Der Krieken DA, et al. Gram-positive anaerobe cocci are underrepresented in the microbiome of filaggrin-deficient human skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1368–1371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.017>
41. 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>
42. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440>
43. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):1668–1676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.019>
44. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 85–88. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859> [Murashkin NN, Ambarchian ET, Materikin AI, Epishev RV. The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):85–88. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859>]
45. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to corneocytes from atopic dermatitis patients is controlled by natural moisturizing factor levels. *mBio*. 2018;9(4):e01184-18. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01184-18>
46. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Дефект филаггрин при атопическом дерматите: современные методы коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 347–351. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452> [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, et al. Filaggrin Defect at Atopic Dermatitis: Modern Treatment Options. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):347–351. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452>]
47. *Topical skin care compositions*. Patent. Publication Number: WO 2018/198039 A1. Publication Date: 01.11.2018. International Application No: PCT/IB2018/052866. International Filing Date: 25.04.2018. Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.
48. Татауршикова Н.С., Леяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 6. — № 2. — С. 72–78. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78> [Tataurshchikova NS, Letyaeva OI, Rusanova AS. Management of atopic dermatitis in routine clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):72–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78>]
49. Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигорова А.Г. и др. Практические вопросы применения эмолюентов, содержащих модуляторы филаггрин, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 245–258. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1538> [Araviskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, et al. Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):245–258. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>]

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Е.С. Павлова<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

## Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьерной функции

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 28.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Кожа является крупнейшим органом организма человека, который образует защитный барьер между внутренней и внешней средой. Повреждение кожного барьера несет потенциальный риск развития дисбаланса гомеостаза кожного покрова, воспаления и бактериальной инфекции. Микробиом играет решающую роль в поддержании нормального функционирования кожи: контроль патогенного разнообразия микроорганизмов, стимуляция иммунных клеток и модулирование развития хронических дерматозов. Существуют различные механизмы восстановления барьерной функции кожи, которые связаны с активностью микроорганизмов, что является важнейшей задачей, входящей в общую концепцию лечения атопического дерматита. Одним из таких механизмов является колонизация поверхности кожи комменсалами, где существенную роль отводят новым средствам дерматологической косметики. Нормализация микробиома пораженных участков кожи с помощью косметических средств ухода может значимо влиять на результат восстановления кожного барьера.

**Ключевые слова:** микробиом, кожный барьер, атопический дерматит, пребиотики, пробиотики

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Леонова М.А. Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьерной функции. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):387–392. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2624>

### ВВЕДЕНИЕ

Кожа является самым большим органом в организме человека и колонизирована более чем 100 микробными флотипами и более чем 1000 различных видов бактерий, большинство из которых не наносят вреда или даже приносят пользу [1, 2]. Разнообразие

и специфичность микробных сообществ кожного покрова неоднократно изучались многими исследователями [3–5], и было выделено множество факторов, влияющих на это, а именно: топографическое расположение, эндогенные и экзогенные факторы окружающей среды [2]. Основной состав микробиоты кожи состоит из

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Ekaterina S. Pavlova<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Skin Microbiome Composition and Key Factors of its Barrier Function

The skin is the largest organ of the human body, it creates protective barrier between the internal and external environment. Skin barrier damage may result in homeostasis imbalance, inflammation, or bacterial infection. The microbiome plays a crucial role in maintaining normal skin functioning: control of pathogenic diversity of microorganisms, stimulate immune cells, and modulate chronic dermatoses development. There are various mechanisms for restoring skin barrier function. They are associated with the microorganisms' activity. Thus, skin restoration is an important task included in the general concept of atopic dermatitis management. One of such methods is the skin surface colonization with commensals, so significant role is assigned to the new dermatological drugs. The normalization of the microbiome in affected skin areas with cosmetic care products can significantly affect the result of skin barrier restoration.

**Keywords:** microbiome, skin barrier, atopic dermatitis, prebiotics, probiotics

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitriy V., Leonova Maria A. Skin Microbiome Composition and Key Factors of its Barrier Function. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):387–392. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2624>

четырёх типов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [6]. Особое место в ней занимают представители рода *Cutibacterium* (ранее — *Propionibacterium*), *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [7].

Формирование, постоянство и функционирование микробного сообщества кожи контролируются взаимодействиями между микроорганизмами. Существуют три категории взаимосвязи: позитивная (мутуализм), негативная (паразитизм) и не влияющая на один из участвующих видов, при этом приносящая пользу другому (комменсализм) [8].

### РОЛЬ БАКТЕРИЙ-КОММЕНСАЛОВ

Доминирующими видами кожных бактерий, которые постоянно присутствуют на поверхности кожи, являются комменсалы. Вместе с иммунными клетками и кератиноцитами они отвечают за поддержание гомеостаза и правильное функционирование кожного иммунного барьера (рис. 1) [9, 10].

*Staphylococcus epidermidis* — один из основных микроорганизмов, колонизирующих эпителий, являющийся жизненно важным комменсалом микробиоты кожи [12]. Некоторые штаммы *S. epidermidis* синтезируют фенолорастворимые модулины (phenol soluble modulins; PSMs), которые благодаря своей альфа-спиральной структуре разрушают клеточную мембрану патогенных микроорганизмов. Другие штаммы этого вида могут продуцировать

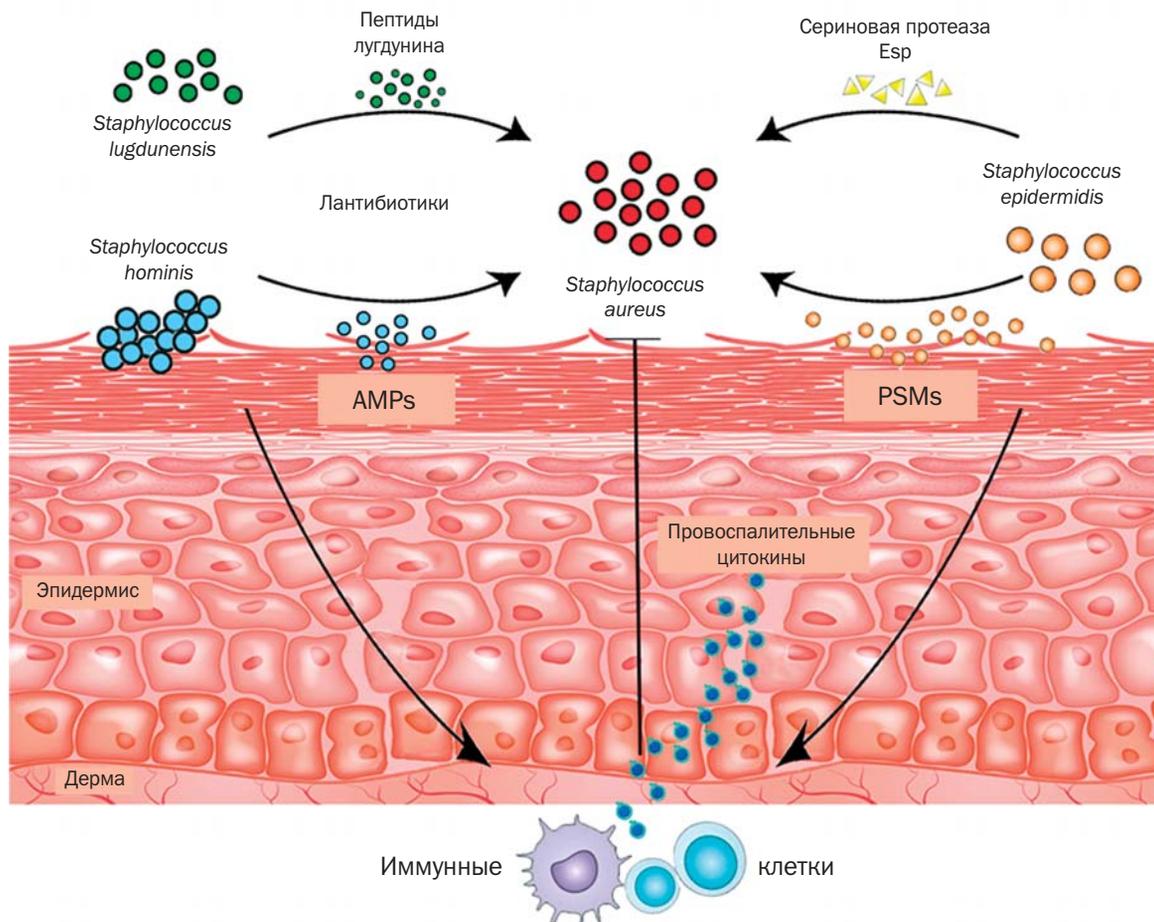
липептид 78 (lipopeptide 78; LP78), поддерживающий противомикробную защиту организма человека путем ингибирования TLR3-опосредованного воспаления кожи, способствуя заживлению ран [13], и липотейхоевую кислоту (lipoteichoic acid; LTA), которая ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из кератиноцитов и воспаление, связанное с повреждением эпидермиса, посредством блокады сигнального пути TLR2 [14].

Кроме того, бактерии-комменсалы *S. epidermidis* и *Staphylococcus hominis* способны усиливать врожденный иммунный ответ кератиноцитов путем стимуляции экспрессии антимикробных пептидов (antimicrobial peptides; AMPs). В коже человека было обнаружено несколько типов AMPs, включая кателицидин LL-37, рибонуклеазную РНКазу-7, псориазин (S100A7), человеческие  $\beta$ -дефензины (hBD) 1-3, а также анионный AMP-дермцидин [15, 16].

Множество исследований подтверждают гипотезу, что AMPs способствуют заживлению ран на коже и уменьшению выраженности воспалительного процесса [17].

Непосредственный вклад в поддержание микробиома кожи вносит *Staphylococcus lugdunensis*, который ингибирует рост патогенного микроорганизма золотистого стафилококка за счет выработки молекул лугдунина — недавно открытого тиазолидинсодержащего циклического пептида [18]. Доказано, что *S. epidermidis* и *S. hominis* — коагулазонегативные виды *Staphylococcus* — также продуциру-

Рис. 1. Симбиотные взаимодействия кожи (адаптировано из [11])  
Fig. 1. Symbiotic skin interactions (adapted from [11])



Примечание. AMPs — антимикробные пептиды; PSMs — фенолорастворимые модулины; Esp — сериновая протеаза глутамилэндопептидаза.

Note. AMPs — antimicrobial peptides; PSMs — phenol-soluble modulins; Esp — serine protease glutamyl endopeptidase.

ют лантибиотики, которые способны взаимодействовать с антимикробным пептидом кателицидином LL-37 и ингибировать рост золотистого стафилококка [19].

Важным аспектом является влияние этих бактерий на ингибирование процесса образования биопленки *S. aureus* за счет продукции сериновой протеазы глутамилэндопептидазы (serine protease; Esp) [20, 21].

Таким образом, благодаря взаимодействию между врожденными защитными механизмами организма человека и бактериями-комменсалами кожа обладает функцией защиты против патогенных микроорганизмов и поддержания целостности кожного барьера.

### РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В то время как правильно функционирующий микробиом здоровой кожи поддерживает иммунный барьер организма, его переход в состояние дисбактериоза может привести к многочисленным хроническим заболеваниям, одним из которых является атопический дерматит (АтД) [22].

АтД — одно из наиболее распространенных кожных заболеваний (от 15 до 25% у детей и от 7 до 10% у взрослых) [23, 24].

Хотя патогенез АтД сложен и до конца не изучен, в его развитии выделяют три ключевые особенности: нарушение барьерной функции эпидермиса, чрезмерный иммунный клеточный ответ и микробный дисбиоз кожного покрова с чрезмерным ростом золотистого стафилококка.

Более чем у 90% пациентов с АтД наблюдается высокая колонизация кожи патогенными бактериями *S. aureus*, при этом было обнаружено, что увеличение тяжести заболевания коррелирует со снижением микробного разнообразия кожной микробиоты (рис. 2) [25].

В связи с ассоциацией золотистого стафилококка с АтД многие исследования сосредоточены на изучении взаимодействия между *S. aureus*, его токсинами и иммунной системой.

Золотистый стафилококк выделяет несколько метаболитов, также известных как факторы вирулентности, которые частично ответственны за воспалительную активность и повреждение кожного барьера при АтД. Фермент керамидаза, секретируемый *S. aureus*, снижает уровень липидов и жирных кислот, что делает кожу проницаемой для аллергенов [27]. Снижение уровня жирных кислот также приводит к уменьшению образования продуктов гидролиза фосфолипидов в липидном слое кожи, которые повышают pH поверхности кожи и дополнительно способствуют росту золотистого стафилококка.

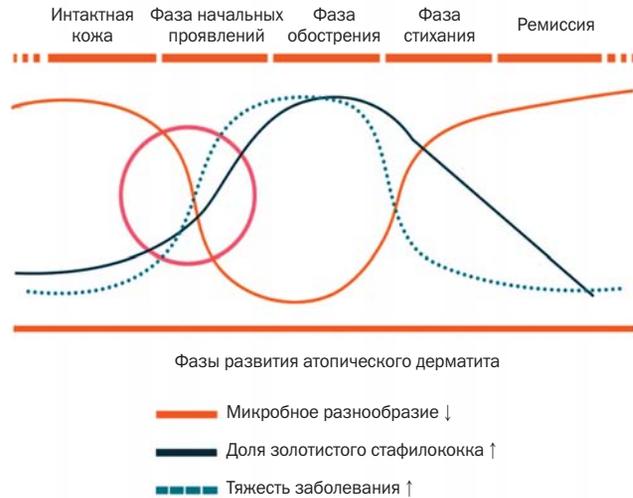
Альфа-токсин и лейкоцидины А и В, секретируемые *S. aureus*, цитотоксичны для кератиноцитов и изменяют целостность Е-кадгерина, препятствуя заживлению ран и вызывая разрушение эпителиального барьера [28]. Дельта-токсин, индуцирующий дегрануляцию тучных клеток, способствует активации иммунного ответа, опосредуемого клетками 2-го типа, включая Th2, и врожденными лимфоидными клетками [29]. Стафилококковые энтеротоксины А, В и С, фенолорастворимые модулины и липопротеины воздействуют на ключевые иммунные пути и создают провоспалительную среду, характерную для пациентов с АтД [30].

Напротив, при воздействии LTA, которая также является компонентом клеточной стенки *S. aureus*, Т-клетки не склонны к пролиферации и не способны вырабатывать противовоспалительные цитокины [31].

Приведенные выше данные описывают способы, с помощью которых золотистый стафилококк может ини-

**Рис. 2.** Взаимосвязь между микробиомом кожи и атопическим дерматитом (адаптировано из [26])

**Fig. 2.** Correlation between skin microbiome and atopic dermatitis (adapted from [26])



цировать или усугублять течение кожных заболеваний. В контексте барьерных дефектов этот патоген способен проникать через эпидермис в дерму, где он взаимодействует с иммунными клетками, запускает экспрессию воспалительных цитокинов интерлейкинов IL-4, IL-13, IL-22, IL-31, тимического стромального лимфопоэтина и способствует Th2-опосредованному воспалению [19, 32]. Это указывает на то, что продукты, вырабатываемые *S. aureus*, могут активировать иммунную систему, а также временно способствовать подавлению воспалительного процесса.

### МИКРОБИОТА КОЖИ И ЗУД: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Недавно внимание ученых привлекла растущая роль изменения микробиоты кожного покрова в возникновении зуда [33]. Крупномасштабные исследования по изменению микробиоты кожи были отмечены при зудящих кожных заболеваниях, в частности при АтД [25, 34, 35].

При остро протекающем (Th2-зависимом) течении АтД наблюдается гистамин-обусловленный зуд [36]. Как было указано ранее, дельта-токсин, вырабатываемый золотистым стафилококком, индуцирует дегрануляцию тучных клеток и выброс этими клетками гистамина [29]. Он оказывает прямое воздействие на свободные окончания немиелинизированных нервных волокон, которые имеют специализированные рецепторы гистамина, тем самым вызывая зуд [37]. Антигены *S. aureus* индуцируют синтез IL-31, который является первым цитокином, вызывающим зуд, непосредственно воздействуя на сенсорные нейроны *in vivo* и *in vitro* у лиц с АтД, что демонстрирует роль *S. aureus* в усугублении не только обострения самого заболевания, но и интенсивности зуда [38].

Как известно, ощущение зуда выражается в острой необходимости потереть или почесать раздраженный участок кожного покрова [39], что приводит к появлению экскориаций, разрушению эпителиального барьера и развитию порочного круга хронического зуда и повторяющихся расчесываний [40, 41].

Результатом нарушения кожного барьера является увеличение трансэпидермальной потери воды и снижение гидратации кожи, уменьшение содержания керамидов, филагрина и антимикробных пептидов [42].

Таким образом, микробный дисбаланс (дисбиоз) усугубляет состояние кожи при АтД и препятствует своевременному заживлению.

### ПРО- И ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В наружной терапии АтД обязательным этапом является восстановление целостности рогового и водно-липидного слоев кожи с помощью смягчающих средств — эмолентов, топических иммуносупрессивных препаратов — глюкокортикостероидов (тГКС), а также препаратов — ингибиторов кальциневрина [43]. Важно помнить, что, хотя тГКС эффективны в снижении воспаления, связанного с обострениями АтД, они неэффективно восстанавливают кожный барьер, нарушение которого является одним из основных факторов патогенеза заболевания.

Согласно лабораторным и клиническим исследованиям, наружные средства, содержащие инактивированные пробиотические штаммы, способствуют заживлению ран и улучшают течение ряда распространенных дерматозов [44, 45].

Ecoskin — это синбиотический комплекс пре- и пробиотиков, который высушивается распылением на мальтодекстрине. Комплекс состоит из  $\alpha$ -глюкоолигосахаридов, которые получают путем ферментативного синтеза из растительных субстратов,  $\beta$ -фруктоолигосахаридов, которые получают путем холодного прессования клубней ячменя, и пробиотических бактерий *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. acidophilus*), лиофилизированных и инактивированных нагреванием. Ecoskin рекомендуется для стимулирования полезной экологической флоры и подавления роста патогенных бактерий. Он может помочь усилить биологическую защиту и улучшить состояние кожи благодаря реструктурирующему и разглаживающему эффектам.

На российском рынке препаратом с запатентованным инновационным комплексом TRIBIOMA с ключевым компо-

нентом Ecoskin является CICAPLAST BAUME B5+, разработанный дерматологической лабораторией La Roche-Posay.

Входящие в состав комплекса TRIBIOMA олигосахариды представляют собой биоселективную питательную среду для формирования полезного микробиома кожи (табл. 1).

В их присутствии увеличивается численность бактериальной комменсалов и происходит конкурентное подавление патогенной флоры (табл. 2).

Еще один пребиотический компонент бальзама данного запатентованного средства — *Aqua posae filiformis*, представляющий собой лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* (VF), выращенных на среде, обогащенной термальной водой La Roche-Posay (LRP-TSW).

В некоторых исследованиях оценивалось применение пребиотиков для «питания» бактерий, которые являются частью здорового эпидермиса. По доклиническим результатам, лечебная формула, содержащая лизаты грамотрицательной бактерии VF, обладает способностью стимулировать врожденные биомаркеры защиты кожи, что особенно важно при хронических воспалительных заболеваниях кожи, таких как АтД [46, 47].

LRP-TSW проявляет как пре-, так и пробиотические свойства, которые повышают разнообразие микробиома кожи путем стимуляции роста грамотрицательных бактерий. Концентрация минералов (таких как селен) и непатогенных микробов объясняет его терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях. Это приводит к улучшению состояния сухой кожи, не подверженной заболеваниям и воспалительным состояниям кожного покрова [48]. Важно добавить, что действие *Aqua posae filiformis* направлено на стимуляцию пролиферации кератиноцитов, увеличивает количество плотных контактов, способствуя прочной когезии клеток, ускоряет обновление рогового слоя и активирует синтез коллагена I и IV типа [49].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кожа человека функционирует как физический, химический и иммунный барьер против внешней среды, одновременно обеспечивая защитную нишу для своей резидентной микробиоты, известной как микробиом кожи. Модуляция микробиоты является одной из лучших стратегий, используемых для лечения кожных заболеваний: поддержание оптимального количества комменсалов, уменьшение колонизации кожи патогенными микроорганизмами и сохранение тем самым целостности эпидермального барьера в случае хронического повреждения кожного покрова.

Бальзам CICAPLAST BAUME B5+, содержащий ряд пребиотических компонентов, создает благоприятные условия для функционирования комменсальной флоры. Увеличение богатства и разнообразия микробиома кожи с помощью комбинации *Vitreoscilla filiformis* и *Aqua posae filiformis* в смягчающей основе может сыграть существенную роль в лечении и профилактике АтД.

**Таблица 1.** Ecoskin — биоселективная среда для здорового микробиома

**Table 1.** Ecoskin — bio-selective environment for a healthy microbiome

Микроорганизм	Ecoskin	Глюкоза
<b>Комменсалы</b>		
<i>Lactobacillus pentosus</i>	+++	+++
<i>Micrococcus kristinae</i>	+++	+++
<i>Corynebacterium xerosis</i>	++	+++
<i>Staphylococcus capitis</i>	+	+++
<b>Патогенная флора</b>		
<i>Gardenella vaginalis</i>	–	+
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	–	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	+++

**Таблица 2.** Результаты культивирования комменсальной (*M. kristinae*) и патогенной (*S. aureus*) флоры в среде с  $\alpha$ -глюкоолигосахаридами (0,5%) на протяжении 24 ч

**Table 2.** Results of commensal (*M. kristinae*) and pathogenic (*S. aureus*) flora cultivation in medium with  $\alpha$ -glucoooligosaccharides (0.5%) for 24 Hours

	Общее количество	<i>S. aureus</i>	<i>M. kristinae</i>
Тест 1	$10^8$	$< 3,7 \times 10^4$	$> 10^7$
Тест 2	$3,7 \times 10^8$	$< 5 \times 10^5$	$> 5 \times 10^7$
Тест 3	$10^8$	$< 5 \times 10^4$	$> 10^7$

**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.

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, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

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

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

**ORCID**

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Е.С. Павлова**

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

**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>

**А.А. Савелова**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**Д.В. Федоров**

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- 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>
- Belizario JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:1050. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>
- 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>
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–1697. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1177486>
- Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367–370. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12171>
- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660–668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>
- Zheng Y, Liang H, Zhou M, et al. Skin bacterial structure of young females in China: The relationship between skin bacterial structure and facial skin types. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1366–1374. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14105>
- Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442–455. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>
- Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol*. 2018;76(1):113–120. doi: <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6>
- Sherwani MA, Tufail S, Muzaffar AF, Yusuf N. The skin microbiome and immune system: Potential target for chemoprevention? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(1):25–34. doi: <https://doi.org/10.1111/php.12334>
- Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(397):143–155. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Otto M. Staphylococcus epidermidis — The ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(8):555–567. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182>
- Li D, Wang W, Wu Y, et al. Lipopeptide 78 from Staphylococcus epidermidis Activates  $\beta$ -Catenin To Inhibit Skin Inflammation. *J Immunol*. 2019;202(4):1219–1228. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800813>
- Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009;15(12):1377–1382. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2062>
- Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin. *Exp Opin Biol Ther*. 2004;4(4):543–549. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.4.4.543>
- Kiatsurayanon C, Ogawa H, Niyonsaba F. The Role of Host Defense Peptide Human  $\beta$ -defensins in the Maintenance of Skin Barriers. *Curr Pharm Des*. 2018;24(10):1092–1099. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180327164445>
- Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nature reviews*. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):311–332. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
- Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016;535(7613):511–516. doi: <https://doi.org/10.1038/nature18634>
- 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>
- Cheng J, Hata T. Dysbiosis of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. In: *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*. Dayan N, ed. 1st ed. Beverly, MA, USA: Scrivener Publishing LLC; 2020.
- Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, et al. The skin microbiome: Impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>
- Farahmand S. Microbiome of Compromised Skin. In: *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*. Dayan N., ed. 1st ed. Beverly, MA, USA: Scrivener Publishing LLC; 2020. pp. 145–170.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31286-1)
- 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>
- 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>

26. Baldwin H, Aguh C, Andriessen A, et al. Atopic Dermatitis and the Role of the Skin Microbiome in Choosing Prevention, Treatment, and Maintenance Options. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10):935–940. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393>
27. Ohnishi Y, Okino N, Ito M, Imayama S. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6(1):101–104. doi: [10.1128/cdli.6.1.101-104.1999](https://doi.org/10.1128/cdli.6.1.101-104.1999)
28. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): Understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4):444. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>
29. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. 2013;503(7476):397–401. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12655>
30. Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, et al. Exploring the role of staphylococcus aureus toxins in atopic dermatitis. *Toxins (Basel)*. 2019;11(6):321. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11060321>
31. Kaesler S, Skabytska Y, Chen KM, et al. Staphylococcus aureus-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):780–790.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.043>
32. Indra AK. Epidermal TSLP: A trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteom*. 2013;10(4):309–311. doi: <https://doi.org/10.1586/14789450.2013.814881>
33. Chiu IM. Infection, pain, and itch. *Neurosci Bull*. 2018;34(1):109–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0098-1>
34. Blicharz L, Usarek P, Mlynarczyk G, et al. Is itch intensity in atopic dermatitis associated with skin colonization by Staphylococcus aureus? *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):17–21. doi: [https://doi.org/10.4103/ijd.IJD\\_136\\_19](https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_136_19)
35. 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>
36. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 468–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2151> [Murashkin NN, Opryatyn LA, Epishev RV, et al. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):468–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2151>]
37. Адаскевич В.П. *Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен*. — М.: БИНОМ; 2014. — 260 с. [Adaskevich VP. *Kozhnyi зуд. Dermatologicheskii i mezhdistsiplinarnyi fenomen*. Moscow: BINOM; 2014. 260 p.]
38. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>
39. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):9–10. doi: <https://doi.org/10.1038/82924>
40. Mack MR, Kim BS. The itch-scratch cycle: A neuroimmune perspective. *Trends Immunol*. 2018;39(12):980–991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.001>
41. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):8–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03791.x>
42. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006;43(3):159–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.06.003>
43. 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>
44. Habeebuddin M, Karnati RK, Shiroorkar PN, et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):557. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030557>
45. Petrov A, Ćorović M, Miliivojević A, et al. Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties. *Int J Cosmet Sci*. 2022;44(3):309–319. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12778>
46. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):96–104. doi: <https://doi.org/10.1038/ijd.2013.291>
47. Mahe YF, Perez M-J, Tacheau C, et al. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:191–196. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S47324>
48. van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):273–275. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.61.3.273>
49. Gorski J, Proksch E, Baron JM, et al. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceutics*. 2020;13(7):138. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13070138>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup><sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

# Папуло-пустулезные акне: дифференциальная диагностика и алгоритмы терапии в препубертатном и пубертатном возрасте

## Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, раб. тел.: +7 (495) 967-14-20, моб. тел.: +7 (926) 076-25-79,

e-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Статья поступила: 28.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Акне представляют собой хронические воспалительные заболевания кожи, и тактика обследования и лечения заболевания зависит от возраста пациента и конкретной клинической формы. В статье представлены алгоритмы лечения вульгарных акне у детей подросткового и предподросткового возраста и приведено описание клинических случаев.

**Ключевые слова:** вульгарные акне, дети, подростки, адапален, бензоила пероксид, фиксированная комбинация

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Материкин А.И., Епишев Р.В., Федоров Д.В. Папуло-пустулезные акне: дифференциальная диагностика и алгоритмы терапии в препубертатном и пубертатном возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):393–399. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2639>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ

Акне вульгарные (*acne vulgaris*; ВА) представляют собой хронические заболевания кожи многофакторной этиологии, в основе патогенеза которых лежат генетическая предрасположенность к избыточному синтезу андрогенов или гиперчувствительность рецепторов сальных желез к андрогенам, повышенная секреция себума, изменение микробиома кожи [1]. По данным J. Leyden, ВА являются одной из самых распространенных дерматологических патологий в мире [2–4].

В пубертатном возрасте (в среднем в 15–17 лет) ВА страдают около 80% дерматологических пациентов

во всем мире, и у части из них высыпания сохраняются во взрослом возрасте [5].

Согласно данным J. Leyden, проявления ВА различной степени тяжести встречаются у 85% пациентов в возрасте 12–24 лет, у 8% пациентов — в возрасте 25–34 лет и у 3% — в возрасте 35–44 лет [1, 4]. В пубертатном возрасте у мальчиков и девочек ВА распространены практически с одинаковой частотой [6–8].

По клинической картине и степени тяжести ВА подразделяются на:

- 1) комедональные акне (открытые и закрытые комедоны);
- 2) папуло-пустулезные акне легкой и средней степени тяжести;

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatyn<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Papulopustular Acne: Differential Diagnosis and Therapy Algorithms in Prepubertal and Pubertal Age

Acne is chronic inflammatory skin disease. Its examination and management tactics depend on the patient's age and disease clinical form. This article presents treatment algorithms for acne vulgaris in adolescent and pre-adolescent children and describes clinical cases.

**Keywords:** acne vulgaris, children, adolescents, adapalene, benzoyl peroxide, fixed combination

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Leonova Maria A., Opryatyn Leonid A., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Fedorov Dmitri V. Papulopustular Acne: Differential Diagnosis and Therapy Algorithms in Prepubertal and Pubertal Age. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):393–399. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2639>

- 3) тяжелые папуло-пустулезные акне и узловатые акне средней степени тяжести;
- 4) тяжелые узловатые акне и конглобатные акне [1, 9, 10].

Данной классификации придерживаются клиницисты во всем мире, так как она была составлена на основании возможности применения различных алгоритмов лечения с подбором наиболее высокого уровня убедительности рекомендаций в каждом конкретном клиническом случае [7–9].

В зависимости от возрастных особенностей появления высыпаний ВА подразделяются на:

- 1) детские акне — акне новорожденных, или неонатальные акне (с момента новорожденности до 4 нед жизни); акне раннего детского возраста, или младенческие акне (с 4 нед жизни до 1 года); детские акне среднего возраста (от 1 года до 7 лет) и предпубертатные акне (от 7 до 11 лет) [1, 11, 12];
- 2) подростковые акне (от 12 до 18 лет);
- 3) взрослые акне, в частности, у женщин заболевание подразделяется на стойкие (персистирующие) акне, акне с поздней манифестацией, рецидивирующие акне [1, 11, 12].

Основным клиническим симптомом ВА является появление воспалительных папул, пустул и узлов преимущественно в себорейных областях: на коже лица, задней поверхности шеи, верхней части груди и спины, плеч [4].

Отдельно выделяют комедональные акне, при которых образуются так называемые открытые и закрытые комедоны, представляющие собой скопления себума и кератина в устье волосяного фолликула [4].

Тяжелой разновидностью ВА являются конглобатные акне, при которых преимущественно на коже спины, задней поверхности шеи образуются множественные болезненные узлы, формирующие массивный инфильтрат с фистулами, вскрывающимися на поверхность кожного покрова гнойными отверстиями, и полости, заполненные грануляциями [4, 13, 14].

При разрешении высыпаний при акне, а также механической травматизации элементов сыпи, нерациональном лечении в исходе образуются рубцы: чаще всего атрофические, реже — гипертрофические и келоидные [15].

В зависимости от возрастных особенностей и половой принадлежности у пациентов, страдающих акне, наблюдаются определенные клинико-диагностические признаки [12]:

- 1) в период новорожденности высыпания в основном представлены закрытыми комедонами, локализуясь на коже в области подбородка, носа и щек (за исключением носогубного треугольника), и реже — папулезными и пустулезными элементами;
- 2) в детском возрасте при акне на коже лица образуются папулы, пустулы, в редких случаях — узлы;
- 3) при предпубертатных и подростковых акне на коже в себорейных областях образуются открытые и закрытые комедоны, папуло-пустулезные элементы, которые при нерациональном лечении приводят к образованию рубцовых изменений кожи;
- 4) при ВА во взрослом возрасте, преимущественно у женщин, образуются множественные воспалительные папулы и пустулы, реже — комедоны, располагающиеся на коже периоральной области, нижней части подбородка и латеральной щечной области (так называемая U-зона), а при тяжелом течении наблюдаются болезненные узлы.

## ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ

В настоящее время диагностика акне в пубертатном возрасте основана на клинике, и врачам не рекомендуется применять лабораторные методы, такие как микроскопическое исследование соскоба с поверхности кожи (с целью обнаружения *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*) и бактериальный посев отделяемого пустул [4].

При появлении высыпаний в препубертатном возрасте следует исключить наличие у пациента вирулизирующих опухолей и врожденной дисфункции коры надпочечников [12].

У пациентов женского пола необходимо уточнять гинекологический анамнез с целью выявления признаков гиперандрогемии, которые могут проявляться поздним наступлением менархе, нарушением менструального цикла, изменением внешнего вида наружных половых органов, гирсутизмом. Также пациенток при акне, резистентных к терапии и продолжающихся во взрослом возрасте, необходимо дообследовать на предмет синдрома поликистоза яичников, вирулизирующих опухолей и патологии центральной нервной системы (гиперпролактинемия при поражении гипофиза) [7].

Для первичного скрининга таким пациентам рекомендовано определение концентрации тестостерона свободного, дегидроэпиандростерона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, определение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, при необходимости — проведение глюкозотолерантного теста [4, 16, 17].

Дифференциальная диагностика ВА зависит от возраста появления высыпаний, данных анамнеза и клинической картины и проводится:

- 1) в неонатальном периоде (до 4 нед жизни) — с акнеформными и транзиторными дерматозами, микозами, пиодермиями, потницей (милиарией), комедоновым невусом [1];
- 2) в младенческом возрасте (от 1 до 12 мес жизни) — с акнеформными дерматозами, микозами, пиодермиями, потницей (милиарией), периоральным дерматитом, контактным моллюском [1];
- 3) при акне среднего детского возраста (1 год – 6 лет), в предпубертатном возрасте (7–11 лет) и подростковом возрасте (12–18 лет) — с акнеформными дерматозами, микозами, пиодермиями, потницей (милиарией), периоральным дерматитом, контактным моллюском, розацеа, плоскими юношескими бородавками, туберозным склерозом, фолликулярным кератозом [1].

## АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Выбор терапевтического подхода зависит от степени тяжести клинических проявлений акне [18] и возраста пациента, влияния высыпаний на психологическое состояние и степени риска образования рубцов (см. таблицу), однако всем без исключения пациентам рекомендовано применение в домашнем уходе средств дерматокосметики для очищения, тонизирования и увлажнения кожи, особенно в период лечения наружными и системными лекарственными средствами [19].

**Таблица.** Терапевтические алгоритмы вульгарных акне у детей и подростков в зависимости от степени тяжести и ответа на проводимую терапию, поддерживающая терапия вульгарных акне [1, 4]

**Table.** Therapy algorithms for acne vulgaris in children and adolescents according to its severity and response to therapy; supportive care for acne vulgaris [1, 4]

Степень тяжести вульгарных акне	Комедональные акне	Папуло-пустулезные акне легкой степени	Среднетяжелые папуло-пустулезные акне, единичные узлы и/или кисты	Тяжелые папуло-пустулезные акне, множественные узлы и/или кисты
Терапевтические рекомендации	<p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Топические ретиноиды 1 р/д: адапален гель, изотретиноин гель, тазаротен гель ИЛИ</p> <p>БПО гель 1–2 р/д ИЛИ</p> <p>Азелаиновая кислота гель/крем 1–2 р/д</p>	<p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация топических ретиноидов и БПО 1 р/д</p>	<p><b>При наличии только множественных папул и пустул</b></p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация адапален + бензоила пероксид 1 р/д</p> <p>+</p> <p>Комбинация адапален + бензоила пероксид + топический антибактериальный препарат</p> <p><b>При наличии множественных папул и пустул, единичных узлов и/или кист</b></p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация топических ретиноидов и БПО 1 р/д</p> <p>+</p> <p>Системный антибактериальный препарат: доксициклин, миноциклин, азитромицин</p>	<p>Системная терапия изотретиноином: изотретиноин 0,5–1 мг на кг массы тела в 1–2 приема до достижения кумулятивной дозы в 120–150 мг на кг массы тела</p> <p>+</p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики, не содержащих витамин А</p> <p>+</p> <p>При необходимости использование препаратов искусственной слезы при сухости конъюнктивы</p>
Рекомендации при неэффективности терапии	<p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация топических ретиноидов и БПО 1 р/д</p>	<p><b>При наличии только множественных папул и пустул</b></p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация топических ретиноидов и БПО 1 р/д</p> <p>+</p> <p>Топический антибактериальный препарат</p> <p><b>При отсутствии ответа на вышеуказанную терапию</b></p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики</p> <p>+</p> <p>Фиксированная комбинация топических ретиноидов и БПО 1 р/д</p> <p>+</p> <p>Системный антибактериальный препарат: доксициклин, миноциклин, азитромицин</p>	<p>Системная терапия изотретиноином: изотретиноин из расчета 0,5–1 мг на кг массы тела в 1–2 приема до достижения кумулятивной дозы в 120–150 мг на кг массы тела</p> <p>+</p> <p>Ежедневное использование средств дерматокосметики, не содержащих витамин А</p> <p>+</p> <p>При необходимости использование препаратов искусственной слезы при сухости конъюнктивы</p>	–

Таблица. Продолжение

Table. Continuation

Степень тяжести вульгарных акне	Комедональные акне	Папуло-пустулезные акне легкой степени	Среднетяжелые папуло-пустулезные акне, единичные узлы и/или кисты	Тяжелые папуло-пустулезные акне, множественные узлы и/или кисты
Поддерживающая терапия	Топические ретиноиды (адапален гель, крем) ИЛИ Азелаиновая кислота (гель, крем) ИЛИ Фиксированная комбинация топического ретиноида (адапален) + БПО +/ИЛИ Ежедневное использование средств дерматокосметики	Топические ретиноиды (адапален гель, крем) ИЛИ Азелаиновая кислота (гель, крем) ИЛИ Фиксированная комбинация топического ретиноида (адапален) + БПО +/ИЛИ Ежедневное использование средств дерматокосметики	Топические ретиноиды (адапален гель, крем) ИЛИ Азелаиновая кислота (гель, крем) ИЛИ Фиксированная комбинация топического ретиноида (адапален) + БПО +/ИЛИ Ежедневное использование средств дерматокосметики	Топические ретиноиды (адапален гель, крем) ИЛИ Азелаиновая кислота (гель, крем) ИЛИ Фиксированная комбинация топического ретиноида (адапален) + БПО +/ИЛИ Ежедневное использование средств дерматокосметики

Примечание. БПО — бензоила пероксид.

Note. BPO (БПО) — benzoyl peroxide.

При акне новорожденных, причиной которых являются повышение уровня тестостерона у матери или прием ряда лекарственных средств (в частности, системных глюкокортикостероидов), специфическое лечение не требуется. В случае появления акне в раннем и среднем детском возрасте необходимы консультация детского эндокринолога и терапия для выявления основной патологии, симптоматическое лечение проводится средствами дерматокосметики и топическими ретиноидами [6].

При легкой степени акне основой является наружная терапия, воздействующая на базовые звенья патогенеза, при среднетяжелых проявлениях ВА пациентам также показана наружная терапия (при необходимости в сочетании с системной), а при тяжелой степени первой линией выбора являются системные ретиноиды [1, 4]. В настоящее время, по данным Глобального альянса по лечению акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne), с целью профилактики развития антибиотикорезистентности *S. acnes* не рекомендуются применение топических и системных антибактериальных препаратов в качестве монотерапии ВА, сочетанное лечение топическими и системными антибиотиками без назначения наружных средств, содержащих бензоила пероксид (БПО) [1, 4, 20]. Также общая длительность антибактериальной терапии по поводу лечения ВА не должна превышать срок 8 нед [1, 4]. При необходимости использования топического антимикробного средства оправданно назначение БПО [1, 21], представленного на российском рынке препаратом Базирон АС (Швейцария, Galderma). При применении данного топического лекарственного средства к нему не наблюдается формирования антибиотикорезистентности *S. acnes*, а основной терапевтический механизм препарата заключается в противомикробном действии за счет гибели бактериальных клеток при индукции оксидативного стресса внутри самих бактериальных клеток и высвобождения активных форм кислорода [21, 22].

Для лечения комедональных акне первой линией терапии являются топические ретиноиды (адапален 0,1% гель/крем, изотретиноин 0,1% гель, тазаротен 0,1% гель) 1 раз в день исключительно на область высыпаний

в вечернее время [4, 6]. Наиболее часто применяется адапален, являющийся синтетическим ретиноидом третьего поколения на основе производного нафтойной кислоты и обладающий противовоспалительным, антикомедогенным, комедолитическим и кератолитическим действием [23, 24].

В качестве второй линии терапии возможно применение азелаиновой кислоты в виде 15% геля или 20% крема 2 раза в день либо БПО в виде 2,5–5–10% геля 2 раза в день на участки поражения кожи. Для лечения комедональных акне в настоящее время не рекомендуется применять топические или системные антибактериальные препараты, системные ретиноиды и блокаторы андрогенных рецепторов [4].

Для лечения папуло-пустулезных акне легкой и средней степени при условии отсутствия узлов и/или кист рекомендуется применять фиксированные комбинации адапалена и БПО (рис. 1, 2) или клиндамицина и БПО. При наличии даже единичных узлов и кист базисной терапией будет являться сочетание системных антибактериальных препаратов с наружной терапией (фиксированная комбинация адапалена и БПО) (рис. 3, 4) [4, 20].

Лучшим образом в настоящее время зарекомендовала себя терапия фиксированной комбинацией 0,1% адапалена и 2,5% БПО, представленной на российском рынке препаратом Эффезел (Galderma, Швейцария), за счет синергического действия данных активных веществ и одновременного воздействия на все патогенетические факторы развития акне [1, 4, 25]. Н. Gollnick и соавт. (2015) провели исследование, в которое были включены 2780 пациентов в возрасте от 12 до 20 лет, получавших лечение фиксированной комбинацией 0,1% адапалена и 2,5% БПО на протяжении 12 нед [26]. Значимое клиническое улучшение было зарегистрировано у 91,5% пациентов, а полный регресс высыпаний и формирование стойкой ремиссии — у 21,8% пациентов. При этом фиксированная комбинация 0,1% адапалена и 2,5% БПО показала высокий профиль безопасности ввиду отсутствия

**Рис. 1.** Пациент С., 14 лет, с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести до лечения вульгарных акне фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5%

**Fig. 1.** Patient S., 14 years old, with moderate papulopustular acne before the treatment of acne vulgaris with fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%

**Рис. 2.** Пациент С., 14 лет, с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести через 6 мес после терапии фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5%. Отмечаются стойкий регресс высыпаний, сглаживание атрофических рубцов постакне. Пациенту назначена поддерживающая терапия фиксированной комбинацией адапалена 0,1% + БПО 2,5%

**Fig. 2.** Patient S., 14 years old, with moderate papulopustular acne 6 months after therapy with fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%. Constant response of rashes and smoothing of atrophic post-acne scars was observed. The patient was prescribed supportive care with fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%



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

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

**Рис. 3.** Пациент А., 16 лет, с тяжелыми узловатыми акне до сочетанного системного лечения изотретиноином 40 мг/сут в течение 6 мес (масса тела пациента — 65 кг) и наружного лечения гелем бензоила пероксида 2,5% 1 раз в день

**Fig. 3.** Patient A., 16 years old, with severe nodular acne before the systemic treatment with isotretinoin 40 mg/day for 6 months (patient weight was 65 kg) and topical treatment with benzoyl peroxid 2,5% once a day

серьезных нежелательных реакций [26]. По данным В. Dreño и соавт., назначение фиксированной комбинации 0,1% адапалена и 2,5% БПО пациентам со средне-тяжелыми или тяжелыми папуло-пустулезным ВА 1 раз в день в течение 6 мес предотвращает образование рубцов постакне [27] и рекомендовано в качестве поддерживающей терапии ВА после лечения системным изотретиноином [28, 29].

При тяжелых формах акне рекомендована терапия системным изотретиноином в дозировке 0,5–1 мг на кг массы тела до достижения кумулятивной дозы от 120 до 150 мг/кг [4].

Обязательными условиями назначения системного изотретиноина являются проведение и оценка анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (липидный профиль, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин), у девочек и женщин репродуктивного возраста в первые 3 дня менструального цикла — определение концентрации общего бета-ХГЧ (бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) в плазме крови или проведение другого доступного теста на беременность, далее с периодичностью спустя 1 мес после начала терапии, а затем с частотой 1 раз в 3 мес в связи с тератогенным действием на плод; контрацептивный период после завершения курса системным изотретиноином составляет 1 мес [1, 4, 30].

Вопрос о целесообразности назначения девочкам при узловатых акне средней и тяжелой степени тяжести, конглобатных акне антиандрогенных препаратов должен решаться совместно с врачом-гинекологом с учетом выявленных эндокринных нарушений [4].

**Рис. 4.** Пациент А., 16 лет, с тяжелыми узловатыми акне после сочетанного системного лечения изотретиноином 40 мг/сут в течение 6 мес (масса тела пациента — 65 кг) и наружного лечения гелем бензоила пероксида 2,5% 1 раз в день. Отмечается стойкий регресс большинства высыпаний. Пациенту назначена поддерживающая терапия фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5%

**Fig. 4.** Patient A., 16 years old, with severe nodular acne after combined systemic treatment with isotretinoin 40 mg/day for 6 months (patient weight was 65 kg) and topical treatment with benzoyl peroxide gel 2.5% once a day. Constant response of rashes was observed. The patient was prescribed supportive care with fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%



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



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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вульгарные акне представляют собой одно из самых распространенных хронических заболеваний кожи, характеризующиеся особенностями локализации и причин появления высыпаний в разных возрастных периодах жизни, отчего зависят диагностические и терапевтические алгоритмы. Для большей части пациентов с легкими и среднетяжелыми папуло-пустулезными акне наилучшим выбором являются применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5%, а также поддерживающая терапия наружными средствами с адапаленом (препарат выбора), альтернативным препаратом — азелаиновая кислота. Не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии применять топические антибактериальные препараты. Если требуется антимикробная терапия, то оптимально применять комбинацию адапалена и бензоила пероксида. С целью профилактики развития антибиотикорезистентности при лечении акне оправданно назначение БПО 2,5–5% 1–2 раза в день в качестве противомикробного средства при папуло-пустулезных акне легкой и легко-средней степени тяжести. Поддерживающая наружная терапия также показана после лечения системным изотретиноином. Для поддерживающей терапии после достижения кумулятивной дозы при лечении изотретиноином тяжелых форм вульгарных акне также может быть рекомендовано назначение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5% 1 раз в день.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От обоих пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациентов, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 10.02.2022 и 14.07.2022).

## INFORMED CONSENT

Both patients have signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case description and patients' images in medical journal, electronic version included (signed on 10.02.2022 and 14.07.2022).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 408–419. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2141> [Araviskaiia ER, Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Ivanov RA. Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):408–419. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2141>]

2. Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32 Suppl 2: 5–14. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>

## 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».

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

**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.

Остальные авторы 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.

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

**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 company Mölnlycke Health Care AB.

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

## ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**Л.А. Опрятин**

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

**А.И. Материкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**Д.В. Федоров**

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

3. O'Neill A, Gallo R. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>

4. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: федеральные клинические рекомендации*. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс; 2016. — 768 с. [*Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem: Federal clinical guidelines*. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](http://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf). Ссылка активна на 22.09.2023.

5. Аравийская Е.Р., Самцов А.В., Соколовский Е.В. и др. К вопросу оценки по степени тяжести и классификации акне // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2022. — Т. 98. — № 6. — С. 48–54. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1374>

- [Araviiskaia ER, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, et al. Revisiting the question of assessment by severity and classification of acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):48–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1374>]
6. *Акне вульгарные: клинические рекомендации.* — Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. — 33 с. [*Акне vul'garnye: Federal clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists*; 2020. 33 p.] Доступно по: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP\\_Akne\\_2020.docx](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP_Akne_2020.docx). Ссылка активна на 22.09.2023.
  7. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
  8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>
  9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
  10. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013. [Samtsov AV, Araviiskaya ER. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh akne*. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2013. (In Russ).]
  11. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz *Clinical Pediatric Dermatology E-Book: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 176.
  12. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 3:S163–S186. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0490B>
  13. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361–372. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
  14. Hafsi W, Arnold DL, Kassardjian M. Acne Conglobata. 2023 Jan 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
  15. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/893080>
  16. Dreno B, Layton A, Zouboulis C, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1063–1070. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12061>
  17. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):202–209. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00076.x>
  18. Носачёва О.А., Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С. Современные методы лечения угревой болезни у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 23–30. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.819> [Nosachyova OA, Torshkoeva RM, Torshkoeva RM. Modern Methods of Acne Treatment in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):23–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.819>]
  19. Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):926–935. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13579>
  20. Намазова-Баранова Л.С., Носачёва О.А., Торшхоева Р.М., Геворкян А.К. Современное косметическое средство в терапии угревой болезни у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10. — № 5. — С. 80–85. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.828> [Nosachyova OA, Namazova-Baranova LS, Torshkoeva RM, Gevorkyan AK. Modern Cosmetic Product for Acne Therapy in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):80–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.828>]
  21. Rosen T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):724–733.
  22. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):s57–s60.
  23. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, et al. Topical retinoids in acne — an evidenc- and e-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(12):1023–1031. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x>
  24. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(Suppl 3):5–12. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0926-9959.2001.00006.x>
  25. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat*. 2011;22(4):197–205. doi: <https://doi.org/10.3109/09546631003681094>
  26. Gollnick HPM, Funke G, Kors C, et al. Efficacy of adapalene/benzoyl peroxide combination in moderate inflammatory acne and its impact on patient adherence. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(9):969. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12613>
  27. Dreno B, Bissonnette R, Gagne-Henley A, et al. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):275–286. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0352-y>
  28. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance Therapy for Acne Vulgaris: Efficacy of a 12-Month Treatment with Adapalene-Benzoyl Peroxide after Oral Isotretinoin and a Review of the Literature. *Dermatology*. 2013;227(2):97–102. doi: <https://doi.org/10.1159/000350820>
  29. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1376–1382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x>
  30. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):900–906. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.02.012>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

# Особенности чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам при atopическом дерматите у детей

## Контактная информация:

Материкин Александр Игоревич, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: al\_m86@bk.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** При atopическом дерматите (АтД) наблюдается избыточная колонизация кожи различными бактериями и грибами и доля распространенности осложненных вторичной инфекцией форм составляет 30–48%. По данным некоторых исследований, колонизация золотистым стафилококком составляет от 60 до 100% у пациентов с АтД по сравнению с 5–30% у здоровых людей из контрольной группы. Более того, по оценкам специалистов, частота встречаемости изолятов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) составляет до 10–30% из культур кожи при АтД. Терапия АтД, осложненного вторичной инфекцией, является одной из важных задач современной дерматологии. Среди топических антибактериальных средств, используемых для этиотропной терапии инфекционных осложнений АтД, можно выделить мупироцин как одно из наиболее эффективных в сравнении с другими, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. **Заключение.** Золотистый стафилококк является наиболее частым триггером обострения АтД. MRSA при АтД, осложненном вторичной инфекцией, тяжело поддаются лечению и становятся устойчивыми ко многим видам антибактериальных средств, при этом демонстрируют сохраняющуюся чувствительность к мупироцину. Наружное средство на основе мупироцина 2% является наиболее эффективным, безопасным и предпочтительным средством лечения АтД, осложненного вторичной инфекцией в детском возрасте.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, дети, золотистый стафилококк, метициллинрезистентные штаммы, мупироцин  
**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Савелова А.А. Особенности чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам при atopическом дерматите у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):400–405. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2640>

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Features of *Staphylococcus Aureus* Antibiotic Sensitivity in Children with Atopic Dermatitis

**Background.** Excessive colonization of the skin by various bacteria and fungi can be noted in patients with atopic dermatitis (AD), and the prevalence of secondary infection complications 30–48%. Several studies have shown that *Staphylococcus aureus* colonization is 60–100% in patients with AD compared to 5–30% in healthy persons from the control group. Moreover, the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates is up to 10–30% in skin cultures at AD, according to experts. Therapy of AD complicated by secondary infection is one of the crucial challenges of modern dermatology. Mupirocin can be considered as one of the most effective topical antibiotic among others used for etiotropic therapy of infectious complications in AD patients, and it has been confirmed by numerous clinical studies. **Conclusion.** *Staphylococcus aureus* is the most common trigger of AD aggravation. MRSA in AD complicated by secondary infection is difficult to manage as it becomes resistant to many types of antibiotics; however, it shows persistent sensitivity to mupirocin. Mupirocin-based (2%) external agent is the most effective, safe, and preferred therapy variant for AD complicated by secondary infection in pediatrics.

**Keywords:** atopic dermatitis, children, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant strains, mupirocin

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Savelova Alena A. Features of *Staphylococcus Aureus* Antibiotic Sensitivity in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):400–405. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2640>

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой воспалительное заболевание, которым в первую очередь страдают дети. Клинические признаки и симптомы включают мокнутие, нарушения сна, зуд и ряд других. Генетические, иммунологические, экологические и микробиологические факторы связаны с патогенезом АтД [1]. В связи с выраженным зудом и экскориированием кожного покрова при этом дерматозе увеличивается колонизация кожи различными бактериями и грибами, что приводит к высокому риску осложнения вторичной инфекцией. Согласно мнению различных авторов, частота инфицирования при АтД варьирует от 30 до 48% [2].

Было проведено большое количество исследований, посвященных тому, почему *Staphylococcus aureus* так распространен среди пациентов с АтД. В одном исследовании было продемонстрировано, что колонизация кожи больных АтД *S. aureus* в 2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми [3]. Другие исследования показали, что у 60–100% пациентов с АтД при бактериологическом исследовании выявляется рост колоний *S. aureus* по сравнению с 5–30% здоровых людей из контрольной группы [4]. Другие авторы отмечали снижение роста комменсальных штаммов стафилококка на фоне АтД. Так, в проспективном когортном исследовании P. Meylan и соавт. было отмечено, что частота колонизации *S. hominis* у младенцев, у которых развился АтД, была ниже, чем у тех, у кого заболевание не развилось [5].

В отличие от исследований, посвященных *S. aureus*, работы, освещающие роль коагулазонегативных стафилококков (CoNS) в развитии АтД, все еще немногочисленны. T. Nakatsuji и соавт. сообщили, что группа взрослых американцев, страдающих АтД, имела более низкую частоту колонизации изолятами CoNS, способными ингибировать *S. aureus*, чем взрослые без АтД [6]. Сообщалось также о высокой экспрессии протеазы, продуцируемой *S. epidermidis*, колонизирующих кожу пациентов с АтД, что может усугубить заболевание [7]. Таким образом, точная роль CoNS в измененной коже при АтД до конца не известна.

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что выработка эндогенных антимикробных пептидов человека, таких как кателицидины и дефенсины, снижена у пациентов с АтД [8]. Кроме того, было показано, что фибронектин и фибриноген являются важными факторами в связывании *S. aureus* [9]. Увеличение количества экскориированных, открытых участков кожи при АтД приводит к перераспределению большего количества фибронектина в роговой слой, чем в здоровой коже, способствуя росту колоний *S. aureus* [9]. Было показано, что *S. aureus* усугубляет течение АтД за счет продукции токсинов, которые действуют как суперантигены, вызывая сильный иммунный ответ, который стимулирует Т-клетки, макрофаги и эозинофилы [10]. *S. aureus* может стать патогенным при определенных условиях, таких как нарушение кожного барьера или снижение иммунитета [10]. Следовательно, люди с АтД более восприимчивы к развитию инфекций, чем здоровые люди [10]. Примерно 40–66% пациентов с АтД в течение жизни переносят серьезные инфекции *S. aureus* [8].

Кожный патоген *S. aureus*, в частности метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA), вносит свой вклад в течение АтД, продуцируя факторы вирулентности, которые усиливают иммунную активацию и дисфункцию кожного барьера [11]. Более того, по оценкам V. Petru и соавт., до 10–30% изолятов *S. aureus* из культур кожи при АтД являются MRSA, и распространенность инфекции MRSA в коже увеличивается [8].

Колонизация золотистым стафилококком кожи усугубляет течение АтД и может способствовать дисбактериозу, активации Т-хелперов (Th) типа 2 и Th17, развитию «атопического марша» и пищевой аллергии у пациентов с АтД [12]. Также сообщалось о наличии генов вирулентности среди стафилококковых изолятов, выделенных от пациентов с АтД, что может быть связано с запуском, поддержанием и усилением воспалительного процесса [13]. Так, характерный для MRSA-штаммов лейкоцидин Пантона – Валентайна (PVL), например, связан с некротическими кожными инфекциями и некротизирующей пневмонией, он был обнаружен в 75% случаев изолятов *S. aureus* из носовых ходов и инфицированной кожи детей с АтД в исследовании, проведенном F.S. Cavalcante и соавт. [14]. Кроме того, сообщалось о колонизации устойчивыми к метициллину штаммами, связанными с высоким вирулентным потенциалом, например, из клональных комплексов 1 и 30, несущих стафилококковую хромосомную кассету SCC *mec IV*, PVL и другие гены вирулентности [15].

Также предполагается, что колонизация *S. aureus* кожи при АтД связана с изменениями состава липидов кожного барьера, а также что *S. aureus* вызывает аберранные липидные профили и дисфункцию кожного барьера [16]. Хотя известно, что рост колоний *S. aureus* обычно увеличивается при обострении АтД [17], неясно, отличается ли состав микробиома кожи, колонизированной MRSA, от такового в случае колонизации метициллин-чувствительным золотистым стафилококком (MSSA). Важно понимать потенциальные различия в составе кожных комменсальных бактерий, поскольку они играют решающую роль в снижении роста патогенного *S. aureus* и, следовательно, риска развития обострения АтД [6].

MRSA представляет собой штамм *S. aureus*, устойчивый к многочисленным бета-лактамам антибактериальным препаратам. Некоторые исследования показали, что MRSA по своей природе более вирулентный, поскольку специфические факторы вирулентности, такие как лейкоцидин Пантона – Валентайна, способствуют лизису клетки [18]. Кроме того, исследования, проведенные среди пациентов без АтД, демонстрируют, что у больных с обнаруженным MRSA более вероятно развитие гнойных инфекций кожи [19].

Пациентам с АтД обычно требуется более частое применение местных и системных антибактериальных средств; по этой причине было высказано предположение, что они подвержены повышенному риску развития микробиологической резистентности и связанной с этим колонизации MRSA [20]. Однако согласно данным отчетов о MRSA-штаммах при АтД, которые были опубликованы с 2005 г., нет никаких доказательств, подтверждающих гипотезу антибиотикорезистентности [10]. Кросс-секционные исследования, проведенные по всему миру, демонстрируют, что распространенность MRSA в группах АтД варьирует от 0 до 31% [21]. Обнаруженный большой разброс показателей свидетельствует о том, что реальная распространенность MRSA сильно различается между странами. Данные заметные вариации могут быть частично связаны с локальными схемами назначения антибиотиков. Однако это трудно поддается количественной оценке и обычно не выявляется в существующих исследованиях. Некоторые исследования демонстрируют высокую распространенность MRSA у детей с АтД. Однако они ограничены отсутствием адекватного контроля. L. Suh и соавт. провели кросс-секционное исследование 54 пациентов с АтД в Филадельфии и сообщили о распространенности MRSA на уровне 13%, который

превышал средний мировой показатель, равный 1–3% [8]. Кроме того, в данном исследовании было обнаружено, что у лиц мужского пола, а также имеющих в анамнезе госпитализации в различные стационары, MRSA-штаммы выявлялись чаще. Н. J. Chung и соавт. провели аналогичное исследование в Южной Корее, продемонстрировав, что у 18% из 115 пациентов с АтД были обнаружены MRSA [22]. Это исследование показало, что инфекция MRSA при экземе усугубляет тяжесть заболевания и, следовательно, требует стационарного лечения. P. L. Gomes и соавт. провели в Шри-Ланке исследование 100 пациентов с экземой и обнаружили, что 14% пациентов с АтД были колонизированы MRSA [23].

Однако ряд других исследований, напротив, демонстрируют низкую распространенность MRSA среди детей с АтД. Проспективное перекрестное исследование 200 пациентов с АтД в Торонто показало распространенность MRSA на уровне 0,5% [20].

C. Matiz и соавт. провели ретроспективное исследование всех изолятов кожи и мягких тканей, положительных на *S. aureus*, в амбулаторных отделениях и отделениях неотложной помощи в Сан-Диего (Калифорния) и обнаружили, что показатели MRSA были ниже у пациентов с АтД по сравнению с теми, у кого АтД не было [24].

Аналогичным образом исследование, проведенное J. T. Huang и соавт., показало, что в Чикаго распространенность *S. aureus* MRSA (7% *S. aureus*-положительных культур кожи) была намного ниже, чем в общей популяции (75–85%) [25]. Было высказано предположение, что присутствие MSSA каким-то образом защищает от MRSA и что MSSA лучше развивается на atopичной коже, чем MRSA [24].

P. E. Vaudaux и соавт. продемонстрировали, что хромосомная вставка элемента *tes*, который придает *S. aureus* устойчивость к метициллину, отрицательно влияет на функциональную активность фибронектина и адгезинов фибриногена [26]. Кроме того, бактериоцины (белковые

токсины, вырабатываемые для подавления роста аналогичных бактериальных штаммов) кожной флоры предотвращают чрезмерный рост патогенных бактерий, таких как штамм *S. aureus* 502A, который подавляет рост других стафилококков, возможно, включая MRSA [24].

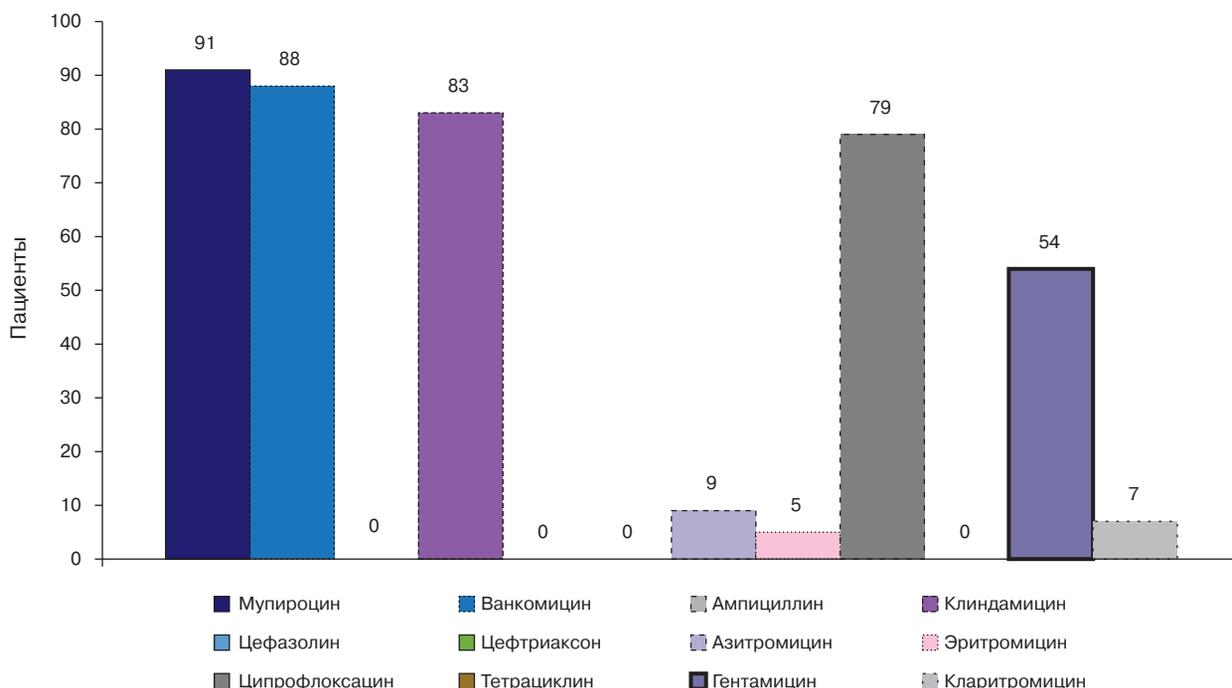
Австралийская группа по изучению устойчивости к противомикробным препаратам (Australian Group on Antimicrobial Resistance; AGAR) вела наблюдения за устойчивостью к *S. aureus* более 20 лет [27]. В 2011 г. изоляты *S. aureus* были собраны у всех стационарных пациентов, включая детей и взрослых ( $n = 2358$ ) [28]. Положительные изоляты MRSA были обнаружены в 30% из числа всех изолятов *S. aureus* в Австралии и в 22% в Южной Австралии. [28]. В общей сложности 29% изолятов *S. aureus* кожи и мягких тканей в Австралии были MRSA [27]. В 2012 г. изоляты *S. aureus* были собраны у амбулаторных пациентов больниц и пациентов общей практики ( $n = 2844$ ) [27]. 18% всех изолятов *S. aureus* в Австралии и 15% в Южной Австралии были MRSA [27]. Аналогично: 18% всех изолятов *S. aureus* кожи и мягких тканей в Австралии имели MRSA-положительный результат [27].

Согласно данным НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, доля MRSA-штаммов *S. aureus*, выявленных у детей с АтД в период 2015–2022 гг., составила 6,4% (96 случаев).

Согласно нашим данным, у всей совокупности штаммов *S. aureus*, относящихся к MRSA, выделенных с кожи пациентов в период обострения АтД, за 7 лет выявлена наибольшая чувствительность к антибактериальному препарату мупироцин, которая составила 94,8% (91 случай) (см. рисунок). По нашему мнению, у пациентов с торпидными к терапии формами АтД следует подозревать наличие колонизации кожного покрова штаммами MRSA, поддерживающими выраженность воспалительных проявлений в коже и тяжесть кожного патологического процесса. Таким больным следует назначать топиче-

**Рисунок.** Чувствительность к различным антибиотикам MRSA-штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов с АтД детского возраста в период 2015–2022 гг.

**Figure.** MRSA strains sensitivity to various antibiotics (strains were isolated from pediatric patients with AD between 2015 and 2022)



ческие антибактериальные препараты, действующие прежде всего на MRSA, в качестве препаратов первой линии терапии.

Терапия АтД, осложненного вторичной инфекцией, у детей является одной из важных задач современной дерматологии и педиатрии. Среди топических антибактериальных средств, используемых для этиотропной терапии инфекционных осложнений АтД, можно выделить мупироцин как один из наиболее эффективных в сравнении с другими антибактериальными средствами, что было подтверждено большим числом клинических исследований [29–31]. Мупироцин включен в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с пиодермиями (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств — 1).

Мупироцин представляет собой антибиотик, выделенный из ферментационного бульона бактерии *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 10586, который производится в виде смеси четырех псевдомоновокислот (А, В, С и D) с основной структурой мономоновокислоты (гептакетида), содержащей пирановое кольцо, присоединенное к 9-гидроксинановой кислоте (короткая боковая цепь жирной кислоты) через сложноэфирную связь [32]. Путем мутагенеза *P. fluorescens* были получены 3 метаболита — аналога псевдомоновокислоты: мупироцин W (антибиотическая активность аналогична псевдомоновокислоте А), Н и F (антибиотическая активность требует дополнительных исследований) [33]. Этот местный антибиотик, используемый для лечения поверхностных инфекций, особенно вызванных грамположительными бактериями, структурно отличается от других антибиотиков и действует путем ингибирования синтеза белка в бактериях.

Основной механизм действия мупироцина заключается в ингибировании фермента изолейцил-тРНК-синтетазы путем конкурентного блокирования: ввиду сходства между изолейцином и эпоксидной боковой цепью антибиотика мупироцин может связываться с активным центром изолейцил-тРНК-синтетазы, предотвращая формирование комплекса изолейцил-тРНК, и таким образом снижает ее внутриклеточный уровень, вызывая гибель бактерий [34]. В связи с уникальностью данного механизма и уникальностью формулы мупироцина его перекрестная резистентность с другими классами антибактериальных препаратов отсутствует [34]. Важно отметить, что бактерицидный эффект мупироцина реализуется даже в отношении бактериальных патогенов, резистентных к большинству антибиотиков.

Мупироцин является эффективным средством в лечении инфекционных процессов на коже в связи с особенностями его фармакокинетики. Уровень всасывания с поверхности здоровой кожи составляет  $\leq 0,24\%$ , однако наличие повреждений увеличивает уровень резорбции препарата, что создает высокие и стабильные концентрации мупироцина в верхних слоях кожи [35]. Также мупироцин обладает направленным действием и практически не влияет на рост представителей нормальной флоры на поверхности кожи (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp. и *Propionibacterium* spp.), которые являются комменсалами [35].

Исследование мупироцина у пациентов с пиодермиями показало, что на 5-е сут терапии мазью мупироцин 2% регресс высыпаний и выздоровление наступили у 77,5% больных, к 15-м сут — у 100% пациентов, что подтверждает высокую эффективность данного препарата [29].

Также существуют сравнительные исследования, демонстрирующие лучшую эффективность мупироцина в форме

мази среди большинства наружных антибактериальных средств (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, хлортетрациклин) при лечении импетиго и даже его превосходство по эффективности над отдельными пероральными антибиотиками (эритромицин, ампициллин, цефалексин) у пациентов с бактериальными инфекциями кожи [34–36]. По данным некоторых исследований активность мупироцина в отношении *S. aureus* выше, чем у фузидиевой кислоты почти в 2 раза [37].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность применения 0,75% мази хлорамфеникол ( $n = 50$ ) и 2% мази мупироцин ( $n = 100$ ) 3 раза в день при лечении инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) легкой или средней тяжести у взрослых (17–80 лет) пациентов в амбулаторных условиях [38]. На 7–9-й день от начала терапии выздоровление наступило у 80 и 97% пациентов ( $p = 0,01$ ), а на 15–17-й день — у 96 и 100% ( $p = 0,1$ ) в группах хлорамфеникола и мупироцина соответственно. Средний срок наступления выздоровления при лечении мупироцином был значительно короче в сравнении с хлорамфениколом и составил  $4,4 \pm 1,8$  дня в сравнении с  $7 \pm 2,2$  дня ( $p < 0,0001$ ) [37].

Бактериологическое исследование раневого отделяемого и содержимого пиодермических элементов показало, что основными возбудителями ИКМТ были *S. aureus* (61,4%) и *S. pyogenes* (35,7%). При этом к хлорамфениколу были чувствительны только 66,9% штаммов *S. aureus* и 81% штаммов *S. pyogenes*, в то время как к мупироцину — 100% всех протестированных штаммов. Таким образом, результаты исследования показали, что местная терапия 2% мазью мупироцин обладает значительно более высокой клинической эффективностью в сравнении с местной терапией 0,75% мазью хлорамфеникол при амбулаторном лечении ИКМТ у взрослых пациентов, что позволяет существенно сократить сроки наступления выздоровления. Эти данные наряду с продемонстрированной *in vitro* высокой активностью мупироцина в отношении основных возбудителей пиодермий позволяют рекомендовать данный препарат для эмпирической монотерапии ИКМТ легкой и средней тяжести.

Следует также отметить, что лекарственная форма, в которой выпускается мупироцин, — это мазь, в ней, помимо действующего вещества, полученного путем ферментации бактериального бульона *P. fluorescens*, присутствуют вспомогательные субстанции, составляющие основу: макрогол или полиэтиленгликоль. В составе мази мупироцин 2% содержится 2 вида полиэтиленгликоля: полиэтиленгликоль 400, который является бесцветной вязкой прозрачной жидкостью, и полиэтиленгликоль 4000, являющийся плотной водорастворимой массой белого цвета [23]. Смешивание 2 видов полиэтиленгликоля с различной молекулярной массой и разными физическими свойствами позволяет получить мягкую нежирную основу, благодаря чему мазь не образует плотной пленки на поверхности кожи, легко проникает и удаляется с поверхности кожи при смывании [22–24]. Также полиэтиленгликоль обеспечивает такое свойство, как гидрофильность, что позволяет наносить мупироцин 2% на очаги с экссудативным воспалением. В НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для пациентов с АтД, у которых при бактериологическом исследовании были выявлены штаммы MRSA, в качестве антибактериального средства в комплексной терапии использовалась мазь мупироцин 2% (Супироцин), при этом клиническая ремиссия у таких пациентов наступала в среднем через  $5,2 \pm 2$  дня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, золотистый стафилококк является наиболее частым триггером обострения АТД. MRSA-штаммы тяжело поддаются лечению и становятся устойчивыми ко многим видам антибактериальных средств, но при этом демонстрируют сохраняющуюся чувствительность к мупироцину. Мазь мупироцин 2% является наиболее эффективным, безопасным и предпочтительным методом лечения АТД, осложненного вторичной инфекцией, в детском возрасте.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Гленмарк Импэкс».

## FINANCING SOURCE

The article was published with the financial support of "Glenmark Impex" LLC.

## 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», ООО «Гленмарк Импэкс».

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

**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.

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, "Glenmark Impex" LLC.

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

**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 company Mölnlycke Health Care AB.

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

## ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**А.И. Материкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**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>

## 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>
- Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // *Consilium Medicum. Дерматология*. — 2010. — № 4. — С. 6–11. [Kotrekhova LP. Diagnostika i ratsional'naya terapiya dermatozov sochetannoi etiologii. *Consilium Medicum. Dermatologiya*. 2010;(4):6–11. (In Russ).]
- 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>
- Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and staphylococcus aureus infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>
- Meylan P, Lang C, Mermoud S, et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2497–2504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>
- 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>
- Cau L, Williams MR, Butcher AM, et al. Staphylococcus epidermidis protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):955–966.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.024>
- Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(5):528–534. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00768.x>
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. 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>
- Petry V, Lipnharski C, Bessa GR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol*. 2014;53(6):731–735. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12020>
- Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):39–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.039>
- Shi B, Leung DYM, Taylor PA, Li H. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization is associated with decreased skin commensal bacteria in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668–1671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022>
- Cavalcante FS, Saintive S, Carvalho Ferreira D, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus from infected skin lesions present several virulence genes and are associated with the CC30 in Brazilian children with atopic dermatitis. *Virulence*. 2021;12(1):260–269. doi: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1869484>
- Cavalcante FS, Abad ED, Lyra YC, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among Staphylococcus aureus isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with

- atopic dermatitis. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(7):588–594. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154221>
15. 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>
16. Li S, Villarreal M, Stewart S, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):e125–e127. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15409>
17. 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>
18. Melzer M, Eykun SJ, Gransden WR, et al. Is methicillin resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillinsusceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1453–1460. doi: <https://doi.org/10.1086/379321>
19. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, et al. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):971–979. doi: <https://doi.org/10.1086/423965>
20. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Int J Dermatol.* 2011;50(6):682–688. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04751.x>
21. Chaptini C, Quinn S, Marshman G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis from 1999 to 2014: A longitudinal study. *Australas J Dermatol.* 2015; 57(2):122–127. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12371>
22. Chung HJ, Jeon HS, Sung H, et al. Epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):991–995. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00698-07>
23. Gomes PL, Malavige GN, Fernando N, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(2):195–200. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03962.x>
24. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, et al. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(1):6–11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01293.x>
25. 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>
26. Vaudaux PE, Monzillo V, Francois P, et al. Introduction of the mec element (methicillin resistance) into *Staphylococcus aureus* alters in vitro functional activities of fibrinogen and fibronectin adhesins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(3):564–570. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.3.564>
27. Coombs GW, Daly DA, Pearson JC, et al. Community-onset *Staphylococcus aureus* Surveillance Programme annual report, 2012. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2014;38(1):E59–E69.
28. Coombs GW, Nimmo GR, Pearson JC, et al. Australian Group on Antimicrobial Resistance Hospital-onset *Staphylococcus aureus* Surveillance Programme annual report, 2011. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2013;37(3):E210–E218.
29. Самцов А.В., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р., Чаплыгин А.В. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина в терапии пиодермий // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2012. — Т. 88. — № 3. — С. 86–90. [Samtsov AV, Statsenko AV, Hairutdinov VR, Chaplygin AV. Comparative research of clinical efficiency of 3% tetracycline ointment and 2% of mupirocin ointment in pyoderma therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2012;88(3):86–90. (In Russ).]
30. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Скобликов Н.Э. и др. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2012. — Т. 88. — № 1. — С. 66–74. [Murashkin NN, Gluzmin MI, Skoblikov NE, et al. Role of MRSA strains in the pathogenesis of severe atopic dermatitis in childhood. The ways of remission achievement. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2012;88(1):66–74. (In Russ).]
31. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2005. — Т. 7. — № 3. — С. 255–270. [Belkova YuA. Pyoderma in Outpatients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2005;7(3):255–270. (In Russ).]
32. Khoshnood S, Heidary M, Asadi A, et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109:1809–1818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.131>
33. Sengupta S, Kim HJ, Cho KS, et al. Highly stereoselective synthesis of mupirocin H. *Tetrahedron.* 2017;73(8):1182–1189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.017>
34. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Лечение первичных пиодермий и хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией: выбор эффективного препарата // *Consilium Medicum.* — 2021. — Т. 23. — № 8. — С. 682–689. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201302> [Araviiskaia ER, Samtsov AV. Treatment of primary pyoderma and chronic dermatoses complicated by secondary infection: choice of an effective drug. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):682–689. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201302>]
35. Fuller AT, Mellows G, Woodford M, et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature.* 1971; 234(5329):416-467. doi: <https://doi.org/10.1038/234416a0>
36. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1(1):CD003261. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>
37. Stefanaki C, Ieronymaki A, Matoula Th, et al. Six-year retrospective review of hospital data on antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections from a single institution in Greece. *Antibiotics (Basel).* 2017; Dec 20; 6(4):39. doi: 10.3390/antibiotics6040039.
38. Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75% мази хлорамфеникола и 2% мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 57–65. [Belkova YA, Stratchounski LS, Kretchikova OI, et al. Comparative Efficacy of 0.75% Chloramphenicol Ointment and 2% Mupirocin Ointment in the Treatment of Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2007; 9(1):57–65. (In Russ).]

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>2</sup>, В.В. Иванчиков<sup>2</sup>, А.Д. Кузьминова<sup>2</sup>, А.Г. Шандра<sup>2</sup>,  
Е.А. Вишнева<sup>1, 2</sup>, Г.В. Ревуненков<sup>1, 2</sup>, К.А. Валялов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

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

# Изменение толщины эпикардиальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование\*

## Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел. (моб.): +7 (915) 400-00-02, тел. (раб.): +7 (929) 840-00-02, e-mail: edo\_amb@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из маркеров, связанных с течением ССЗ, является эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), толщина которой выше у пациентов с псориазом. Оценка ЭЖТ может служить полезным инструментальным показателем ССЗ у пациентов с псориазом. Данные о влиянии генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), применяемой в лечении псориаза, на толщину ЭЖТ ограничены. Изучение влияния ГИБТ на ЭЖТ может улучшить понимание методов профилактики развития ССЗ у пациентов с псориазом. **Цель исследования** — изучить изменение толщины ЭЖТ на фоне ГИБТ. **Методы.** Было проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 56 детей с псориазом тяжелой и среднетяжелой степени тяжести. Пациентам перед инициацией ГИБТ проводились трансэхокардиальная двумерная эхокардиография в М-режиме с оценкой толщины ЭЖТ и определение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Через 16 нед проводилась повторная оценка показателей. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от иницированной терапии — адалимумабом, секукинумабом и устекинумабом. При разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом. Результаты исследования подвергались обработке с использованием методов описательной статистики: результаты изменения толщины ЭЖТ и индекса PASI в отдельных группах сравнивались с использованием Т-критерия Уилкоксона, результаты считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . **Результаты.** До начала терапии у 56 пациентов среднее значение ЭЖТ составило 2,11 мм, среднее значение PASI — 18,32 балла. В группе адалимумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составляло 2,1 мм, через 16 нед терапии данный показатель снизился до 1,77 мм. Среднее значение изменения толщины ЭЖТ составило 0,33 мм, медиана динамики — 0,17 мм [ДИ 0,33 ± 0,25]. В группе устекинумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составило 2,13 мм, через 16 нед терапии — 1,69 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,44 мм, медиана динамики — 0,38 [ДИ 0,44 ± 0,13]. В группе секукинумаба среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии составило 2,08 мм, через 16 нед — 1,82 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,27 мм, медиана динамики — 0,27 мм [ДИ 0,27 ± 0,07]. Оценка параметров с применением Т-критерия Уилкоксона показала статистически значимое снижение показателя ЭЖТ после терапии во всех группах ( $p \leq 0,05$ ). В группе адалимумаба 73% пациентов смогли достигнуть значения PASI 50, 6% — PASI 75. 21% пациентов не смогли достигнуть улучшения уровня PASI 50. Среднее значение PASI до начала терапии составило 16,73 балла, после 16 нед — 6,4 балла, среднее значение динамики составило 10,33 балла, медиана динамики — 7 баллов [ДИ 10,33 ± 4]. В группе устекинумаба все участники достигли PASI 50, 75,3% — PASI 75 и 8% — PASI 90, PASI 100 было зарегистрировано у 16,7% пациентов. Среднее значение PASI до начала терапии составило 22,17 балла, после 16 нед — 3,67 балла, среднее значение динамики составило 19,28 балла, медиана динамики — 17 баллов [ДИ 18,5 ± 3,03]. В группе секукинумаба все участники достигли улучшения PASI 50, 47% — PASI 75 и 11% — PASI 90. Медиана PASI до начала терапии составила 14,29 балла, после 16 нед — 3,71 балла, среднее значение PASI до начала терапии составило 14,29 балла, после 16 нед — 3,7 балла, среднее значение динамики составило 10,59 балла, медиана динамики — 10 баллов [ДИ 10,59 ± 2,27]. Оценка параметров с применением Т-критерия Уилкоксона показала статистически значимое уменьшение индекса PASI после терапии во всех группах ( $p \leq 0,05$ ). За период наблюдения за участниками исследования не было зафиксировано нежелательных явлений, которые бы привели к отмене терапии. **Заключение.** Во всех группах наблюдалось уменьшение толщины ЭЖТ, снижение индекса PASI. Наибольшая динамика показателей толщины ЭЖТ и индекса PASI отмечалась в группе пациентов, получавших устекинумаб. Ограничением исследования служили небольшая выборка пациентов и отсутствие контрольной группы без псориаза.

**Ключевые слова:** псориаз, эпикардиальная жировая ткань, дети, устекинумаб, секукинумаб, адалимумаб

\* Часть пациентов ( $n = 12$ ), включенных в настоящее исследование, принимала участие в другом исследовании, результаты которого были опубликованы нами ранее (<https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>). В этой работе мы изучали концентрацию лептина и пищевое поведение пациентов, а также параметры эпикардиальной жировой ткани у пациентов с псориазом и избыточной массой тела или ожирением в сравнении с пациентами с псориазом и без ожирения.

**Для цитирования:** Намазова-Баранова Л.С., Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Кузьмина А.Д., Шандра А.Г., Вишнева Е.А., Ревуненков Г.В., Валялов К.А. Изменение толщины эпикардиальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):406–414. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>

## ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — распространенное хроническое заболевание, сопровождающееся усиленной пролиферацией эпидермальных клеток, aberrантной кератинизацией и воспалением в дерме, вызванным активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [1]. Распространенность псориаза варьирует в диапазоне от 2,0 до 3,5% в общей популяции, но в некоторых регионах заболеваемость достигает 8,5% [2, 3]. Псориаз составляет 4,1% всех дерматозов, наблюдаемых у детей младше 16 лет в Европе и Северной Америке [4]. В Российской Федерации псориаз составляет около 4% от общей суммы дерматологической патологии у детей в возрасте до 16 лет [5].

## Патогенез псориаза

Псориаз — воспалительный процесс вызван взаимодействием пролиферирующих кератиноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов с развитием аутовоспалительных и аутоиммунных реакций [6]. Иницируют воспаление в дебюте псориаза дендритные клетки [7]. Происходит это в результате активации toll-подобных рецепторов дендритных клеток иммунными комплексами [6].

Активированные дендритные клетки перемещаются в лимфатические узлы и секретируют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины IL-23 и IL-12 [7]. Последние два индуцируют деление и дифференцировку Т-хелперов Th17 и Th1 [7].

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1,2</sup>, Eduard T. Ambarchyan<sup>2</sup>, Vladislav V. Ivanchikov<sup>2</sup>, Anastasia D. Kuzminova<sup>2</sup>, Anna G. Shandra<sup>2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1,2</sup>, Grigorii V. Revunenkov<sup>1,2</sup>, Kirill A. Valyalov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

## Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study\*

**Background.** Psoriasis is an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD). One of the markers associated with the CVD course is epicardial fatty tissue (EFT) that is thicker in psoriasis patients. EFT assessment can be used as a useful indicator of CVD in psoriasis patients. The data about the effect of genetically engineered biological therapy (GEBT), used for psoriasis management, on the EFT thickness is limited. Examination of GEBT effects on EFT may improve our understanding of CVD prevention in psoriasis patients. **Objective.** The aim of the study is to study the changes in EFT thickness on GEBT. **Methods.** A prospective cohort study included 56 children with severe and moderate psoriasis. Patients underwent transthoracic two-dimensional echocardiography (M-mode) with EFT thickness assessment and PASI (Psoriasis Area and Severity Index) scoring before the GEBT initiation. All the parameters were re-evaluated after 16 weeks. All patients were divided into three groups according to the initiated therapy: adalimumab, secukinumab and ustekinumab. When dividing the therapy received into groups, the age of the patients was taken into account: inclusion in the adalimumab group was carried out from 4 years, in the secukinumab and ustekinumab groups — from 6 years. Otherwise, the process of group assignment was random. The study results were processed using descriptive statistics methods: the changes in EFT thickness in individual groups were compared via the Wilcoxon test, and results were considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ . **Results.** Before the start of therapy, in 56 patients the mean of EFT thickness was 2.11 mm, the mean PASI — 18.32. The adalimumab group had the following indicators: the mean EFT thickness before the therapy was 2.1 mm, and it has decreased to 1.77 mm after 16 weeks of therapy. The mean change in EFT thickness was 0.33 mm, and the median — 0.17 mm [CI 0.33  $\pm$  0.25]. The ustekinumab group: the mean EFT thickness before the therapy was 2.13 mm, 16 weeks after — 1.69 mm. The mean change in EFT thickness was 0.44 mm, and the median — 0.38 [CI 0.44  $\pm$  0.13]. The secukinumab group: the mean EFT thickness before the therapy was 2.08 mm, 16 weeks after — 1.82 mm. The mean change in EFT thickness was 0.27 mm, and the median — 0.27 [CI 0.27  $\pm$  0.07]. Evaluation of indicators via Wilcoxon test has shown statistically significant decrease in the EFT after therapy in all groups ( $p \leq 0.05$ ). 73% of patients achieved PASI 50, and 6% — PASI 75 in the adalimumab group. 21% of patients did not achieve PASI 50. The mean PASI score before therapy was 16.73 points, and after 16  $\pm$  4 weeks — 6.4 points, the mean dynamics was 10.33 points, the median dynamics was 7 points [CI 10.33  $\pm$  4]. All patients achieved PASI 50, 75.3% — PASI 75, 8% — PASI 90, and 16.7% — PASI 100 in the ustekinumab group. The mean PASI score before therapy was 22.17 points, and after 16 weeks — 3.67 points, the mean dynamics was 19.28 points, the median dynamics was 17 points [CI 18.5  $\pm$  3.03]. All patients achieved PASI 50, 47% — PASI 75, and 11% — PASI 90 in the secukinumab group. The median PASI before therapy was 14.29 points, and after 16  $\pm$  4 weeks — 3.71 points, the mean PASI score before therapy was 14.29 points, and after 16 weeks — 3.7 points, the mean dynamics was 10.59 points, the median dynamics was 10 points [CI 10.59  $\pm$  2.27]. Evaluation of indicators via Wilcoxon test has shown statistically significant decrease in the PASI after therapy in all groups ( $p \leq 0.05$ ). There were no adverse events leading to cessation of therapy during the follow-up period. **Conclusion.** All groups have shown decrease in the in EFT thickness and in the PASI score. The most significant dynamics was observed in the ustekinumab group. Research limitations were the small patients sample and the absence of a control group (participants without psoriasis).

**Keywords:** psoriasis, epicardial fatty tissue, children, ustekinumab, secukinumab, adalimumab

**For citation:** Namazova-Baranova Leyla S., Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Kuzminova Anastasia D., Shandra Anna G., Vishneva Elena A., Revunenkov Grigorii V., Valyalov Kirill A. Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):406–414. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>

\* Several patients ( $n = 12$ ) enrolled in this study have participated in another study; its results were published by us earlier (<https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>). We have studied leptin levels and patient eating behavior, as well as epicardial fatty tissue parameters in patients with psoriasis and overweight or obesity compared to patients with psoriasis and no obesity.

Цитокины Th17-лимфоцитов, а именно IL-17, IL-21 и IL-22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов в эпидермисе [8]. Воспалительный путь TNF- $\alpha$ –IL-23–Th17 является ключевым для бляшечного псориаза и, соответственно, мишенью для лекарственной терапии болезни.

### **Псориаз, ожирение и эпикардальная жировая ткань**

Пациенты, страдающие псориазом, имеют высокий риск нарушений липидного обмена [9], развития артериальной гипертензии [10], ишемической болезни сердца [11], ожирения [12], сахарного диабета 2-го типа [13] и метаболического синдрома [14, 15]. Более того, показана связь между тяжестью псориаза и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа [16, 17]. Способствуют этому провоспалительные цитокины, вырабатываемые Th1 и Th17-клетками, — TNF- $\alpha$ , интерферон гамма, IL-1, -2, -6, -8, -17 [18, 19]. Ожирение и избыточная масса тела у детей с псориазом ассоциированы с высоким риском тяжелого течения псориаза, а также с необходимостью в назначении, в том числе в высоких дозах, системной иммуносупрессивной терапии, что может приводить к увеличению риска возникновения побочных эффектов [20–22]. Кроме того, у таких пациентов чаще обнаруживается центральное отложение жировой ткани [23], и у детей [24], и у взрослых с псориазом [25] отмечена большая толщина эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) в сравнении с лицами без псориаза. ЭЖТ — висцеральная жировая ткань, локализованная между миокардом и висцеральным перикардом, анатомически и функционально связанная с миокардом и коронарными артериями [26]. ЭЖТ служит частью защиты сердца от механических повреждений и травм [27], а ее клетки способны синтезировать провоспалительные цитокины и адипокины — низкомолекулярные белки с про- или противовоспалительной активностью [27]. Анатомическая близость ЭЖТ к миокарду и отсутствие разделяющих фасций гипотетически может способствовать диффузии адипокинов в кровоток и их системному воздействию, однако важность такого механизма остается предметом дискуссий [27]. Внимание исследователей к ЭЖТ связано с тем, что последняя является фактором риска развития ССЗ [28–30] из-за своей способности оказывать многофакторное воздействие на процесс генеза ССЗ [31, 32]. В некоторых работах продемонстрировано снижение ЭЖТ на фоне терапии агонистами GLP1R (Glucagon-like peptide-1 receptor — рецептор к глюкагоноподобному пептиду-1) [33] и ингибиторами SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа) [34]. Исследования сердечно-сосудистых исходов показали, что терапия этими препаратами снижает частоту неблагоприятных событий, при этом объем развивающихся эффектов предполагает механизмы, выходящие за рамки улучшения гликемического контроля, хотя причины не полностью выяснены [35].

### **Вопросы терапии псориаза у детей**

Наиболее перспективными лекарственными средствами для лечения псориаза у детей являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [30]. Некоторые работы демонстрируют влияние ингибиторов TNF- $\alpha$  на массу тела: терапия последними в течение 24 нед приводила к увеличению массы тела у пациентов с псориазом на  $3,8 \pm 2,5\%$ , а количества жировой ткани — почти на  $8,6 \pm 10,5\%$  [36]. Авторы исследования объясняют этот нежелательный эффект торможением липолиза в адипоцитах в результате блокирования рецепторов TNF- $\alpha$  [36]. В другом исследовании было продемонстри-

ровано увеличение массы тела на фоне терапии этанерцептом ( $1,5 \pm 2,7$  кг) и инфликсимабом ( $2,5 \pm 3,3$  кг) [37]. В крупном наблюдательном исследовании, в котором сравнивали между собой эффективность и безопасность терапии адалимумабом, этанерцептом и устекинумабом у детей, исследователи отмечали случаи увеличения массы тела у пациентов, получавших терапию ингибиторами TNF- $\alpha$ , чего не наблюдалось на фоне терапии устекинумабом [38]. В другом исследовании устекинумаб в меньшей степени оказывает влияние на массу тела — 2% против 11% в контрольной группе, которая получала ингибиторы TNF- $\alpha$  [39]. О влиянии ГИБП на риск развития ССЗ данные не столь многочисленны — проводилась оценка влияния ГИБП на ряд маркеров, связанных с развитием ССЗ, по результатам метаанализа, ингибиторы TNF- $\alpha$  приводили к снижению уровня С-реактивного белка, а устекинумаб продемонстрировал снижение активности воспаления аорты [40]. Также устекинумаб демонстрирует снижение ряда провоспалительных маркеров, связанных с ССЗ [41]. Влияние генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) на толщину ЭЖТ изучали только в одном исследовании — обнаружено уменьшение толщины ЭЖТ на фоне терапии ингибиторами TNF- $\alpha$  у пациентов с ревматоидным артритом [42]. Исследование влияния ГИБТ на толщину эпикардального жира представляет интерес, учитывая взаимосвязь между псориазом, ССЗ и толщиной ЭЖТ, принимая во внимание последнюю как один из маркеров сердечно-сосудистого риска. Однако уровень влияния ГИБТ на риски развития ССЗ путем изменения толщины ЭЖТ еще предстоит установить.

### **Цель исследования**

Цель данного исследования — изучить изменение толщины ЭЖТ на фоне ГИБТ у детей со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

### **МЕТОДЫ**

#### **Дизайн исследования**

Проведено проспективное когортное исследование.

#### **Условия проведения исследования**

Исследование проводилось в период с января по май 2023 г. на базе многопрофильного дневного педиатрического стационара и отделения дерматологии Научно-клинического центра №2 Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва).

#### **Критерии соответствия**

##### **Критерии включения**

Критериями включения были:

- наличие бляшечного прогрессирующего псориаза среднетяжелой или тяжелой степени тяжести;
- возраст от 4 до 17 лет;
- отсутствие противопоказаний к проведению терапии генно-инженерными биологическими препаратами, отсутствие терапии биологическими препаратами в анамнезе.

##### **Описание критериев соответствия**

Ключевым критерием для включения пациента в исследование было наличие прогрессирующего бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, которые ранее не получали ГИБТ, с целью исключения влияния ГИБП на оцениваемый параметр — толщину ЭЖТ.

##### **Подбор участников в группы**

При подборе и разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба

включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом.

#### **Критерии не включения**

Наличие противопоказаний к проведению ГИБТ.

#### **Критерии исключения**

Проводимая ранее ГИБТ.

#### **Целевые показатели исследования**

##### **Основной показатель исследования**

Всем пациентам в качестве основного критерия проводилась оценка толщины ЭЖТ методом ультразвукового исследования до начала ГИБТ и через 16 нед.

##### **Дополнительный показатель исследования**

В качестве дополнительного показателя исследования перед началом терапии и через 16 нед после нее проводилась оценка индекса тяжести и площади псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

#### **Методы измерения целевых показателей**

Всем пациентам перед инициацией ГИБТ была проведена трансторакальная двумерная эхокардиография в М-режиме с оценкой толщины ЭЖТ. Эхокардиография выполнялась стандартными методами с положением испытуемых лежа на левом боку. Оценка индекса PASI проводилась с использованием валидированных шкал и осмотра пациентов.

#### **Статистические процедуры**

##### **Принцип расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

#### **Статистические методы**

Для обработки статистической информации использовался пакет программ Microsoft Office Excel, США. Все группы пациентов были однородны по полу, длительности заболевания и индексу массы тела. Проводилась оценка толщины ЭЖТ и индекса PASI во всех группах пациентов перед началом терапии и через 16 нед с последующим расчетом средних значений. Также проводилась оценка динамики изменения толщины ЭЖТ и PASI с определением среднего значения, медианы и доверительного интервала (ДИ). Результаты за период наблюдения сравнивались между собой с использованием *T*-критерия Уилкоксона и считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

#### **Этическая экспертиза**

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным табличным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеют соавторы публикации). Получено

одобрение Локального независимого этического комитета ЦКБ РАН № 154 от 18.06.2021 на проведение исследования. От всех участников было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Формирование выборки исследования**

За период с январь по май 2023 г. отобраны 56 пациентов детского возраста, которым был установлен диагноз псориаза тяжелой и среднетяжелой степени тяжести (рис. 1).

### **Характеристики выборки (групп) исследования**

В исследовании приняли участие 56 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст пациентов во всех группах составил 11,53 года. 53% пациентов были мужского пола, 47% — женского. Среднее значение PASI до момента начала ГИБТ составило 18,32 балла, минимальное значение соответствовало 3 баллам, максимальное — 46. Все пациенты были распределены в три группы, 15 пациентам была иницирована терапия адалимумабом, 24 — устекинумабом, 17 — секукинумабом. При сравнении групп пациентов между собой с расчетом *T*-критерия Уилкоксона не было выявлено статистически значимой разницы по полу, возрасту и PASI ( $p \leq 0,05$ ). При разделении на группы получаемой терапии учитывался возраст пациентов: в группу адалимумаба включение осуществлялось с 4 лет, в группы секукинумаба и устекинумаба — с 6 лет. В остальном процесс распределения на группы проходил случайным образом.

### **Основные результаты исследования**

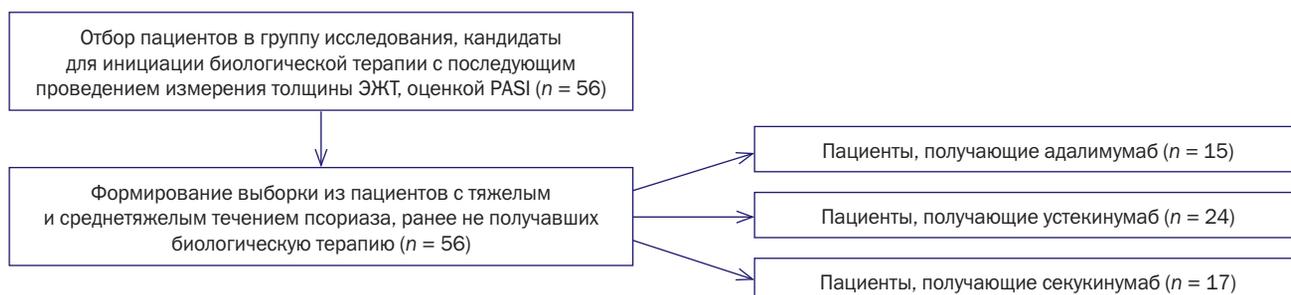
Всем пациентам, участвующим в исследовании, была иницирована ГИБТ. Ингибитор TNF- $\alpha$  адалимумаб получали 15 пациентов, терапия ингибитором IL-12/23 устекинумабом была иницирована у 24 пациентов, группу применения ингибитора IL-17A секукинумаба составили 17 пациентов.

В группе пациентов, получавших адалимумаб (рис. 2), исходный показатель среднего значения толщины ЭЖТ составлял 2,1 мм, а на 16-й нед терапии — 1,77 мм. Таким образом, среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,33 мм, медиана динамики — 0,17 мм, [ДИ 0,33  $\pm$  0,25]. Оценка показателя с расчетом *T*-критерия Уилкоксона показала статистически значимое снижение показателя толщины ЭЖТ после терапии ( $p \leq 0,05$ ).

Среднее значение толщины ЭЖТ у пациентов, получавших устекинумаб (рис. 3), до начала терапии составило 2,13 мм, через 16 нед терапии — 1,69 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,44 мм, медиана динамики — 0,38 мм [ДИ 0,44  $\pm$  0,13]. Сравнение значений с расчетом *T*-критерия Уилкоксона также показало статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) различие между группами.

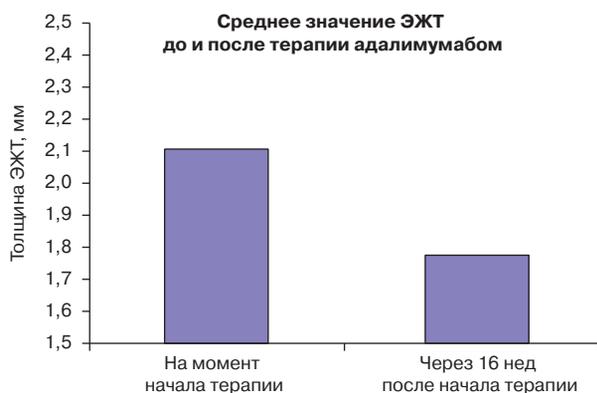
**Рис. 1.** Алгоритм формирования исследуемой группы

**Fig. 1.** Algorithm for study group formation



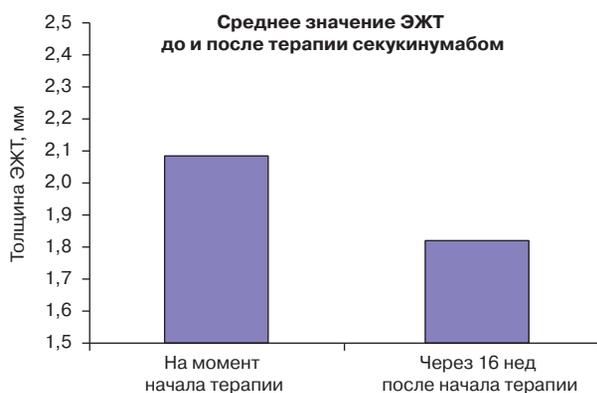
**Рис. 2.** Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших адалимумаб

**Fig. 2.** Dynamics of changes in EFT thickness in the adalimumab group



**Рис. 4.** Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших секукинумаб

**Fig. 4.** Dynamics of changes in EFT thickness in the secukinumab group



Среднее значение толщины ЭЖТ до начала терапии секукинумабом (рис. 4) составило 2,08 мм, через 16 нед терапии — 1,82 мм. Среднее значение динамики изменения толщины ЭЖТ составило 0,26 мм, медиана динамики — 0,27 мм [ДИ 0,27 ± 0,07]. Оценка с расчетом *T*-критерия Уилкоксона показала статистически значимое различие в группах ( $p \leq 0,05$ ).

Сравнение между собой средних значений динамики толщины ЭЖТ во всех группах пациентов (рис. 5): наибольшее снижение (0,44 мм) продемонстрировано при терапии устекинумабом в сравнении с адалимумабом (0,33 мм) и секукинумабом (0,26 мм).

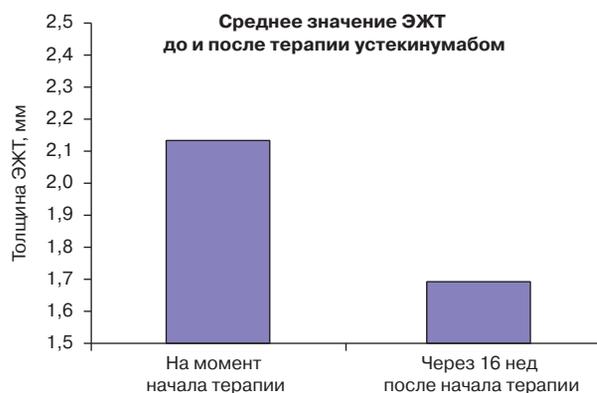
При сравнении медиан динамики изменения толщины ЭЖТ наибольшее снижение (0,38 мм) также наблюдалось при терапии устекинумабом в сравнении с адалимумабом (0,17 мм) и секукинумабом (0,27 мм) (рис. 6).

Большинство участников исследования продемонстрировали удовлетворительный ответ на проводимую терапию в виде достижения целевых значений PASI, однако эффективность терапии варьировала в зависимости от применяемого препарата.

Через 16 нед после начала терапии во всех группах было отмечено снижение средних значений толщины ЭЖТ (рис. 7). В группе адалимумаба наблюдалось снижение до 1,77 мм, в группе устекинумаба — до 1,69 мм. Секукинумаб продемонстрировал уменьшение толщины до уровня 1,82 мм.

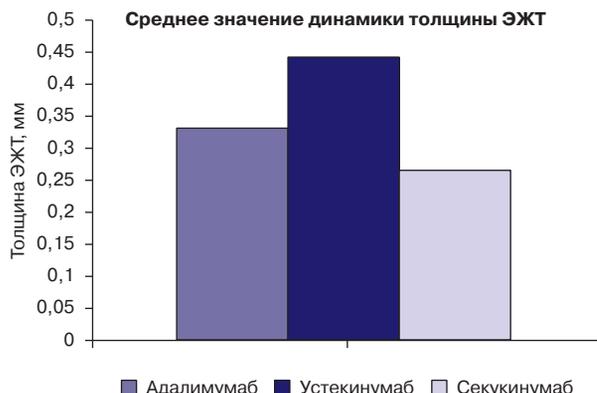
**Рис. 3.** Динамика изменения толщины ЭЖТ в группе пациентов, получавших устекинумаб

**Fig. 3.** Dynamics of changes in EFT thickness in the ustekinumab group



**Рис. 5.** Сравнение средних значений динамики изменения толщины ЭЖТ во всех группах пациентов

**Fig. 5.** Comparison of mean dynamics of changes in EFT thickness in all patient groups



В группе пациентов, получавших адалимумаб (рис. 8), 73% пациентов смогли достигнуть значения PASI 50, 6% — PASI 75. 21% пациентов на терапии адалимумабом не смогли достигнуть улучшения уровня PASI 50, ни у одного исследуемого не наблюдалось улучшения PASI 90 и PASI 100.

Среднее значение PASI до начала терапии составило 16,73 балла, после 16 нед — 6,4 балла, среднее значение динамики составило 10,33, медиана динамики PASI — 7 баллов [ДИ 10,33 ± 4]. При сравнении показателей с расчетом *T*-критерия Уилкоксона демонстрировалось статистически значимое различие в значениях PASI до и после терапии ( $p \leq 0,05$ ).

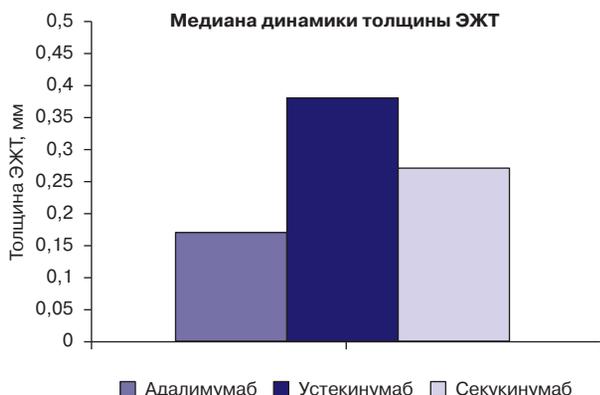
В группе пациентов, получавших устекинумаб (рис. 9), все участники достигли улучшения PASI 50, 75,3% — PASI 75 и 8% — PASI 90. Абсолютное отсутствие высыпаний на коже, т.е. PASI 100, было зарегистрировано у 16,7% пациентов.

Среднее значение PASI до начала терапии составило 22,16 балла, после 16 нед — 3,6 балла, среднее значение динамики составило 19,28 балла, медиана динамики — 17,1 балла [ДИ 18,5 ± 3,03]. Оценка с использованием *T*-критерия Уилкоксона также показала статистически значимое улучшение в группе устекинумаба ( $p \leq 0,05$ ).

В группе пациентов, получавших секукинумаб (рис. 10), все участники достигли улучшения PASI 50, 47% — PASI 75 и 11% — PASI 90, однако ни у кого не наблюдалось PASI 100.

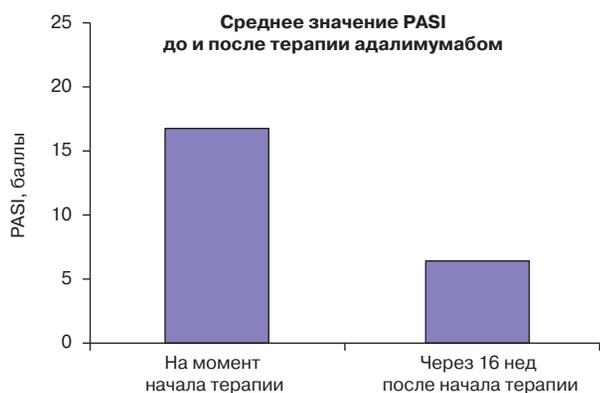
**Рис. 6.** Сравнение медианы динамики изменения толщины ЭЖТ во всех группах пациентов

**Fig. 6.** Comparison of median dynamics of changes in EFT thickness in all patient groups



**Рис. 8.** Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших адалимумаб

**Fig. 8.** PASI dynamics in the adalimumab group



Среднее значение PASI до начала терапии составило 14,29 балла, после 16 нед — 3,7 балла. Среднее значение динамики PASI составило 10,59 балла, медиана динамики — 10 баллов [ДИ 10,59 ± 2,27]. Оценка показателей на основании *T*-критерия Уилкоксона демонстрирует статистически значимое различие в значениях PASI до и после терапии в группе секукинумаба ( $p \leq 0,05$ ).

Как мы видим, среднее значение динамики составило 19,28 балла в группе устекинумаба, 10,33 в группе адалимумаба и 10,59 в группе секукинумаба (рис. 11).

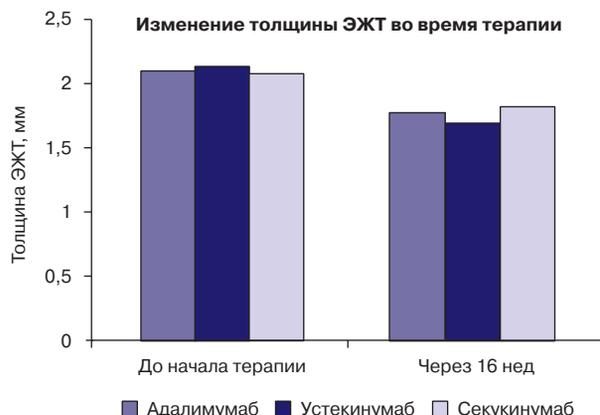
При сравнении медианы динамики PASI в трех группах (рис. 12) устекинумаб также показал наибольшее снижение в виде 17,10 балла, в то время как адалимумаб продемонстрировал 7 баллов, а секукинумаб — 10 баллов.

При сравнении показателей отдельных групп с общей совокупностью мы видим, что в группе адалимумаба отмечается меньшее снижение значения PASI в виде 6,4 балла, в то время как устекинумаб продемонстрировал снижение до уровня 3,6 балла, а секукинумаб — до 3,7 балла (рис. 13).

Во время наблюдения за участниками исследования серьезных нежелательных явлений, которые привели бы к отмене терапии, зарегистрировано не было (см. таблицу). В отношении назофарингита проводилась симптоматическая терапия с положительным исходом, а реакции в месте инъекций препаратов разрешались самостоятельно. Все зарегистрированные нежелательные явления приведены в таблице.

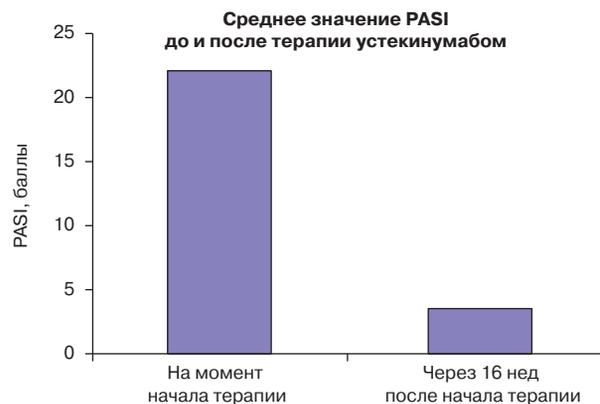
**Рис. 7.** Изменение толщины ЭЖТ во время терапии во всех исследуемых группах

**Fig. 7.** Changes in EFT thickness during therapy in all study groups



**Рис. 9.** Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших устекинумаб

**Fig. 9.** PASI dynamics in the ustekinumab group



## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Во всех группах испытуемых отмечалось статистически значимое уменьшение толщины ЭЖТ и уменьшение индекса PASI ( $p \leq 0,05$ ) при использовании оценки данных с расчетом *T*-критерия Уилкоксона. При сравнительной оценке показателей динамики уменьшения толщины ЭЖТ и уменьшения индекса PASI устекинумаб продемонстрировал наибольшие значения.

### Ограничение исследования

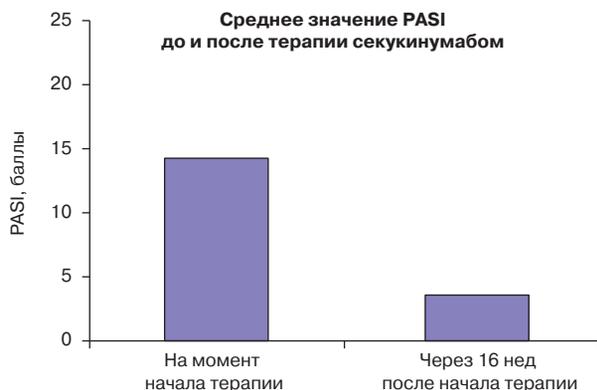
Ограничением нашего исследования служили сравнительно небольшая выборка пациентов и отсутствие контрольной группы пациентов без псориаза, что ограничивало нас в выборе методов описательной статистики. Другим ограничением служила методика измерения толщины ЭЖТ с использованием эхокардиографии — данный метод исследования не позволял визуализировать ЭЖТ у пациентов с выраженной подкожно-жировой клетчаткой. Также в группе пациентов, получавших устекинумаб и секукинумаб, минимальный возраст был ограничен шестью годами, в группе адалимумаба — четырьмя годами.

### Интерпретация результатов исследования

Тренды современной детской дерматологии демонстрируют, что настоящее и будущее в терапии псориаза

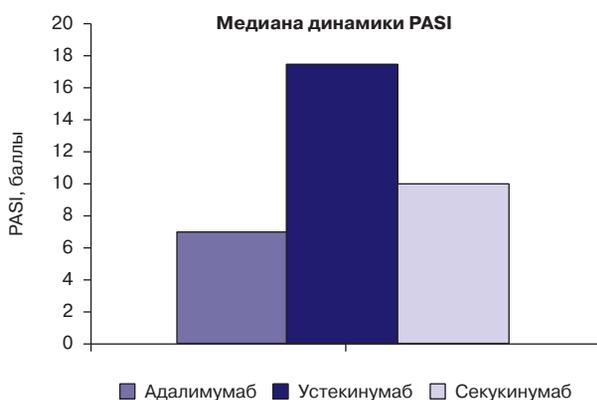
**Рис. 10.** Динамика изменения PASI в группе пациентов, получавших секукинумаб

**Fig. 10.** PASI dynamics in the secukinumab group



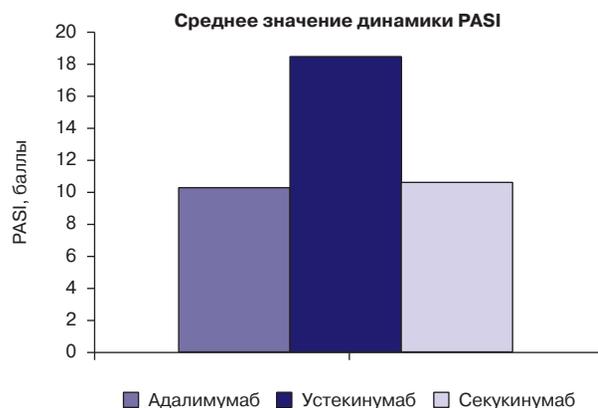
**Рис. 12.** Сравнение медианы динамики PASI во всех группах

**Fig. 12.** Comparison of median PASI dynamics in all groups



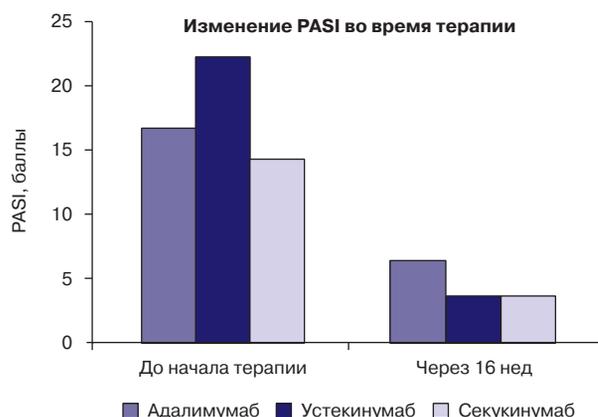
**Рис. 11.** Сравнение среднего значения динамики PASI во всех группах

**Fig. 11.** Comparison of mean PASI dynamics in all patient groups



**Рис. 13.** Сравнение средних значений PASI до начала терапии и результатов в группах через 16 нед от начала терапии

**Fig. 13.** Comparison of mean PASI before treatment and results in groups after 16 weeks from start therapy



**Таблица.** Зарегистрированные нежелательные явления

**Table.** Reported adverse events

Нежелательные явления, n	Группы пациентов		
	Адалимумаб	Устекинумаб	Секукинумаб
Назофарингит	1	1	2
Инфильтрат в месте введения препарата	3	0	1

остается за применением ГИБП. Обладая возможностью таргетно ингибировать ключевые молекулы в каскаде воспаления, ГИБП позволяют контролировать течение заболевания, обладая высоким профилем эффективности и безопасности.

Важной вехой в применении ГИБП является их потенциальное использование в профилактическом ключе, целью которого является нивелирование патологического воздействия коморбидных состояний, частота которых велика у пациентов с псориазом, включая педиатрическую популяцию. Одной из актуальных и часто встречаемых сопутствующих патологий являются ожирение и ССЗ. В настоящее время имеются работы, которые оценивают влияние ГИБП на различные биохимические маркеры, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями

[41], однако нами была найдена только одна публикация, связанная с оценкой изменения толщины ЭЖТ на фоне терапии ГИБП [42], что обуславливает актуальность проведенного нами исследования.

Использование ЭЖТ как маркера риска ССЗ и висцерального ожирения является перспективной методикой благодаря простому и доступному методу визуализации и возможности рутинной оценки при использовании ультразвуковой диагностики [21]. Важность ЭЖТ в развитии ССЗ подчеркивается многочисленными исследованиями во взрослой популяции пациентов. Точное влияние снижения толщины ЭЖТ на риски развития сердечно-сосудистой патологии еще предстоит оценить, однако потенциальный эффект ГИБП дает возможность в будущем рассматривать подобную терапию как модифицирующую сердечно-сосудистые неблаго-

гоприятные исходы. Актуальность проблемы подчеркивается тем, что псориаз сам по себе является независимым фактором риска ССЗ, поэтому возможность его модифицировать представляется привлекательной для клиницистов.

Ранее проводимые исследования у взрослых пациентов продемонстрировали уменьшение толщины ЭЖТ на фоне терапии анти-TNF- $\alpha$ -препаратами [42]. Полученные нами результаты подтверждают эффективность подобной терапии и в детской популяции, а также демонстрируют снижение толщины ЭЖТ при применении ингибиторов интерлейкинов. Устекинумаб показал наибольшую динамику изменения толщины ЭЖТ, также в группе пациентов, получавших устекинумаб, было зарегистрировано наименьшее число нежелательных явлений. Полученные результаты показывают терапевтические возможности воздействия на ЭЖТ в особых группах пациентов, что может оказаться полезным в контексте профилактики ССЗ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЭЖТ является областью интереса исследователей из-за тесной связи с ССЗ. Для пациентов с псориазом данная тема представляется актуальной, так как псориаз — независимый фактор риска ССЗ, и такие пациенты имеют большую толщину ЭЖТ по сравнению с общей популяцией. ГИБТ демонстрирует возможности воздействовать на толщину ЭЖТ, что может влиять на течение ССЗ у пациентов с псориазом, однако это требует дальнейших исследований с целью выявления влияния изменения толщины ЭЖТ на риск развития ССЗ. Одним из привлекательных ГИБП для терапии детского псориаза является ингибитор IL-12/23 устекинумаб. Устекинумаб обладает комфортным графиком индукции и поддержания терапии, высоким профилем безопасности и «выживаемости», что было продемонстрировано в исследованиях CADMUS и CADMUS Jr. [43–45]. Тенденция толщины ЭЖТ к снижению под влиянием устекинумаба может служить одной из опорных точек при выборе терапии у коморбидных пациентов и позволит рассматривать его как препарат первой линии у детей с псориазом и ожирением или избыточной массой тела.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>
2. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):633–636. doi: [10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x)
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
4. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):170–181. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13382>
5. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2021. — Т. 97. — № 4. — С. 8–32. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261> [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik*

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

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

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

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

### ORCID

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Э.Т. Амбарчян**

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

**В.В. Иванчиков**

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

**А.Д. Кузьмина**

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

**А.Г. Шандра**

<https://orcid.org/0000-0002-9240-6627>

**Е.А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Г.В. Ревуненков**

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

**К.А. Валялов**

<https://orcid.org/0000-0002-2528-2601>

*Dermatologii i Venerologii.* 2021;97(4):8–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261>

6. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>

7. Kamata M, Tada Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2022;13:941071. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941071>

8. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol.* 2013;48(7):839–846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0678-9>

9. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6561. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126561>

10. Piaserico S, Orlando G, Messina F. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9063. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23169063>

11. Zhang L, Wang Y, Qiu L, Wu J. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):421. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02617-5>
12. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7499. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23147499>
13. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00590-y>
14. Gerdes S, Mrowietz U, Boehncke WH. Comorbidity in psoriasis. *Hautarzt.* 2016;67(6):438–444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3805-3>
15. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: A possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271–276. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x>
16. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
17. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000062>
18. Puig L, Costanzo A, Muñoz-Elías EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):773–781. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20963>
19. Mudigonda P, Mudigonda T, Feneran AN, et al. Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol Online J.* 2012;18(10):1.
20. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633–639. doi: <https://doi.org/10.1159/000455840>
21. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и соавт. Лептин и эпикардальный жир: новые маркеры псориаза у детей? Проспективное одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 242–249. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481> [Ambarchyan T, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Leptin and Epicardial Fat: New Markers of Psoriasis in Children? Prospective Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(3):242–249. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2481>]
22. Bryld LE, Sorensen TI, Andersen KK, et al. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(5):488–493. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0931>
23. Kittler NW, Cordero KM. Pediatric Psoriasis Comorbidities. *Skin Therapy Lett.* 2020;25(5):1–6.
24. Ambarchian E, Ivanchikov V, Kuzminova A, et al. Comparison of epicardial adipose tissue thickness of paediatric patients with concomitant moderate to severe psoriasis and control group. Poster Presentations. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(S2):10–89. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15301>
25. Wang X, Guo Z, Zhu Z, et al. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2016;15:103. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0271-y>
26. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: Close, but very different. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(7):625. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.575>
27. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(11):450–457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.07.003>
28. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):380–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.002>
29. Djaberri R, Schuijff JD, van Werkhoven JM, et al. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1602–1607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.010>
30. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J.* 2008;29(6):777–783. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm564>
31. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(9):593–606. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
32. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):363–371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>
33. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(2):311–316. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21718>
34. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseoglitazone reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0516-8>
35. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):595–605. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0)
36. Renzo LD, Saraceno R, Schipani C, et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):446–451. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01439.x>
37. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(3):341–344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x>
38. Phan C, Beauchet A, Burztein AC, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis: a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1984–1992. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15579>
39. Gisondi P, Conti A, Galdo G, et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1124–1127. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12235>
40. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2021;141(10):2402–2411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.03.024>
41. Koschitzky M, Navrazhina K, Garshick MS, et al. Ustekinumab reduces serum protein levels associated with cardiovascular risk in psoriasis vulgaris. *Exp Dermatol.* 2022;31(9):1341–1351. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14582>
42. Lima-Martínez MM, Campo E, Salazar J, et al. Epicardial fat thickness as cardiovascular risk factor and therapeutic target in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and nonbiological therapies. *Arthritis.* 2014;2014:782850. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/782850>
43. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323> [Ivanov RA, Murashkin NN. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(5):451–458. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>]
44. 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>
45. 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>

К.О. Аветисян<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 4</sup>, С.С. Петричук<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup><sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания

## Контактная информация:

Аветисян Карине Ониковна, младший научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

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

Статья поступила: 28.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Врожденные ихтиозы (ВИ) представляют собой гетерогенную клинко-этиологическую группу генодерматозов. Характерными клиническими симптомами заболевания, вне зависимости от форм, являются генерализованные эритродермия и шелушение, зуд, гиперкератоз, грубые структурные и функциональные нарушения эпидермального барьера, функций других органов и систем. Больные имеют чрезвычайно низкое качество жизни вследствие изменения внешнего вида, дискомфорта и постоянных симптомов заболевания. До настоящего времени не существует эффективных методов лечения ихтиоза, и научный поиск новых методов терапии является актуальной проблемой педиатрии и дерматологии детского возраста. **Цель исследования** — изучение состояния клеточного иммунитета у больных с ВИ с помощью оценки субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови. Было проведено исследование по изучению содержания основных и малых субпопуляций лимфоцитов у 86 пациентов с установленным диагнозом ВИ в возрасте от 1 мес до 18 лет. Диагноз был выставлен на основании клинических данных и результатов молекулярно-генетической диагностики. Проведен сравнительный анализ иммунологических показателей крови детей с ВИ и показателей пациентов с другими иммуноопосредованными хроническими дерматозами: атопическим дерматитом (АтД;  $n = 68$ ) и вульгарным псориазом ( $n = 55$ ). **Методы.** Содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов (Th), цитотоксических Т-лимфоцитов (Тс), В-лимфоцитов, NK-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), активированных Т-хелперов (Thact), Th17-лимфоцитов в периферической крови изучено методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0. Различия между группами оценены непараметрическим критерием Манна – Уитни, значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Выявлено значимое повышенное содержание активированных Т-хелперов в периферической крови у пациентов с ВИ и псориазом по сравнению с показателями детей с АтД ( $p < 0,001$ ), а также повышенное содержание В-лимфоцитов и Treg в группе детей с ВИ ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** У детей с ВИ выявлены особенности клеточного иммунитета в виде патологической активации Th-лимфоцитов, нарушения терминальной дифференцировки наивных CD4+ -клеток в сторону переключения на Thact, Treg, Th17-лимфоциты и их пролиферации. Сравнительный анализ вышеописанных иммунологических показателей у детей с ВИ, псориазом и АтД продемонстрировал сопоставимые результаты повышенного содержания Thact-лимфоцитов у больных в группах ВИ и псориаза. Полученные результаты открывают возможности применения иммунобиологических препаратов таргетной терапии псориаза в новой стратегии терапии детей с ВИ.

**Ключевые слова:** врожденный ихтиоз, дети, эпидермальный барьер, клеточный иммунитет, активированные Т-хелперы, Th17-лимфоциты, регуляторные Т-клетки

**Для цитирования:** Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Петричук С.С., Купцова Д.Г. Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):415–424. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645>

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные ихтиозы (ВИ) возникают в результате генетических дефектов более чем 50 генов и имеют более 60 клинических подтипов [1–3]. Фенотипическая гетерогенность ихтиоза является результатом патологических молекулярных взаимодействий, связанных с нарушением функции белков, кодируемых дефектными генами [4]. Последние приводят к нарушению метаболизма, сборки, транспорта межклеточных липидов и терминальной дифференцировки кератиноцитов [5, 6]. В результате нарушаются структурная стабиль-

ность, целостность рогового слоя, баланс между физиологической десквамацией и обновлением корнеоцитов, формируются грубые нарушения структуры и функции кожного барьера, повышается трансэпидермальная потеря воды (TEWL) и снижается гидратация кожи [3]. Исследования последних лет показали, что клинические симптомы заболевания (интенсивный зуд, диффузная эритродермия, генерализованное шелушение, сухость кожи) обусловлены также и иммунным воспалением в коже [7]. Так, активация Т-лимфоцитов характеризуется экспрессией множества молекул адгезии, выделени-

ем различных цитокинов и хемокинов — интерлейкинов (IL-1, IL-3, IL-6, IL-7), колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-SCF, M-CSF), тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), служащих индукторами и медиаторами для развития иммунопосредованного воспалительного процесса [8]. Происходит активация различных сигнальных путей с привлечением отдельных субпопуляций лимфоцитов, которые экспрессируют специфические провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, индуцируя каскад иммунного воспаления у больных с ВИ [8, 9]. В результате такого непрерывного процесса состояние пациентов прогрессивно ухудшается.

В течение долгого времени в качестве терапевтических опций пациентам с ВИ специалисты могли предложить лишь ежедневный уход за кожей, а также системные средства симптоматической терапии, включающей назначение пероральных антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, системных ретиноидов, внутривенных иммуноглобулинов, при тяжелых формах — цитостатиков. Однако терапевтический ответ от таких методов лечения незначительный, временный и нестойкий [10], а качество жизни пациентов и их семей остается крайне низким [2, 11, 12].

Секвенирование по Сенгеру нового поколения (NGS), полногеномное секвенирование генома (WGS) позволили выявить генетические дефекты при ВИ и раскрыть ассоциированные с ними молекулярные механизмы заболевания [4, 13]. Однако успехи в изучении молекулярных механизмов ВИ на сегодняшний день не обеспечивают терапевтического успеха, и существует огромная неудовлетворенная потребность в поисках безопасных и более эффективных методов лечения больных с ихтиозом [10]. Изучение иммунных механизмов других воспалительных

заболеваний кожи, таких как атопический дерматит (АтД) и псориаз, показало, что хроническое воспаление кожи при данных патологиях является результатом повышенной активации и дисфункции иммунной системы. Доказаны роль субпопуляций лимфоцитов Th1, Th2, Th17, Th22 в иммунопатогенезе псориаза [14, 15], доминирование иммунологического фенотипа Th2 у больных с АтД [16, 17]. На основании полученных результатов по изучению иммунологических фенотипов больных с данными заболеваниями разработаны современные методы патогенетической терапии с применением биологических препаратов — ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), анти-IL-12/IL-23, анти-IL-17A для лечения больных псориазом [18–20], анти-IL-4/IL-13 для терапии пациентов с АтД [17, 21, 22]. В настоящее время список препаратов для иммунобиологической терапии расширяется [23, 24].

Исследования иммунопатогенеза заболевания у больных с ВИ выявили высокую экспрессию TSLP в коже и в периферической крови у пациентов [25–27]. Данный цитокин играет важную роль в активации регуляторных Т-клеток (Treg) и в процессе терминальной дифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в клетки памяти и/или в другие субпопуляции активированных лимфоцитов, включая субпопуляции Th1, Th2, Th17, Th22 [9, 28]. Малые субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов имеют высокий тропизм к вторичным лимфоидным структурам эпителия кожи, в процессе активации повышается их миграция в эпидермис. Активация разных субпопуляций лимфоцитов сопровождается экспрессией определенных провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, которые в конечном итоге индуцируют иммунное воспаление и ассоциированные с ним клинические симптомы различных заболеваний кожи [28].

Karine O. Avetisyan<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 4</sup>, Svetlana S. Petrichuk<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Features of Cell-Mediated Immunity in Children with Congenital Ichthyosis and Their Role in the Pathogenetic Management

**Background.** Congenital ichthyoses (CIs) are a heterogeneous clinical-etiological group of genodermatoses. Typical clinical symptoms of this disease, regardless of the form, are generalized erythroderma, peeling, itching, hyperkeratosis, severe structural and functional disorders of the epidermal barrier, other organs and systems. Patients have an extremely low quality of life due to changes in appearance, discomfort, constant disease symptoms. Thus far, there are no effective treatment methods for ichthyosis. That is why scientific search for new therapies is the topical issue in pediatrics and pediatric dermatology. **Objective.** The aim of the study is to examine the cell-mediated immunity state in patients with CI via assessment of the pattern of lymphocyte subpopulations in peripheral blood. The research was conducted to study the content of the main and small lymphocyte subpopulations in 86 patients with established diagnosis of CI aged from 1 month to 18 years. The diagnosis was made according to the clinical data and the results of molecular genetic testing. Comparative analysis of blood immunological indicators in children with CI and in patients with other immune-mediated chronic dermatoses: atopic dermatitis (AD;  $n = 68$ ) and psoriasis vulgaris ( $n = 55$ ). **Methods.** The level of T lymphocytes, T helpers (Th), cytotoxic T lymphocytes (Tc), B lymphocytes, NK cells, Treg-cells (Treg), activated T helpers (Thact), Th17 lymphocytes in peripheral blood was evaluated via flow cytometry using monoclonal antibodies. Statistical analysis was performed via Statistica 10.0. Differences between the groups were assessed via Mann-Whitney non-parametric test, differences were considered significant at  $p < 0.05$ . **Results.** A significant increase of activated T-helpers level in peripheral blood was revealed in patients with CI and psoriasis compared to children with AD ( $p < 0.001$ ), as well as an increased levels of B-lymphocytes and Treg in children with CI ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Children with CI have shown some features of cell-mediated immunity such as: pathological activation of Th lymphocytes, impaired terminal differentiation of naive CD4<sup>+</sup> cells to Thact, Treg, Th17 lymphocytes and their proliferation. Comparative analysis of mentioned immunological indicators in children with CI, psoriasis and AD has shown comparable results of increased Thact lymphocytes levels in patients in CI and psoriasis groups. This results open up potential of using immunobiological drugs of psoriasis target therapy within the new management strategy for children with CI.

**Keywords:** congenital ichthyosis, children, epidermal barrier, cell-mediated immunity, activated T-helpers, Th17-lymphocytes, Treg-cells

**For citation:** Avetisyan Karine O., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Petrichuk Svetlana S., Kuptsova Daria G. Features of Cell-Mediated Immunity in Children with Congenital Ichthyosis and Their Role in the Pathogenetic Management. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):415–424. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645>

## Цель исследования

Цель настоящего исследования — выявление особенностей иммунологической дисфункции у больных с ВИ на основании изучения показателей клеточного иммунитета.

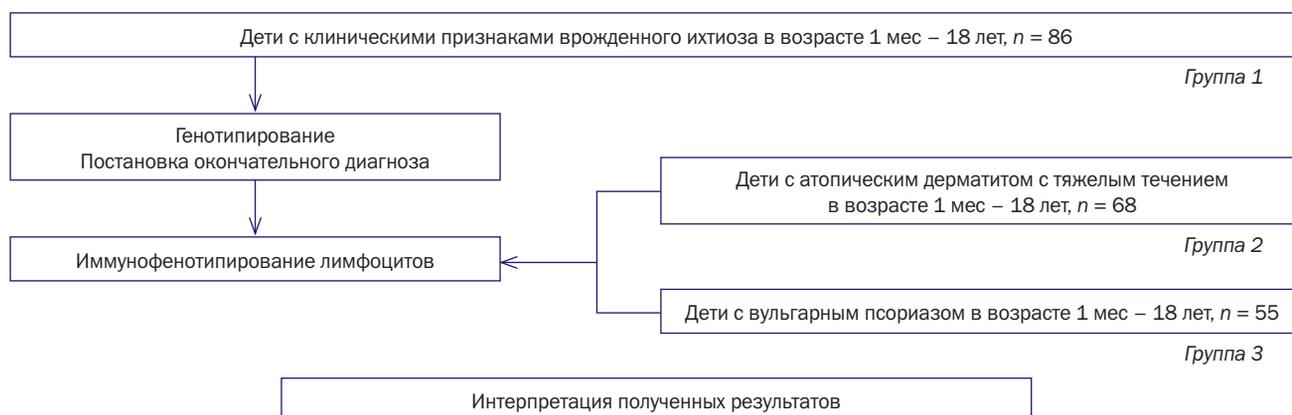
## МЕТОДЫ

В исследование, проводившееся на базе НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, были включены 86 детей (группа 1) с разными формами ВИ в возрасте от 1 мес до 18 лет, а также 68 больных с тяжелым течением АтД (группа 2) и 55 больных с вульгарным псориазом (группа 3). Все группы были сопоставимы по возрасту. Предварительный клинический диагноз ВИ был установлен врачами-дерматологами НИИ детской дерматологии. Окончательный клинико-генетический подтип заболевания был определен после проведения молекулярно-генетических исследований методом NGS в медико-генетическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В группу с ВИ вошли пациенты с разными формами заболевания: врожденная ихтиозиформная эритродермия ( $n = 13$ ), синдром Нетертона ( $n = 17$ ), ламеллярный ихтиоз ( $n = 17$ ), кератинопатические ихтиозы ( $n = 15$ ), вульгарный ихтиоз ( $n = 11$ ) и более редкие формы ВИ ( $n = 13$ ).

Имунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на цитофлуориметре Novocyte (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США). В регионе CD45<sup>+</sup> было определено содержание основных и малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови: Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>); Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Th); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Tc); В-лимфоциты (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>); NK-клетки (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>); регуляторные Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>Treg); активированные Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>high</sup>Thact); Th17-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>Th17).

Учитывая, что референсные значения показателей клеточного иммунитета у детей зависят от возраста и существующих возрастных норм, для оценки изменений в основных и малых популяциях лимфоцитов мы рассчитывали отклонения индивидуальных показателей от уровня возрастной нормы по формуле:  $X_n = (X_{\min} - X) / 0,01 \times (X_{\max} - X_{\min})$ , где  $X_n$  — значение индивидуального показателя, нормированное на возрастную норму;  $X$  — значение изучаемого показателя;  $X_{\max}$  — верхняя граница возрастной нормы;  $X_{\min}$  — нижняя граница возрастной нормы. Диапазоном возрастных норм лабораторных показателей (интервал между нижними и верхними границами норм) было принято от 0 до 100%.

**Рис. 1.** Дизайн исследования  
**Fig. 1.** Study design



Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижний и верхний квартили) —  $Me (Q_{0,25} - Q_{0,75})$ . Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Дизайн исследования

Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.

## Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В исследование были включены дети из разных регионов и областей нашей страны, в том числе из Москвы и Московской области, госпитализированные в плановом порядке с целью решения вопросов диагностики и лечения их тяжелых заболеваний кожи. Большая часть детей госпитализирована с поддержкой благотворительного фонда «Дети-бабочки». Родители и дети были информированы об участии в исследовании. С этой целью они получали информационное письмо с подробным описанием исследования. Также были получены письменные согласия для участия в исследовании.

## Критерии соответствия

### Критерии включения в исследование:

- согласие родителей или законного представителя для пациентов младше 18 лет, также дополнительное согласие для пациентов возрастом  $\geq 15$  и  $< 18$  лет;
- на момент участия в исследовании возраст субъекта не менее 1 мес и не более 18 лет;
- на момент участия в исследования дерматологами установленный диагноз «врожденный ихтиоз» для основной группы (группа 1);
- дети с установленным диагнозом «атопический дерматит» с тяжелой степенью тяжести для группы 2;
- дети с установленным диагнозом «вульгарный псориаз» со средней или тяжелой степенью тяжести для группы 3;
- отсутствие признаков тяжелых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулез и другие), злокачественных новообразований, тяжелых хронических заболеваний;
- отсутствие в анамнезе применения любых генно-инженерных биологических препаратов, иммуносупрессивной терапии не позже 6 мес до исследования.

*Примечание.* Участники исследования набирались из числа детей, госпитализированных в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Степень тяжести заболеваний оценивалась врачами-дерматологами.

#### **Критерии не включения в исследование:**

- субъекты и/или их законные представители не могут дать информированное согласие;
- субъекты с активными инфекциями или недавними серьезными инфекциями (пневмония, туберкулез, сепсис и др.), злокачественными новообразованиями в анамнезе, недавними прививки живыми вакцинами (интервал менее 1 мес) или любыми тяжелыми, прогрессирующими или неконтролируемыми хроническими болезнями (почек, печени, заболеваниями крови, эндокринной системы, легких, сердца, неврологическими, психическими или церебральными заболеваниями);
- отсутствие возможности динамического наблюдения;
- пациенты с легкой степенью тяжести АтД и псориаза.

#### **Описание критериев соответствия (диагностические критерии):**

- установленный окончательный диагноз ВИ (клиническая и молекулярно-генетическая диагностика);
- SCORAD > 50 для детей с АтД;
- PASI  $\geq$  12 для детей с вульгарным псориазом.

#### **Подбор участников в группы**

В группу 1 вошли дети с установленным диагнозом ВИ в возрасте не менее 1 мес и не более 18 лет. В группу 2 вошли дети с АтД тяжелой степени течения (SCORAD > 50) в возрасте не менее 1 мес и не более 18 лет. В группу 3 вошли дети в возрасте не менее 1 мес и не более 18 лет с установленным диагнозом «вульгарный псориаз» средней или тяжелой степени тяжести (PASI  $\geq$  12).

*Примечание.* Пациентам из групп 2 и 3 была показана иммунобиологическая терапия по существующим протоколам и клиническим рекомендациям. Иммунологические исследования были проведены до начала биологической терапии.

#### **Целевые показатели исследования**

##### **Основной показатель исследования**

Содержание Thact-лимфоцитов в периферической крови.

##### **Методы измерения целевых показателей**

Метод измерения целевых показателей — проточная цитометрия на цитофлуориметре Novocyte (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США).

##### **Статистические методы**

Проведено сравнение лабораторных показателей оценки клеточного иммунитета в группах 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3 с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижний и верхний квартили) — Me ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ). В связи с тем, что в исследовании были включены дети разного возраста, для всех показателей рассчитывали отклонения индивидуальных показателей от уровня возрастной нормы с учетом верхних и нижних границ норм или диапазонов норм по возрасту. Нижнюю границу приняли как 0, верхнюю — как 100%. Показатели могли оказаться в диапазоне нормы, ниже нормы (со знаком минус), выше нормы, с указанием

процентов отклонений. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### **Этическая экспертиза**

Проведено заседание Локального независимого этического комитета (ЛНЭК) при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, составлен протокол № 6 от 17.06.2021 о необходимости одобрения НИР «Научное обоснование и оценка эффективности патогенетических методов терапии врожденного ихтиоза у детей».

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Формирование выборки исследования**

На этапе дерматологического врачебного осмотра с учетом клинических и анамнестических данных был выставлен диагноз «врожденный ихтиоз». Все дети с предварительным диагнозом с разными клиническими формами ВИ были направлены на молекулярно-генетическое исследование. После получения результатов им был установлен окончательный диагноз с точным указанием клинико-генетического фенотипа. Данные пациенты составили основную группу. Затем были проведены иммунологические исследования с целью оценки клеточного иммунитета. Параллельно осуществлены аналогичные исследования у детей с АтД и псориазом. Группы сравнения составили дети с тяжелым течением АтД и с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. Далее были проведены сопоставление полученных данных иммунологических профилей с клиническими симптомами (клинические формы и степень тяжести заболевания), анализ результатов, сравнение между группами больных, подведение итогов.

##### **Характеристики выборки (групп) исследования**

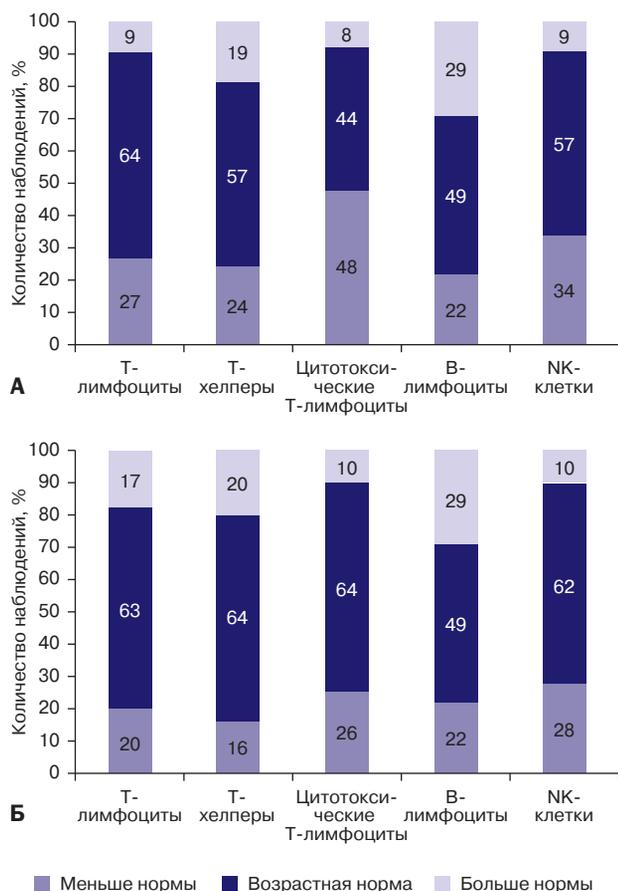
В группу вошли дети, которые соответствовали критериям включения в исследование. Это были пациенты с ВИ, в плановом порядке госпитализированные в дерматологическое отделение для проведения диагностики и лечения. В течение 2 лет проводился набор в группу и исследования в соответствии с поставленными задачами. Параллельно были сформированы две группы сравнения — дети с АтД и с псориазом. Набор в данные группы проводился по тем же критериям включения, так же осуществлялись исследования клеточного иммунитета. На уровне 86-го пациента был завершён набор в группу ВИ, а также в группы АтД и псориаза. Мы сочли, что такая выборка в группе детей с ВИ, АтД тяжелого течения и псориазом объективно отражает эпидемиологические данные о распространенности указанных заболеваний.

##### **Основные результаты исследования**

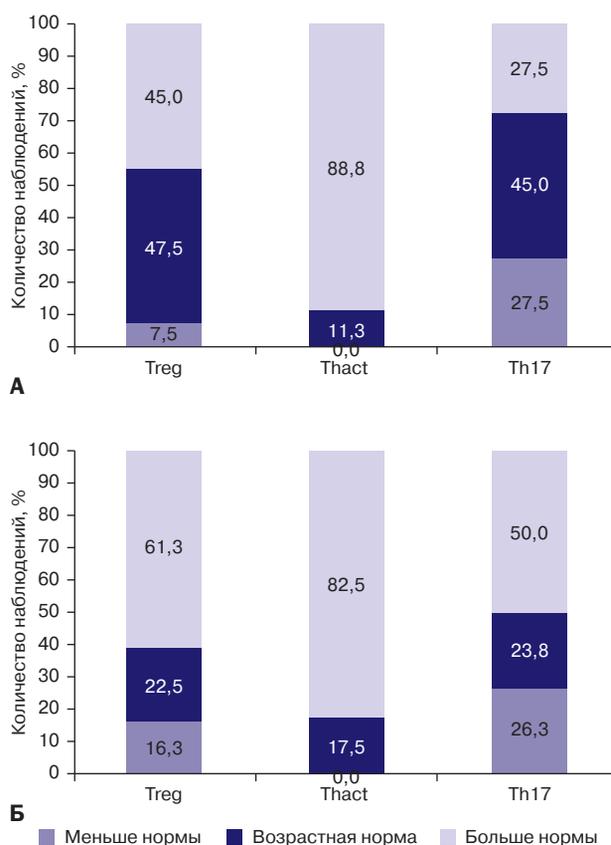
Анализ основных популяций лимфоцитов у детей с ВИ показал, что у большинства пациентов относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов и NK-клеток соответствовало возрастной норме (рис. 2А, Б). Содержание В-лимфоцитов соответствовало норме в 49% случаев и у 29% пациентов было повышено. При этом выявлено снижение относительного количества Тс-лимфоцитов в 48% случаев (см. рис. 2А).

Оценка содержания малых субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-клеток показала значимое увеличение Thact (более 80% случаев), а также увеличение содержания Treg (см. рис. 2А, Б). У половины обследованных детей с ВИ выявлено увеличение абсолютного содержания Th17-клеток (рис. 3Б).

**Рис. 2.** Распределение пациентов по относительному (А) и абсолютному (Б) содержанию основных популяций лимфоцитов в группе детей с врожденным ихтиозом



**Рис. 3.** Распределение пациентов по относительному (А) и абсолютному (Б) количеству малых CD4+ популяций Т-лимфоцитов в группе детей с врожденным ихтиозом



На следующем этапе было проведено сравнение показателей основных популяций лимфоцитов в периферической крови пациентов с ВИ, АтД и псориазом (табл. 1, рис. 4). Выявлено значимое снижение относительного содержания Т-лимфоцитов у детей с ВИ по сравнению с детьми с АтД ( $p < 0,001$ ) и псориазом ( $p < 0,001$ ).

При сравнении показателей абсолютного содержания Т-лимфоцитов в трех группах разницы выявлено не было, показатели находились в диапазоне возрастных норм (см. табл. 1).

Анализ показателей содержания Т-хелперов у больных с ВИ продемонстрировал, что относительное содержание данной популяции находилось в пределах возрастных референсных значений. Сравнение в группах показало значимое снижение этого показателя в группе больных с ВИ (см. рис. 3) относительно показателей детей с АтД ( $p < 0,001$ ) (см. рис. 4). По содержанию Th-лимфоцитов в группах АтД и псориаза получены сопоставимые результаты.

Иная картина сложилась при анализе содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (см. табл. 1, рис. 4). По содержанию данной популяции в периферической крови дети с ВИ и с АтД имели более низкие показатели, чем больные с псориазом (см. табл. 1). Разница между группами ВИ и псориаза, а также АтД и псориаза была статистически значима. Медиана показателей содержания Тс-лимфоцитов в группе больных с ВИ находилась на самом низком уровне возрастной нормы,

у половины пациентов показатели были ниже нормы. Абсолютное содержание Th- и Тс-лимфоцитов в крови у больных с ВИ было в диапазоне возрастных норм, значимой разницы показателей между группами выявлено не было (см. табл. 1).

При сравнении содержания В-лимфоцитов в разных группах получено значимое повышение абсолютного и относительного содержания данной популяции у больных с ВИ относительно пациентов с АтД ( $p < 0,001$ ) и псориазом ( $p < 0,024$ ) (см. табл. 1, рис. 4). Был выявлен большой разброс показателей в группе детей с ВИ, у 50% пациентов значение данного показателя соответствовало возрастной норме, при этом в группах АтД и псориаза у половины больных показатели были ниже возрастных норм. Самое низкое содержание данной популяции было в группе больных с АтД (см. рис. 4).

При сравнении содержания NK-клеток разницы между группами выявлено не было, однако медиана показателей во всех группах приближалась к нижней границе возрастной нормы (см. табл. 1, рис. 4). Важно отметить низкое содержание естественных киллеров у больных в трех изучаемых группах.

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ содержания малых субпопуляций CD4+ лимфоцитов (Thact, Treg, Th17-лимфоцитов) в периферической крови детей в трех исследуемых группах (табл. 2, рис. 5). У детей с ВИ выявлено значительное повышение содержания Thact-лимфоцитов относительно

**Таблица 1.** Абсолютное и относительное содержание основных популяций лимфоцитов в периферической крови у детей с врожденным ихтиозом, атопическим дерматитом и псориазом (% отклонений от возрастной нормы)

**Table 1.** Absolute and relative levels of major peripheral blood lymphocyte populations in children with congenital ichthyosis, atopic dermatitis, and psoriasis (% of deviations from the age reference)

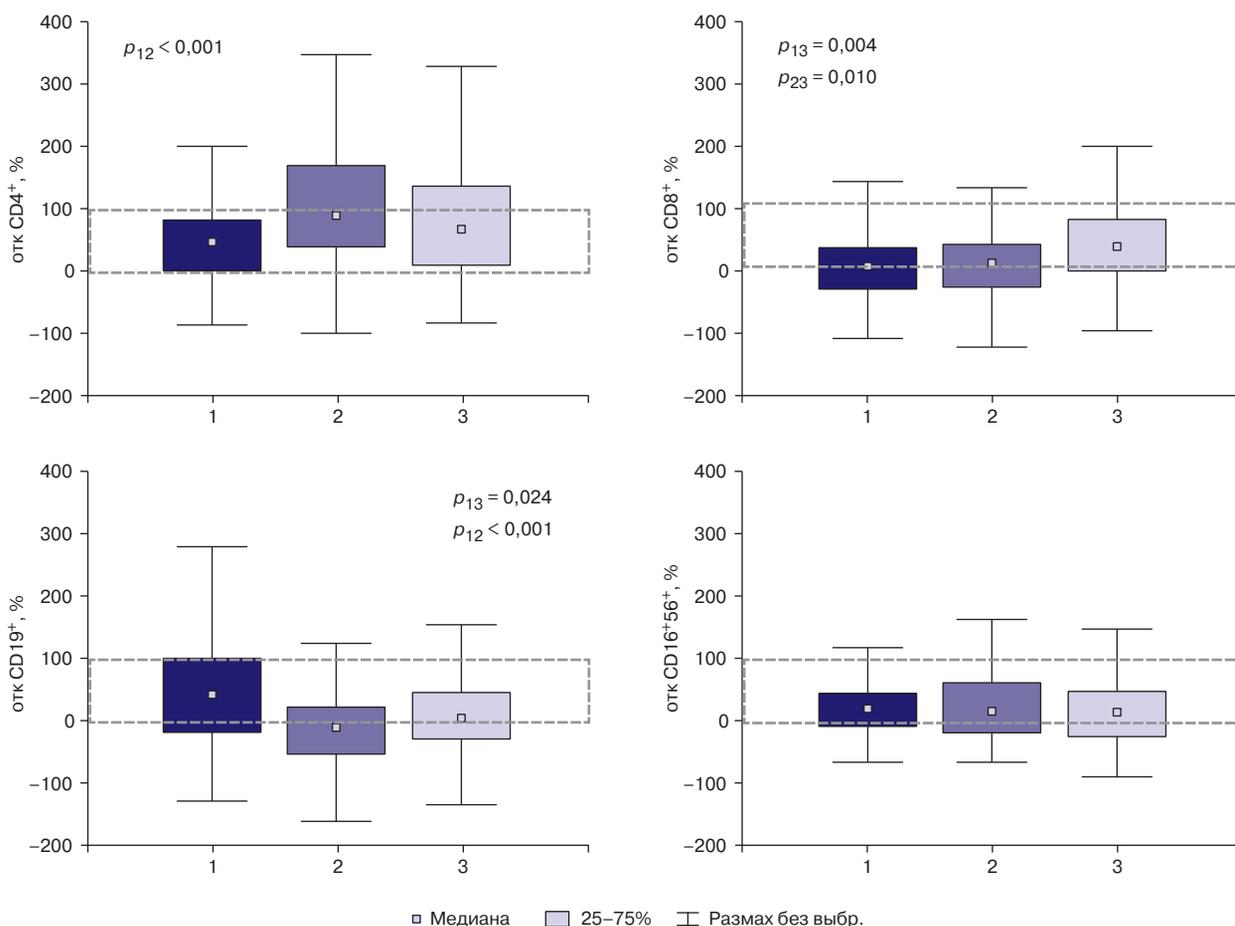
Показатель	% отклонений от возрастной нормы	ВИ (группа 1) Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	АтД (группа 2) Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	Псориаз (группа 3) Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	p-значение
Т-лимфоциты	% ЛФ	36,7 (-3,84-71,0)	78,1 (41,7-114,8)	79,9 (39,9-130,9)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$
	кл/мкл	46,2 (15,8-77,4)	45,8 (17,9-98,8)	49,8 (-1,4-129,0)	-
Т-хелперы	% Т-ЛФ	45,0 (1,2-81,5)	86,3 (38,8-170,5)	66,9 (9,8-138,8)	$p_{12} < 0,001$
	кл/мкл	42,7 (19,5-85,6)	55,2 (13,1-122,1)	37,6 (4,4-92,0)	-
Тс-лимфоциты	% Т-ЛФ	3,8 (-30,3-38,5)	11,8 (-25,7-41,2)	35,0 (-0,1-81,3)	$p_{13} = 0,004$ $p_{23} = 0,010$
	кл/мкл	28,9 (-0,5-51,7)	21,5 (20,3-57,4)	32,2 (-19,8-86,0)	-
В-лимфоциты	% ЛФ	42,3 (-18,3-101,3)	14,7 (-53,7-21,3)	4,4 (-28,9-43,9)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} = 0,024$
	кл/мкл	54,8 (8,4-114,5)	11,6 (49,6-52,3)	19,0 (-48,0-55,2)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$
NK-клетки	% ЛФ	16,9 (-10,3-42,6)	13,1 (-22,3-58,5)	9,9 (-24,8-44,6)	-
	кл/мкл	16,9 (-0,85-57,05)	7,1 (7,2-47,3)	24,8 (-12,4-43,1)	-

Примечание. ВИ — врожденный ихтиоз; АтД — атопический дерматит; ЛФ — лимфоциты.

Note. CI (ВИ) — congenital ichthyosis; AD (АтД) — atopic dermatitis; LYM (ЛФ) — lymphocytes.

**Рис. 4.** Содержание основных популяций Т-лимфоцитов (% отклонений от возрастной нормы) в группах пациентов с врожденным ихтиозом (1), атопическим дерматитом (2) и псориазом (3)

**Fig. 4.** Levels of major T-cell populations (% of deviations from the age reference) in the groups of congenital ichthyosis (1), atopic dermatitis (2), and psoriasis (3)



Примечание. Пунктиром показан диапазон нормы (0-100%).

Note. The dotted line shows the reference range (0-100%).

**Таблица 2.** Абсолютное и относительное содержание малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с врожденным ихтиозом, атопическим дерматитом и псориазом (% отклонений от возрастной нормы)

**Table 2.** Absolute and relative levels of minor peripheral blood lymphocyte subpopulations in children with congenital ichthyosis, atopic dermatitis, and psoriasis (% of deviations from the age reference)

Показатель	% отклонений от возрастной нормы	ВИ (группа 1) Me (Q <sub>0,25</sub> –Q <sub>0,75</sub> )	АтД (группа 2) Me (Q <sub>0,25</sub> –Q <sub>0,75</sub> )	Псориаз (группа 3) Me (Q <sub>0,25</sub> –Q <sub>0,75</sub> )	p-значение
Thact	% CD4+	238,1 (166,1–383,5)	85,0 (31,3–171,7)	185,7 (150,1–284,3)	$p_{12} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
	кл/мкл	257,9 (156,8–491,5)	142,1 (50,4–269,8)	197,6 (100,4–365,5)	$p_{12} < 0,001$ $p_{23} = 0,028$
Treg	% CD4+	95,6 (38,8–163,2)	94,2 (36,2–136,3)	48,5 (4,1–150,0)	$p_{13} = 0,006$ $p_{23} = 0,038$
	кл/мкл	142,7 (33,8–273,7)	147,4 (41,8–276,0)	65,5 (–13,0–141,6)	$p_{13} = 0,006$ $p_{23} = 0,003$
Th17	% CD4+	27,2 (–4,2–113,2)	29,7 (–48,0–86,0)	62,9 (2,1–124,5)	–
	кл/мкл	94,5 (–4,8–233,5)	87,5 (–99,6–279,3)	51,1 (–2,1–177,0)	–

Примечание. ВИ — врожденный ихтиоз; АтД — атопический дерматит.

Note. CI (ВИ) — congenital ichthyosis; AD (АтД) — atopic dermatitis.

группы детей с АтД ( $p < 0,001$ ), а разницы с группой детей с псориазом выявлено не было (см. табл. 2). Больные в обеих группах характеризовались повышенным содержанием в крови Thact-лимфоцитов. Стоит отметить, что медиана данных показателей находилась выше всех в группе больных с ВИ. Большая часть больных с ВИ имела показатели, превышающие возрастную норму от 2 до 4 раз. У больных с ВИ абсолютное содержание Thact-лимфоцитов также оказались повышенными. У детей с АтД показатели абсолютного и относительного содержания Thact (см. табл. 2) были достоверно ниже, чем в группе детей с псориазом ( $p_{23} < 0,001$ ;  $p_{23} = 0,028$ ).

При сравнении содержания Treg в группах пациентов с ВИ и АтД значимых отличий не выявлено, медиана относительного количества показателя соответствовала верхней границе нормы, а медиана абсолютного содержания существенно ее превышала. Сравнительный анализ данного показателя в группах выявил его повышение у пациентов с ВИ и АтД (см. табл. 2, рис. 5). Разница в группах ВИ и псориаза ( $p < 0,006$ ), АтД и псориаза ( $p < 0,023$ ) оказалась значима. Примечательно, что в группе больных псориазом показатели относительного содержания Treg также имели большой разброс — в диапазоне от нижних значений нормы до превышающих их.

Анализ относительного содержания Th17-лимфоцитов в исследуемых группах пациентов не выявил значимых различий. В группах больных с ВИ и псориазом показатели были в диапазоне возрастных норм или выше них. Только у части больных с АтД данные показатели находились ниже нормы. У детей с псориазом медиана показателей находилась относительно выше по сравнению с остальными группами детей, однако разница оказалась незначимой. Важно отметить, что по абсолютному содержанию Th17-лимфоцитов показатели были выше всех у больных с ВИ. У 50% детей из этой группы абсолютное содержание Th17-лимфоцитов было выше верхней границы нормы (см. рис. 2Б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Анализ содержания основных и малых популяций лимфоцитов у детей с ВИ позволил выявить изменения в клеточном иммунитете, характерные для данного заболевания. Сравнительный анализ иммунологических

показателей у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями кожи (ВИ, АтД, псориаз) продемонстрировал как их сходство, так и статистически значимые различия в группах.

### Ограничения исследования

Ограничения исследования являются:

- 1) небольшая выборка. Данное ограничение связано с тем, что многие клинические формы ВИ являются орфанными, и не оказалось возможности набрать многочисленные группы пациентов;
- 2) не проводившийся расчет размера выборки по той же причине — группа небольшая, по этой причине не удалось обеспечить необходимое минимальное количество для проведения расчетов.

### Интерпретация результатов исследования

При сравнении показателей основных популяций лимфоцитов в трех группах выявлено значимое снижение относительного содержания Т-хелперов в группе пациентов с ВИ относительно показателей у детей с АтД.

Показатели содержания Тс-лимфоцитов в группах детей с АтД и ВИ оказались сопоставимыми, но более низкими, чем у пациентов с псориазом.

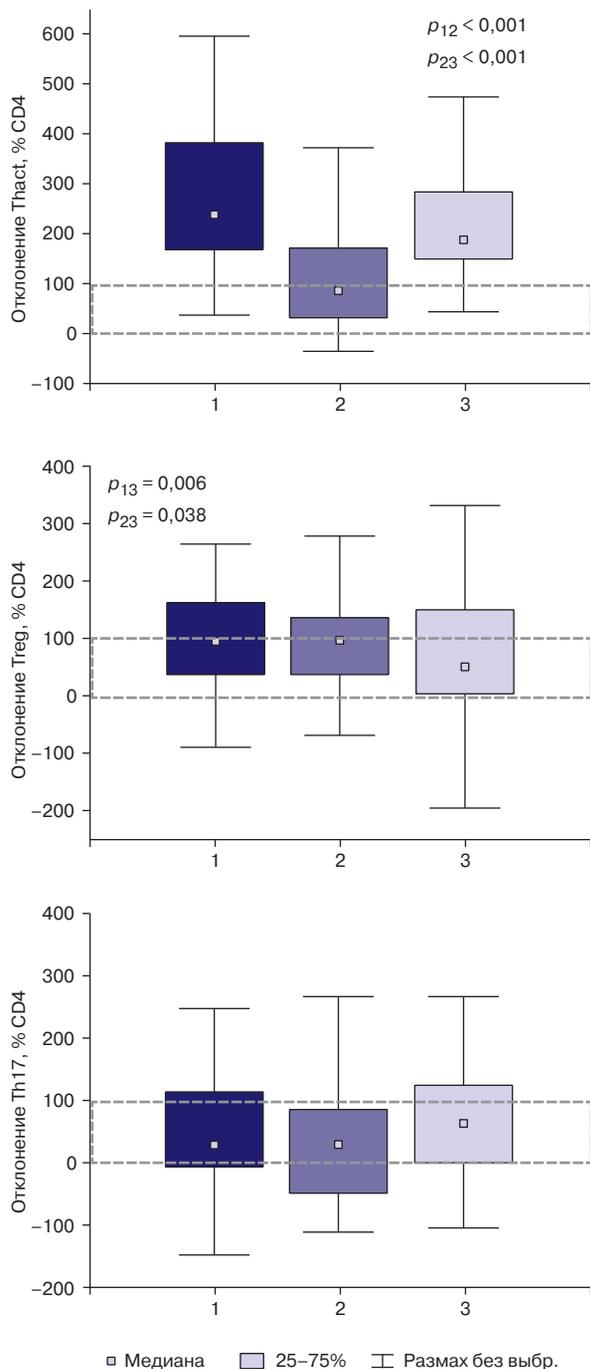
У детей с ВИ определено значимое повышение содержания В-лимфоцитов относительно пациентов с АтД и псориазом, однако в группе наблюдался большой разброс показателей, при этом у 49% пациентов результат находился в диапазоне возрастной нормы. Показано, что дисфункция В-лимфоцитов имеет особое значение в патогенезе наиболее тяжелых форм ВИ, таких как синдром Нетертона [29].

Содержание НК-клеток как у детей с ВИ, так и у пациентов с АтД и псориазом было снижено. Нарушения в системе В-лимфоцитов и НК-клеток могут играть роль в возникновении частых инфекций, особенно наблюдаемых у пациентов с синдромом Нетертона [30].

Изучение содержания малых субпопуляций Т-хелперов в периферической крови у детей с ВИ показало повышение абсолютного содержания активированных Т-хелперов более чем у 80% пациентов. При этом у части детей показатели Thact были очень высокими, превышая верхнюю границу возрастной нормы в 3–4 раза. У 61% детей выявлено повышенное содержание регу-

**Рис. 5.** Содержание малых субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Thact, Treg, Th17) в периферической крови у детей с врожденным ихтиозом (1), atopическим дерматитом (2) и псориазом (3)

**Fig. 5.** Levels of minor subpopulations of CD4<sup>+</sup> T-cells (Thact, Treg, Th17) in peripheral blood of children with congenital ichthyosis (1), atopic dermatitis (2), and psoriasis (3)



*Примечание.* Пунктиром показан диапазон нормы (0–100%).

*Note.* The dotted line shows the reference range (0–100%).

ляторных Т-лимфоцитов, а у половины пациентов — абсолютное содержание Th17-лимфоцитов. При этом повышения содержания Т-хелперов (см. рис. 1) не наблюдалось в группе и у большинства пациентов показатели соответствовали возрастной норме, а у около 20% пациентов данный показатель находился ниже нормы.

Повышенное содержание вышеописанных малых субпопуляций Th-лимфоцитов при нормальном или снижен-

ном содержании Т-хелперов позволило прийти к выводу, что в основе иммунопатогенеза ВИ лежит дисфункция Th-лимфоцитов, обусловленная нарушением терминальной дифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сторону пролиферации Thact, Treg, Th17-субпопуляции лимфоцитов.

Полученные результаты сопоставимы с данными литературы.

В работе А. Malik и соавт. [7] изучены образцы кожи и крови 29 детей и взрослых пациентов с разными формами ихтиоза: врожденной ихтиозоформной эритродермией ( $n = 9$ ), ламеллярным ихтиозом ( $n = 8$ ), эпидермолитическим ихтиозом ( $n = 8$ ), синдромом Нетертона ( $n = 4$ ), а также больных с псориазом ( $n = 30$ ), АтД ( $n = 16$ ) и здоровых лиц ( $n = 14$ ). Было показано сходство процессов иммунологической дисфункции при ихтиозе и псориазе. Результаты этого исследования выявили у пациентов с ВИ повышенную экспрессию мРНК и белков семейства IL-36 и IL-36R, характерных для больных псориазом. Результаты работы продемонстрировали Th17-профиль у пациентов с ВИ и псориазом и повышенную экспрессию IL-17A в образцах сыворотки крови. Полученные данные подтверждают возможность использования биологических препаратов, нацеленных на цитокины IL-17 и IL-36.

В работе исследовательской группы А. Paller и соавт. проанализированы клеточный состав и экспрессия цитокинов в коже и периферической крови у 21 больного с наиболее распространенными орфанными формами ВИ: ламеллярным ихтиозом, кератинопатическими ихтиозами, синдромом Нетертона [10]. В образцах кожи больных с ВИ выявлены повышенная эпидермальная гиперплазия и инфильтрация Т-клеток, дендритных клеток, выраженное превалирование Th17-лимфоцитов и обусловленная ими гиперпродукция IL-17A. В исследовании проведен сравнительный анализ иммунологических показателей в группах больных с ВИ и псориазом. Была обнаружена повышенная экспрессия IL17-A в крови и коже больных в двух группах, показано сходство процессов иммунологической дисфункции при ихтиозе и псориазе. Также авторами продемонстрирована достоверная корреляция степени тяжести ихтиоза с экспрессией IL-17A в крови ( $r = 0,57, p < 0,03$ ). С использованием шкалы IASI-E (индекс тяжести эритемы ихтиоза) и TEWL показана прямая взаимосвязь между степенью тяжести клинических симптомов (нарушение функции барьера кожи, эритродермия) и лабораторными иммунологическими показателями в крови и коже у больных ВИ и псориазом.

Проведенный нами сравнительный анализ субпопуляционного состава CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в трех группах выявил сопоставимые данные по содержанию Thact и Th17-лимфоцитов у пациентов с ВИ и псориазом. Содержание Treg было достоверно повышенным у больных с ВИ и АтД, а также у части пациентов с псориазом. Таким образом, полученные нами результаты показали схожесть иммунологических нарушений у детей с ВИ и псориазом и оказались сопоставимыми с данными других исследователей. В своей работе А. Paller и соавт. на основании полученного доминирующего иммунологического Th17/IL-23-фенотипа у больных с ВИ и псориазом предлагают реперофилирование препаратов иммунопатогенетической таргетной терапии псориаза на лечение больных с ВИ. С этой целью проведена иммунопатогенетическая терапия с применением генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов L-12/IL-23 (устекинумаб) и IL-17A (секукинумаб) [31–33], направленных на цитокины сигнальных путей

Th17/IL-23. В результате применения указанных препаратов отмечено клиническое улучшение состояния кожи у пациентов с ВИ. Через год на фоне биологической терапии исследователями зафиксированы уменьшение эритемы кожи, шелушения, снижение показателей TEWL. Полученные результаты демонстрируют клиническую значимость активации Th-лимфоцитов и ассоциированной с ней экспрессии цитокинов в иммунопатогенезе и клинической симптоматике у больных с ВИ [10]. В настоящее время расширяется научный опыт применения иммунобиологической таргетной терапии у детей с другими тяжелыми формами ВИ [34].

Таким образом, проведенное нами исследование по изучению клеточного иммунитета у пациентов с ВИ выявило особенности иммунологических нарушений, характеризующиеся превалированием иммунологической активации Т-хелперов и пролиферации Thact, Treg и Th17-лимфоцитов. Иммунологические профили у больных с ВИ и псориазом не отличались.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клеточного иммунитета у детей с ВИ выявило доминирующий иммунологический профиль патологической активации Th-лимфоцитов. Повышенное содержание активированных Т-хелперов, Treg, Th17-клеток свидетельствует о том, что в основе иммунопатогенеза ВИ лежит дисфункция Т-лимфоцитов, обусловленная нарушением процессов терминальной дифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сторону пролиферации Thac, Treg, Th17-лимфоцитов.

Изучение иммунологических показателей у детей с ВИ, псориазом и АтД продемонстрировало сопоставимые результаты у пациентов с ВИ и псориазом. Представленные данные показывают, что как при ВИ, так и при псориазе вышеописанные субпопуляции Т-эффекторов занимают значимое место в иммунопатогенезе обоих заболеваний.

На основании полученных данных можно предположить, что открываются возможности применения в настоящее время используемых иммунобиологических препаратов для патогенетической терапии псориаза, направленной на цитокины Т-хелперной активации, в новой стратегии терапии у больных с ВИ.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность коллективу НИИ детской дерматологии, медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, бла-

готворительному фонду «Дети-бабочки» за оказанную помощь; пациентам и их родителям — за доверие и согласие на участие в клиническом исследовании.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the team of the Research Institute of Pediatric Dermatology, the Medical and Genetic Center of the FSAI “National Medical Research Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of Russian Federation, the Butterfly Children Fund for all the assistance; to the patients and their parents — for their trust and consent to participate in the clinical trial.

### 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.

Остальные авторы 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, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

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

### ORCID

**К.О. Аветисян**

<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>

**Н.Н. Мурашкин**

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

**С.Г. Макарова**

<https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

**С.В. Петричук**

<https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>

**Д.Г. Купцова**

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>
- Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. 2001 Jan 10 [Updated 2023 Apr 20]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1420>. Accessed on October 19, 2023.
- Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 362–377. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459> [Murashkin NN, Avetisyan KO, Ivanov RA, Makarova SG. 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>

- Sun Q, Burgren NM, Cheraghlu 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>

- Ихтиоз у детей: клинические рекомендации*. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [*Ikhtioz u detei: Clinical recommendations*. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ.)]

- Lee AY. Molecular Mechanism of Epidermal Barrier Dysfunction as Primary Abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1194. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041194>

- Malik K, He H, Huynh TN, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):604–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.021>

8. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты: учебное пособие*. — М.: ИндексМед Медиа; 2020. — С. 31. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodefitsity: textbook*. Moscow: IndeksMed Media; 2020. p. 31. (In Russ).]
9. Czarnowicki T, He H, Leonard A, et al. The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2157–2167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1523>
10. 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>
11. 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>
12. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):484–495. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16882>
13. Yousefian 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>
14. Sabat R, Wolk K, Loyal L, et al. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):359–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00742-7>
15. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Курбатова О.В. и др. Содержание субпопуляций CD4<sup>+</sup>T-клеток в прогнозе эффективности биологической терапии псориаза у детей // *Медицинская иммунология*. — 2023. — Т. 25. — № 5. — С. 1071–1078. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704> [Kuptsova DG, Radigina TV, Kurbatova OV, et al. Content of CD4<sup>+</sup>T cell subpopulations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2023;25(5):1071–1078. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>]
16. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. *J Clin Med*. 2015;4(5):858–873. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm4050858>
17. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 390–395. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312> [Murashkin NN, Opryatin LA, Epišev RV, et al. New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):390–395. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312>]
18. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. и др. Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023. — № 1. — С. 49–52. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52> [Kuptsova DG, Petrichuk SV, Murashkin NN, et al. Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023;(1):49–52. doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>]
19. Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(3):156–169. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2013.13125>
20. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
21. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, et al. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>
22. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(4):988–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14690>
23. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):54–62. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13954>
24. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754–766. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7)
25. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206(5):1135–1147. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20082242>
26. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 2001;167(1):336–343. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.1.336>
27. Fontao L, Laffitte E, Briot A, et al. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1947–1950. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.124>
28. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты: учебное пособие*. — М.: ИндексМед Медиа; 2020. — С. 117–120. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodefitsity: textbook*. Moscow: IndeksMed Media; 2020. pp. 117–120. (In Russ).]
29. Eränkö E, Ilander M, Tuomiranta M, et al. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):213. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0956-6>
30. Hannula-Jouppi K, Laasanen SL, Ilander M, et al. Intrafamily and Interfamilial Phenotype Variation and Immature Immunity in Patients With Netherton Syndrome and Finnish SPINK5 Founder Mutation. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):435–442. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.5827>
31. Paller AS. Profiling Immune Expression to Consider Repurposing Therapeutics for the Ichthyoses. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):535–540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.027>
32. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):498–505.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.026>
33. Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al. Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):907–911. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>
34. Yogarajah J, Gouveia C, Iype J, et al. Efficacy and safety of secukinumab for the treatment of severe ABCA12 deficiency-related ichthyosis in a child. *Skin Health Dis*. 2021;1(2):e25. doi: <https://doi.org/10.1002/ski2.25>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, О.Д. Дубенко<sup>4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> РМАНПО, Москва, Российская Федерация

# Изменения в гене *DSG4* как причина гипотрихоза у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Гипотрихоз — наследственная форма алопеции, вызывающая почти полную потерю волос на голове в детском возрасте. Диагноз устанавливается преимущественно на основании анамнеза и клинической картины. Дополнительным методом диагностики, позволяющим выставить диагноз «гипотрихоз» при сомнительной или стертой клинической картине заболевания, а также в ходе углубленной дифференциальной диагностики данного состояния с другими, часто сопутствующими атопическому дерматиту (очаговая и диффузные формы алопеции), является генетическое исследование. Клиническая диагностика гипотрихоза у пациентов с тяжелыми дерматозами является сложной задачей. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 2 года 4 мес, госпитализирована с жалобами на распространенные высыпания на теле, сопровождающиеся выраженным зудом, а также на изменение толщины, качества стержней волос и их выпадение. Диагностированы тяжелый атопический дерматит и гипотрихоз. Диагноз атопического дерматита установлен клинически (SCORAD 65), диагноз гипотрихоза (тип 6, монилетрикс-подобный гипотрихоз) подтвержден молекулярно-генетическим анализом (выявлен нуклеотидный вариант с.1969C>T в экзоне 13 гена *DSG4* (OMIM #607892)). У матери, брата и двух сестер пациентки выявлен нуклеотидный вариант chr18:31409487C>T в гетерозиготном состоянии в гене *DSG4*, у матери и брата без клинических проявлений, у сестер — невыраженное поредение волос на волосистой части головы, бровей и ресниц с рождения. Клинических проявлений атопического дерматита у родителей и остальных детей в семье пациентки нет. **Заключение.** У пациентов с коморбидной патологией или тяжелыми дерматозами клиника гипотрихоза может быть стерта, сглажена или имитировать проявление симптомов основного и других сопутствующих заболеваний. Также стоит отметить, что нарушение в определенных генах может утяжелять течение атопического дерматита. В данном случае мутация в гене *DSG4* приводит к несостоятельности эпидермального барьера за счет нарушения синтеза трансмембранных компонентов десмосом. Поэтому в подобных случаях необходимы обязательная консультация генетика и генетическое исследование, включающее в себя поиск изменений определенных генов.

**Ключевые слова:** гипотрихоз, алопеция, атопический дерматит, ген *DSG4*

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Дубенко О.Д., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Савелова А.А., Леонова М.А. Изменения в гене *DSG4* как причина гипотрихоза у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):425–432. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2620>

## ОБОСНОВАНИЕ

Первый случай наследственного гипотрихоза с локализацией на волосистой части головы был описан в 1974 г. J. Toribio и Р.А. Quiñones, которые зафиксировали постепенное диффузное выпадение волос в возрасте трех лет у ребенка с нормальными волосами на волосистой части головы при рождении [1]. В настоящее время одни авторы описывают гипотрихоз как заболевание волос со структурными изменениями стержня волоса, впоследствии вызывающее почти

полную потерю волос на волосистой части головы, проявляющуюся в детском возрасте [2], другие — как форму наследственной несиндромной алопеции, характеризующуюся разреженностью волос или полным их отсутствием на волосистой части головы без других кожных или системных заболеваний [3].

Предложено выделять две клинические группы гипотрихоза — наследственную алопецию с нерубцовым и рубцовым гипотрихозом [4], а также несиндромальный (как правило, самостоятельное заболевание)

и синдромальный гипотрихоз (сочетанный с другими кожными дерматозами) [5]. К синдромальным формам относят сочетание гипотрихоза с ювенильной макулярной дистрофией или множественной семейной трихоэпителиомой, связанными с геном *CDH3* (кодирует кадгерин — мембранные гликопротеины, ответственные за кальций-зависимую межклеточную адгезию) [6–8], и синдром гипотрихоз-лимфедема-телеангиэктазии, возникающий при изменениях в гене *SOX18* (кодирует транскрипционные факторы, участвующие в развитии волос, а также кровеносных и лимфатических сосудов в эмбриональном периоде) [9, 10]. Кроме того, выделяют доминантные и рецессивные формы наследственной алопеции. Первые вызваны изменениями в генах *CDSN* (кодирует внеклеточный гликопротеин, необходимый для поддержания целостности десмосом) [11], *APCDD1* (кодирует связанный с мембраной гликопротеин, ингибирующий передачу сигналов) [11] или *SNRPE* (кодирует белок ядерных рибонуклеопротеинов в составе сплайсосом, обрабатывающих пре-мРНК) [11]. Вторые обусловлены биаллельными изменениями в генах *LSS* (кодируемый белок катализирует первый этап биосинтеза холестерина, стероидных гормонов и витамина D) [12], *KRT25* (кодирует кератины типа I), *LPAR6* (кодирует белок рецептора 6 лизофосфатидной кислоты), *LIPH* (кодирует фосфолипазу  $\alpha 1$ ) или *DSG4* (кодирует белок десмосомных кадгеринов — трансмембранный компонент десмосом) [1, 13].

Актуальная классификация врожденного гипотрихоза включает следующие формы заболевания: простой

наследственный, наследственный Мари-Унны и локализованный аутосомно-рецессивный гипотрихоз [14].

Простой наследственный гипотрихоз — редкая форма наследственного гипотрихоза без сопутствующих системных патологий или аномалий развития стержня волос по типу монилетрикс, инвагинации или курчавых волос. Дети, как правило, рождаются с нормальными волосами, однако диффузная потеря волос и истончение стержня волоса начинаются в раннем детстве и прогрессируют с возрастом [14].

Наследственный гипотрихоз Мари-Унны отличается наличием особенной дистрофии — скрученных волос. Для него также характерно появление в раннем возрасте грубых и жестких волос с развитием в области темени алопеции [14].

Локализованный аутосомно-рецессивный врожденный гипотрихоз, вызванный изменениями в гене *DSG4* [14], клинически, как и при монилетрикс, проявляется обширными зонами поражения волос на волосистой части головы и теле [14].

Для всех форм гипотрихоза характерно наличие нормальных волос при рождении и в первые годы жизни. Затем, начиная с середины первого десятилетия жизни, происходит постепенно прогрессирующая утрата волос на голове, завершающаяся почти полным выпадением волос на теле [3]. По периферии кожи волосистой части головы остаются редкие, тонкие и короткие волосы [15]. Также в процесс нередко вовлекаются ресницы и брови, что клинически проявляется их разреженностью или полным отсутствием [3]. Некоторые формы гипотрихоза

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Olesya D. Dubenko<sup>4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

## DSG4 Gene Variants as a Cause of Hypotrichosis in the Child with Severe Atopic Dermatitis: Clinical Case

**Background.** Hypotrichosis is a heritable form of alopecia that causes almost complete scalp hair loss in childhood. The diagnosis is typically established according to medical history and clinical picture. Genetic testing is an additional diagnostic method that allows to establish "hypotrichosis" in cases of ambiguous or subtle clinical signs of the disease, as well as to perform differential diagnosis of this condition with others commonly associated with atopic dermatitis (focal and diffuse alopecia). Clinical diagnosis of hypotrichosis in patients with severe dermatosis is challenging. **Clinical case description.** The girl, aged 2 years 4 months, was hospitalized with complaints on extended rash on the body with severe itching, and changes in hair thickness, quality of hair shaft, and hair loss. Severe atopic dermatitis and hypotrichosis were diagnosed. The diagnosis of atopic dermatitis was established clinically (SCORAD — 65), the diagnosis of hypotrichosis (type 6, monilethrix-like hypotrichosis) was confirmed via molecular genetic testing (nucleotide variant c.699C>T in exon 13 of the *DSG4* gene (OMIM # 607892)). Patient's mother, brother, and two sisters were diagnosed with the nucleotide variant chr18:31409487C>T in heterozygous state in the *DSG4* gene. Mother and brother had no clinical manifestations, while both sisters had mild scalp hair damage, as well as eyebrows and eyelashes, since birth. There were no clinical manifestations of atopic dermatitis in parents and other children in the family. **Conclusion.** Hypotrichosis clinical signs can be subtlety, smoothed, or imitate the symptoms of other comorbid conditions, especially in patients with comorbidities or severe dermatosis. Also worth noting is that changes in certain genes can aggravate the course of atopic dermatitis. In this clinical case, mutation in the *DSG4* gene leads to epidermal barrier failure by disrupting the synthesis of desmosomes transmembrane components. Thus, geneticist consultation and genetic testing (search for changes in certain genes) are crucial in such cases.

**Keywords:** hypotrichosis, alopecia, atopic dermatitis, *DSG4* gene

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Dubenko Olesya D., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Leonova Maria A. *DSG4* Gene Variants as a Cause of Hypotrichosis in the Child with Severe Atopic Dermatitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):425–432. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2620>

затрагивают исключительно волосы на голове, в то время как другие включают изменения волос и на теле [5]. Важно учитывать, что гипотрихоз часто протекает вместе с хроническими дерматозами, особенно часто с ладонно-подошвенной кератодермией [16] и пузырчаткой [17]. Кроме того, алопеция и гипотрихоз, в том числе и диффузные формы, часто сочетаются с atopическим дерматитом, а риск развития atopического дерматита у пациентов с алопецией выше, чем в общей популяции [18, 19]. Высокая частота такой коморбидности была обнаружена и в российском исследовании — из 262 пациентов с алопецией atopический дерматит был диагностирован в каждом пятом случае (неопубликованные собственные данные).

Диагноз гипотрихоза устанавливается на основании анамнеза, клинической картины, а также результатов гистологического исследования биоптата кожи, взятого в очаге поражения волосистой части головы [3]. Гистологическая картина при гипотрихозе представлена значительным уменьшением количества волосяных фолликулов, окруженных слабовыраженным воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из лимфоцитов [3]. При осмотре кожи головы обычно обнаруживаются нормальные устья фолликулов, отсутствие эритемы и шелушения. Однако в некоторых случаях могут быть обнаружены фолликулярный гиперкератоз, эритема и шелушение на коже волосистой части головы [2, 20]. У таких пациентов определяется положительная тракционная проба. При трихологическом исследовании выявляются желтые точки и пушковые волосы по всей коже волосистой части головы [1].

Дополнительным методом диагностики гипотрихоза является генетическое исследование. Его результаты позволяют выявить тип наследования, спрогнозировать дальнейшее течение заболевания у пациента, а также предположить сочетание с другими синдромами или кожными дерматозами, опираясь на выявленные гены и базу данных OMIM.

В настоящее время не существует стандартизированных и общепринятых методов лечения врожденного гипотрихоза [1, 3]. Общая рекомендация для пациентов с гипотрихозом — снижение механического и термического воздействия на волосы [3]. По данным нескольких клинических случаев отмечено значительное улучшение плотности и толщины волос по сравнению с исходным уровнем при использовании препаратов, содержащих витамины, микроэлементы и аминокислоты [3], а также субэритемных доз средневолнового ультрафиолетового облучения [3]. Получен положительный результат применения наружного 1% раствора миноксидила [13]. У пациента с гипотрихозом, ассоциированным с изменениями в гене *CDSN*, отмечен положительный эффект от применения наружного средства, содержащего гентамицин. Авторами было высказано предположение, что укороченные молекулы корнеодесмозина, формирующиеся в результате нарушений синтеза молекулы по причине нонсенс-мутации *c.643C>T* в гене *CDSN*, формируют комплексы вокруг волосяных фолликулов и повреждают их за счет токсического действия [5]. По результатам флуоресцентного репортерного ана-

лиза и клинических исследований было установлено, что гентамицин ингибирует прочтение нонсенс-мутации *c.643C>T* в *CDSN* и стимулирует синтез полноразмерных молекул корнеодесмозина в первичных кератиноцитах, в результате чего не происходит формирования новых токсических комплексов вокруг фолликулов, а в месте применения наружного гентамицина возобновляется рост волос [5]. Описаны случаи эффективного применения противоглаукомного офтальмологического препарата биматопрост (0,01% и 0,03% растворов) при гипотрихозе бровей и ресниц [21–23]. Эффективность биматопроста при гипотрихозе волосистой части головы ранее не изучали.

Только в небольшой части публикаций затрагиваются случаи, в которых описаны врожденные формы гипотрихоза в сочетании с другими дерматозами. Это может быть связано с тем, что клиника гипотрихоза при тяжелых хронических дерматозах меняется, а диагноз «гипотрихоз» не выставляется.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Девочка С., возраст 2 года 4 мес, поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (г. Москва) с жалобами на распространенные высыпания на теле, сопровождающиеся выраженным зудом, а также на изменение стержней волос и их выпадение.

### Анамнез болезни

Из анамнеза известно, что первые высыпания в виде эритемы, везикул и мокнутия в области щек, сопровождаемые выраженным зудом, появились в возрасте 4 мес. На основании клинической картины и жалоб по месту жительства был выставлен диагноз «пищевая аллергия». Лечение проводилось у педиатра с соблюдением матерью ребенка гипоаллергенной диеты и применением наружных лекарственных средств с временным положительным эффектом (названия препаратов установить не удалось). До полутора лет неоднократно отмечали обострение процесса в области щек и распространение аналогичных высыпаний на кожу разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, туловища, сопровождаемые интенсивным зудом. Обращались по месту жительства к дерматологу, которым был выставлен диагноз «atopический дерматит». Проведено лечение топическими глюкокортикостероидами с положительным эффектом. На первом году жизни родители отметили постепенное поредение с последующим выпадением волос на волосистой части головы, в области ресниц и бровей.

### Анамнез жизни

Пациентка была рождена от соматически здоровых родителей, от четвертой беременности, протекавшей без особенностей, четвертых естественных родов. Масса тела ребенка при рождении — 2650 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале APGAR — 7/8. Приложена к груди сразу, прикорм с 5 мес. Аллергологический анамнез:

**Рис. 1.** Клиническая картина атопического дерматита у пациентки С., возраст 2 года 4 мес  
**Fig. 1.** Clinical picture of atopic dermatitis in patient S., 2 years 4 months



*Примечание.* Здесь и на последующих фотографиях область глаз и аногенитальной зоны закрыта по просьбе законных представителей пациентки, кроме фотографий, непосредственно демонстрирующих клиническую картину гипотрихоза бровей и ресниц. На фотографии признаки распространенного атопического дерматита (А), детская форма. Кожа туловища (Б) и конечностей (В, Г) гиперемична за счет воспалительных эритематозных пятен, визуализируются явления выраженного ксероза.  
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

*Note.* Hereinafter, eyes and anogenital area are closed on the request from patient's legal representatives, except for photographs directly showing the clinical signs of hypotrichosis at eyebrows and eyelashes. The photo shows signs of extended atopic dermatitis (A), pediatric form. The skin of the body (B) and limbs (B, Г) is hyperemic due to inflammatory erythematous spots, signs of severe xerosis are visualized.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2022.

со слов матери, обострение дерматоза у ребенка при употреблении красных овощей и ягод, сладкого, орехов, а также эритема при приеме суспензии амоксициллин + клавулановая кислота. Также со слов матери, схожие симптомы (поредение волос на волосистой части голо-

вы, бровей и ресниц) с рождения имелись и у двух кровных старших сестер ребенка. Наследственный анамнез: брак неродственный, у кровных родственников со стороны матери и отца поредения волос нет, кожных болезней нет.

**Рис. 2.** Признаки гипотрихоза у пациентки С., возраст 2 года 4 мес  
**Fig. 2.** Signs of hypotrichosis in patient S., 2 years 4 months



*Примечание.* Диффузная алопеция по всей волосистой части головы (А), ярко выраженная в затылочной (Б) и височных (В, Г) областях. Волосы на обеих бровях отсутствуют, густота ресниц уменьшена (В, Г).

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

*Note.* Diffuse alopecia throughout the scalp (A), more significant in the occipital (B) and temporal (B, Г) areas. There is no hair on both eyebrows, the lash density is reduced (B, Г).  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2022.

### Физикальная диагностика

При поступлении общее состояние ребенка расценено как тяжелое в связи с распространенностью атопического дерматита (SCORAD 65). Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен воспалительными эритематозными папулами и пятнами, чешуйками, лихенификацией, эскориациями. Процесс локализован на коже лица, туловища и конечностей. Кожа лица с сероватым оттенком на фоне застойной эритемы, сухая, с выраженными складками-морщинками Денье – Моргана на коже нижнего века. Кожа красной каймы губ и периоральной области с выраженной сухостью. Кожа туловища сухая, с отрубевидным шелушением, характерными проявлениями ксеродермии, множественными линейными эскориациями на фоне эритематозных пятен. На коже коленных и локтевых сгибов — выраженная эритема на фоне инфильтрации и усиления кожного рисунка (рис. 1). Ребенка беспокоит зуд. В области волосистой части головы определяется диффузное выпадение волос, волосы короткие, сухие, тонкие, ломкие. Брови и ресницы прорежены, пушковые волосы практически отсутствуют (рис. 2).

### Предварительный диагноз

Основной: атопический дерматит, распространенный, стадия выраженных клинических проявлений (обострение), тяжелое течение. Сопутствующий: диффузная алопеция, врожденный гипотрихоз?

### Динамика и исходы

В клиническом анализе крови и мочи на следующие сутки после госпитализации патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови на следующие сутки после госпитализации — повышение концентрации IgE до 273,5 Ед/мл (норма < 60 Ед/мл). По данным инструментальных исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости на следующие сутки после госпитализации и эхокардиография на 5-е сут после госпитализации — без особенностей.

Консультация аллерголога на 4-е сут от начала лечения: рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты и элиминационного режима. Консультация диетолога на 4-е сут от начала лечения: выставлен сопутствующий диагноз: «Легкая белково-энергетическая недостаточность, z-score (BAZ) –1,14», рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты в течение 1 мес с последующим диагностическим введением в рацион (под контролем переносимости) глютеносодержащих продуктов в малом количестве, а также безглютеновых круп и хлеба, добавление растительного (оливкового) масла в каши и овощные блюда по 1 чайной ложке.

В связи с подозрением на гипотрихоз проведена консультация генетиком на 4-е сут от начала лечения: рекомендовано генетическое обследование пациента методом секвенирования нового поколения (по Сенгеру). По результатам исследования на 2-е сут после первичной консультации генетика был обнаружен нуклеотидный вариант *c.1969C>T (chr18:31409487C>T, NM 77986.5)* в гомозиготном состоянии в экзоне 13 гена *DSG4* (OMIM #607892), приводящий к преждевременной терминации трансляции *p.Q657\**. Выявленный нуклеотидный вариант расценивается как патогенный [24]. Согласно базе данных OMIM, изменения в гене *DSG4*, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, описаны у пациентов с гипотрихозом, тип 6 (OMIM #607903). Проведена повторная консультация генетика через двое суток после получения результатов генетического исследования: рекомендовано генетическое обследование родителей, кровных сестер и брата пациентки на наличие нуклеотидного варианта *chr18:31409487C>T* в гене *DSG4*. Результаты генетического обследования кровных родственников пациента были получены через 2 нед после повторной консультации генетика: выявлен нуклеотидный вариант *chr18:31409487C>T* в гетерозиготном состоянии в гене *DSG4* у матери, брата и сестер. У последних отмечена схожая клиническая картина (рис. 3, 4). У брата (рис. 5), матери и отца пациентки клинических проявлений гипотрихоза не выявлено.

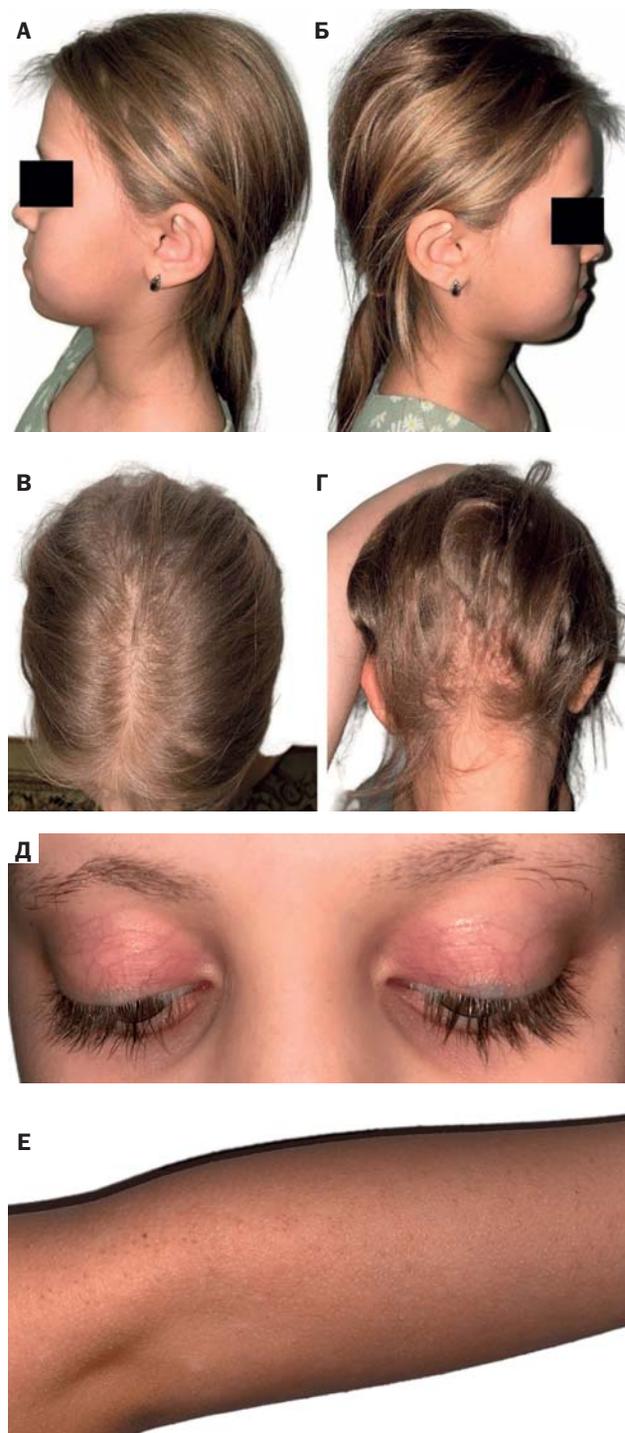
На основании полученных клинических данных и результатов молекулярно-генетического исследования установлен сопутствующий диагноз: «Гипотрихоз, тип 6 (монилетрикс-подобный гипотрихоз) (OMIM #607903)».

### Прогноз

Прогноз для жизни пациента в целом благоприятный. При правильно подобранном лечении атопического дерматита можно добиться полного регресса высыпаний и контроля над заболеванием. Для улучшения социальной адаптации пациента, страдающего атопическим

**Рис. 3.** Клиническая картина гипотрихоза у кровной сестры, возраст 11 лет

**Fig. 3.** Clinical signs of hypotrichosis in the sibling, 11 years old sister

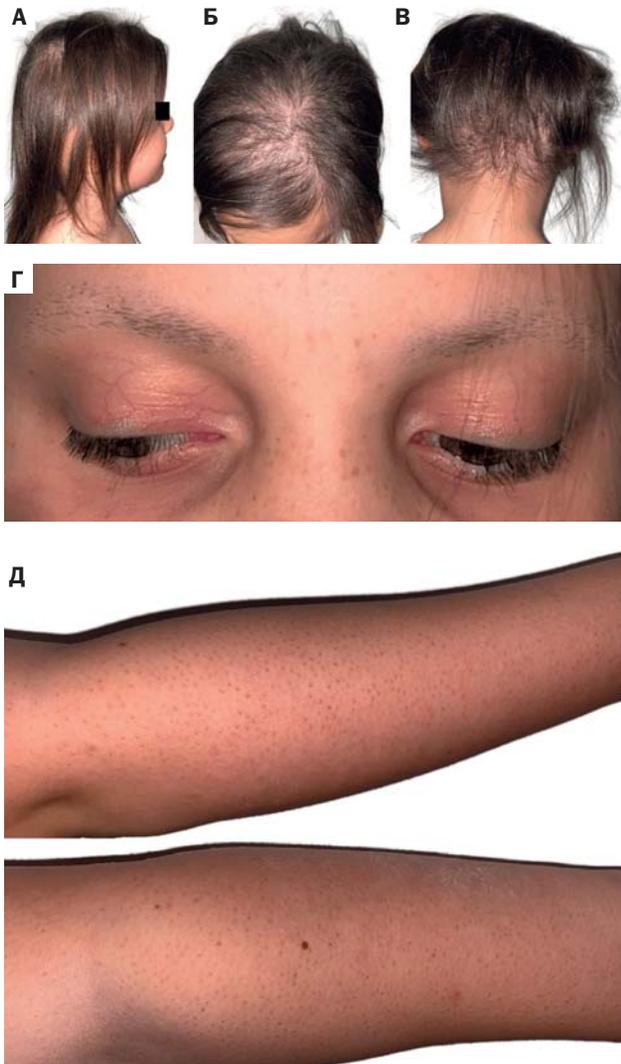


**Примечание.** Выпадение волос клинически не выражено (А, Б). Наблюдается поредение в теменной (В) и более выраженное диффузное поредение в затылочной (Г) областях. Поражение бровей характеризуется сниженной густотой и большими зазорами на обеих бровях, ресницы без изменений (Д). На руках отмечается слабовыраженный фолликулярный гиперкератоз (Е). Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

**Note.** Hair loss is not clinically significant (A, B). There is hair thinning in the parietal area (B), and it is more severe in the occipital area (Г). The eyebrows lesion is presented by its reduced density and large gaps, the eyelashes are intact (Д). There is mild hyperkeratosis follicularis on the arms (E). Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

**Рис. 4.** Клиническая картина гипотрихоза у кровной сестры, возраст 10 лет

**Fig. 4.** Clinical signs of hypotrichosis in the sibling, 10 years old sister



*Примечание.* Наблюдается диффузное поредение волос (А), особенно выраженное в теменной (Б) и затылочной (В) областях. Отмечается поражение бровей (выглядят как отрастающие после сбривания) и ресниц (неравномерной длины с пустыми промежутками) (Г). На руках отмечается выраженный фолликулярный гиперкератоз (Д).

Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

*Note.* Diffuse hair lesion (A) is observed, especially in the parietal (B) and occipital (C) areas. Eyebrows (looks like after shaving) and eyelashes (uneven length with gaps) lesions (D) are noted. There is severe hyperkeratosis follicularis on the arms (E).

Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

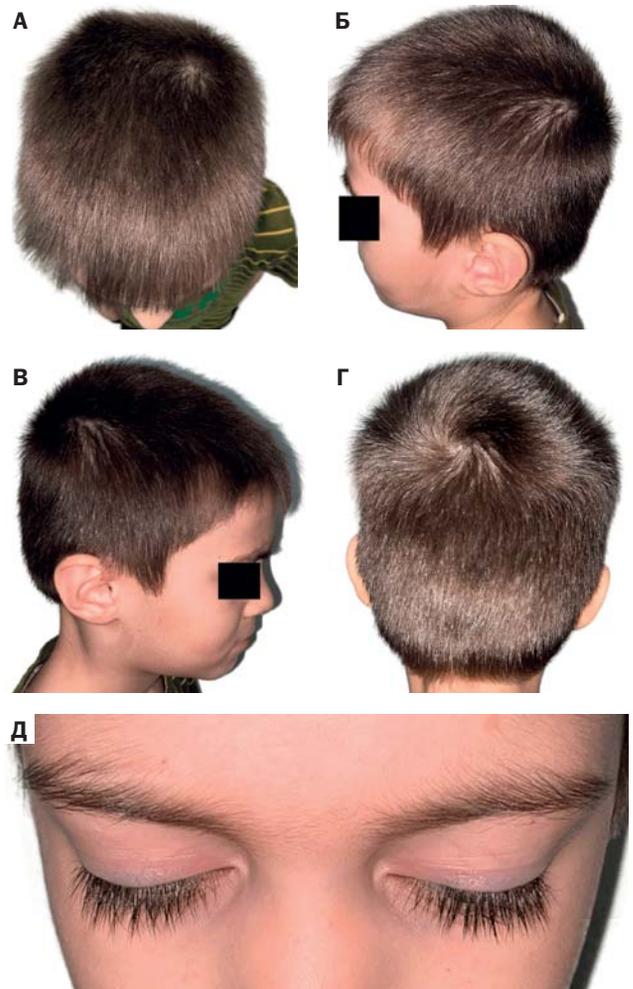
дерматитом и гипотрихозом, рекомендуются регулярные занятия с психологом.

### ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения диагностики сочетания гипотрихоза и других дерматозов следует отметить следующее. Во-первых, в семье пациентки, описанной нами, наследование гипотрихоза происходило исключительно по женской линии, хотя у кровных сестер выраженность симптомов заболевания заметно ниже. Кроме того, даже при наличии нуклеотидного варианта *c.1969C>T* в гомо-

**Рис. 5.** Отсутствие клинической картины у кровного брата, возраст 7 лет

**Fig. 5.** No clinical signs in the sibling, 7 years old brother



*Примечание.* Клинических проявлений гипотрихоза нет. Волосы нормальной густоты (А, Б, В, Г), брови и ресницы (Д) без промежутков и участков поредения.

Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

*Note.* There are no clinical signs of hypotrichosis. Normal thick hair (A, B, C, D), eyebrows and eyelashes (E) with no gaps or thinning.

Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

зиготном состоянии в экзоне 13 гена *DSG4* у матери, брата и сестер, ни у кого из них нет признаков atopического дерматита. В этой связи важно отметить, что клиническая диагностика гипотрихоза у пациентов с другими дерматозами более сложна. Тяжелое течение atopического дерматита с хроническим воспалением кожи всей поверхности тела, включая волосистую часть головы, в сочетании с интенсивным зудом и, как следствие, расчесыванием могут привести к травматизации кожи волосистой части головы, фолликулярных юнитов и в дальнейшем — к выпадению волос. Сочетание atopического дерматита и гнездовой алопеции — не редкость [18, 19], а значит, выпадение волос у пациентки, описанной нами, также могло быть следствием сочетания atopического дерматита с диффузной формой гнездовой алопеции. Еще одним значимым диагностическим критерием гипотрихоза является разрежение бровей, особенно в наружной трети (симптомом Хертога), что и было отмечено

в нашем случае. Однако данный признак можно отнести и к проявлению атопического дерматита [25, 26]. Нами обнаружены только две работы с описанием сочетания гипотрихоза с атопическим дерматитом. В одном случае гипотрихоз был связан с поражением гена *LIPH* (ген фосфолипазы a1) [27], в другом (семейный случай гипотрихоза с предполагаемым атопическим дерматитом у одного из детей) — гена *DSG4* [28]. В нашем случае сочетание установленного атопического дерматита и гипотрихоза с поражением гена *DSG4* ранее описано не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотрихоз не всегда может быть диагностирован только на основании клинических признаков болезни. У пациентов с коморбидной патологией или тяжелыми дерматозами клиника гипотрихоза может быть сглажена, имитировать проявления симптомов основного заболевания или сопутствующих, как, например, гнездная алопеция. В таких случаях необходимы консультация генетика и генетическое исследование, включающее в себя поиск изменений в генах *CDSN*, *APCDD1*, *SNRPE*, *LSS*, *KRT25*, *LPAR6*, *LIPH* и *DSG4*. Не описанное ранее сочетание атопического дерматита и гипотрихоза с изменением в гене *DSG4* указывает на необходимость дальнейшего изучения генетики тяжелых форм атопического дерматита.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 12.12.2022).

## INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed written voluntary consent on the publication of patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 12.12.2022).

## 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.

**А.И. Материкин, Р.В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene.

**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.

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

**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>

**О.Д. Дубенко**

<https://orcid.org/0009-0002-2828-8651>

**А.И. Материкин**

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

**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>

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Toribio J, Quiñones PA. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Br J Dermatol.* 1974;91(6):687–696. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb12455.x>
2. Just M, Ribera M, Fuente MJ, et al. Hereditary hypotrichosis simplex. *Dermatology.* 1998;196(3):339–342. doi: <https://doi.org/10.1159/000017909>
3. Vastarella M, Martora F, Ocampo-Garza S, et al. Treatment of hereditary hypotrichosis simplex of the scalp with oral minoxidil and growth factors. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15671. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15671>

4. Bennàssar A, Ferrando J, Grimalt R. Congenital atrichia and hypotrichosis. *World J Pediatr.* 2011;7(2):111–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0262-z>
5. Peled A, Samuelov L, Sarig O, et al. Treatment of hereditary hypotrichosis simplex of the scalp with topical gentamicin. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):114–120. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18718>
6. Hayashi T, Katagiri S, Kubota D, et al. The first Japanese family of CDH3-related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(6):e1688. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1688>

7. Narayan A, Moosajee M. Sparse scalp hair and vision loss: think hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(10):e232342. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232342>
8. Huang Y, Cai C, Ren L, et al. Marie Unna hereditary hypotrichosis accompanied by multiple familial trichoepithelioma in a Chinese family. *J Dermatol.* 2019;46(5):413–417. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14811>
9. Coulie R, Niyazov DM, Gambello MJ, et al. Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome: Report of ileal atresia associated with a SOX18 de novo pathogenic variant and review of the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A.* 2021;185(7): 2153–2159. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62205>
10. Wangberg H, Wigby K, Jones MC. A novel autosomal dominant mutation in SOX18 resulting in a fatal case of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(12): 2824–2828. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40532>
11. Ullah A, Raza SI, Ali RH, et al. A novel deletion mutation in the DSG4 gene underlies autosomal recessive hypotrichosis with variable phenotype in two unrelated consanguineous families. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):78–84. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12457>
12. Hua S, Ding Y, Zhang J, et al. Novel mutations in Chinese hypotrichosis simplex patients associated with LSS gene. *J Dermatol.* 2021;48(3):408–412. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15697>
13. Akiyama M. Isolated autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: genetics, pathogenesis and therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17350>
14. Трюб Р.М. *Сложный пациент трихолога: руководство по эффективному лечению алопеций и сопутствующих заболеваний* / пер. с англ. под ред. Н.Г. Баруновой и В.П. Ткачева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — С. 74–78. [Trüeb RM. *The difficult hair loss patient: Guide to Successful Management of Alopecia and Related Conditions.* Barunova NG, Tkachev VP, transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. pp. 74–78. (In Russ.)]
15. Podjasek JO, Hand JL. Marie-Unna hereditary hypotrichosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2): 202–204. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01387.x>
16. Zhang LW, Wang WJ, Chen T, et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):942–943. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13928>
17. Kljuic A. *The expanded desmoglein gene family: The role of desmogleins in skin disorders*, Columbia University; 2003. 268 p.
18. Magen E, Chikovani T, Waitman DA, Kahan NR. Association of alopecia areata with atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(2):96–102. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4114>
19. Wei YH, Tai YH, Dai YX, et al. Bidirectional association between alopecia areata and atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(12):1406–1414. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13729>
20. Wang JM, Xiao YJ, Liang YH. Novel D323G mutation of DSG4 gene in a girl with localized autosomal recessive hypotrichosis clinically overlapped with monilethrix. *Int J Dermatol.* 2015;54(10): 1163–1168. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12889>
21. Humphrey S. Commentary on Efficacy and Safety of Bimatoprost 0.01% for the Treatment of Eyebrow Hypotrichosis. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1557. doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001959>
22. Chanasumon N, Sriphojanart T, Suchonwanit P. Therapeutic potential of bimatoprost for the treatment of eyebrow hypotrichosis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:365–372. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S156467>
23. Barrón-Hernández YL, Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(4):515–522. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1303480>
24. ClinVar. VCV000054423.12. In: *National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.* Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000054423.12>. Accessed on July 28, 2023.
25. *Атопический дерматит и экзематозные расстройства* / под ред. Д. Рудикоффа, С.Р. Козна, Н. Шайнфельда; пер. с англ. под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — С. 53. [Atopic dermatitis and eczematous disorders. Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N, eds.; Potekaev NN, L'vov A.N, transl. from English eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 53. (In Russ.)]
26. Borzutzky A, Tejos-Bravo M, Venegas LF, Iturriaga C. Hertoghe's Sign in Atopic Dermatitis. *J Pediatr.* 2020;226:299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.088>
27. Itoh E, Nakahara T, Furumura M, et al. Case of autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2017;44(10):1185–1186. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13660>
28. Kato M, Shimizu A, Yokoyama Y, et al. An autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1253–1260. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.12>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, А.С. Бридан-Ростовская<sup>1</sup>, Е.С. Павлова<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, К.О. Аветисян<sup>1</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

# Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай

## Контактная информация:

ММурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 28.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Синдром Нетертона — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат не только генетически детерминированное нарушение кератинизации, но и дисрегуляция иммунной системы. **Описание клинического случая.** Мальчик К., 9 лет, с диагнозом «атопический дерматит тяжелого течения», у которого в ходе обследований был выявлен синдром Нетертона. В связи с наличием выраженных явлений поливалентной сенсибилизации и клинических признаков аллергического процесса назначен дупилумаб. На фоне данной терапии отмечалось волнообразное течение заболевания. На 7-м мес лечения у пациента развилось выраженное обострение в виде генерализованной пустулезной сыпи. Опираясь на данные зарубежной литературы патогенетического лечения синдрома Нетертона ингибитором интерлейкина (IL) 17, пациенту инициировали терапию препаратом секукинумаб, на фоне которой отмечалась положительная динамика. В настоящее время пациент получает комбинированную терапию ингибиторами IL-17 и IL-4/13 с выраженным положительным эффектом. **Заключение.** Генно-инженерные биологические препараты, направленные как на ось Th17, так и на Th2, показывают свою эффективность при синдроме Нетертона.

**Ключевые слова:** дети, синдром Нетертона, атопический дерматит, пустулизация, дупилумаб, секукинумаб

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Бридан-Ростовская А.С., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Аветисян К.О., Куликов К.А. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):433–442. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Anna S. Bridan-Rostovskaya<sup>1</sup>, Ekaterina S. Pavlova<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Karine O. Avetisyan<sup>1</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case

**Background.** Netherton syndrome is a severe autosomal recessive disease based not only on genetically determined keratinization disorders, but also on immune system dysregulation. **Clinical case description.** Boy K., 9 years old, diagnosed with severe atopic dermatitis and revealed Netherton syndrome during examinations. The dupilumab was administered due to the presence of severe polysensitization and clinical signs of allergic process. Wave-like course of the disease was observed during this therapy. Patient had acute exacerbation — generalized pustular rash — at the 7th month of treatment. The therapy with secukinumab was initiated according to the foreign literature on pathogenetic treatment of Netherton syndrome with interleukin (IL) 17 inhibitor. It has shown positive dynamics. Currently patient is administered with the combined therapy of IL-17 and IL-4/13 inhibitors with significant positive effect. **Conclusion.** Genetically engineered biologic drugs targeting both the Th17 and Th2 have shown their efficacy in Netherton syndrome management.

**Keywords:** children, Netherton syndrome, atopic dermatitis, pustulation, dupilumab, secukinumab

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Bridan-Rostovskaya Anna S., Pavlova Ekaterina S., Ivanov Roman A., Avetisyan Karine O., Kulikov Kirill A. Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):433–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Нетертона — генетически обусловленное мультисистемное заболевание, проявляющееся триадой клинических симптомов [1]. Развитие заболевания связано с изменениями в гене *SPINK5*, кодирующем белок LEKTI (lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor), экспрессируемый в волосяных фолликулах и зернистом слое эпидермиса [2]. Аномалии LEKTI приводят к преждевременной отслойке рогового слоя в результате повышения активности калликреинов — протеаз, разрушающих корнеодесмосомы, что влечет за собой нарушение барьерной функции кожи, а также выработку провоспалительных цитокинов — интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , IL-8, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и тимусного стромального лимфопоэтина [1, 2]. Последний активирует клетки Лангерганса, что приводит к иммунному ответу Th2-типа [3]. Различные формы ихтиоза, включая синдром Нетертона, характеризуются иммунным ответом с преобладанием эффекторных Th17, а также имеют общий иммунный профиль с atopическим дерматитом, псориазом и аутовоспалительными заболеваниями, сопровождающимися нарушением кератинизации [4, 5]. Предполагается, что у пациентов с ихтиозом активация Th17-клеток в коже является ответом на дефект барьерных структур в роговом слое эпидермиса и приводит к воспалению и шелушению (рис. 1) [6].

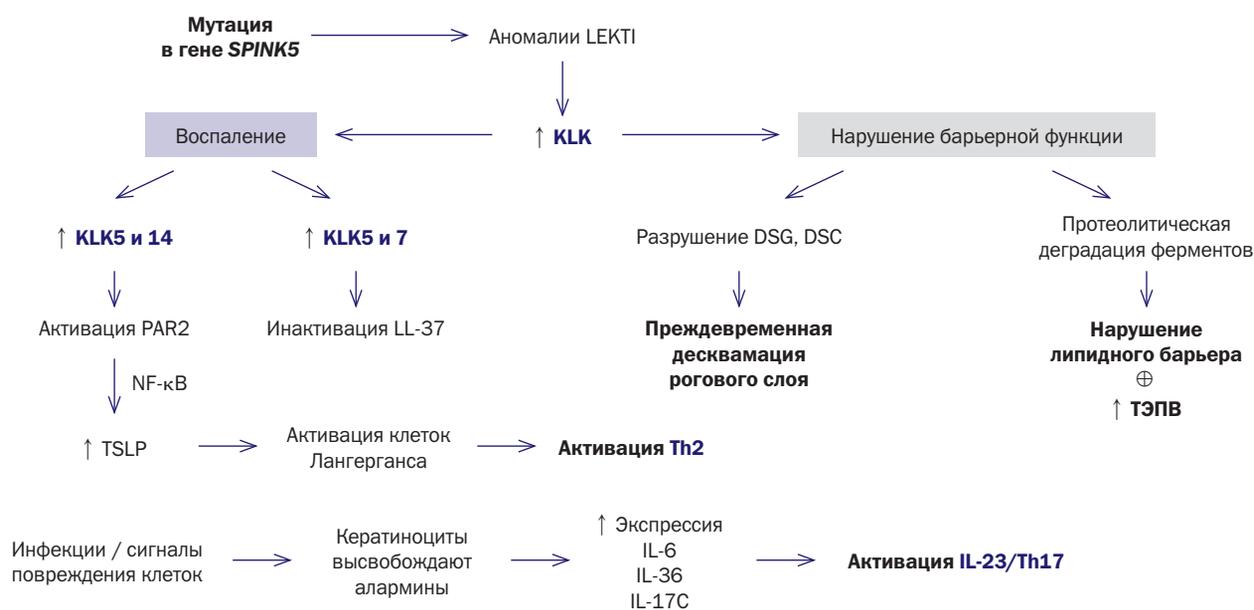
Для синдрома Нетертона характерна клиническая триада, которая включает аномалию стержня волоса (trichorrhexis invaginata, бамбуковые волосы), проявления атопии и ихтиозиформную эритродермию [4]. Выделяют два фенотипа синдрома: линейарный огибающий ихтиоз Комеля с полициклическими и серпигиозными эритема-

тозными высыпаниями, окаймленными двойным воротничком, и шелушащуюся эритродермию [3]. Установлено, что патогенез обоих фенотипов связан с действием IL-17 и IL-36, высокая концентрация которых ассоциирована с тяжестью заболевания [7].

Лечение больных с синдромом Нетертона нацелено на восстановление кожного барьера и подавление иммунного ответа и кожных инфекций и, как следствие, уменьшение кожных и системных проявлений болезни. В этой связи наиболее эффективным считается комбинированное лечение, основу которого составляют эмоленты, антигистаминные препараты, наружные топические препараты из группы глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина [3, 7]. Топические глюкокортикоиды, например I–II класса, могут использоваться в течение ограниченного времени при наличии экзематозных поражений, возможно использование топических ингибиторов кальциневрина, однако рекомендуется их применять только коротким курсом и на ограниченных участках [8]. Заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулина приводит к улучшению состояния кожи у пациентов с тяжелым течением синдрома Нетертона [9], но из-за ограниченных данных внутривенный иммуноглобулин не рекомендован для длительного применения [8].

Применение генно-инженерной биологической терапии, направленной на ингибирование IL-17A, IL-12/IL-23, IL-4R, IL-13R и TNF- $\alpha$  у детей с синдромом Нетертона, также показало свою эффективность в серии клинических случаев [10]. Описаны случаи применения дупилумаба, ингибитора альфа-рецептора IL-4, который является общим для рецепторов IL-4 и IL-13, у двух пациентов с синдромом Нетертона — девочки 12 лет и мальчика

Рис. 1. Схема патогенеза синдрома Нетертона  
Fig. 1. Netherton syndrome pathogenesis scheme



Примечание. LEKTI — lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor; KLK — калликреины; DSG — десмоглеин; DSC — десмоколлин; LL-37 — антимикробные пептиды; ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды; PAR2 — активируемый протеиназой рецептор 2-го типа; TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа-би, Th — T-хелпер, IL — интерлейкин. Источник: адаптировано с изменениями из [3].

Note. LEKTI — lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor; KLK — kallikreins; DSG — desmoglein; DSC — desmocollin; LL-37 — antimicrobial peptides; TEWL (ТЭПВ) — transepidermal water loss; PAR2 — proteinase-activated receptor type 2; TSLP — thymic stromal lymphopoeitin; NF- $\kappa$ B — nuclear factor kappa B, Th — T-helper, IL — interleukin. Source: adapted with changes from [3].

8 лет. К 4 мес терапии у первого пациента и к 10 мес у второго отмечены положительная динамика клинических проявлений болезни, а также уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, IL-1RA, IL-18, CXCL9), измеренных после лечения [11]. В других описанных клинических случаях улучшение клинической картины отмечено после 6 и 10 мес терапии, включавшей дупилумаб [12].

I. Luchsinger и соавт. описали результаты применения секукиумаба — ингибитора IL-17A — у четырех пациентов (двое — дети). Пациенты находились под наблюдением в течение 1 года. При этом положительная динамика дерматологических индексов отмечена уже через 3 мес лечения, в большей степени у пациентов детского возраста [13]. В другом клиническом случае также было продемонстрировано улучшение состояния кожи и удлинение периода ремиссии после назначения секукиумаба в дозе 300 мг в неделю [14]. Однако публикации о случаях эффективности носят единичный характер, исследования проводились на небольшой выборке пациентов и без плацебо-контроля [10].

В настоящее время осуществляются многочисленные исследования новых мишеней терапии больных с синдромом Нетертона [15]. Перспективными считают специфические ингибиторы калликреина 5 и ингибиторы экспрессии кателицидинов [16].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик К., впервые поступил в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (г. Москва) в возрасте 9 лет с жалобами на распространенные высыпания, сухость и стянутость кожи, болезненность в области складок, шелушение и интенсивный зуд.

**Анамнез болезни.** Со слов матери, с рождения отмечают обильное шелушение на коже лица, туловища и конечностей, плохой рост волос. Первое обострение произошло во время перехода на искусственное вскармливание в возрасте 1 мес. Обратились к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, осложненный вторичной инфекцией», по поводу которого пациент получал топический глюкокортикоид и антигистаминный препарат с временным незначительным положительным эффектом (рис. 2). Консультирован педиатром-диетологом, рекомендации по питанию были даны. Диету строго не соблюдает. Течение атопического дерматита тяжелое, непрерывно-рецидивирующее, в стационаре ни разу не лежали, наблюдались аллергологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева амбулаторно. В возрасте 5 лет выявлена высокая сенсибилизация к аллергенам животных (эпителий кошки, эпителий собаки), пыльце березы, яичному желтку, орехам, злакам.

**Анамнез жизни.** Ребенок от третьей беременности (без осложнений), третьих естественных родов, масса тела при рождении — 4150 г, длина тела — 56 см. Рос и развивался в соответствии с возрастом. На искусственном вскармливании с 1 мес. Наследственный анамнез: у отца ребенка полиноз, у брата и сестры — атопический дерматит.

### Физикальная диагностика

Пациент 9 лет. При первичном осмотре общее состояние тяжелое, температура тела 36,5 °C, масса тела — 31,4 кг, рост (стоя) — 137 см, массо-ростовые показатели

соответствуют возрасту пациента. Патологии со стороны основных органов и систем не выявлено. Кожный патологический процесс с признаками эритродермии, симметричный, многочисленные эритематозные и плоские бляшки с шелушением, имеющие полициклические и серпигиозные границы. На коже волосистой части головы диффузное поредение волос, дистрофия в виде обломанных концов.

**Рис. 2.** Пациент К., 9 лет, при первичном поступлении в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей

**Fig. 2.** Patient K., 9 years old, at first admission to the Research Institute of Pediatric Dermatology of the National Medical Research Center of Children's Health



**Примечание.** Кожный патологический процесс имеет универсальный характер, представлен эритродермией, генерализованным мелкопластинчатым шелушением. Кожа туловища и конечностей с выраженными признаками лихенификации. В области нижнего века определяются характерные складки Денни – Моргана. Отмечаются диффузное поредение волос, дистрофия в виде обломанных концов. Источник: Мурашкин Н.Н и соавт., 2023.

**Note.** The skin pathological process is typical, it is represented by erythrodermia, generalized fine desquamation. The skin of the body and limbs with severe signs of lichenization. Dennie-Morgan folds can be visualised in the lower eyelid area. Diffuse hair thinning, dystrophy in the form of cadaverized hairs. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Диагностические исследования**

Биохимический анализ крови в первый день госпитализации: общий IgE — 39 720 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), витамин D 25-ОН — 9,37 нг/мл (норма 30–100 нг/мл).

Клинический анализ крови в первый день госпитализации: эозинофилы — 4,9% (1–5);  $0,28 \times 10^9/\text{л}$  (0,1–0,6).

Клинический анализ мочи в первый день госпитализации: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки умеренной гепатомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы, деформация желчного пузыря.

По назначению врача-аллерголога выполнено иммунологическое исследование методом ImmunoCAP: выявлена очень высокая и предельно высокая сенсibilизация к клещам домашней пыли, к пыльце деревьев (береза) и трав (тимофеевка), перекрестная высокая пищевая сенсibilизация к фруктам (яблоко, груша), ко всем культурным злакам (глютеновые и безглютеновые) 1-й класс сенсibilизации, сое, молоку, яйцу и грибковым аллергенам (см. таблицу).

Биопсия кожи с гистологическим исследованием: признаки умеренного акантоза эпидермиса, гипер- и паракератоза, зернистый слой дифференцирован, в шиповатом слое эпидермиса слабый межклеточный отек. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная лимфоцитотарная инфильтрация. Патологические изменения соответствовали атопическому дерматиту (рис. 3).

**Предварительный диагноз**

Синдром Нетертона. Персистирующий аллергический ринит, обострение. Поллиноз: сезонный аллергический ринит, обострение. Поливалентная пищевая аллергия (кожно-гастроинтестинальная форма).

**Динамика и исходы**

На 2-й мес после первичной госпитализации проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования клинического экзона. Выявлены ранее описанные как патогенные нуклеотидные варианты *chr5:147481003A>T* и *chr5:147496015G>T* в гетерозиготном состоянии в гене *SPINK5*. Варианты

**Таблица.** Иммунологическое исследование методом ImmunoCAP

**Table.** Immunoassay via ImmunoCAP

Тест	Результат	Ед. измерения	Должные значения
<i>D. pteronyssinus</i>	70 Очень высокий (V)	кМе/л	0–0,34
<i>D. farinae</i>	> 100	кМе/л	0–0,34
Яичный белок	2,51 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Гречиха	0,5 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Соя	0,52 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Молоко	3,57 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Свинина	1,28 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Картофель	11,8 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Яблоко	17,8 Высокий (IV)	кМе/л	0–0,34
Клейковина	0,53 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Кукуруза	0,61 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Мясо курицы	6,29 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Банан	0,72 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Груша	16,1 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Тимофеевка луговая	63,8 Очень высокий (V)	кМе/л	0–0,34
Смесь грибковых аллергенов	Positive	<>	
Береза бородавчатая	> 100	кМе/л	0–0,34
Полынь горькая	2,17 Средний (II)	кМе/л	0–0,34

подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. Полученные нуклеотидные варианты следует рассматривать как патогенные, а изменения в гене *SPINK5*, согласно базе данных OMIM (#256500), описаны у пациентов с синдромом Нетертона с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Проведены иммунологические исследования — иммунофенотипирование с помощью проточной цитометрии. Выявлен фенотип активации лимфоцитов Т-хелперов с преобладанием Th17-клеток.

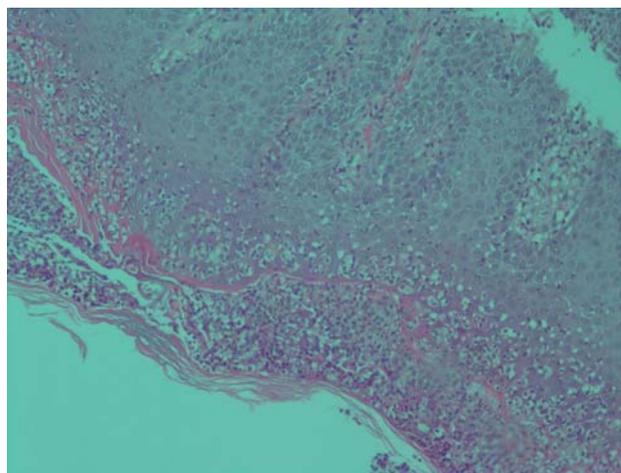
В связи с выраженной клинической симптоматикой, а также выявленным фенотипом, характерным для синдрома Нетертона, на 4-й мес после первичной госпитализации было принято решение об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб, две инъекции по 200 мг (при массе тела 34 кг), подкожно, с последующим введением препарата по схеме «одна инъекция (200 мг) 1 раз в 2 нед».

Через 1 мес на фоне проводимой терапии отмечены уменьшение зуда, выраженности эритемы, снижение концентрации как общего, так и специфических IgE, регрессировали симптомы поллиноза. Контролировать состояние кожного покрова удалось лишь в течение 3 мес, далее процесс принял волнообразный характер в виде увеличения выраженности эритемы, появления новых высыпаний, концентрации общего IgE до 19 324 Ед/мл (рис. 4).

Через 7 мес терапии в связи с обострением и появлением генерализованной пустулезной сыпи (рис. 5) проведена повторная биопсия кожи с гистологическим

**Рис. 3.** Гистологическое исследование (увеличение  $\times 10$ ) биоптата кожи из области высыпаний у пациента К., 9 лет, синдром Нетертона

**Fig. 3.** Histological examination ( $\times 10$ ) of skin biopsy from the rash area in patient K., 9 years old, Netherton syndrome



*Примечание.* Признаки умеренного акантоза эпидермиса, гипер- и паракератоза, зернистый слой дифференцирован, в шиповатом слое эпидермиса слабый межклеточный отек. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация.  
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* There are signs of moderate epidermal acanthosis, hyper- and parakeratosis, granular layer is differentiated, mild intercellular edema of spinous layer. There is moderate lymphohistiocytic infiltration around superficial plexus vessels.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Рис. 4.** Пациент К., 9 лет, на фоне терапии дупилумабом кожный процесс характеризовался волнообразным течением

**Fig. 4.** Patient K., 9 years old, on dupilumab therapy, skin process was characterized with wave-like course



*Примечание.* Кожный патологический процесс характеризуется распространенными эритематозно-сквамозными высыпаниями на коже лица, туловища и конечностей, сохранением признаков лихенификации. Субъективно — зуд.  
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* The skin pathological process is characterized by widespread erythematous-squamous rashes on the skin of face, body, and limbs, signs of lichenization. Subjectively — itching.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Рис. 5.** Пациент К., 9 лет, обострение на 7-м мес терапии дупилумабом в виде генерализованной пустулезной сыпи  
**Fig. 5.** Patient K., 9 years old, aggravation on the 7th month of dupilumab therapy: generalized pustular rash



*Примечание.* Кожный патологический процесс принял генерализованный характер. Отмечено появление эритродермии. На коже лица, туловища и конечностей визуализируются многочисленные пустулы, местами сливающиеся в гнойные пузыри с вялой покрывкой. Кожа на ладонях и стопах характеризуется выраженным десквамативным процессом с обнажением эрозий. Пациент отмечает сильный зуд и нарушение сна.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* The skin pathological process has become generalized. Erythroderma was noted. There are numerous pustules on the skin of face, body, and limbs. Sometimes they are merging into purulent bubbles with soft tectum. Palms and feet skin has severe desquamative process with erosions. Patient notes severe itching and sleep disturbance.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

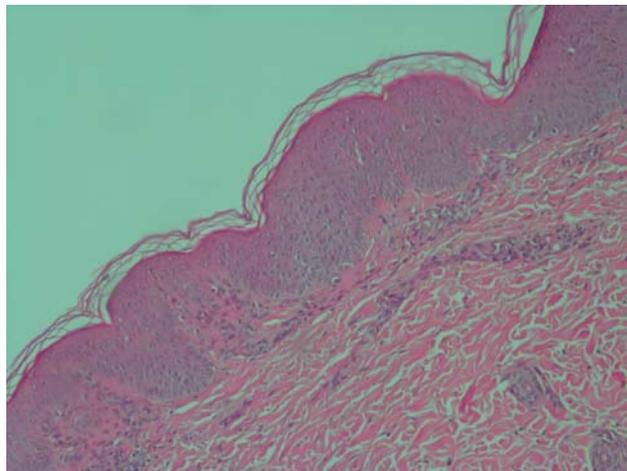
исследованием. В центральной части биоптата фрагмента кожи с участком подкожной жировой клетчатки была определена спонгиозная пустула, содержащая нейтрофильные лейкоциты и лейкоцитарный детрит. Рыхлый кератоз без признаков паракератоза, в краевых зонах биоптата зернистый слой дифференцирован. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы густой полиморфноклеточный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов с очаговым экзоцитозом в эпидермальный пласт. Внутри дермальных сосочков присутствовали экстравазаты эритроцитов (рис. 6). Патологические изменения демонстрируют характер пустулезного дерматоза.

Принято решение об отмене препарата дупилумаб и назначении системной иммуносупрессивной терапии препаратом метотрексат в дозировке 12,5 мг (при площади кожного покрова 1,16). Отмечен неполный регресс пустулезных элементов и эритемы, концентрация общего IgE — 16 942 Ед/мл. Через 2 мес терапии метотрек-

сатом в связи с недостаточной эффективностью, а также опираясь на опыт зарубежных коллег применения ингибиторов IL-17 при синдроме Нетертона [13], инициировали генно-инженерную биологическую терапию препаратом секукинумаб — ингибитором IL-17A — в дозе 150 мг, подкожно, 4 инъекции по одной 1 раз в неделю, затем по одной инъекции ежемесячно. Положительная динамика (регресс пустулезных элементов, эритемы и купирование зуда) отмечена через 6 мес терапии секукинумабом (рис. 7).

В течение дальнейших 4–6 нед неоднократно отмечалось обострение кожного процесса с появлением новых эритематозно-сквамозных высыпаний и шелушения кожного покрова, при нарушении диеты высыпания имели особенно выраженный характер, в связи с чем через 7 мес после назначения секукинумаба в марте 2023 г. возобновлено введение препарата дупилумаб, концентрация общего IgE на момент начала терапии — 3845 Ед/мл. В настоящее время пациент получает

**Рис. 6.** Гистологическое исследование (увеличение  $\times 10$ ) биоптата кожи из области образовавшихся пустул  
**Fig. 6.** Histological examination ( $\times 10$ ) of skin biopsy from the pustules area



*Примечание.* В центральной зоне определена спонгиозная пустула, содержащая нейтрофильные лейкоциты и лейкоцитарный детрит. Рыхлый кератоз без признаков паракератоза, в краевых зонах биоптата зернистый слой дифференцирован. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы густой полиморфноклеточный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов с очаговым экзоцитозом в эпидермальный пласт. Внутри дермальных сосочков присутствовали экстравазаты эритроцитов. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* Spongiform pustule with neutrophil leukocytes and leukocyte detritus is located in the centre. Loose keratosis with no signs of parakeratosis, the granular layer is differentiated in the marginal zones of the biopsy. Dense polymorphocellular infiltrate of histiocytes, lymphocytes, neutrophil granulocytes around the vessels of the papillary dermis with focal exocytosis into the epidermal layer. Erythrocyte extravasates were revealed inside the dermal papillae. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

комбинированную генно-инженерную биологическую терапию препаратами дупилумаб 300 мг 1 раз в месяц и секукинумаб 150 мг 1 раз в месяц. Состояние кожного процесса уже через 1 мес оценено как удовлетворительное с положительной динамикой (рис 8). Сохранились невыраженная эритема и ксероз кожи, отмечалось незначительное шелушение.

### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз заболевания для пациента К. представлены на рис. 9.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение пустул у описанного нами больного объясняется патогенезом синдрома Нетертона. Так, известно, что дефицит белка LEKTI, вызванный изменением в гене *SPINK5*, приводит к повышению активности каллекреина (KLK) 5 [17]. Последний разрушает десмоглейн 1 и активирует KLK7, стимулируя таким образом расщепление проинтерлейкина IL-1 $\beta$  до провоспалительного медиатора IL-1 $\beta$  [17]. KLK5 также активирует

**Рис. 7.** Пациент К., 9 лет, на фоне лечения секукинумабом  
**Fig. 7.** Patient K, 9 years old, management with secukinumab



*Примечание.* Кожный патологический процесс имеет ограниченный характер, локализуется на конечностях, в основном в местах складок. В области кубитальных и подколенных ямок определяются слабоэритематозные участки с умеренной лихенификацией. Отмечается умеренный ксероз. Рост волос не нарушен. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* The skin pathological process is localized on the limbs mainly at the folds. There are slight erythematous areas with moderate lichenization in the cubital and popliteal regions. Hair growth is normal. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Рис. 8.** Пациент К., 9 лет, на фоне лечения двумя генно-инженерными биологическими препаратами — дупилумабом и секукинумабом

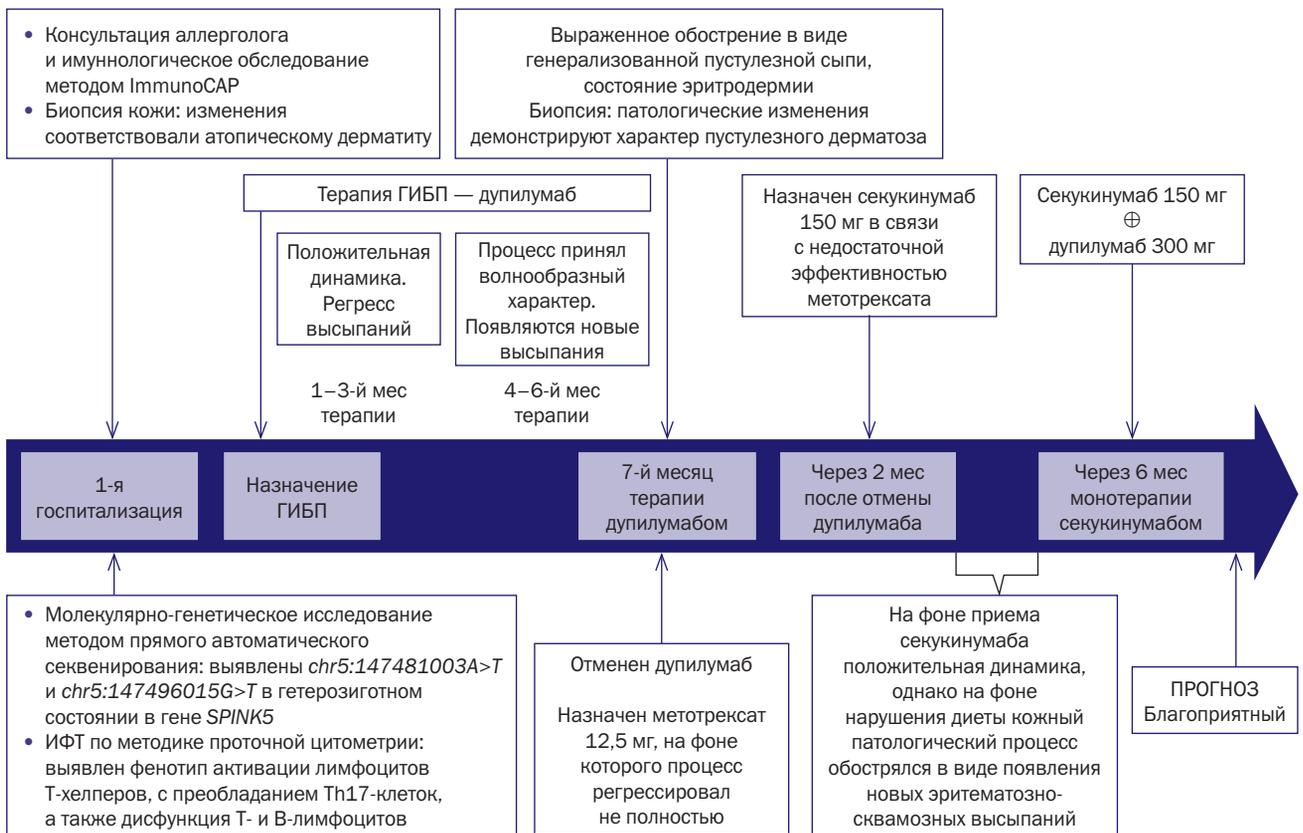
**Fig. 8.** Patient K, 9 years old, treated with two genetically engineered biologic drugs: dupilumab and secukinumab



*Примечание.* Кожный патологический процесс регрессировал. Кожа увлажнена. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* The skin pathological process regressed. Skin is hydrated. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Рис. 9.** Пациент К.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз  
**Fig. 9.** Patient K: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ИФТ — иммунофенотипирование; ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия.

Note. IPT (ИФТ) — immunophenotyping; GEBD (ГИБП) — genetically engineered biologic drugs.

NF-κB (ядерный фактор каппа-би), что увеличивает концентрацию TNF-α, и хемотаксический фактор нейтрофилов IL-8 в тканях. KLK7 также способствует повышению уровня IL-8 [17]. Результатом увеличения цитокинов являются отслойка рогового слоя эпидермиса, хемотаксис нейтрофилов в эпидермис и образование субкорнеальных пустул, клинически и гистологически имитирующих пустулезный псориаз [18]. Вместе с тем известно, что центральную роль в развитии пустулезного псориаза играет IL-36 [19], который совместно с IL-17 определяет иммунновоспалительный ответ и при синдроме Нетертона. Причем эти цитокины способны регулировать эффекты друг друга через систему положительной обратной связи, что позволяет считать, что ингибирование одного из цитокинов окажет аналогичный эффект и на другой [7, 20, 21]. Следует отметить, что эти цитокины индуцируют продукцию и экспрессию IL-8 кератиноцитами, поддерживая таким образом воспаление [22, 23].

Использование дупилумаба у пациента позволяет предположить развитие дупилумаб-индуцированного псориаза [24]. Было изучено влияние ингибирования рецептора IL-4 дупилумабом на дифференцировку Т-клеток, но результаты оказались противоречивыми. D.S. Vakker и соавт. (2021) не нашли доказательств превалирования Th17 после длительного лечения дупилумабом [24]. В других работах, напротив, показано, что дупилумаб-индуцированный псориаз ассоциирует со снижением активности Th2, но при этом устраняет препятствие для

экспрессии дендритными клетками и кератиноцитами IL-23, индуцируя дифференцировку наивных Т-хелперов в Th17 [25]. Было показано, что дупилумаб-индуцированный псориаз и генерализованный пустулезный псориаз характеризуются повышенной экспрессией IL-36α/γ и IL-1β, а регулирует их оба цитокин IL-17A за счет положительной обратной связи и таким образом поддерживает воспаление [25]. Ингибирование рецептора IL-4 приводит к увеличению экспрессии IL-36/IL-1β за счет дифференцировки наивных Т-хелперов в Th17 или непосредственного участия клеток эпидермиса [25]. Аналогичным образом IL-4 и IL-13 ингибируют миграцию нейтрофилов и образование внеклеточных ловушек, в дополнение к этим эффектам IL-4 ингибирует выработку IL-1β клетками эпидермиса [26, 27], тогда как IL-36 индуцирует продукцию хемотаксического фактора нейтрофилов, необходимого для их активации [28].

Взаимная регуляция цитокинов по схеме положительной обратной связи и подавление дупилумабом иммунной оси Th-2 могли привести к развитию пустулизации у данного пациента, однако точный механизм патогенеза еще предстоит изучить.

Назначение генно-инженерных биологических препаратов с разным механизмом действия — ингибитора IL-13 и IL-4 дупилумаба и ингибитора IL-17 секукинумаба — может быть эффективно в дальнейшей перспективе, учитывая данные литературы [5], которые указывают на дисрегуляцию иммунного ответа при синдроме Нетертона (рис. 10). Блокируя одновременно

две ведущие оси патогенеза, возможно способствовать улучшению клинических проявлений как со стороны кожи — в виде регресса высыпаний, так и в аспекте аллергических состояний, а именно облегчению симптомов аллергического ринита, снижению частоты обострения поллиноза, а также значимому снижению концентрации общего и специфических IgE.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Нетертона — заболевание с многофакторным иммунопатогенезом, а его понимание позволяет выбрать оптимальный вариант лечения у пациентов с синдромом Нетертона и повысить качество их жизни. Генно-инженерные биологические препараты, направленные как на Th17, так и на Th2, показывают свою эффективность при синдроме Нетертона. В перспективе препараты, направленные на IL-36, например спесолимаб, которые играют важную роль в патогенезе синдрома Нетертона, могут быть эффективны в его лечении.

### 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 16.10.2022).

### INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 16.10.2022).

### 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.

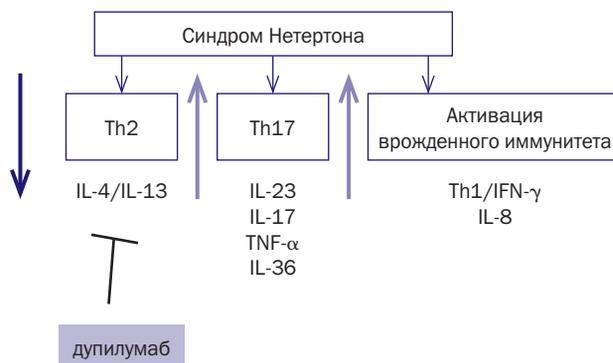
Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, et al. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2021;9:645259. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.645259>
2. Shi ZR, Xu M, Tan GZ, et al. A case of Netherton syndrome with mutation in SPINK5 and FLG. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):536–537. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3078>
3. Petrova E, Hovnanian A. Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8(11):455–487. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1857724>

**Рис. 10.** Дисрегуляция иммунной системы при синдроме Нетертона

**Fig. 10.** Immune system dysregulation in Netherton syndrome



*Примечание.* IL — интерлейкин, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, Th — T-хелпер, IFN-γ — интерферон гамма. Источник: адаптировано с изменениями из [5].

*Note.* IL — interleukin, TNF-α — tumour necrosis factor alpha, Th — T-helper, IFN-γ — interferon gamma. Source: adapted with changes from [5].

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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.С. Бридан-Ростовская**

<https://orcid.org/0009-0004-3764-4034>

**Е.С. Павлова**

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

**Р.А. Иванов**

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

**К.О. Аветисян**

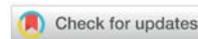
<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>

**К.А. Куликов**

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

4. 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>
5. Akiyama M. Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1210–1212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.010>
6. Malik K, He H, Huynh TN, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound T(H)17 skewing and a unique barrier genomic

- signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):604–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.021>
7. Barbieux C, Bonnet des Claustres M, Fahrner M, et al. Netherton syndrome subtypes share IL-17/IL-36 signature with distinct IFN- $\alpha$  and allergic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1358–1372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.024>
8. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484–495. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16882>
9. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):536–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.009>
10. Pontone M, Giovannini M, Filippeschi C, et al. Biological treatments for pediatric Netherton syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:1074243. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1074243>
11. Sübmuth K, Traupe H, Loser K, et al. Response to dupilumab in two children with netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e152-e155. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16883>
12. Murase C, Takeichi T, Taki T, et al. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of netherton syndrome. *J Dermatol Sci.* 2021;102(2):126–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.03.003>
13. Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al. Secukinumab therapy for netherton syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):907–911. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>
14. Blanchard SK, Prose NS. Successful use of secukinumab in netherton syndrome. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):577–578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.025>
15. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JI, et al. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(5):346–350. doi: <https://doi.org/10.1159/000514699>
16. Zingkou E, Pampalakis G, Sotiropoulou G. Cathelicidin represents a new target for manipulation of skin inflammation in Netherton syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165831>
17. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res.* 2013;351(2):289–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1558-1>
18. Small AM, Cordoro KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(3):e222–e223. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12856>
19. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):109–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.056>
20. Pfaff CM, Marquardt Y, Fietkau K, et al. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci Rep.* 2017;7(1):15631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15892-7>
21. Fukaura R, Akiyama M. Targeting IL-36 in Inflammatory Skin Diseases. *BioDrugs.* 2023;37(3):279–293. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00587-5>
22. Swindell WR, Beamer MA, Sarkar MK, et al. RNA-Seq analysis of IL-1B and IL-36 responses in epidermal keratinocytes identifies a shared MyD88-dependent gene signature. *Front Immunol.* 2018;9:80. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00080>
23. Müller A, Hennig A, Lorscheid S, et al. Ikbz is a key transcriptional regulator of IL-36-driven psoriasis-related gene expression in keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(40):10088–10093. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1801377115>
24. Bakker DS, van der Wal MM, Heeb LEM, et al. Early and long-term effects of dupilumab treatment on circulating T-cell functions in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(8):1943e53.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.022>
25. Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(5):711–721.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.015>
26. Impellizzieri D, Ridder F, Raeber ME, et al. IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):267–279.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.042>
27. Onderdijk AJ, Baerveldt EM, Kurek D, et al. IL-4 downregulates IL-1b and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine. *J Immunol.* 2015;195(4):1744–1752. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401740>
28. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol.* 2014;192(12):6053–6061. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301481>



Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Е.С. Павлова<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Атопический дерматит (АтД) в большинстве случаев манифестирует в первый год жизни. Ранняя манифестация болезни ассоциирована с развитием сопутствующих атопических состояний в рамках феномена «атопического марша». Патогенез АтД связан с наличием генетической предрасположенности, дисфункцией эпидермального барьера, а также иммунной дисрегуляцией. Именно Т2-воспаление, определяющее весь иммунный каскад воспалительных реакций, обуславливает необходимость ранней медикаментозной интервенции с целью модификации течения болезни. **Описание клинического случая.** В статье представлено описание двух клинических случаев тяжелого АтД у детей в возрасте до 6 лет. В обоих случаях лечение проведено с применением генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. На фоне непрерывной терапии в течение 4–5 мес удалось купировать кожные проявления болезни. **Заключение.** АтД, манифестирующий в младенческом возрасте, ассоциирует с высоким риском развития в старшем возрасте других заболеваний атопического спектра. Своевременное назначение биологической терапии позволяет воздействовать на иммунную дисрегуляцию, тем самым помогая предотвратить развитие сопутствующих атопических состояний.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, диагностика, лечение, дупилумаб, полиморбидность

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Савелова А.А., Леонова М.А. Эффективность и безопасность дупилумаба при тяжелом атопическом дерматите у детей в возрасте до 6 лет: два клинических случая. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):443–449. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622>

443

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Ekaterina S. Pavlova<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexandr I. Materikin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Atopic Dermatitis in Children under 6 Years of Age: Two Clinical Cases

**Background.** Atopic dermatitis (AD) manifests during the first year of life in majority of all cases. The early disease onset is associated with the development of comorbid atopic conditions within the «atopic march» phenomenon. The AD pathogenesis is associated with genetic predisposition, epidermal barrier dysfunction, and immune dysregulation. T2-inflammation specifically determines the entire immune cascade of inflammatory reactions, and, thus, dictates the need of early drug intervention to modify the disease course.

**Clinical case description.** This article presents two clinical cases of severe AD in children under 6 years of age. The treatment of both cases included genetically engineered biologic drug dupilumab. Continuous therapy for 4–5 months made it possible to relieve the skin manifestations of the disease. **Conclusion.** AD, manifesting in infancy, is associated with high risk of developing other atopic spectrum diseases in older age. The timely onset of biological therapy allows us to affect immune dysregulation, and thereby to prevent the comorbid atopic conditions development.

**Keywords:** children, atopic dermatitis, diagnosis, treatment, dupilumab, polymorbidity

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexandr I., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Leonova Maria A. Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Atopic Dermatitis in Children under 6 Years of Age: Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):443–449. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2622>

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое воспалительное заболевание, которое может предшествовать развитию других атопических состояний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит и пищевую аллергию, что в последние десятилетия именуется «атопическим маршем» [1]. Распространенность АтД у детей варьирует, по разным данным, от 1,7 до 32,8% [2]. У 80% пациентов с АтД заболевание манифестирует в первые годы жизни [3]. Развитие АтД обусловлено генетической предрасположенностью, дисфункцией эпидермального барьера, иммунной дисрегуляцией и нарушением микробиома кожи [4]. Иммунная дисрегуляция — важный фактор, играющий первостепенную роль в цепочке иммунного каскада воспалительной реакции как системно, так и в коже. Развитие АтД у детей в первую очередь связано именно с Т2-иммунным ответом [5], высокая интенсивность которого вызвана ускоренным формированием иммунной системы, и в частности трансформацией наивных Т-клеток в клетки памяти [6]. В пуповинной крови детей, у которых в последующем развился АтД, отмечается относительно низкое количество Th1 и высокое — Th2, что ассоциировано с действием эпигенетических факторов и, соответственно, зависит от влияния факторов окружающей среды [7]. Аналогичное соотношение Th1/Th2 определено и в младших возрастных группах детей с АтД [8, 9], тогда как у взрослых в связи с хроническим течением болезни активируются пути Th1-воспаления, увеличивается экспрессия интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) [9, 10].

Активация Т2-клеток приводит к увеличению миграции в кожу воспалительных клеток, хемокин-зависимых Т-лимфоцитов и эозинофилов, подавлению дифференцировки кератиноцитов, праймингу и активации тучных клеток, снижению синтеза белков эпидермального барьера [11]. Возникающее воспаление влечет за собой нарушение микробиома кожи в результате увеличения колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и снижения их элиминации из нее [12].

Ключевыми цитокинами Т2-воспаления являются интерлейкины (IL) -4, -5, -9, -13 и -31, синтезируемые в основном клетками иммунной системы, а также IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин, продуцируемые тканевыми и эпителиальными клетками [13]. Однако главными участниками Т2-иммунного ответа являются IL-4 и IL-13. IL-4 способствует дифференцировке и пролиферации наивных Т-хелперов в сторону фенотипа клеток Th2, тогда как IL-13 оказывает плейотропное действие на воспаление и вместе с IL-4 снижает барьерную функцию кожи [14, 15]. Кроме того, IL-4 и IL-13 влияют на В-клетки, продуцирующие IgE, способствуя таким образом развитию фиброза тканей и возникновению зуда [16, 17]. IL-5, ключевой регулятор эозинофилов, отвечает как за их рост, так и за дифференцировку, выживание и мобилизацию [18].

Повышение продукции провоспалительных цитокинов способствует формированию дефекта кожного барьера в результате подавления экспрессии структурных белков кожи (филаггрина, лорикрина, инволюкрина), ингибирования антимикробных пептидов, подавления синтеза липидов [19]. Нарушение целостности кожного барьера позволяет бактериям, в том числе *S. aureus*, а также аллергенам проникать в кожу, что приводит, с одной стороны, к присоединению вторичной инфекции, а с другой — к сенсibilизации к аллергенам [20, 21]. *S. aureus* колонизирует кожу 60–100% пациентов с АтД по сравнению с 5–30% здоровых людей [22]. При этом *S. aureus* накапливается в лизосомах кератиноцитов с помощью белков клеточной стенки бактерий и посредством активации

толл-подобных рецепторов TLR9 увеличивает экспрессию IL-1 $\alpha$  [23].

Одним из основных клинических симптомов АтД является изнуряющий кожный зуд, приводящий к эксфолиациям, повреждающим эпителиальный барьер и поддерживающим воспалительную реакцию [24]. Развитие зуда обусловлено действием ряда иммунных медиаторов, что приводит к нейрокожным анатомическим изменениям. У пациентов с атопическим дерматитом эпидермис и дерма характеризуются повышенной плотностью чувствительных нервных волокон с нарушенной экспрессией нейропептидов, нейротрофинов и нейромедиаторов [25]. В последние годы раскрыты новые механизмы возникновения зуда в аспекте Т2-воспаления. Установлено, что в данном процессе критическая роль принадлежит базофилам, продуцирующим IL-4 на фоне активации аллерген-специфических IgE. При этом зуд вызывается посредством передачи сигналов лейкотриена без задействования в процесс тучных клеток [26, 27]. Развитие хронического зуда, в противоположность острому, связано с негистаминергическими нервными волокнами и путями передачи сигнала через IL-4R $\alpha$  и IL-31R [28, 29].

В коже пациентов с АтД в большом количестве определяется IL-31, который также является ключевым медиатором зуда у детей. Этот цитокин не только стимулирует сенсорные нервные волокна, но также способствует их удлинению и росту [30]. Сигналы от рецептора IL-31 действуют на янус-киназы (JAK) 1 и 2 [31, 32]. Th2-клетки — основные источники IL-31. IL-4 приводит к активации рецепторов H4 (H4R) на CD4<sup>+</sup> Th2-клетках, повышая продукцию ими IL-31 [33]. IL-4 и IL-13 могут непосредственно оказывать влияние на сенсорные нейроны, тем самым стимулируя зуд [28, 34]. Повышенная экспрессия гена IL-4R $\alpha$  была выявлена в части нейронов, в которых соответственно IL-4 усиливает реакцию на пруритогены, включая IL-31, гистамин и хлорохин [28]. Таким образом, показано, что IL-4R $\alpha$ , ответственный за формирование нервной гиперчувствительности, способен усиливать зуд у пациентов с АтД.

Учитывая вышесказанное, в лечении пациентов с АтД могут быть целесообразны терапевтические стратегии, направленные на подавление Т2-воспаления. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое обладает свойством двойного ингибирования передачи сигнала IL-4 и IL-13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4R $\alpha$ , что приводит к подавлению передачи сигналов IL-4 и IL-13 [35]. Дупилумаб зарегистрирован на территории Российской Федерации для лечения АтД среднетяжелого и тяжелого течения у детей от 6 мес и старше [36].

В настоящей работе представлено применение дупилумаба в младшей возрастной группе, в частности с 6 мес жизни. Патогенетическая терапия в ранние сроки от начала заболевания может позволить снизить вероятность перестроения АтД, а также предотвратить развитие полиморбидных состояний.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### О пациентке

Девочка М., возраст 4 года, госпитализирована с жалобами на распространенные высыпания по всему кожному покрову, выраженный кожный зуд, нарушение сна.

**Анамнез болезни.** Со слов матери, высыпания появились в возрасте 1 мес. В возрасте 1,5 лет по результатам исследования методом иммунофлуоресценции ImmunoCAP на наличие специфических IgE выявлена сенсibilизация к яичному белку (25,7 Ед/мл), коровьему молоку (4,82 Ед/мл), муке пшеничной (1,08 Ед/мл), клейковине (1,2 Ед/мл) и казеину (2,08 Ед/мл), неоднократно

отмечалась аллергическая крапивница на фоне употребления куриного яйца, коровьего молока. Выставлен диагноз: «Атопический дерматит. Множественная пищевая аллергия». Течение заболевания волнообразное, с кратковременным незначительным улучшением при госпитализации в стационар по месту жительства и применении системных глюкокортикоидов.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности (без осложнений), первых естественных родов, длина тела при рождении — 52 см, масса тела — 3650 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом. На искусственном вскармливании с 2 мес. Наследственный анамнез не отягощен.

### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, локализовался на лице, туловище и конечностях, был представлен многочисленными эритематозно-сквамозными высыпаниями, эксфолированными папулами, покрытыми геморрагическими корками, генерализованным мелкопластинчатым шелушением, лихенификацией (рис. 1). Рисунок на коже ладоней характеризовался гиперлинейностью. На коже кубитальных и подколенных складок, а также в области лучезапястных суставов визуализировалась выраженная лихенификация. На коже нижнего века определялись типичные складки Денни – Моргана.

### Лабораторные исследования

**Общий анализ крови в первый день госпитализации:** повышение количества эозинофилов до  $1,9 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $0,1-0,6 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Биохимический анализ крови в первый день госпитализации:** повышение концентрации общего IgE до 6413 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

**Клинический анализ мочи в первый день госпитализации:** без патологических изменений.

**Микробиологическое исследование на второй день госпитализации:** повышение флоры отделяемого из носовой полости выявил умеренный рост *S. aureus*, на коже — скудный рост *S. aureus*.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на второй день госпитализации:** без значимых отклонений.

### Предварительный диагноз

Атопический дерматит (детская форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Вульгарный ихтиоз. Пищевая аллергия.

### Динамика и исходы

На 2-й нед госпитализации пациентку консультировал аллерголог. На основании выявленной сенсibilизации, а также анамнестических данных обострения кожного заболевания на фоне нарушения гипоаллергенной диеты был подтвержден диагноз «пищевая аллергия».

Во время стационарного лечения пациентке были назначены системные глюкокортикоиды: преднизолон 50 мг в/в струйно в течение 5 сут, а также антигистаминные препараты, топические глюкокортикоиды, влажные обертывания, эмоленты. На фоне проводимого лечения наблюдалась нестойкая ремиссия в виде непродолжительного периода (2 нед) освобождения кожного покрова от высыпаний.

Пациентка повторно госпитализирована спустя 3 мес в связи с обострением в виде генерализации эритематозно-сквамозных высыпаний, проведено лечение топическими глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, эмолентами. Проведены фототерапия — курс узкополосной средневолновой УФ-терапии UVB 311 нм

**Рис. 1.** Девочка М., возраст 4 года, с АД. Генерализованный кожный патологический процесс с поражением лица, туловища и конечностей

**Fig. 1.** Girl M., 4 years old, AD. Generalized skin lesion involving face, body, and limbs



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

и курс общих лекарственных ванн. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне применяемого лечения, тяжестью течения кожного процесса, а также множественной сенсibilизацией к пищевым аллергенам была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб 300 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед. На фоне проводимой терапии удалось достигнуть ремиссии кожного процесса через 5 мес. Со слов матери, снизилась частота эпизодов пищевой аллергии на фоне применяемой терапии. Побочных эффектов не наблюдалось (рис. 2).

### Прогноз

Прогноз благоприятный. На фоне терапии дупилумабом и постоянного применения эмолентов через 8 мес отмечалась положительная динамика в виде отсутствия высыпаний.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

#### О пациенте

Мальчик Л., возраст 8 мес, поступил с жалобами на генерализованные высыпания, выраженный кожный зуд, беспокойность.

**Анамнез болезни.** Со слов матери, высыпания отмечаются с 3 мес жизни. При обращении к дерматологу по месту жительства были назначены терапия топическими ингибиторами кальциневрина, местными кортикостероидами, как монокомпонентными, так и в комбинации с антибактериальными препаратами, эмоленты, антигистаминные препараты — с недостаточным положительным эффектом. При попытке введения прикорма (кабачок, брокколи, картофель) отмечалось выраженное обострение в виде появления новых высыпаний, в связи с чем на момент поступления в дерматологическое отделение находился на исключительно грудном вскармливании.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности (без осложнений), первых естественных родов, длина тела при рождении — 54 см, масса тела — 3800 г. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный анамнез: у обоих родителей атопические заболевания (бронхиальная астма у отца, аллергический ринит у матери).

**Рис. 2.** Пациентка М., возраст 4 года, с АтД. Регресс высыпаний через 5 мес терапии дупилумабом  
**Fig. 2.** Girl M., 4 years old, AD. Rashes regression 5 months after dupilumab therapy



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

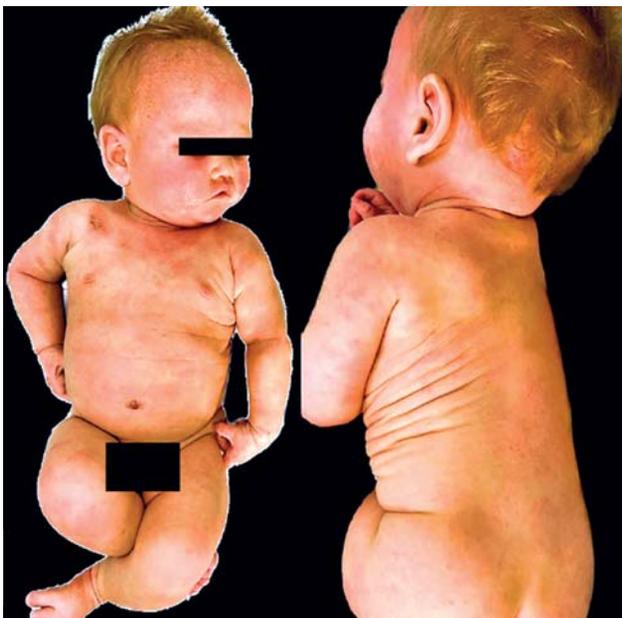
#### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс представлен эритродермией. На фоне генерализованной эритемы и выраженного ксероза отмечены многочисленные папулы, покрытые геморрагическими корками, линейные эксфолиации (рис. 3). На коже волосистой части головы крупнопластинчатое шелушение. Субъективно — выраженный кожный зуд, нарушение сна.

#### Лабораторные исследования

Общий анализ крови в первый день госпитализации: повышение количества эозинофилов до  $2,3 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $0,1-0,6 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Рис. 3.** Пациент Н., возраст 8 мес, с АтД. Кожный патологический процесс в состоянии эритродермии  
**Fig. 3.** Boy N., 8 months, AD. Skin lesion, erythroderma



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Биохимический анализ крови в первый день госпитализации: повышение концентрации общего IgE  $> 2000$  Ед/мл (норма  $< 200$  Ед/мл).

Определение специфических IgE методом иммунофлуоресценции: яичный белок — 15,86 Ед/мл, гречиха — 1,94 Ед/мл, соя — 1,68 Ед/мл, коровье молоко — 7,35 Ед/мл, мясо индейки — 0,38 Ед/мл, пшеница — 17,9 Ед/мл, клейковина — 23,9 Ед/мл. Факт наличия множественной сенсибилизации к пищевым аллергенам в таком раннем возрасте является крайне неблагоприятным фактором развития персистирующей формы АтД и предиктором «атопического марша».

Клинический анализ мочи в первый день госпитализации: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на второй день госпитализации: без значимых отклонений.

#### Предварительный диагноз

Атопический дерматит (младенческая форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Пищевая аллергия.

#### Динамика и исходы

Пациента консультировали диетолог и аллерголог, подтвержден диагноз «пищевая аллергия». Учитывая тяжелое течение заболевания, наличие поливалентной сенсибилизации, отсутствие положительной динамики на фоне применяемого лечения местными препаратами, была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозировке 200 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 200 мг 1 раз в 4 нед. Через 4 мес на фоне проводимой терапии удалось достигнуть регресса высыпаний, отсутствовали эпизоды аллергических реакций на введение новых продуктов питания (рис. 4).

#### Прогноз

Прогноз благоприятный.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных клинических случаях продемонстрирована эффективность патогенетической терапии пре-

паратом дупилумаб у детей до 6 лет. Торпидное течение заболевания, наличие коморбидной патологии, а также полисенсibilизации, являющейся крайне неблагоприятным фактором развития персистирующей формы АтД и предиктором «атопического марша», диктовали необходимость системного лечения ингибитором IL-4 и IL-13.

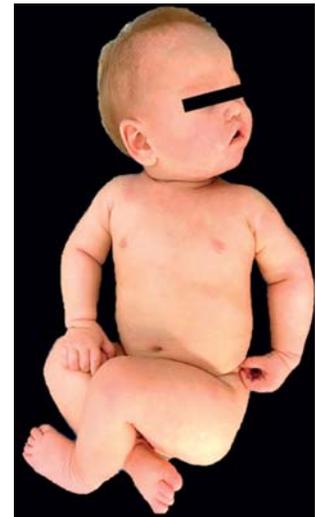
По данным исследования EPI-CARE, более 6% детей с АтД в возрасте от 6 мес до 6 лет страдают тяжелой формой заболевания [37]. В настоящее время предполагается наличие уникальных различающихся эндотипов у младенцев и детей, подростков и взрослых с АтД [38]. При рождении как у здоровых новорожденных, так и у пациентов с АтД иммунный ответ организма сопровождается активацией преимущественно Th2-клеток и, напротив, низким уровнем активации Th1-клеток и соответственно низким уровнем продукции IFN- $\gamma$  [38]. С возрастом течение АтД приобретает черты хронической болезни — влияние Th2- и Th22-зависимых механизмов иммунного ответа усиливается наряду с активацией Th1-звена иммунной системы и увеличением продукции IFN- $\gamma$  [38]. Активность T2-иммунного ответа при АтД обуславливает характерную клиническую симптоматику болезни — наличие экзематозного поражения кожи, лихенификации, интенсивного зуда и нарушения сна [38]. Именно у детей младшего возраста, то есть при ранней манифестации АтД, и при длительном персистировании кожного процесса высок риск атопической полиморбидности, включающей в себя АтД, бронхиальную астму, пищевую аллергию, аллергический ринит. Более того, для пациентов с таким фенотипом характерен высокий риск сопутствующих T2-опосредованных аллергических состояний (аллергический ринит, пищевая аллергия, бронхиальная астма) [39]. Примерно у 20% пациентов с ранним дебютом АтД к 7-му году жизни развивалась персистирующая форма заболевания [40]. Чаще сохранялись симптомы заболевания в подростковом периоде у детей с тяжелым течением АтД в возрасте до 2 лет [41]. Факторы наследственности (наличие бронхиальной астмы у ближайших родственников, аллергические заболевания у обоих родителей) повышают вероятность развития персистирующей формы АтД в 5 раз [4]. Возможными предикторами персистирования АтД в детском возрасте являются тяжелое течение АтД в возрасте до 3 лет, преимущественное поражение сгибательных поверхностей конечностей и лица, развитие сопутствующих атопических состояний, воздействие таких триггеров, как стресс, экспозиция пыльцы, повышенная влажность, наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам в детском возрасте, частые эпизоды присоединения вторичной инфекции [42]. Перечисленные факторы способствуют развитию неблагоприятных последствий раннего персистирующего АтД. Так, было показано, что распространенность астмы среди детей с ранним персистирующим фенотипом АтД составляет 17,5% по сравнению с 7,5% среди лиц с редкими симптомами АтД или без него. Кроме того, они имеют высокий риск развития хронической экземы кистей и аллергического ринита с возрастом. Каждый пятый ребенок с симптомами бронхиальной астмы к 6 годам имел установленный диагноз тяжелого персистирующего АтД в возрасте до 2 лет. Риск развития поллиноза значимо выше у детей с ранним персистирующим течением АтД [43]. Немаловажным фактором является наличие в младенческом возрасте полисенсibilизации, что значимо увеличивает вероятность, при отсутствии адекватного патогенетического лечения, развития в дальнейшем атопической полиморбидности [39]. Учитывая вышесказанное, нами подчеркивается важность ранней эффективной терапевтической интервенции с благоприятным профилем безопасности у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

Современная патогенетическая терапия АтД должна оказывать специфическое ингибирующее действие на медиаторы T2-воспаления, отличаться адекватным профилем эффективности и безопасности. Несмотря на то, что в патогенез АтД вовлечены многие сигнальные пути, которые могут лежать в основе разных подтипов заболевания, активация T2-опосредованных иммунных механизмов с участием врожденных лимфоидных клеток 2-й группы и Th2, продуцирующих IL-4 и IL-13, является доминирующим механизмом в патогенезе АтД [35]. Именно дупилумаб представляет собой двойной ингибитор передачи сигнала IL-4 и IL-13. Этот препарат с апреля 2023 г. разрешен в Российской Федерации для применения у детей с АтД с 6-месячного возраста [36]. Дупилумаб ингибирует трансдукцию сигнала интерлейкинов IL-4 и IL-13 посредством их связывания с субъединицами рецепторов IL-4R $\alpha$  и IL-13R $\alpha$ 1 [44]. При связывании цитокинов с незаблокированным рецептором активируются тирозинкиназа 2 и JAK1/2, которые через транскрипционные факторы STAT регулируют экспрессию генов, участвующих в воспалении Th2-типа [45–47].

Эффективность и безопасность дупилумаба в лечении АтД (среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, не контролируемого местной терапией) у детей в возрасте до 6 лет изучена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III в нескольких исследованиях. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения в течение 16 нед дупилумаба (в дозировке при массе тела от  $\geq$  5 кг до < 15 кг — 200 мг, от  $\geq$  15 кг до < 30 кг — 300 мг) ( $n = 83$ ) и плацебо ( $n = 79$ ) с совместным применением топических глюкокортикоидов. На 16-й нед IGA (Investigator's Global Assessment — оценочная шкала исследователя) 0–1 балл и EASI-75 (Eczema Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести экземы) были достигнуты у 28 и 53% пациентов в группе дупилумаба и у 4 и 11% в группе плацебо. Частота нежелательных явлений в сравниваемых группах была одинаковой, частота конъюнктивита выше в группе дупилумаба, что, однако, не привело к прекращению лечения ни в одном случае [48]. Кроме того, у детей в группе дупилумаба не было отмечено клинически значимых изменений лабораторных показателей, хотя были зафиксированы незначительное увеличение относительного и абсолютного количества эозинофилов и активности щелочной фосфатазы, а также снижение количества тромбоцитов, активности аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. Эти результаты свидетельствуют, что дупилумаб можно применять у детей для непрерывного лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести без необходимости рутинного мониторинга лабораторных показателей [48].

Результаты применения дупилумаба у детей с АтД в возрасте от 0 до 17 лет ( $n = 111$ ) были изучены в много-

**Рис. 4.** Пациент Н., возраст 12 мес, с АтД. Регресс высыпаний через 4 мес терапии дупилумабом  
**Fig. 4.** Boy N., 12 months, AD. Rashes regression 4 months after dupilumab therapy



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

центровом ретроспективном исследовании в среднем в течение 9 мес. Показано, что улучшение IGA составило  $\geq 2$  баллов у 64% пациентов, что было сопоставимо с результатом применения препарата у взрослых, а побочные эффекты, связанные с применением дупилумаба (конъюнктивит, инфекции верхних дыхательных путей, дерматит на лице неясного происхождения), не привели к его отмене [49].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований, а также наш опыт применения дупилумаба у детей разного возраста с АТД подтверждают, что препарат позволяет положительно влиять на течение заболевания за счет достижения ремиссии кожного процесса, увеличивать продолжительность его ремиссии и повышать качество жизни пациентов. Описанные случаи демонстрируют эффективность дупилумаба у детей младших возрастных групп в отношении развития персистирующей формы АТД, а также атопических полиморбидных состояний.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матерей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания согласия родителем пациентки — 07.04.2022, пациента — 01.02.2023.

### INFORMED CONSENT

Patients' mothers have signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 07.04.2022 for female patient; 01.02.2023 for male patient).

### 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.

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 Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

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

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>

**Е.С. Павлова**

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

**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>

**А.А. Савелова**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*. 2022;24(4):293–305. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
- Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis. A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
- Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
- McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173–178.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014>
- Cho YT, Chu CY. Advances in systemic treatment for adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatologica Sinica*. 2019;37(1):3. doi: [https://doi.org/10.4103/ds.ds\\_48\\_18](https://doi.org/10.4103/ds.ds_48_18)
- Esaki H, Czarnowicki T, Gonzalez J, et al. Accelerated T-cell activation and differentiation of polar subsets characterizes early atopic dermatitis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1473–1477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.052>
- Harb H, Irvine J, Amarasekera M, et al. The role of PKCzeta in cord blood T-cell maturation towards Th1 cytokine profile and its epigenetic regulation by fish oil. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20160485. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20160485>
- Herberth G, Heinrich J, Roder S, et al. Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4-producing CD4<sup>+</sup> cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 1):5–13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00890.x>
- Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S3–S23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mai.2003.125>
- Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature*. 2012;484(7395):465–472. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11047>
- Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3):110. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110>
- Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>

13. Kouchkovsky DA, Ghosh S, Rothlin CV. Negative regulation of type 2 immunity. *Trends Immunol.* 2017;38(3):154–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.12.002>
14. Furue M. Regulation of Skin Barrier Function via Competition between AHR Axis versus IL-13/IL-4–JAK–STAT6/STAT3 Axis: Pathogenic and Therapeutic Implications in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2020;9(11):3741. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9113741>
15. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769–779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008>
16. McKenzie AN, Culpepper JA, De Waal Malefyt R, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(8):3735–3739. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3735>
17. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336–349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>
18. Seegraeber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(5):467–474. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>
19. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3 Suppl 1):S28–S36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>
20. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126:332–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.11.006>
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151–1160. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481>
22. Shi B, Leung DY, Taylor PA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization is associated with decreased skin commensal bacteria in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1668–1671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022>
23. Moriwaki M, Iwamoto K, Niitsu Y, et al. *Staphylococcus aureus* from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1 $\alpha$  secretion via TLR9. *Allergy.* 2019;74(3):560–571. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13622>
24. Garcovich S, Maurelli M, Gisoni P, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):303. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9030303>
25. Gupta K, Harvima IT. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunity Rev.* 2018;282(1):168–187. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12622>
26. Wang F, Trier AM, Li F, et al. A basophil-neuronal axis promotes itch. *Cell.* 2021;184(2):422–440.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.033>
27. Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J Exp Med.* 1993;177(3):605–611. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.177.3.605>
28. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006>
29. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5>
30. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus-and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020>
31. Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of atopic dermatitis: current paradigm. *Iran J Immunol.* 2019;16(2):97–107. doi: <https://doi.org/10.22034/IJI.2019.80253>
32. Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1677–1689.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.1002>
33. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):619–625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.1110>
34. Champion M, Smith L, Gatault S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behavior in mice. *Exp Dermatol.* 2019;28(12):1501–1504. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14034>
35. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>
36. Дупликсент®: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-005440. Дата регистрации: 04.04.2019 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Dupixent®: drug label. Registration certificate No. ЛП-005440. Registration date: April 04, 2019. In: State Register of Medicines: Official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cc2ed2eb-e849-4650-a643-cb2715d37bfc](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc2ed2eb-e849-4650-a643-cb2715d37bfc). Ссылка активна на 21.08.2023.
37. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(4):417–428.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
38. Czarnowicki T, He H, Canter T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):215–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031>
39. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
40. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>
41. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681–687.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>
42. Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, et al. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy.* 2010;8:8. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-8>
43. Irvine AD, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):895–906. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17766>
44. Beck L, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314768>
45. Andrews R, Rosa L, Daines M, et al. Reconstitution of a functional human type II IL-4/IL-13 receptor in mouse B cells: demonstration of species specificity. *J Immunol.* 2001;166(3):1716–1722. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1716>
46. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137. doi: <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>
47. Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. Dupilumabuse in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2019;32(1):19–28. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1689227>
48. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908–919. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2)
49. Igelman S, Kurta AO, Sheikh U, et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):407–411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.010>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, О.Р. Катунина<sup>1</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>, А.Ю. Уфимцева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> РМАНПО, Москва, Российская Федерация

# Опыт применения адалимумаба при лечении суппуративного гидраденита, сочетающегося с синдромом Рэппа – Ходжкина

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Синдром Рэппа – Ходжкина — редкое генетическое заболевание, относящееся к группе эктодермальных дисплазий, проявлениями которого являются поражение структур, происходящих из эктодермы — слоя эмбриональной ткани, которая обеспечивает формирование многих органов и тканей организма, включая кожу, потовые железы, волосы, зубы и ногти. Симптомы заболевания могут варьировать от легкой до тяжелой степени и включать в себя аномалии зубов, ломкие, редкие или отсутствующие волосы, аномальные ногти, гипогидроз (ввиду уменьшенного количества потовых желез), расщелины губы и неба. Суппуративный гидраденит — хроническое воспалительное заболевание, которое преимущественно поражает участки расположения апокринных желез. Данная нозология характеризуется образованием болезненных узлов, абсцессов и свищей, склонных к рецидивированию и приводящих к рубцеванию. **Описание клинического случая.** Авторами представлен клинический случай, демонстрирующий сочетание синдрома Рэппа – Ходжкина с тяжелым суппуративным гидраденитом у пациента мужского пола 17 лет. **Заключение.** Гетерогенная клиническая картина суппуративного гидраденита, а также «фон» в виде редкого генетического заболевания заставляет пациентов обращаться к медицинским специалистам различного профиля, что приводит к несвоевременной верификации диагноза и, как следствие, некорректным методам лечения. В результате чего к моменту постановки диагноза пациенты имеют стойкие эстетические дефекты кожи, возможные осложнения нерационального лечения, а также снижение качества жизни.

**Ключевые слова:** синдром Рэппа – Ходжкина, эктодермальная дисплазия, суппуративный гидраденит, клинический случай

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Савелова А.А., Катунина О.Р., Куликов К.А., Уфимцева А.Ю. Опыт применения адалимумаба при лечении суппуративного гидраденита, сочетающегося с синдромом Рэппа – Ходжкина. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):450–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2623>

## ОБОСНОВАНИЕ

Эктодермальные дисплазии — группа врожденных заболеваний, вызванных генетическими нарушениями, ведущими к поражению тканей, происходящих из эмбриональной эктодермы [1]. Одним из заболеваний этой группы является синдром Рэппа – Ходжкина — тип ангидротической эктодермальной дисплазии, впервые описанный Р. Рэппом и В. Ходжкиным в 1968 г. [2]. Синдром характеризуется гипоплазией потовых желез, приводящей к гипо-, реже — ангидрозу (отсутствию потоотделения), наличием расщелины губы и неба, а также грубых и жестких волос, маленького рта, узкого носа, олигодонтии или анодонтии, конических зубов, анонихии, гипонихии, дистрофичных ногтей, аномалий протоков слезных желез, уха и слухового прохода, мочеполовой системы, молочных желез [3, 4]. Синдром Рэппа – Ходжкина вызван изменениями в гене *TP63*,

кодирующем опухолевый белок p63 [5]. Ген локализован на длинном плече 3-й хромосомы (3q27) [6, 7]. Примерно у 30% людей с синдромом Рэппа – Ходжкина, вызванным изменениями в гене *TP63*, наследование патогенного варианта гена является аутосомно-доминантным [8], т.е. изменения в этом гене имеются хотя бы у одного родителя. В остальных случаях изменения в гене *TP63* регистрируются *de novo* [8, 9]. Эктодермальные дисплазии, в случае сохранной функции потовых желез, могут сопровождаться развитием вторичной инфекции, а также могут быть ассоциированы с суппуративным гидраденитом и акне [10–12]. Однако публикации относительно сочетания синдрома Рэппа – Ходжкина и суппуративного гидраденита нет.

Суппуративный гидраденит впервые описан хирургом А. Вельпо в 1839 г. [13]. В 2009 г. на 2-м международном симпозиуме, посвященном прогрессированию

суппуративного гидраденита, было принято консенсусное определение болезни: «Суппуративный гидраденит — это хроническое воспалительное рецидивирующее изнуряющее фолликулярное заболевание кожи, которое обычно проявляется после полового созревания болезненными глубокорасположенными воспаленными поражениями в областях тела, содержащих апокринные железы, чаще всего в подмышечных, паховых и аногенитальных областях» (цит. по [14]). Суппуративный гидраденит заметно снижает качество жизни: пациенты сообщают о стеснении, неспособности участвовать в общественных и спортивных мероприятиях [15]. Снижают качество жизни больных депрессия, тревога, боль, ухудшение работоспособности. У пациентов с суппуративным гидраденитом, как у детей, так и у взрослых, депрессия диагностируется в 43% случаев (чем тяжелее степень суппуративного гидраденита, тем чаще развивается депрессия) [16]. Боль в области элементов кожной сыпи отмечают до 97% пациентов с суппуративным гидраденитом, ее интенсивность выше, чем при псориазе и других заболеваниях кожи [16, 17].

Из-за редкой распространенности суппуративного гидраденита (в европейской популяции около 1% [17]) диагностика данного заболевания вызывает затруднение у врачей различных специальностей, поэтому наблюдается значительная задержка между появлением симптомов и постановкой диагноза (в среднем 7,2 года) [18]. Отсутствие алгоритма лечения лишь ускоряет развитие стойких изменений кожного процесса на месте бывших высыпаний (образование свищевых ходов и рубцовых изменений) [18, 19]. Значительно меньше распространенность суппуративного гидраденита у детей, чаще — после полового созревания, в большинстве случаев — в возрасте от 20 до 24 лет [20]. Сообщается, что дебют суппуративного гидраденита у 7,7% больных отмечен в возрасте до 13 лет, а наименьший возраст пациента с суппуративным гидраденитом на момент начала заболевания составлял 5 лет [21].

На сегодняшний день известно множество схем лечения суппуративного гидраденита с применением системной и наружной терапии, но их доказательная база невелика в связи с отсутствием достаточного количества клинических исследований в этой области [21, 22]. В наружной терапии применяются антисептические растворы, местные антибактериальные препараты, ихтиол [23]. Системная терапия суппуративного гидраденита может включать антибиотики, глюкокортикоиды, ретиноиды, а в самых тяжелых случаях — генно-инженерные биологические препараты [23, 24]. Последние, главным образом инфликсимаб и адалимумаб, показали положительный эффект в сериях случаев у взрослых [25], но опыт применения биологических препаратов в педиатрической практике крайне мал, а в практике отечественных дерматовенерологов отсутствует [22]. При этом тактика терапии определяется степенью тяжести суппуративного гидраденита и наличием сопутствующих заболеваний [23]. Изменения кожного покрова, обусловленные синдромом Рэппа – Ходжкина, а именно нарушение барьерной функции кожи и фолликулярный гиперкератоз, отягощают течение суппуративного гидраденита [24].

Далее представлено описание уникального клинического случая — сочетания синдрома Рэппа – Ходжкина и суппуративного гидраденита тяжелой степени, а также результатов применения генно-инженерной биологической терапии — рекомбинантного моноклонального антитела к фактору некроза опухоли альфа адалимумаба.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

##### О пациенте

Пациент Н., мужского пола, 16 лет, поступил в отделение дерматологии и аллергологии в августе 2022 г. При поступлении предъявлял жалобы на многочисленные глубокие болезненные узлы, свищи и рубцы на коже волосистой части головы, спины, подмышечных областей, паховых складок, внутренней поверхности бедер,

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Oksana R. Katunina<sup>1</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>, Anastasiya U. Ufimtseva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Adalimumab Experience in the Management of Hidradenitis Suppurativa Burdened with Rapp-Hodgkin Syndrome

**Background.** Rapp-Hodgkin syndrome is a rare genetic disease from the ectodermal dysplasia group. It manifests with damage of ectodermal structures — layer of embryonal tissue that provides the development of many organs and tissues in the body, such as: skin, sweat glands, hair, teeth, and nails. Disease symptoms may range from mild to severe and include dental abnormalities, fragile, thin or no hair, abnormal nails, hypohidrosis (due to the reduced number of sweat glands), cleft lips and palate. Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease that predominantly affects apocrine glands areas. This nosology is characterized by painful nodes, abscesses, and fistulas, prone to relapses and leading to scarring. **Clinical case description.** The authors present a clinical case demonstrating the combination of Rapp-Hodgkin syndrome and severe hidradenitis suppurativa in 17-year-old male patient. **Conclusion.** The heterogeneous clinical findings of hidradenitis suppurativa and history of rare genetic disease result in patients' admissions to various medical specialists. Thus, it leads to delayed verification of the diagnosis and incorrect treatment methods. As a result, patients have persistent cosmetic skin defects, possible complications of irrational treatment, and decreased quality of life by the time of diagnosis.

**Keywords:** Rapp-Hodgkin syndrome, ectodermal dysplasia, hidradenitis suppurativa, clinical case

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitri V., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A., Ufimtseva Anastasiya U. Adalimumab Experience in the Management of Hidradenitis Suppurativa Burdened with Rapp-Hodgkin Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):450–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2623>

подколенных областей, сопровождающиеся выраженной болезненностью и жжением в области элементов сыпи, а также на ощущения сухости и дискомфорта в глазах.

**Анамнез болезни.** Появление высыпаний в указанных выше областях отмечает с шестилетнего возраста. Изначально высыпания локализовались на коже волосистой части головы, с семи лет высыпания распространились на другие участки кожного покрова. Пациент многократно консультирован дерматологами, терапевтами, хирургами, обсуждались диагнозы «хроническая пиодермия», «множественные фурункулы». Неоднократно получал системную антибактериальную терапию, проводились вскрытие и санация очагов поражения. После проведенного лечения отмечалась непродолжительная положительная динамика; между курсами антибиотикотерапии течение кожного патологического процесса усугублялось. В возрасте восьми лет диагностирована пилонидальная киста (эпителиальный копчиковый ход), проведено оперативное лечение. По мере нарастания кожной симптоматики у пациента появились жалобы на неприятный запах, боль и жжение в областях поражения.

**Анамнез жизни.** Ребенок от второй беременности (первый ребенок здоровый), вторых самостоятельных родов в срок, масса тела при рождении — 3500 г, длина тела — 52 см, неонатальный период — без особенностей. Наследственный анамнез: у матери диагностирована эктодермальная дисплазия (синдром Рэппа – Ходжкина), в анамнезе актиномикоз (свищевая форма), умерла в возрасте 38 лет от меланомы кожи.

#### Физикальная диагностика

При поступлении кожа сухая, склонна к шелушению, волосы на коже головы жесткие, сухие, скрученные, черты лица заострены (рис. 1А), отмечались онихогрифоз, ателия (рис. 1Б). Зубы отсутствуют, установлен съемный зубной протез. Кожный патологический процесс носит распространенный и симметричный характер, локализован на коже груди, живота, спины, подмышечных и паховых областей, внутренней поверхности бедер, подколенных ямок, представлен множественными глубокими узлами, пустулами, пятнами, свищевыми ходами, рубцами, язвенными элементами. Наблюдаются признаки

**Рис. 1.** Пациент Н., возраст 16 лет, состояние при поступлении  
**Fig. 1.** Patient N., 16 years old, condition on admission



**Примечание.** А — волосы на коже головы жесткие, сухие, скрученные, определяются заостренные черты лица. Б — пустулезные высыпания в области груди и живота, ателия (врожденное отсутствие сосков). В — на коже в области спины наблюдаются папулы, пустулы, единичные узлы, поствоспалительные пятна и рубцы. Г — в паховой области — многочисленные узлы, рубцы, застойные пятна. Д — на коже в области подмышечных впадин определяются узлы, поствоспалительные пятна, свищевые ходы и рубцовые изменения. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

**Note.** А — scalp hair is coarse, dry, twisted; sharp featured face. Б — pustular rashes on the chest and abdomen, atelia (congenital absence of nipples). В — papules, pustules, single nodes, postinflammatory patches, and scars on the skin (back). Г — multiple nodes, scars, static patches in the inguinal region. Д — nodes, postinflammatory patches, fistulous tracts, and cicatricial changes on the armpits skin. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

фолликулярного гиперкератоза — преимущественно на коже разгибательной поверхности бедер и предплечий (рис. 1А–Д). Дерматологический индекс качества жизни (The Dermatology Life Quality Index; DLQI) при поступлении равен 24 баллам.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, физикального осмотра и результатов догоспитальных исследований предположено наличие у пациента сочетания эктодермальной дисплазии и суппуративного гидраденита.

### Диагностические процедуры

**Общий анализ крови (1-е сут госпитализации):** относительный нейтрофилез — 74% (норма 43–65%), относительная лимфопения — 18% (норма 30–45%), СОЭ — 36 мм/ч (норма 0–20 мм/ч); значения гемоглобина, гематокрита, относительной ширины распределения эритроцитов по объему, относительного и абсолютного количества форменных элементов крови — в пределах возрастной нормы.

**Биохимический анализ крови (1-е сут госпитализации):** С-реактивный белок — 32,3 мг/л (норма < 5 мг/л), антистрептолизин О — 567 МЕд/мл (норма < 200 МЕд/мл); активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, концентрация альбумина, общего белка, общего билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина, ревматоидного фактора — в пределах возрастной нормы.

**Микробиологическое исследование (1-е сут госпитализации):** в мазке из зева найдена нормальная микрофлора, из носовых ходов — стафилококки, чувствительные к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином I–IV поколений), карбапенемам, комбинированным (защищенным) препаратам, *Staphylococcus aureus*, чувствительные к гентамицину, эритромицину, клиндамицину, фузидину, оксациллину, в образцах с поверхности кожи обнаружены стафилококки, чувствительные к гентамицину, эритромицину, клиндамицину, фузидину, оксациллину.

**Компьютерная томография органов грудной клетки (2-е сут госпитализации):** без патологии.

**Патоморфологическое исследование биоптата кожи (2-е сут госпитализации):** фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, высланный акантоэпителией утолщенным эпидермисом с гиперкератозом, внутрироговыми микровезикулами, содержащими лейкоцитарный детрит. В краевой зоне биоптата присутствует устье волосяного фолликула, в просвете которого содержатся роговые массы и лейкоцитарный детрит, в отдельных срезах между роговыми чешуйками определяются структуры, имеющие сходство с мицелием гриба. Перифолликулярно — умеренная инфильтрация, преимущественно из плазматических клеток. Отмечается сниженное количество волосяных и сальных фолликулов.

**Полноэкзомное секвенирование нового поколения (2-е сут госпитализации):** выявлен патологический вариант гена *TRP63*, приводящий, по данным OMIM #129400, к развитию ангидротической эктодермальной дисплазии, расщелины губы и неба, аномалии молочных желез и носослезного канала.

**Консультации специалистов (3-и сут госпитализации):** при осмотре врачом-офтальмологом выявлена дисфункция мейбомиевых желез. Психолог выявил особенности эмоционально-волевой сферы (импульсивность, труднос-

ти эмоциональной саморегуляции), сужение сферы интересов у психологически незрелого подростка, находящегося в тяжелой жизненной ситуации (утрата близкого).

### Клинический диагноз

Суппуративный гидраденит, тяжелое течение. Эктодермальная дисплазия (синдром Рэппа – Ходжкина). Дисфункция мейбомиевых желез.

### Дифференциальная диагностика

Синдром Рэппа – Ходжкина дифференцировали от других состояний группы эктодермальных дисплазий — синдрома Хэя – Уэллса (анкилоблефарон – эктодермальная дисплазия – расщелина губы и неба) и синдрома эктродактилии – эктодермальной дисплазии – расщелины губы и/или неба. Диагностическая гипотеза была основана на клинических признаках, характерных для синдрома Рэппа – Ходжкина (гипогидроз, наличие сухих и жестких волос, заостренных черт лица, анодонтии, онихогрифоз, аномалии мейбомиевых желез и ателия), и подтверждена результатом полноэкзомного секвенирования.

### Динамика и исходы

Пациенту назначен блокатор TNF- $\alpha$  препарат адалимумаб в дозировке 160 мг подкожно однократно, далее — по 80 мг подкожно один раз в сутки в течение 14 сут на фоне системных глюкокортикоидов (преднизолон 3 мг/кг внутривенно капельно с последующим снижением дозировки и дальнейшей его отменой в течение 10 сут). Также был назначен курс системных ретиноидов (изотретиноин 20 мг/сут до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг).

Для коррекции рубцовых изменений применялось физиотерапевтическое лечение — курс (8 процедур) ультрафонофореза с 0,01% комплексом коллагенолитических протеаз. Наружная терапия: обработка очагов антисептическим раствором 0,1% октенидина дигидрохлорида и 2% феноксиэтанола; наложение лепешек с ихтиолом на поверхность узлов; для увлажнения кожного покрова — эмоленты 2 раза/сут.

По назначению офтальмолога применяли гель глазной 5% декспантенол под нижнее веко 4 раза/сут в оба глаза, капли глазные 0,3% натрия гиалуронат по 1 капле 4 раза/сут в оба глаза. Для улучшения психоэмоционального состояния ребенка были проведены занятия с психологом.

Через 9 сут от момента госпитализации пациент с положительной динамикой (отсутствие новых элементов кожной сыпи) и незначительным регрессом части высыпаний (регресс единичных узлов и уменьшение количества пустулезных элементов) выписан для амбулаторного наблюдения. За время нахождения в стационаре нежелательных и побочных явлений от проводимой терапии не отмечено.

Далее и по настоящее время (спустя 9 мес от момента госпитализации) пациенту один раз в 14 сут проводится инъекция препарата адалимумаб в дозировке 80 мг подкожно под контролем общего и биохимического анализов крови и осмотром для динамической оценки состояния кожного процесса.

Также на сегодняшний день (спустя 9 мес от момента госпитализации) пациент ежедневно применяет изотретиноин 20 мг/сут. Спустя 3 нед от начала терапии ретиноидами отмечено появление эритемы лица, а также выраженной сухости и шелушения кожи лица. С целью купирования вышеуказанных побочных действий применения системных ретиноидов пациенту рекомендовано

**Рис. 2.** Пациент Н., возраст 17 лет, спустя 9 мес после начала терапии, включавшей адалимумаб и изотретиноин  
**Fig. 2.** Patient N., 17 years old, 9 months after the initiation of therapy including adalimumab and isotretinoin



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

в течение всего курса лечения использовать эмоленты на кожу лица и помаду для губ, содержащую декспантенол. Спустя 14 сут от начала применения эмолентов на кожу лица и лечебной помады эритематозные явления в основном были купированы, шелушение кожного покрова и явления хейлита стали менее выражены.

Спустя 9 мес от момента госпитализации из стационара на фоне применения адалимумаба и изотретиноина наблюдается отчетливая положительная динамика — частичный регресс большинства высыпаний (отмечается уменьшение количества узлов и папуло-пустул), новые элементы не появлялись (рис. 2). Через 1 нед после начала применения глазного геля (5% декспантенол) и глазных капель (0,3% натрия гиалуронат) регрессировали жалобы на дискомфорт и сухость в области глаз. За указанный промежуток времени (1,5–9 мес от момента госпитализации) других побочных явлений от вышеуказанной проводимой терапии не наблюдалось.

Для борьбы с рубцовыми изменениями кожного покрова был назначен курс ультрафонофореза с 0,01% комплексом коллагенолитических протеаз в областях с наименьшими воспалительными явлениями. В связи с тем что при поступлении в области основных рубцо-

вых изменений находились воспалительные элементы, физиотерапевтическое воздействие на эту область не проводилось. По указанной причине проблема рубцовых изменений у данного пациента на сегодняшний момент остается нерешенной. В дальнейшем планируется проведение повторных курсов физиотерапии для борьбы с рубцовыми изменениями кожи, а также использование фракционного CO<sub>2</sub>-лазера.

Результаты лабораторных исследований спустя 9 мес от момента госпитализации представлены ниже.

**Общий анализ крови:** показатели в пределах возрастной нормы.

**Биохимический анализ крови:** С-реактивный белок — 5,05 мг/л (референсный диапазон < 5 мг/л), остальные показатели в пределах возрастной нормы (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, концентрация альбумина, общего белка, общего билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина, ревматоидного фактора).

Спустя 9 мес с момента госпитализации пациент жалоб не предъявляет, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) равен 7 баллам.

### Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный (ожидаются стабилизация и/или улучшение состояния здоровья), для выздоровления — сомнительный.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента Н. представлены на рис. 3.

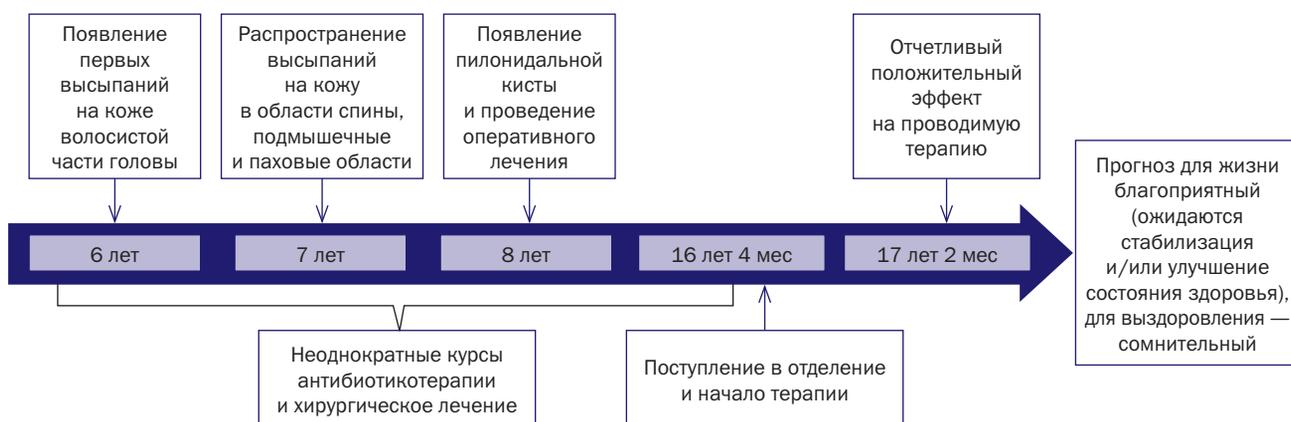
### Мнение пациента

После выписки из стационара на фоне применения биологической терапии пациент отмечает постепенное улучшение состояния здоровья в связи с отсутствием болезненности и появления новых высыпаний, регресса большинства старых высыпаний, но выражает обеспокоенность в отношении многочисленных рубцовых изменений кожи.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом случае интерес представляет сочетание редкого генетического заболевания — синдрома Рэппа – Ходжкина — и тяжелой формы суппуративного гидраденита. Синдром Рэппа – Ходжкина вызван патологическим вариантом гена *TP63*, коди-

**Рис. 3.** Пациент Н., хронология течения болезни, ключевые события и прогноз заболевания  
**Fig. 3.** Patient N., disease course, key events, and prognosis



рующего опухолевый белок p63 [9, 10]. Ген *TP63* имеет решающее значение для правильного развития и гомеостаза многослойного эпителия [5]. Он кодирует фактор транскрипции p63, который экспрессируется в ранних кератиноцитах и эмбриональном эктодермальном гребне во время развития и таким образом участвует в пролиферации, дифференцировке, апоптозе кератиноцитов и образовании межклеточных контактов эпидермиса, влияя на Р-кадгерин (класс молекул клеточной адгезии) и десмосомальные белки [5, 10]. Недостаток p63 у мышей способствовал развитию эрозий кожи с аномалиями базальной мембраны, также нарушалась способность к заживлению ран и не развились эпителиальные придатки. Кератиноциты у этих мышей не подвергались терминальной дифференцировке [10, 11]. На этом основании можно предположить, что регенерация пораженной суппуративным гидраденитом кожи у пациентов с синдромом Рэппа – Ходжкина происходит более медленно — ввиду нарушения жизнедеятельности кератиноцитов.

Синдром Рэппа – Ходжкина у данного пациента протекал с поражением зубов, а также кожи и ее придатков со снижением количества сально-волосяных фолликулов, изменением структуры волос, сухостью кожного покрова и фолликулярным кератозом, онихогрифозом и ателией, дисфункцией голокриновых сальных желез век — мейбомиевых желез. Описанный симптомокомплекс укладывается в классическое описание клиники синдрома Рэппа – Ходжкина [2]. Вместе с тем примечателен тот факт, что при сниженном количестве сально-волосяных фолликулов у пациента (по данным патоморфологического исследования биоптата кожи) нами отмечена тяжелая форма суппуративного гидраденита. При этом известно, что у пациентов с суппуративным гидраденитом размер, плотность распределения и/или количество апокринных желез сопоставимы с таковыми у здоровых [16]. И данный клинический случай демонстрирует подтверждение этого утверждения.

Суппуративный гидраденит имеет многофакторную природу и является хроническим иммуноопосредованным заболеванием [16, 14]. Он относится к фолликулярным заболеваниям, вызванным дефектом накопления кератина, приводящим к фолликулярной окклюзии. Эта закупорка может быть следствием дефектного врожденного клеточного иммунитета или быть вызвана другими независимыми факторами. Причины фолликулярной окклюзии полностью не определены [25]. Вместе с тем фолликулярный гиперкератоз, обусловленный патологическим вариантом гена *TP63* (синдром Рэппа – Ходжкина), по-видимому, усугубляет и поддерживает течение суппуративного гидраденита. В развитии суппуративного гидраденита также участвуют молекулы адгезии, провоспалительные цитокины, генетическая предрасположенность, особенности микробиома (в том числе образование биопленок) [16].

На ранних этапах поражения кожного покрова при суппуративном гидрадените в очагах определяется нормальная микрофлора, что позволяет предположить, что бактериальная инфекция вторична по отношению к воспалительному процессу в дебюте болезни [25]. Снижение барьерной функции кожи, обусловленное синдромом Рэппа – Ходжкина, способствует облегчению проникновения микроорганизмов вглубь кожи и поддержанию воспалительного процесса [24]. Вместе с тем показано, что одними из ключевых цитокинов в патогенезе суппуративного гидраденита являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин 17 (IL-17) [14, 16]. TNF- $\alpha$  увеличивает отношение количества Т-хелперов 17 (Th17)

к регуляторным Т-клеткам, а также количество молекул адгезии, что ведет к миграции лейкоцитов к фолликулам, пролиферации эпителия и связанной с этим окклюзии фолликулов [14]. IL-17 увеличивает выработку макрофагами IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , ведя, таким образом, к развитию гиперреактивности иммунной системы [16]. В свою очередь, Th17 являются основными продуцентами IL-17 [16]. В пораженной коже у пациентов количество Th17 значительно выше по сравнению как с аутологичной видимо неизменной кожей, так и с кожей здоровых людей [14]. Более того, по мере прогрессирования суппуративного гидраденита увеличивается продукция TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-1, каспазы 1 [16]. При этом содержание TNF- $\alpha$  в пораженной коже и сывороточная концентрация IL-17 ассоциированы с тяжестью заболевания (количество TNF- $\alpha$  и концентрация IL-17 тем выше, чем тяжелее заболевание с учетом классификации по H.J. Hurley) и не зависят от пола и возраста больных [16, 22]. Эти данные дают обоснование для терапии биологическими препаратами, нацеленными на цитокины, такие как TNF- $\alpha$  [22].

Ввиду общих патогенетических черт некоторые авторы считают, что суппуративный гидраденит является разновидностью инверсных акне [14].

В лечении пациента нами использовался комплексный подход с применением медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. Согласно данным актуальных клинических исследований, тактика терапии суппуративного гидраденита зависит от тяжести патологического процесса. Наиболее распространенной системой классификации суппуративного гидраденита является система стадирования по H.J. Hurley (1989) [20], которая представляет собой трехступенчатую классификацию тяжести заболевания, предназначенную для помощи в выборе лечения. Классификация учитывает количество элементов, глубину их залегания и распространенность, а также количество эпизодов обострения, но не позволяет оценить активность заболевания или реакцию на проводимое лечение. У описанного нами пациента стадия заболевания оценена как третья (максимально тяжелая) — множественные поражения с формированием свищей, рецидивирующими абсцессами, рубцами. По классификации H.J. Hurley, стадия III заболевания рассматривается как показание к назначению биологической терапии [20, 26].

Учитывая ключевую роль TNF- $\alpha$  в воспалении и, следовательно, в патогенезе суппуративного гидраденита, в лечении данного заболевания с доказанной эффективностью применяются ингибиторы TNF- $\alpha$  [20, 27].

Стоит также отметить тот факт, что в практике зарубежных коллег ингибиторы TNF- $\alpha$  являются наиболее распространенными биологическими препаратами, используемыми при суппуративном гидрадените у детей [22].

Наиболее часто среди ингибиторов TNF- $\alpha$  применяются инфликсимаб и адалимумаб. Эффективность и профиль безопасности, однако, выше у адалимумаба [25, 28].

В связи с этим, а также по причине неэффективности ранее проводимого лечения нами была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб — рекомбинантным моноклональным антителом к TNF- $\alpha$ . Адалимумаб селективно связывается с поверхностными клеточными рецепторами к TNF- $\alpha$  (p55 и p75) и нейтрализует биологические функции этого цитокина, прерывая тем самым каскад воспаления. Впервые адалимумаб был зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит». В последующем в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была доказана эффективность препарата при суппуративном

гидрадените [25], что позволило включить инверсные акне в перечень показаний для применения адалимумаба [26, 27]. В 2015 г. препарат был одобрен для лечения больных с суппуративным гидраденитом и в Российской Федерации. В научных публикациях описан удачный опыт применения адалимумаба для лечения суппуративного гидраденита у взрослых пациентов [28, 29], однако публикаций относительно его применения для лечения суппуративного гидраденита у детей в Российской Федерации нет.

При применении адалимумаба у нашего пациента отмечается улучшение показателей DLQI на 17 баллов (с 24 баллов при поступлении в отделение дерматологии и аллергологии до 7 баллов при опросе спустя 9 мес от момента выписки из отделения дерматологии и аллергологии). Эти данные отображают улучшение качества жизни при применении биологической терапии уже при промежуточной оценке лечения.

Вопросы терапии генно-инженерными биологическими препаратами заслуживают пристального обсуждения, ведь, несмотря на их эффективность, многие специалисты до сих пор относятся к лекарственным средствам данной группы со скепсисом, особенно в отношении пациентов детской возрастной группы. Тенденция к применению более активных методов лечения (в том числе применения генно-инженерной биологической терапии) у детей и подростков является современной и обоснованной.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сопутствующее заболевание, а именно синдром Рэппа – Ходжкина, данный клинический случай подтверждает тот факт, что пациенты с суппуративным гидраденитом не имеют увеличенных в размере апокринных желез или повышенной плотности их распределения по сравнению со здоровыми людьми. Нами отмечена тяжелая манифестация заболевания у пациента с генетически опосредованным сниженным количеством сально-волосяных фолликулов. Часто наблюдается значительная задержка между появлением симптомов суппуративного гидраденита и постановкой диагноза. Тот факт, что диагностика суппуративного гидраденита вызывает затруднение как у дерматовенерологов, так и у врачей смежных специальностей, приводит к проведению нерациональной антибактериальной терапии и многочисленных оперативных вмешательств. Такие ошибки чреваты развитием антибиотикорезистентности, образованием стойких косметических дефектов и, как следствие, сохранением качества жизни пациента на относительно низком уровне. Применение биологических препаратов является в лечении суппуративного гидраденита новой вехой, которая позволила изменить устаревший подход к терапии тяжелых пациентов и дать им надежду на излечение. Однако, несмотря на все очевидные плюсы, в связи с небольшим опытом использования биологических препаратов их применение нуждается в дальнейших исследованиях.

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Пациентом и его законным представителем дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения, фотографий) в научных целях (дата подписания 15.02.2022).

#### INFORMED CONSENT

Patient and his legal representative have signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case

description and medical data (examination, treatment and observation results, patient's images) for scientific purposes (signed on 15.02.2022).

#### 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».

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

**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.

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.

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

**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 company Mölnlycke Health Care AB.

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

#### ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**Л.А. Опрятин**

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

**А.И. Материкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**Д.В. Федоров**

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

**Р.А. Иванов**

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

**А.А. Савелова**

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

**К.А. Куликов**

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

**О.Р. Катунина**

<https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>

**А.Ю. Уфимцева**

<https://orcid.org/0009-0008-3044-184X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Morrell DS, Burkhart CN, Siegel D. Chapter 26 — Selected Hereditary Diseases. In: *Neonatal Dermatology*. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. 2nd ed. W.B. Saunders; 2008. pp. 477–501. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3432-2.50029-7>
2. Chatterjee M, Neema S, Mukherjee S. Rapp-Hodgkin Syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(3):215–216. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_100\\_16](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_100_16)
3. Brueggemann FB, Bartsch O. A recurrent TP63 mutation causing EEC3 and Rapp-Hodgkin syndromes. *Clin Dysmorphol*. 2016;25(2):50–53. doi: <https://doi.org/10.1097/MCD.000000000000117>
4. Schmidt J, Schreiber G, Altmüller J, et al. Familial cleft tongue caused by a unique translation initiation codon variant in TP63. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(2):211–218. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00967-x>
5. Khandelwal KD, van den Boogaard MH, Mehrem SL, et al. Deletions and loss-of-function variants in TP63 associated with orofacial clefting. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1101–1112. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0370-0>
6. Majmundar VD, Baxi K. Ectodermal Dysplasia. 2022 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Wawrzycki B, Pietrzak A, Chodorowska G, et al. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome with unusual cutaneous vitiligo and psoriasiform lesions due to a novel single point TP63 gene mutation. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(3):358–364. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.73437>
8. Akter S, Hossain S, Ali MA, et al. Comprehensive Characterization of the Coding and Non-Coding Single Nucleotide Polymorphisms in the Tumor Protein p63 (TP63) Gene Using In Silico Tools. *Biomolecules*. 2021;11(11):1733. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11111733>
9. Nanda A, ALafi A, Wolf S, et al. TP63-related disorders: two case reports and a brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27(11). doi: <https://doi.org/10.5070/D3271156088>
10. Kirby B, Caird A, Rogers S. Intolerance of isotretinoin in a patient with anhidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 1999;141(1):175. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02954.x>
11. Zabel J, Dańczak D. Case of ectodermal dysplasia with maintained function of sweat glands and extensive acne. *Przegl Dermatol*. 1977;64(6):725–728.
12. Musumeci ML, Fiorentini F, Bianchi L, et al. Follicular occlusion tetrad in a male patient with pachyonychia congenita: clinical and genetic analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33 Suppl 6:36–39. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15851>
13. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as “dissecting terminal hair folliculitis”? *Exp Dermatol*. 2017;26(6):544–547. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13211>
14. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045–1058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
15. Ingram JR. Hidradenitis suppurativa: an update. *Clin Med*. 2016;16(1):70–73. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-1-70>
16. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):473–478. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x>
17. Delany E, Gormley G, Hughes R, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):467–473. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14686>
18. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–1549. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14038>
19. Aroonsakul N, Phinyo P, Lumkul L, et al. Pharmacological interventions for hidradenitis suppurativa: a protocol for systematic review and network meta-analysis of randomised trials and non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022;12(9):e062351. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062351>
20. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S36–S41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.051>
21. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, et al. Somatic and psychiatric comorbidities of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):514–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.067>
22. Sachdeva M, Kim P, Mufti A, et al. Biologic Use in Pediatric Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(2):176–180. doi: <https://doi.org/10.1177/12034754211049711>
23. Tsai YC, Hung CY, Tsai TF. Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1351. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051351>
24. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):476–479. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1978>
25. Vossen ARJV, Ardon CB, van der Zee HH, et al. The anti-inflammatory potency of biologics targeting tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-17A, IL-12/23 and CD20 in hidradenitis suppurativa: an ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):314–323. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17641>
26. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
27. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(20):2019–2032. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16691>
28. Хобейш М.М., Шустов Д.В., Соколовский Е.В. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 5. — С. 70–81. — doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81> [Khobeish MM, Shustov DV, Sokolovsky EV. Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):70–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81>]
29. Bahillo Monné C, Honorato Guerra S, Schoendorff Ortega C, Gargallo Quintero AB. Management of hidradenitis suppurativa with biological therapy: report of four cases and review of the literature. *Dermatology*. 2014;229(4):279–287. doi: <https://doi.org/10.1159/000365076>



Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, О.Р. Катунина<sup>1</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>, И.И. Яруллин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

## Клинический случай герпетиформной пузырчатки в детском возрасте

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Герпетиформная пузырчатка — редкий атипичный буллезный дерматоз аутоиммунной природы, характеризующийся появлением высыпаний в виде бляшек, по периферии которых располагаются папулы и везикулы, или в виде сгруппированных папул, везикул или напряженных пузырей и имеющий клиническое сходство с герпетиформным дерматитом Дюринга. Диагностика герпетиформной пузырчатки в педиатрической практике затруднена в связи со схожестью клинических проявлений с буллезными дерматозами другой этиологии, редкостью выявления заболевания у детей и малым количеством научных публикаций. **Описание клинического случая.** Описан клинический случай герпетиформной пузырчатки у ребенка. Показаны необходимые диагностические алгоритмы постановки диагноза и выбора терапевтической тактики ведения пациентов. Во время терапии применялись такие препараты первого выбора, как дапсон и преднизолон, показавшие свою эффективность при ведении данной категории пациентов. **Заключение.** Представлена дифференциальная диагностика герпетиформной пузырчатки у детей с другими буллезными дерматозами. Продемонстрированы результаты успешной медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** герпетиформная пузырчатка, диагностика, реакция непрямой иммунофлуоресценции, лечение, дапсон, преднизолон, дети, буллезные дерматозы

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Савелова А.А., Катунина О.Р., Куликов К.А., Яруллин И.И. Клинический случай герпетиформной пузырчатки в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):458–463. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2636>

### ОБОСНОВАНИЕ

Герпетиформная пузырчатка — редкий атипичный буллезный дерматоз аутоиммунной природы, характеризующийся появлением бляшек, по периферии которых

находятся папулы и везикулы, либо появлением сгруппированных папул, везикул или напряженных пузырей. Подобные клинические признаки встречаются при герпетиформном дерматите Дюринга [1].

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Oksana R. Katunina<sup>1</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>, Ilgiz I. Yarullin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Pemphigus Herpetiformis in Childhood: Clinical Case

**Background.** Pemphigus herpetiformis is a rare atypical bullous dermatosis of autoimmune nature. It is characterized by rashes in the form of plaques with papules and vesicles at peripheral areas, or in the form of grouped papules, vesicles or tense bubbles with clinical similarity to Dering's herpetiformis dermatitis. Pemphigus herpetiformis diagnosis in pediatric practice is difficult due to the similarity of clinical manifestations to bullous dermatoses of other etiology, the rarity of the disease in children, and small number of scientific publications.

**Clinical case description.** Clinical case of pemphigus herpetiformis in a child is described. All necessary diagnostic algorithms for diagnosis and therapeutic tactics for patient management are presented. Dapsone and prednisolone were used as first-line drugs during the patient's treatment. They have shown its efficacy in management of such patients. **Conclusion.** Differential diagnosis of pemphigus herpetiformis and other bullous dermatoses in children is presented. The results of successful drug treatment are shown.

**Keywords:** pemphigus herpetiformis, diagnosis, indirect immunofluorescence test, treatment, dapsone, prednisolone, children, bullous dermatosis

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitri V., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A., Yarullin Ilgiz I. Pemphigus Herpetiformis in Childhood: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):458–463. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2636>

Название дерматоза было предложено S. Jablonska в 1975 г. Она же установила диагностические критерии для данного заболевания [2]. В литературе встречаются описания пациентов с состояниями, клинически похожими на герпетиформный дерматит, но с проявлениями внутриэпителиального расщепления, с эозинофилами и клетками с характерными акантолитическими признаками [3]. Например, еще в 1955 г. C. Floden и H. Gentale наблюдали типичный герпетиформный дерматит с признаками акантолиза [4].

Пузырчаткой в основном болеют люди в возрасте 40–60 лет, но описаны случаи заболевания у детей [5]. По данным литературы, до 2017 г. включительно было выявлено 6 случаев герпетиформной пузырчатки у детей [6], что демонстрирует уникальность данного клинического наблюдения.

Заболевание имеет локализацию преимущественно на туловище и разгибательных поверхностях конечностей, начинается с появления единичных или сгруппированных волдырных и папулезных высыпаний, затем на отечном эритематозном фоне развиваются пузыри и везикулы с дальнейшим образованием эрозий и корок, что показывает сходство с герпетиформным дерматитом Дюринга. В связи с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по лечению герпетиформной пузырчатки у детей терапию проводят, ориентируясь на клинические рекомендации у взрослых. Препаратом выбора является дапсон, обладающий антибактериальным и противовоспалительным эффектами, обусловленными ингибированием нейтрофилоопосредованного повреждения тканей [7]. Данное заболевание, как правило, имеет доброкачественное течение и хорошо поддается лечению дапсоном и системными глюкокортикостероидами (ГКС), но, в зависимости от тяжести проявления патологического процесса, препараты могут быть назначены в варианте монотерапии либо в комбинации, в некоторых ситуациях есть необходимость в назначении иммунодепрессантов [3]. К тому же дапсон и ГКС характеризуются относительной редкостью побочных явлений в процессе терапии, что позволяет широко применять эти препараты в педиатрической практике [8].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка, возраст 5 лет. При поступлении в отделение дерматологии и аллергологии в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) предъявляла жалобы на распространенные высыпания, периодическое появление и дальнейшее вскрытие пузырьков на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, на выраженный зуд.

Родителями было сообщено, что первые высыпания беспокоят с октября 2021 г. Дерматологом по месту жительства была установлена пиодермия. В начале 2022 г. ребенок находился на стационарном лечении в дерматовенерологическом отделении одной из клиник с диагнозом «атопический дерматит», проведено лечение с временным положительным эффектом — циклоспорином, топическими ГКС, антисептиками. В марте 2023 г. госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для обследования и лечения в связи с рецидивом заболевания. Анамнез жизни не отягощен. Наследственность не отягощена.

## Физикальная диагностика

Во время первичного осмотра общее состояние ребенка удовлетворительное, по основному заболеванию — тяжелое. Патологический процесс имел распространенный и симметричный характер и локализовался на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже лица на эритематозном фоне наблюдались эрозивные очаги красноватого цвета, покрытые желто-коричневыми корочками. На коже туловища, верхних и нижних конечностей процесс был представлен множественными пятнами и серозно-геморрагическими корочками, пятна овальной формы, диаметр элементов от 1 до 7 см, склонны к слиянию. На некоторых пятнах по всему телу были единичные пузыри с вялой покрывкой и серозным содержимым диаметром до 2 см, которые имели тенденцию к быстрому вскрытию. Симптом Никольского положительный (рис. 1).

## Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнестических данных и клинических проявлений заболевания был поставлен предварительный основной диагноз: «Вульгарная пузырчатка? Герпетиформный дерматит Дюринга?». Сопутствующий: «Целиакия».

Для проведения дифференциальной диагностики с другими пузырчатыми дерматозами были выполнены патоморфологическое и иммунофлуоресцентное исследования [9].

## Диагностические процедуры

### Лабораторные исследования

При поступлении клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и копрограмма — без клинически значимых особенностей.

Из анамнеза 2022 г.: АТ (антитела) к глиадину: IgA — 5,7, IgG — более 100, АТ к трансглутаминазе: IgA — 71,63, IgG — 28,81.

Иммуноферментный анализ (март 2023): антитела к десмоглеину-1 (IgG) — > 200,0 RU/ml (референсные

**Рис. 1.** Пациентка, возраст 5 лет: герпетиформная пузырчатка  
**Fig. 1.** Patient, 5 years old: pemphigus herpetiformis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

значения: 0–20), антитела к десмоглеину-3 (IgG) — 3,46 RU/ml (референсные значения: 0–20).

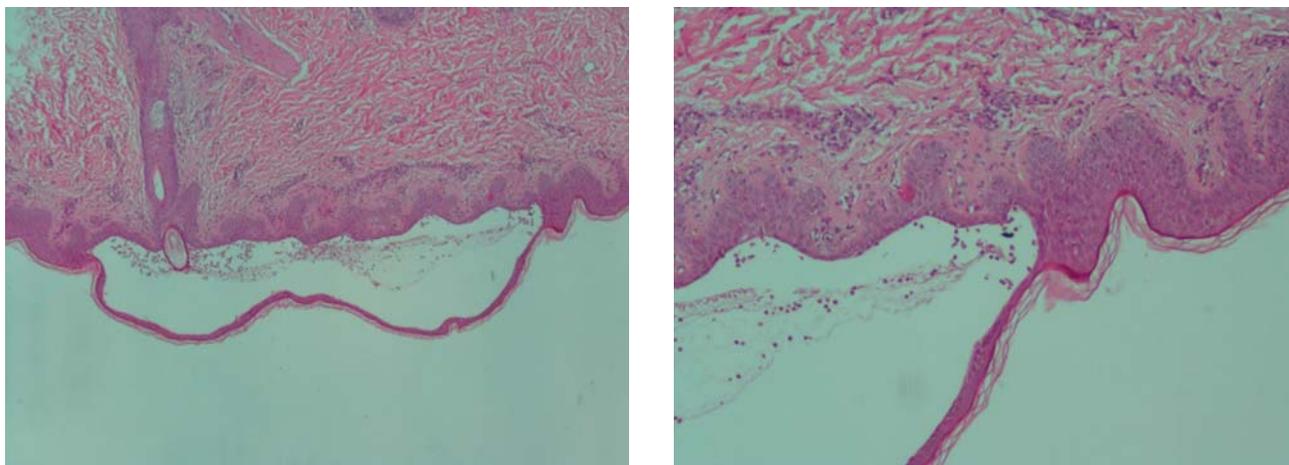
**Биопсия тонкой кишки (март 2023).** Микроскопическое описание: разорванный фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки. Ворсины и их фрагменты не прослеживаются. Покровный эпителий цилиндрический, очагово отмечаются скопления лимфоцитов и нейтрофилов. Крипты глубокие. В собственной пластинке слизистой оболочки лимфоплазмочитарная инфильтрация с нейтрофилами и эозинофилами. Видны железы Бруннера. Заключение: морфологическая картина активного дуоденита с тотальной атрофией ворсин March IIIc.

**Биопсия кожи (март 2023).** Микроскопическое описание: фрагмент кожи (размерами  $0,3 \times 0,3 \times 0,3$  см) с участком подкожной жировой клетчатки, высланный эпидермисом обычной толщины. Наблюдается акантолиз на уровне верхних рядов шиповатого и зернистого слоев эпидермиса с формированием поверхностных пузырей, в полости которых присутствуют единичные акантолитические клетки. Также отмечается экзоцитоз единичных нейтрофильных гранулоцитов в шиповатый слой. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная инфильтрация

из лимфоцитов и гистиоцитов с незначительной примесью нейтрофильных гранулоцитов. Заключение: выявленная патогистологическая картина может наблюдаться при листовидной/себорейной пузырчатке; для уточнения диагноза рекомендуется проведение прямой реакции иммунофлуоресценции (РИФ) в биоптате кожи, взятом вне зоны поражения (рис. 2.)

**Непрямая реакция иммунофлуоресценции (апрель 2023):** в биоптате видимо непораженной кожи наблюдается диффузная выраженная фиксация IgG и слабая очаговая фиксация IgM и IgA в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки»). Также наблюдаются отложение IgM в виде четкой протяженной гранулярной линии вдоль дермоэпидермальной границы и гранулярные смазанные отложения IgG в сосочках дермы. Выявленная иммунофлуоресцентная картина соответствует акантолитической пузырчатке, с учетом гранулярного отложения IgM клинически целесообразно исключить эритематозный вариант. Окончательное суждение о варианте пузырчатки следует выносить на основании клинко-морфологической корреляции, данных лабораторно-инструментальных исследований, клинко-anamнестических данных (рис. 3).

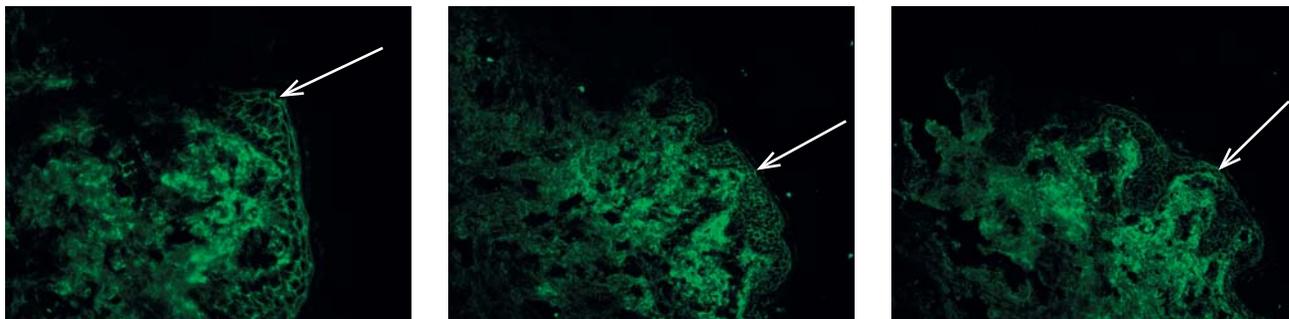
**Рис. 2.** Гистологическое исследование биопсийного материала кожи  
**Fig. 2.** Histological examination of skin biopsy



*Примечание.* Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: слева —  $\times 4$ , справа —  $\times 20$ .  
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* Hematoxylin and eosin staining. Powered: on the left —  $\times 4$ , on the right —  $\times 20$ .  
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

**Рис. 3.** Непрямой метод реакции иммунофлуоресценции (увеличение  $\times 100$ )  
**Fig. 3.** Indirect immunofluorescence test ( $\times 100$ )



*Примечание.* Отложение IgG в кожных покровах.  
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

*Note.* IgG deposition in the skin.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

### Инструментальные исследования

УЗИ органов брюшной полости (март 2023): признаки диффузных изменений поджелудочной железы, спленомегалии и мезаденита.

Эзофагогастродуоденоскопия (март 2023). Катаральный дистальный рефлюкс-эзофагит. Признаки эритематозной гастропатии. Умеренно выраженный катаральный дуоденит. Явной атрофии ворсинчатого слоя тонкой кишки не определяется. В связи с тем, что данная группа заболеваний имеет паранеопластический характер, была проведена магнитно-резонансная томография (онкопоиск): патологии не выявлено.

### Клинический диагноз

С учетом анамнестических данных, жалоб, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований был установлен окончательный диагноз.

Основной диагноз: герпетиформная пузырчатка.

Сопутствующий диагноз: катаральный дистальный рефлюкс-эзофагит. Гастродуоденит: *H. pylori*-неассоциированный.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими буллезными дерматозами: герпетиформным дерматитом Дюринга, листовидной пузырчаткой, вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом, линейным IgA-дерматозом, паранеопластической пузырчаткой и т.д. [10].

Так, при гистологическом исследовании герпетиформной пузырчатки можно наблюдать эозинофильный спонгиоз с акантолизом, интраэпидермальные полости с эозинофилами или нейтрофилами. РИФ демонстрирует отложения IgG верхней части, непрямая РИФ — циркулирующие IgG-аутоантитела. Гистологическая картина при IgA-пемфигусе складывается следующим образом: при субкорнеальном пустулезном дерматозе (СПД-тип) наблюдаются супрабазальные пустулы, а при интраэпидермальном нейтрофильном дерматозе (ИНД-тип) — субкорнеальные пустулы. В обоих случаях — нейтрофильная инфильтрация и слабый акантолиз. При прямой РИФ субкорнеальный пустулезный дерматоз выражается отложением IgA в нижней части, а интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз — в верхней части. При непрямой РИФ определяются циркулирующие

IgA-аутоантитела к поверхности эпителиальных клеток (в 50%). Гистологическая картина паранеопластического пемфигуса показывает супрабазальный акантолиз и некроз кератиноцитов. Определяются отложения IgG на поверхности эпидермоцитов при прямой РИФ и циркулирующие IgG-аутоантитела к поверхности эпителиоцитов при непрямой РИФ [11].

### Медицинские вмешательства

Лечение в стационаре было направлено на предотвращение появления новых высыпаний, регресс клинической картины и профилактику присоединения вторичных осложнений (инфицирования вскрывшихся пузырьков).

В качестве препарата выбора был назначен дапсон в дозировке 25 мг (1/2 таблетки 50 мг) в сутки после еды, ежедневно, длительно, из расчета 1,4 мг/кг/сут; данное дозирование препарата соответствует назначению в педиатрической практике при лепре [12].

Наружная терапия: топические ГКС, анилиновые красители, эмоленты.

В связи с ускользанием терапевтического эффекта при повторной госпитализации дополнительно к дапсону был назначен преднизолон в дозировке 0,5 мг/кг/сут.

### Динамика и исходы

На фоне назначенной терапии наблюдалась регрессия пятен, в центре у некоторых появилась здоровая кожа. Множественные серозно-геморрагические корочки постепенно начали отторгаться, оставляя после себя пятна гиперпигментации. Зуд постепенно купировался.

### Прогноз

При соблюдении рекомендаций — прогноз благоприятный, достижение стойкой клинической ремиссии.

### Временная шкала

Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациентки представлены на рис. 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности постановки данного диагноза обусловлены сходными клиническими признаками с другими пузырными дерматозами и редкостью данной патологии у детей.

Рис. 4. Хронология развития болезни и ее ключевые события

Fig. 4. Disease course and key events



Антитела при пузырчатке направлены на ряд структурных элементов десмосом, таких как десмоглеины 1-го и 3-го типов, десмоколлины, ацетилхолиновые рецепторы, антимитохондриальные протеины и другие поверхностные белки кератиноцитов, что свидетельствует об аутоиммунной природе заболевания [13, 14].

К тому же N. Robinson и соавт. считают, что клинические проявления герпетиформной пузырчатки могут быть похожи не только на герпетиформный дерматит, но и на буллезный пемфигоид, линейный IgA-дерматоз или листовидную пузырчатку.

Заболевание имеет локализацию преимущественно на туловище и разгибательных поверхностях конечностей, начинается с появления единичных или сгруппированных волдырных и папулезных высыпаний, затем на отечном эритематозном фоне развиваются пузыри и везикулы с дальнейшим образованием эрозий и корок, что показывает сходство с герпетиформным дерматитом Дюринга [10]. Вместе с тем больных герпетиформной пузырчаткой беспокоит постоянный выраженный зуд [11].

Стоит отметить, что F. Wojnarowska и V. Venning рассматривают герпетиформную пузырчатку как вариант листовидной пузырчатки [15]. К тому же имеются сообщения о трансформации герпетиформной пузырчатки в листовидную и вульгарную [16] и, наоборот, вульгарной в герпетиформную [17].

Диагноз «герпетиформная пузырчатка» может быть установлен на основании характерных клинических проявлений, наличия аутоантител к структурным элементам десмосом, реакции иммунофлуоресценции, гистологического исследования биопсийного материала (глубина залегания пузырей).

Дифференциальная диагностика проводится с другими пузырными дерматозами [10].

Герпетиформная пузырчатка обычно имеет доброкачественное течение.

Основными задачами терапии являются подавление продукции патогенных антител, прекращение образования новых очагов поражения и ускорение эпителизации. Хорошо справляются с данными задачами системные ГКС [18]. В большинстве случаев герпетиформная пузырчатка хорошо поддается терапии системными ГКС или дапсоном, хотя иногда могут потребоваться иммунодепрессанты [3].

Стоит отметить, что представленные препараты не всегда дают положительный эффект или дают положительный эффект только временно, в связи с чем может возникнуть необходимость перехода от одного препарата к другому, что мы наблюдали в представленном клиническом случае.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность постановки диагноза «герпетиформная пузырчатка» связана с редкостью возникновения патологии у детей, схожестью клинической картины с другими буллезными дерматозами и малым количеством научных публикаций, что говорит о необходимости иметь осведомленность специалистов о возможных клинических ситуациях в детском возрасте. С целью постановки правильного диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами есть необходимость выполнения реакции непрямой иммунофлуоресценции и/или прижизненного патогистологи-

ческого исследования биопсийного материала. Первой линией терапии данной патологии у детей являются дапсон и системные ГКС.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Родителями пациента было подписано информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию, от 30.06.2023.

## INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 30.06.2023).

## 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, Зелдис-Фарма.

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

**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.

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

**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 company Mölnlycke Health Care AB.

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

## ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**Л.А. Опрятин**

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

**А.И. Материкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**Д.В. Федоров**

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

**Р.А. Иванов**

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

**А.А. Савелова**

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

**К.А. Куликов**

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

**О.Р. Катунина**

<https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>

**И.И. Яруллин**

<https://orcid.org/0009-0005-1830-8147>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пузырчатка: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2019. [Puzyrchatka: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2019. (In Russ).]
2. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol.* 1975;14(5):353–359. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1975.tb00125.x>
3. Costa Lorena MC, Cappel MA, Keeling JH. Clinical, pathologic, and immunologic features of pemphigus herpetiformis: a literature review and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2019;58(9):997–1007. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14395>
4. Floden C, Gentale H. A case of clinically typical dermatitis herpetiformis presenting acantholysis. *Acta Derm Venereol.* 1955;35(2):128.
5. Абрамова Т.В. Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2019. — 48 с. [Abramova TV. Puzyrchatka: immunopatogenez, diagnostika i patogeneticheskaya terapiya (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). [abstract of dissertation]. Moscow; 2019. 48 p. (In Russ).]
6. Peterman CM, Vadeboncoeur S, Schmidt BA, Gellis SE. Pediatric Pemphigus Herpetiformis: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):342–346. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13152>
7. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus. A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology.* 2016;232(1):91–96. doi: <https://doi.org/10.1159/000441054>
8. Russo I, Ferrazzi A, Zanetti I, Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210210. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210210>
9. Кожные и венерологические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина; 2019. — 296 с. [Kozhnye i venerologicheskie bolezni: Textbook. Oliyova OYu, ed. 2nd ed., add. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 296 p. (In Russ).]
10. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. — СПб.: Коста; 2012. — 144 с. [Samtsov AV, Belousova IE. Bulleznnye dermatozy: Monograph. St. Petersburg: Kosta; 2012. 144 p. (In Russ).]
11. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, et al. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):649–671; quiz 672–673. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70145-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70145-3)
12. Elliott GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin Dis.* 1895;13:10.
13. Матушевская Е.В., Свищевская Е.В., Кубанова А.А. и др. Иммунология вульгарной пузырчатки и возможный механизм формирования заболевания // Вестник дерматологии и венерологии. — 1996. — № 2. — С. 25–28. [Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV, Kubanova AA, et al. Pemphigus vulgaris: immunological aspects and possible mechanism of the disease development. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1996;(2):25–28. (In Russ).]
14. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012;45(1):7–35. doi: <https://doi.org/10.3109/08916934.2011.606444>
15. Wojnarowska F, Venning V. Immunobullous Diseases. In: *Rook's Textbook of Dermatology.* Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2010. Ch. 40. doi: <https://doi.org/10.1002/9781444317633.ch40>
16. Santi S, Maruta C, Aoki V, et al. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(1):40–46. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90832-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90832-4)
17. Megahed M. *Histopathology of Blistering Diseases.* Springer; 2004. pp. 174–122.
18. Mutasim D. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6): 859–877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.02.013>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>1</sup>, О.Р. Катунина<sup>1</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>, Д.Р. Даниелян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

## Линейный IgA-зависимый дерматоз у ребенка: клинический случай

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** IgA-зависимый линейный дерматоз — редкое аутоиммунное буллезное заболевание, которое характеризуется везикуло-буллезными субэпидермальными высыпаниями, поражающими кожный покров и слизистые оболочки, и линейным гомогенным отложением IgA в зоне базальной мембраны эпидермиса. **Описание клинического случая.** Представлено описание клинического случая линейного IgA-зависимого дерматоза у детей. По данным исследований, для достоверной диагностики заболевания необходимо проведение оценки клинических данных, гистологического исследования биоптата кожи для определения глубины залегания пузырей, а также иммунофлуоресцентного исследования для выявления отложения IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса, что помогает установить окончательный диагноз и определить тактику ведения пациента. Средством первой линии терапии данного заболевания является препарат дапсон, показавший себя эффективным и безопасным средством. **Заключение.** Приведенный случай линейного IgA-зависимого дерматоза представляет интерес в связи с тяжестью течения заболевания и редкостью патологии в клинической практике. Дифференциальная диагностика весьма сложна и клинически требует высокотехнологичных методов исследования. Только проведение иммунофлуоресцентного исследования позволяет точно диагностировать линейный IgA-зависимый дерматоз. На фоне системной терапии дапсоном 1,8 мг/кг/сут достигнуто регрессирование высыпаний.

**Ключевые слова:** клинический случай, линейный IgA-зависимый дерматоз, дапсон

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Савелова А.А., Катунина О.Р., Куликов К.А., Даниелян Д.Р. Линейный IgA-зависимый дерматоз у ребенка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):464–469. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2642>

### ОБОСНОВАНИЕ

Линейный IgA-зависимый дерматоз — редкое аутоиммунное заболевание с везикуло-буллезными субэпидермальными высыпаниями на коже и слизистых обо-

лочках и линейным гомогенным отложением IgA в зоне базальной мембраны эпидермиса. В педиатрической практике данное заболевание называют хронической буллезной болезнью детского возраста [1–3]. Развитие

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Maria A. Leonova<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>1</sup>, Oksana R. Katunina<sup>1</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>, Daniel R. Danielyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Linear IgA Dermatitis in a Child: Clinical Case

**Background.** Linear IgA dermatitis is a rare autoimmune bullous disease characterized by vesiculo-bullous subepidermal lesions (affecting the skin and mucous membranes) and by linear homogeneous IgA deposition in the epidermis basal membrane. **Clinical case description.** Clinical case of linear IgA dermatitis in children is presented. Clinical data assessment, histological examination of the skin biopsy (to determine the depth of bullous), immunofluorescent examination (to reveal IgA deposition in the epidermis basal membrane) are crucial for reliable disease diagnosis according to the studies. Altogether it helps to establish the final diagnosis and determine the patient's management. Dapsone is the first-line treatment for this disease, it has proven to be an effective and safe medication. **Conclusion.** This case of linear IgA dermatitis is of concern due to disease severity and its rarity in clinical practice. Differential diagnosis is rather complicated and clinically requires high-tech research methods. Only immunofluorescent examination allows to diagnose linear IgA dermatitis accurately. Lesions' regression was achieved due to systemic therapy with dapsone (1.8 mg/kg/day).

**Keywords:** clinical case, linear IgA dermatitis, dapsone

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A., Danielyan Daniel R. Linear IgA Dermatitis in a Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):464–469. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2642>

заболевания может происходить в любом возрасте, вместе с тем выделяют два возрастных пика заболеваемости: от 6 мес до 6 лет и от 50–60 лет и старше [1, 4, 5]. Заболеваемость линейным IgA-зависимым дерматозом варьирует от 0,23 до 2,3 на 1 млн человек в год [1, 2]. В детском возрасте манифестация заболевания нередко происходит после перенесенных инфекционных болезней [2, 3, 6].

Основной патогенетический фактор развития линейного IgA-зависимого дерматоза — циркулирующие иммуноглобулины класса А (IgA) к аутоантигену буллезного пемфигоида (BP) 2 (BPAg2) в светлой пластинке базальной мембраны эпидермиса [4, 7]. Триггерами выработки IgA являются инфекции, продукция антител, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, а также описана связь со злокачественными новообразованиями [8]. Выявлена ассоциация линейного IgA-зависимого дерматоза с носительством человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigens; HLA) B8, DR3, DQ2, Cw7 [7, 9]. В развитии воспалительной реакции при этом заболевании принимают участие нейтрофилы, эозинофилы, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты [8, 10]. Основными антигенами (мишенями) линейного IgA-зависимого дерматоза являются LAD1 (120 кДа) и LABD97 (97 кДа), которые представляют собой фрагменты белка BP180 — трансмембранного компонента базальной мембраны, состоящего из коллагена XVII (BP180/XVII), который первоначально был охарактеризован как BPAg2 — структурный компонент дермо-эпидермального адгезивного комплекса [9, 10]. Редко антигенами являются BPAg1 (буллезный пемфигоидный антиген 1, также известный как BP230 (буллезный пемфигоидный антиген 230 представляет собой компонент цитоплазматической бляшки с массой 230 кДа, входящий в состав гемидесмосомы и относящийся к семейству плакиновых)), LAD285 (285 кДа), коллаген VII, ламинин 332 и  $\alpha 6\beta 4$ -интегрин [11]. Важно отметить, что от трети до половины пациентов с линейным IgA-зависимым дерматозом имеют циркулирующие антитела к IgA [3, 9, 12].

Полное гистопатологическое исследование ткани пациента с подозрением на линейный IgA-зависимый дерматоз должно включать исследование образца кожи из области неповрежденного пузыря, окрашенного гематоксилином и эозином, и иммунофлуоресцентное исследование биоптата визуально неповрежденной кожи [10]. Характерным признаком линейного IgA-зависимого дерматоза является отложение IgA1 на базальной мембране эпидермиса (в слизистой оболочке чаще всего откладывается IgA2), изредка обнаруживают IgG и C3 [5, 10]. Циркулирующие IgA к базальной мембране эпидермиса обнаруживают в низких титрах [10]. При прямой иммунофлуоресценции IgA могут быть обнаружены в прозрачной пластинке базальной мембраны эпидермиса (подобно буллезному пемфигоиду), под (подобно приобретенному буллезному эпидермолизу) или над ней [10, 11].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка И., возраст 6 лет, госпитализирована в отделение дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва). При поступлении предъявляет жалобы на множественные высыпания.

**Анамнез болезни.** Считает себя больной в течение месяца, когда заболела острой респираторной инфекцией. Через неделю обратились в районную клиническую больницу, выставлен диагноз «грипп, осложненный отитом», назначена антибактериальная терапия с незначительной положительной динамикой. Первые буллезные высыпания появились спустя 2 нед, сначала на лице,

затем стали распространяться по всему телу. Педиатром по месту жительства был поставлен диагноз «ветряная оспа». В связи с отрицательной динамикой кожного патологического процесса через неделю пациентка была отправлена в кожно-венерологический диспансер с подозрением на дерматит Дюринга, где получила лечение преднизолоном 2 мг/кг, симптоматическую терапию, наружную терапию. На фоне терапии отмечена слабовыраженная положительная динамика в виде частичного регресса высыпаний.

**Анамнез жизни.** Острые респираторные инфекции 3–4 раза в год. Вакцинация проведена по возрасту, от кори медицинский отвод. Аллергологический анамнез: без особенностей. Лекарственная непереносимость: сыпь на сироп ибупрофена. Наследственный анамнез: схожие высыпания отмечал дядя по отцовской линии после перенесенного отита.

### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корочками и локализован на коже верхних и нижних конечностей, туловища, лица, шеи. На коже туловища, лица и конечностей визуализируются множественные пузыри диаметром до 1 см, с плотной покрывкой и серозным прозрачным содержимым на фоне застойной эритемы, часть из которых вскрывается, образуя эрозии, покрытые серозно-геморрагическими корочками. На волосистой части головы патологический процесс представлен пузырями, корочками, эрозиями (рис. 1, 2). Субъективно в местах образования корочек беспокоит зуд. Симптом Никольского отрицательный.

### Предварительный диагноз

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз? Герпетиформный дерматит Дюринга? Буллезный пемфигоид?

### Диагностические исследования

**Иммунологическое исследование (03.02.2023):** IgE — 390,3 Ед/мл, антитела к деамидированным пептидам глиадина (Anti-DGP) IgG, IgA — < 5 Ед/мл, антитела к десмоглеину (Anti-DSG) IgG, IgA — < 5 Ед/мл, антитела к тканевой трансглутаминазе (Anti-tTG) IgA — < 5 Ед/мл, IgG — < 1 Ед/мл.

**Морфологическое исследование биоптата кожи (03.02.23):** признаки буллезного дерматоза с субэпидермальной локализацией пузыря.

**Реакция непрямой иммунофлуоресценции (03.02.2023):** в области базальной мембраны эпидермиса определяется линейное отложение IgA (рис. 3), отложение IgG, IgM и C3 отсутствует. Данные гистологического и иммунофлуоресцентного исследований соответствуют линейному IgA-зависимому дерматозу.

### Дифференциальная диагностика

Линейный IgA-зависимый дерматоз следует различать с герпетиформным дерматитом, буллезным пемфигоидом, буллезным эпидермолизом, буллезным импетиго, буллезной красной волчанкой, многоформной экссудативной эритемой, вульгарной пузырчаткой, красным плоским лишаем. Буллезный пемфигоид — линейные отложения IgG вдоль базальной мембраны [10]. При буллезном эпидермолизе выявляют линейные отложения IgG, реже — IgM, IgA и C3–C5 компонентов компонента дермо-эпидермального соединения в зоне базальной мембраны эпидермиса [7, 10]. Герпетиформный дерматит характеризуется не линейным, а гранулярным отложени-

**Рис. 1.** Пациентка И., возраст 6 лет, с диагнозом: «Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз? Герпетиформный дерматит Дюринга? Буллезный пемфигоид?» при поступлении в стационар

**Fig. 1.** Patient I., 6 years old, with diagnosis "Linear IgA dermatosis? Dühring disease? Bullous pemphigoid?" at admission to the hospital



**Примечание.** А — визуализируются очаги поражения на лице и верхней трети передней поверхности туловища; Б — очаги поражения на передней поверхности туловища и на верхних конечностях; В — очаги поражения на спине.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

**Note.** A — lesions on the face and on the body (anterior surface, upper third); Б — lesions on the anterior surface of the body and on the upper limbs; В — lesions on the back.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

ем IgA преимущественно в области вершечек дермальных сосочков [10]. При вульгарной пузырчатке отложения IgG обнаруживают в межклеточных промежутках эпидермиса [3]. Многоформная экссудативная эритема

характеризуется образованием иммунных комплексов и отложением IgM и C3 в сосудах дермы, а также в зоне *lamina propria* [3]. Красный плоский лишай отличается обильными скоплениями фибрина, отложениями IgA, IgG, IgM, C3 в *lamina propria* и тельцах Сиватта [2, 13].

**Рис. 2.** Очаги поражения кожных покровов у пациентки И., возраст 6 лет, с диагнозом: «Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз? Герпетиформный дерматит Дюринга? Буллезный пемфигоид?» при поступлении в стационар

**Fig. 2.** Skin lesions in patient I., 6 years old, with diagnosis "Linear IgA dermatosis? Dühring disease? Bullous pemphigoid?" at admission to the hospital



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

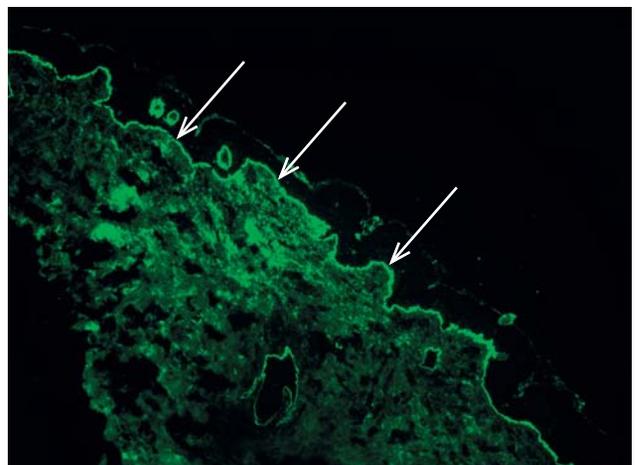
### Клинический диагноз

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз.

### Медицинские вмешательства

Дапсон 1,8 мг/кг ежедневно длительно в режиме 6/1 (6 дней приема, 1 день перерыв). Метил-

**Рис. 3.** Реакция непрямого иммунофлуоресценции: образец визуально неповрежденной кожи пациентки И., 6 лет, с диагнозом «линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз»



**Примечание.** Визуализируется (отмечено стрелками) линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

**Note.** Linear IgA deposition along basal membrane is visualized (marked with arrows).

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

преднизолон 6 мг в течение 7 дней, затем снижение дозировки на 2 мг в неделю до полной отмены. Регулярное увлажнение кожи эмолянтами. С противозудной целью цетиризин 10 мг — 14 дней. Наружно на высыпания: метиленовый синий с последующим нанесением комбинированного крема, содержащего фузидовую кислоту и бетаметазон 2 раза в день. При появлении пузырей — вскрыть стерильной иглой, обработать антисептиками, далее тушировать 1% водным раствором метилтиониния хлорида 1–2 раза в день. Симптоматическая терапия на протяжении всего приема глюкокортикоидов:

- 1) кальция карбонат + колекальциферол — по 1/2 таб. 2 раза в сутки;
- 2) калия аспарагинат + магния аспарагинат — по 1/2 таб. 3 раза в сутки после еды;
- 3) эзомепразола магния тригидрат 20 мг — по 1/2 таб. 1 раз в сутки утром.

#### Динамика и исходы

На фоне проведенной терапии в течение 2 мес все высыпания регрессировали (рис. 4). Новых высыпаний не выявлено. Побочные эффекты при лечении данного заболевания не выявлены.

#### Прогноз

При соблюдении всех рекомендаций прогноз благоприятный.

#### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни для пациентки И., 6 лет, представлены на рис. 5.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай представляет особый интерес в связи с тяжестью течения заболевания и редкой встречаемостью линейного IgA-зависимого дер-

Рис. 4. Результаты лечения пациентки И., 6 лет, через 2 мес  
Fig. 4. Patient I., 6 years old, results of treatment after 2 months



**Рис. 5.** Пациентка И., 6 лет: хронология развития и ключевые события заболевания  
**Fig. 5.** Patient I., 6 years old: disease course, key events



*Примечание.* ОРИ — острое респираторное заболевание; КВД — кожно-венерологический диспансер; РКБ — районная клиническая больница.

*Note.* ARD (ОРИ) — acute respiratory disease; DVD (КВД) — dermatovenerologic dispensary; RCH (РКБ) — regional clinical hospital.

матоза в клинической практике, а также со сложностью дифференциальной диагностики. По данным С.N. Bernetт и соавт., иммуногистопатология является «золотым стандартом» диагностики, иммунофлуоресцентный метод исследования позволяет достоверно диагностировать линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз [10]. По данным S.Y. Ng и соавт., препаратом первой линии терапии линейного IgA-зависимого дерматоза является дапсон, который обладает противовоспалительной активностью, ингибируя хемотаксис нейтрофильных клеток, высвобождение лейкотриенов и простагландинов и уменьшая повреждение тканей, опосредуемое нейтрофилами и эозинофилами. Он снимает зуд в течение нескольких часов и устраняет кожные проявления в течение нескольких дней [4]. Монотерапия дапсоном достаточна во многих случаях, но может потребоваться дополнительное назначение кортикостероидов. Побочными эффектами дапсона являются гемолитическая анемия, лейкопения, метгемоглобинемия, угнетение функции костного мозга, изменение уровня ферментов печени [6, 11]. Прежде чем начинать лечение дапсоном, необходимо определить уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, так как дефицит этого фермента может привести к тяжелому гемолизу [6].

При возможном сочетании линейного IgA-зависимого дерматоза с глютен-чувствительной энтеропатией, по данным исследования С.А. Egan и соавт., рекомендуется назначение безглютеновой диеты [14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз — редкое аутоиммунное буллезное заболевание. Приведенный случай представляет особый интерес в связи с тяжестью течения заболевания и редкостью патологии в клинической практике. Дифференциальная диагностика весьма сложна и клинически требует высокотехнологичных методов исследования. Диагностировать линейный IgA-зависимый дерматоз возможно только на основании иммунофлуоресцентного метода исследования. На фоне проведенной системной терапии дапсоном 1,8 мг/кг/сут достигнуто регрессирование высыпаний.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на

публикацию его фотографий, результатов обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 03.07.2023).

### INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed informed written voluntary consent on the publication of her images, examination and treatment results (signed on 03.07.2023).

### 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, Зелдис-Фарма.

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

**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.

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.

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

**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 company Mölnlycke Health Care AB.

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

#### ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**М.А. Леонова**

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

**Л.А. Опрятин**

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

**А.И. Материкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**Р.А. Иванов**

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

**А.А. Савелова**

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

**К.А. Куликов**

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

**О.Р. Катунина**

<https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>

**Д.Р. Даниелян**

<https://orcid.org/0009-0006-0770-4280>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018;66(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8975-2>
2. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):38–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.008>
3. Vale ECSD, Dimatos OC, Porro AM, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis — Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):48–55. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940208>
4. Ng SY, Venning VV. Management of linear IgA disease. *Dermatol Clin.* 2011;29(4):629–630. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.06.014>
5. Лебедева Е.В., Радионова Е.Е., Маляренко Е.Н. и др. Клинический случай линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 326–330. — doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031326> [Lebedeva EV, Radionova EE, Malyarenko EN, et al. A clinical case of linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(3):326–330. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031326>]
6. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):466–471. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1990>
7. Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Грабовская О.В. и др. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* — 2015. — Т. 18. — № 1. — С. 40–45. [Teplyuk NP, Belousova TA, Grabovskaya OV, et al. Linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015;18(1):40–45. (In Russ).]
8. Хлебникова А.Н., Фомин К.А., Бобров М.А., Зайденов В.А. Случай линейного IgA-зависимого дерматоза // *Фарматека.* — 2018. — № 55. — С. 73–78. — doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.73-78> [Khlebnikova AN, Fomin KA, Bobrov MA, Zaidenov VA. Case of linear IgA dermatosis. *Farmateka.* 2018;(s5):73–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.73-78>]
9. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, et al. Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):115. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1089-2>
10. Bernett CN, Fong M, Yadlapati S, Rosario-Collazo JA. Linear IGA Dermatitis. 2022 Aug 29. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
11. Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, et al. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1308–1313. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5691>
12. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. *Front Med (Lausanne).* 2019;5:362. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00362>
13. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш. и др. Клиническая картина, дифференциальная диагностика и терапия пациентов с красным плоским лишаем // *Лечащий врач.* — 2018. — № 5. — С. 30. [Yusupova LA, Yunusova EI, Garaeva ZS, et al. Clinical picture, differential diagnosis and therapy of patients with lichen planus. *Lechaschi Vrach.* 2018;(5):30. (In Russ).]
14. Egan CA, Smith EP, Taylor TB, et al. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(6):1927–1929. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03897.x>

Э.Т. Амбарчян, В.В. Иванчиков, А.Л. Аракелян, А.Н. Сурков, А.Д. Кузьминова, Е.Е. Бессонов, Е.В. Комарова

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

# Клинический случай анти-TNF- $\alpha$ -индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом

## Контактная информация:

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

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: awdawd22@yandex.ru

Статья поступила: 25.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

**Обоснование.** Генно-инженерная биологическая терапия произвела революцию в лечении многих хронических воспалительных заболеваний, зачастую позволяя добиться выраженного клинического эффекта и улучшить качество жизни пациента. Однако ее применение иногда приводит к возникновению нежелательных реакций, с которыми клиницисты сталкиваются все чаще. Одним из таких побочных эффектов, нередко встречающимся на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), является парадоксальный псориаз (ПП) — дебют или обострение уже ранее существовавшего псориаза. **Описание клинического случая.** Пациентка А., 17 лет, с 2020 г. страдает язвенным колитом; с марта 2022 г. инициирована биологическая терапия инфликсимабом. Во время очередной госпитализации в декабре 2022 г. были выявлены многочисленные высыпания, в том числе с развитием сливающихся очагов алопеции на фоне псориатического поражения в области волосистой части головы. Пациентка осмотрена врачом-дерматологом, и на основании клинической картины и анамнеза был установлен диагноз ПП. После отмены инфликсимаба высыпания на коже прогрессировали, а течение язвенного колита ухудшилось: наблюдались диарейный синдром и рост фекального кальпротектина до 526 мкг/г. Учитывая агрессивное течение кожного патологического процесса и ухудшение симптоматики воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), было принято решение об инициации биологической терапии ингибитором IL-12/23 устекинумабом. На фоне проводимого лечения отмечались постепенный регресс высыпаний с восстановлением роста волос на коже головы, а также наступление клинико-лабораторной ремиссии со стороны язвенного колита. **Заключение.** ПП — редкое осложнение, развивающееся на фоне терапии ингибиторами TNF- $\alpha$ , которое чаще всего наблюдается у пациентов с ВЗК. В нашем случае имело место агрессивное течение псориаза с выраженным поражением волосистой части головы и выпадением волос, что является специфическим поражением для такой группы пациентов. Эффективность лечения ингибитором IL-12/23 устекинумабом перекликается с литературными данными об успешности применения данного препарата при обеих нозологиях. Применение устекинумаба может служить терапией первой линии у этой категории пациентов в детском возрасте. Представленный клинический случай является первым упоминанием в отечественной литературе эффективной терапии ПП и язвенного колита с использованием устекинумаба у детей.

**Ключевые слова:** парадоксальный псориаз, псориатическая алопеция, язвенный колит, устекинумаб, инфликсимаб, биологическая терапия

**Для цитирования:** Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Аракелян А.Л., Сурков А.Н., Кузьминова А.Д., Бессонов Е.Е., Комарова Е.В. Клинический случай анти-TNF- $\alpha$ -индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):470–476. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время генно-инженерная биологическая терапия стала частью рутинных лечебных методик, которые используют врачи разных специальностей. Обладая высокими профилями эффективности и безопасности, генно-инженерные препараты имеют свои специфические нежелательные явления, о которых должны быть осведомлены практикующие специалисты. В настоящей публикации коллектив авторов демонстрирует случай парадоксального псориаза (ПП) с псориатической алопецией, дебютировавшего у пациентки детского возраста с язвенным колитом на фоне терапии ингибитором фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) инфликсимабом, который был подвергнут успеш-

ной терапии ингибитором IL-12/23 устекинумабом. На фоне проводимого лечения разрешились как симптомы язвенного колита, так и проявления псориаза и псориатической алопеции. Клинический случай представляет интерес как яркая демонстрация одного из отдельных осложнений терапии ингибиторами TNF- $\alpha$  с развитием редкой формы псориатического поражения кожи головы с выпадением волос у пациента детского возраста.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка А., 17 лет, впервые была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии в декабре 2022 г. с целью продолжения циклической биологической тера-

пии инфликсимабом, который получала по поводу язвенного колита с марта 2022 г.

Первые симптомы язвенного колита дебютировали с мая 2020 г., когда впервые появились жалобы на водянистый стул частотой до 5 раз в сутки с примесью крови в виде прожилок, потерю массы тела до 6 кг за 2 мес. В августе 2020 г. пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение профильного учреждения. При поступлении по данным клинического анализа крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 74 г/л, в биохимическом анализе крови — снижение концентраций свободного железа до 2,53 мкмоль/л и ферритина до 2,7 нг/мл. Уровень фекального кальпротектина составлял более 1000 мкг/г. При проведении колоноскопии выявлены признаки тотального эрозивного колита: слизистая оболочка толстой кишки гиперемирована, зернистая с множественными эрозивными дефектами, точечными внутрислизистыми кровоизлияниями и участками фибринозного выпота. Сигмовидная кишка имела вид «трубы», пристеночно — большое количество фибрина и множественные эрозивные дефекты. Учитывая высокую активность патологического процесса, была инициирована терапия системными глюкокортикостероидами из расчета 1 мг/кг/сут с постепенной полной отменой препарата. Также была инициирована иммуносупрессивная терапия азатиоприном из расчета 1,5 мг/кг/сут, противовоспалительная терапия месалазином 65 мг/кг/сут. Дополнительно в качестве локальной терапии использовался месалазин в форме ректальных суппозиторий. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: купирование симптомов гемоколита и диарейного синдрома. Однако через 3 нед после отмены системных кортикостероидов развился очередной рецидив заболевания. Коррекция дозы азатиоприна и назначение местной терапии будесонидом не привели

**Рис. 1.** Эндоскопическая картина поражения дистальных отделов толстого кишечника

**Fig. 1.** Endoscopic view of distal segments of the colon



Источник: Аракелян А.Л., 2020.

Source: Arakelyan A.L., 2020.

к наступлению ремиссии — сохранялись абдоминальный болевой и диарейный синдромы, а также эндоскопические признаки активности язвенного колита: тотальный эрозивный колит с участками фибринозного выпота, эрозивный проктосигмоидит (рис. 1).

Учитывая недостаточный эффект от проводимой иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии, было принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии ингибитором TNF- $\alpha$  инфликсимабом в дозе 5 мг/кг/введение. В течение 8 мес непрерывного лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде разрешения абдоминального болевого

**Eduard T. Ambarchyan, Vladislav V. Ivanchikov, Anna L. Arakelyan, Andrey N. Surkov, Anastasia D. Kuzminova, Evgeny E. Bessonov, Elena V. Komarova**

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

## TNF- $\alpha$ Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case

**Background.** Genetically engineered biological therapy has revolutionized the treatment of many chronic inflammatory diseases. It often allows to achieve significant clinical effect and improve the patient's quality of life. However, sometimes it leads to adverse events, and physicians encounter them more often. One of such side effects is paradoxical psoriasis (PP) that can be revealed during the therapy with tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors. PP is the debut or exacerbation of pre-existing psoriasis. **Clinical case description.** Patient A., 17 years old, has suffered from ulcerative colitis since 2020; biological therapy with infliximab has been initiated in March 2022. Numerous rashes were revealed, as well as development of confluent alopecia foci on the background of scalp psoriatic damage, during the next hospitalization in December 2022. The patient was examined by dermatologist; diagnosis of PP was established according to the clinical picture and medical history. Skin rashes progressed and ulcerative colitis worsened (diarrheal syndrome, fecal calprotectin levels increased up to 526  $\mu\text{g/g}$ ) after cessation of infliximab therapy. Biological therapy with the inhibitor IL-12/23 (ustekinumab) was initiated due to the aggressive cutaneous pathological process and the aggravation of inflammatory bowel disease (IBD) symptoms. The gradual regression of rashes with the restoration of scalp hair growth and ulcerative colitis clinical and laboratory remission were noted during the treatment. **Conclusion.** PP is a rare complication that develops during therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors, and it is most often observed in patients with IBD. In our case there was aggressive course of psoriasis with severe scalp lesion and hair loss (it is specific type of lesion in such patients). The ustekinumab, inhibitor IL-12/23, treatment efficacy correlates with the literature data on this drug successful use in both nosologies. Ustekinumab can be a first-line therapy in such pediatric patients. This clinical case is the first case in the Russian literature on effective management of PP and ulcerative colitis with ustekinumab in children.

**Keywords:** paradoxical psoriasis, psoriatic alopecia, ulcerative colitis, ustekinumab, infliximab, biological therapy

**For citation:** Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Arakelyan Anna L., Surkov Andrey N., Kuzminova Anastasia D., Bessonov Evgeny E., Komarova Elena V. TNF- $\alpha$  Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):470–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>

и диарейного синдромов, нормализации уровня фекального кальпротектина, а при проведении контрольной колоноскопии в августе 2022 г. слизистая оболочка толстой кишки была розовая, с четким сосудистым рисунком, отмечалась эпителизация эрозий.

При повторной госпитализации в декабре 2022 г. лечащим врачом отделения гастроэнтерологии были выявлены многочисленные высыпания на коже туловища и волосистой части головы, которые, со слов пациентки, впервые начали появляться за 10–15 дней до планируемой госпитализации.

**Рис. 2.** Высыпания на волосистой части головы, покрытые массивными чешуйками, во время первого осмотра в отделении гастроэнтерологии

**Fig. 2.** Scalp rashes with massive crusts at first examination in gastroenterology department



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

**Рис. 3.** Многочисленные высыпания на коже туловища на момент госпитализации. Пациентка самостоятельно (по назначению дерматолога по месту жительства) в течение недели использовала топические кортикостероиды, поэтому инфильтрированность высыпаний и их окраска стали менее интенсивными

**Fig. 3.** Numerous rashes on the body during the hospitalization. Patient self-administered topical corticosteroids for a week, so rashes infiltration and its color became less intense



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

При консультации дерматолога по месту жительства был установлен диагноз «аллергический дерматит», пациентка получала топические кортикостероиды со слабым положительным эффектом. Учитывая распространенный характер кожного патологического процесса и формирование очагов выпадения волос, которые с высокой вероятностью могли быть ассоциированы с проводимой биологической терапией инфликсимабом, было принято решение о его отмене до верификации сопутствующего состояния.

### Физикальная диагностика

На момент осмотра пациентки ее общее состояние оценивалось как удовлетворительное. *St. localis*: кожный патологический процесс носил распространенный характер. На коже волосистой части головы наблюдались сливающиеся инфильтрированные эритематозные бляшки, покрытые серебристо-желтыми массивными корочками, которые плотно прилегали к коже головы. В центре наиболее инфильтрированных бляшек наблюдались участки выпадения терминальных волос. В области ушных раковин симметрично располагались сливающиеся эритематозные бляшки, покрытые желтоватыми корочками. На коже туловища визуализировались диссеминированные слабоинфильтрированные папулы и бляшки розового оттенка. Оценка ногтевых пластин на руках была невозможна за счет нанесенного лакового покрытия, на ногах ногти были не изменены. Псориатическая триада была положительной. Субъективно беспокоили болезненность и умеренный зуд в области очагов алопеции на волосистой части головы. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) составил 14 баллов (рис. 2, 3).

### Предварительный диагноз

Учитывая наличие воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), связи между кожным патологическим процессом и длительной терапией ингибитором TNF- $\alpha$  инфликсимабом, а также клинических патогномичных симптомов псориаза, был установлен диагноз ПП, индуцированного терапией инфликсимабом. В данный же период у пациентки отмечался язвенный колит низкой клинической активности (индекс PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) — 20 баллов), непрерывно-рецидивирующего течения.

### Динамика и исходы

Учитывая низкую активность язвенного колита на момент осмотра, было принято решение о прекращении терапии инфликсимабом как наиболее вероятным агентом, спровоцировавшим дебют ПП. В короткие сроки у пациентки развилось ухудшение как со стороны кожного патологического процесса в виде появления новых высыпаний и выпадения волос на коже волосистой части головы (рис. 4, 5), так и в течении язвенного колита в виде развития диарейного синдрома и повышения уровня фекального кальпротектина.

Учитывая прогрессирующее течение обоих состояний с превалированием кожного патологического процесса, было принято решение о госпитализации пациентки в отделение дерматологии, где была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором IL-12/23 устекинумабом в дозе 45 мг в виде подкожного введения. Выбор был обусловлен имеющимися данными об эффективности устекинумаба у пациентов с язвенным колитом, а также наличием противопоказаний к проведению терапии ингибиторами TNF- $\alpha$  и ингибиторами IL-17A из-за язвенного колита в анамнезе [1–3].

**Рис. 4.** Визуализируется инфильтрированная сливающаяся эритематозная бляшка с массивными желтоватыми корками, при отделении которых происходит выпадение волос с образованием участков alopecii

**Fig. 4.** Infiltrated erythematous plaque with massive yellowish crusts is visualized. If separated, leads to hair loss with alopecia areas formation



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.  
Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

**Рис. 5.** Сливающиеся инфильтрированные эритематозные бляшки, покрытые желтоватыми чешуйками

**Fig. 5.** Confluent infiltrated erythematous plaques covered with yellowish crusts



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.  
Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

Через 4 нед пациентка повторно госпитализировалась в отделение дерматологии для детей для проведения циклической терапии устекинумабом. При клиническом исследовании отмечалось значительное улучшение в течении кожного патологического процесса, лабораторно — уровень фекального кальпротектина находился в пределах референсных значений. В очагах воспаления на коже волосистой части головы наблюдалось восстановление роста волос (рис. 6).

Во время следующего визита, через 16 нед после инициации терапии, наблюдались абсолютный регресс высыпаний на коже, т.е. улучшение PASI 100, а также стойкая клинико-лабораторная ремиссия в течении

**Рис. 6.** Состояние пациентки через 4 нед после первой инъекции устекинумаба: высыпания регрессировали, восстановление роста волос

**Fig. 6.** Patient's condition 4 weeks after the first ustekinumab injection: regression of rashes, hair growth is restored



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.  
Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

язвенного колита с нормализацией эндоскопической картины в прежних очагах поражения (рис. 7).

Также на местах прежних очагов псориазической alopecii было отмечено полное восстановление роста волос (рис. 8).

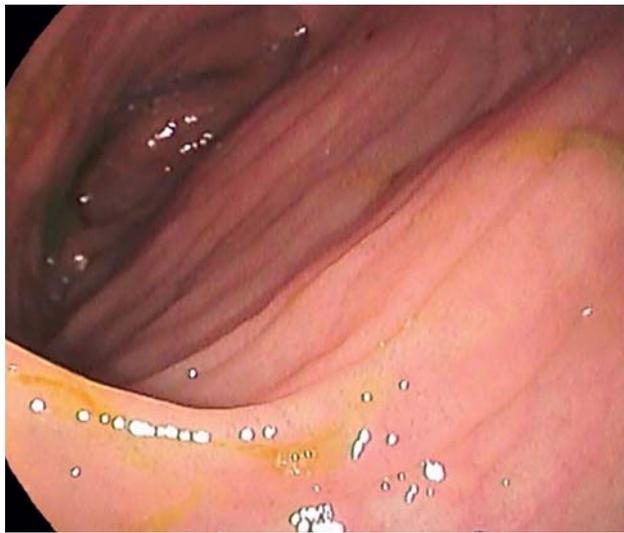
Биологическую терапию устекинумабом пациентка переносит удовлетворительно, нежелательных явлений не зарегистрировано.

### Прогноз

Тяжесть состояния пациентки обусловлена наличием двух связанных патологий — псориаза и язвенного колита. Однако, учитывая общие механизмы воспаления,

**Рис. 7.** Эндоскопическая картина терминальных отделов толстого кишечника на фоне терапии устекинумабом у пациентки с язвенным колитом

**Fig. 7.** Endoscopic view of distal colon in a patient with ulcerative colitis with ustekinumab treatment



Источник: Аракелян А.Л., 2023.

Source: Arakelyan A.L., 2023.

**Рис. 8.** Через 16 нед терапии устекинумабом: отмечается восстановление роста волос, воспалительные элементы не визуализируются

**Fig. 8.** 16 weeks after ustekinumab treatment initiation: hair growth is restored, inflammatory elements are visualized



Источник: Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., Ivanchikov V.V., 2023.

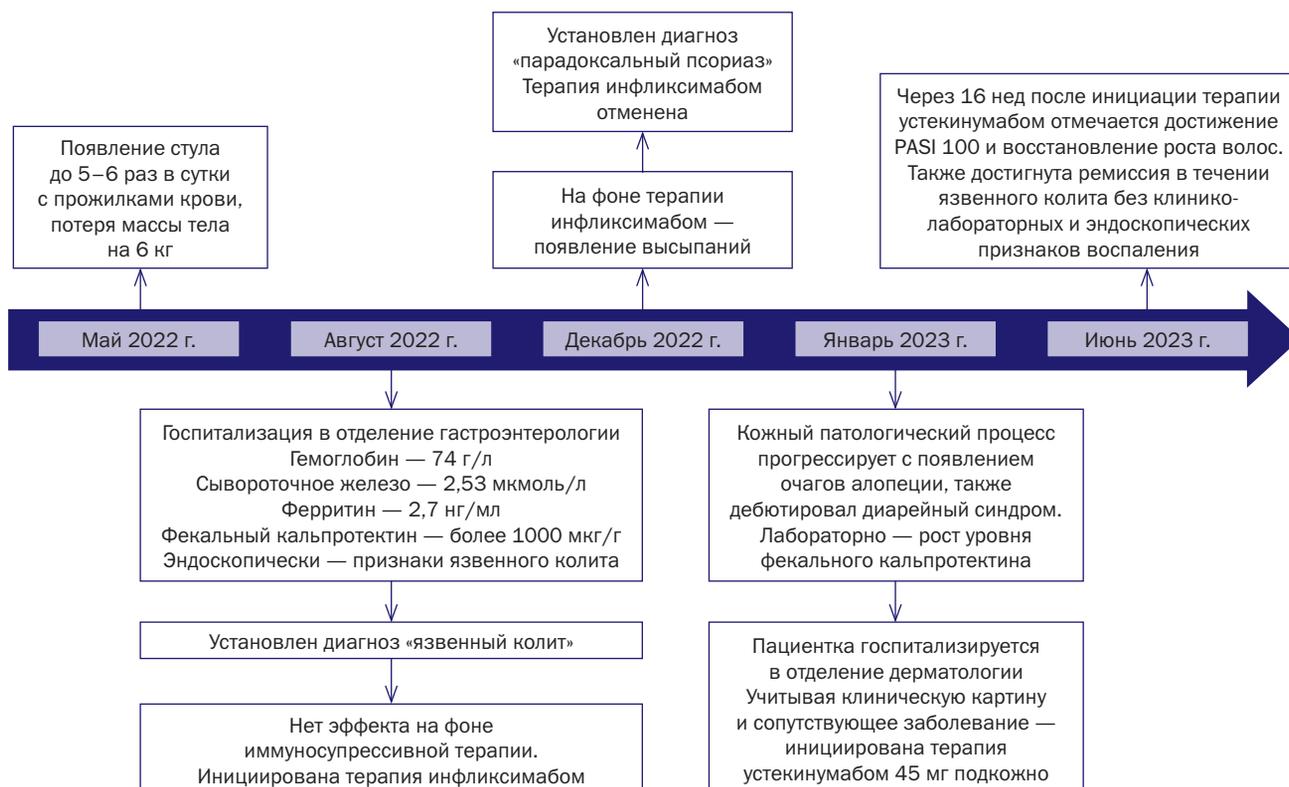
возможность эффективной терапии обоих заболеваний с применением одного базисного противовоспалительного препарата — устекинумаба позволяет нам говорить о благоприятном прогнозе.

#### Временная шкала

Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациентки А. представлены на рис. 9.

**Рис. 9.** Пациентка А.: хронология развития болезни и ее ключевые события

**Fig. 9.** Patient A: disease course and key events



#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время происходит смена парадигмы в терапии хронических воспалительных заболеваний — ведущую роль отводят генно-инженерной биологической терапии, способной таргетно ингибировать отдельные молекулы и/или рецепторы к ним, что влечет за собой остановку каскада воспалительных реакций. Столь избирательный эффект как приводит к высокой клинической

эффективности, зачастую позволяя добиться полного регресса клинических симптомов, так и обеспечивает высокий профиль безопасности терапии в сравнении с «классическими» иммуносупрессантами.

Ингибиторы TNF- $\alpha$  используются в терапии хронических воспалительных заболеваний более 20 лет, получив признание клиницистов за редкие побочные эффекты, терапевтическую эффективность и широкую доступность в сравнении с другими, более новыми, генно-инженерными биологическими препаратами, обладая многочисленными биосимилярами [4].

В последние годы стали появляться данные о том, что применение ингибиторов TNF- $\alpha$  может приводить к развитию псориаза *de novo* или же вызывать его обострение на фоне подобной терапии. Наблюдение за таким феноменом привело к появлению новой нозологической единицы — ПП, или анти-TNF- $\alpha$ -индуцированного псориаза, если речь идет о пациентах, получавших ингибиторы TNF- $\alpha$  [5]. По имеющимся данным, ПП наблюдается у 2–5% пациентов, получавших терапию ингибиторами TNF- $\alpha$  по поводу ВЗК и ревматоидного артрита, причем наибольшее число новых случаев выявляется у пациентов с ВЗК [6]. Учитывая тот факт, что ингибиторы TNF- $\alpha$  остаются препаратами первой линии в терапии ВЗК в детском возрасте [7], тесное взаимодействие между гастроэнтерологами и дерматологами позволит вовремя выявить специфические осложнения подобной терапии и скорректировать лечение.

### **Псориаз и воспалительные заболевания кишечника**

ВЗК — группа хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит [6]. Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме [8].

Результаты метаанализа подтверждают связь между псориазом и ВЗК: у пациентов с псориазом в 1,7 раза повышен риск развития болезни Крона и в 1,75 — риск развития язвенного колита в сравнении со здоровой популяцией [9].

Сочетание псориаза и ВЗК можно объяснить наличием как схожих генетических аномалий, так и перекликающихся механизмов воспаления, где главенствующую роль отводят оси воспаления «TNF- $\alpha$  – IL-23 – Th17». Терапевтические подходы также имеют точки пересечения, делая акцент на применении иммуносупрессивной терапии [10].

Внедрение генно-инженерной биологической терапии привело к изменению подходов к лечению хронических воспалительных заболеваний, включая ВЗК, и улучшило как прогноз, так и качество жизни пациентов. В настоящее время для терапии ВЗК у детей традиционно в качестве первой линии терапии используются анти-TNF- $\alpha$  препараты, такие как инфликсимаб и адалимумаб [7]. Накопленные данные демонстрируют, что ингибиторы TNF- $\alpha$  могут обеспечить быстрый контроль над активностью заболевания, оказывать стероид-сберегающий эффект, способствовать активному заживлению слизистой оболочки кишки, тем самым улучшать качество жизни пациентов, а также снижать риск хирургического вмешательства в будущем [11].

Расширение опыта применения этих препаратов приводит к пополнению наших знаний о возможных нежелательных воспалительных и аутоиммунных реакциях, вызванных анти-TNF- $\alpha$ -агентами, включая кожные, суставные, офтальмологические и неврологические [4]. До 20% осложнений приходится на разнообразные дерматологические проявления, из которых ПП составляет 2–5%. Любопытен факт, что

ПП несколько чаще встречается у женщин, а время между началом терапии и развитием первых симптомов может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев [4].

### **Патогенез парадоксального псориаза**

В настоящее время предложено несколько гипотез патогенеза ПП, большинство из которых сходятся на ключевой роли сверхэкспрессии интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ). В обычных условиях синтез IFN- $\alpha$  регулируется TNF- $\alpha$ , однако в результате ингибирования последнего развивается повышенная и стойкая продукция IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  стимулирует пролиферацию аутореактивных Т-клеток, кроме того, ингибирование TNF- $\alpha$  влияет на циркуляцию лимфоцитов. Увеличение продукции IFN- $\alpha$  может индуцировать сверхэкспрессию хемокиновых рецепторов, что уменьшает миграцию клеток Th1 к первичному очагу воспаления, так что провоспалительные клетки переносятся в другие участки или органы, особенно в кожу. Это объясняет, почему у пациентов с ревматоидным артритом и ВЗК может развиваться ПП на фоне лечения ингибиторами TNF- $\alpha$  [6].

Некоторыми исследователями выдвинуты гипотезы о том, что генно-инженерная биологическая терапия нарушает иммунный баланс, подавляя связанный с TNF- $\alpha$  путь Th1-лимфоцитов и стимулируя путь Th17. Следовательно, TNF- $\alpha$ -ассоциированное ингибирование могло бы увеличивать экспрессию IL-17A и IL-23 за счет стимуляции оси Th17 и стимулирования их связывания со специфическими рецепторами для запуска воспалительных реакций [12]. Тем не менее, в настоящее время нет общепризнанной концепции развития ПП на фоне специфической терапии.

### **Клинические особенности парадоксального псориаза**

Клинический фенотип псориаза при ВЗК имеет свои особенности. E. Lollí и соавт. в исследовании продемонстрировали, что при ВЗК обычно развивается бляшечный псориаз, причем чаще в легкой форме. Псориаз ногтей, пустулезный псориаз и псориаз артрита при ВЗК встречаются сравнительно реже, чем в общей популяции [13].

Однако одним из специфичных поражений при ПП является псориазическая алопеция — нерубцовое выпадение волос в области псориазических бляшек на коже волосистой части головы, ассоциированное с терапией ингибиторами TNF- $\alpha$ , которое развивается в 7% случаев ПП [14, 15]. В 2011 г. были предложены критерии для установления диагноза анти-TNF- $\alpha$ -индуцированной псориазической алопеции, к ним относятся:

- 1) начало терапии ингибиторами TNF- $\alpha$ ;
- 2) отсутствие ранее псориазических высыпаний;
- 3) начало псориаза после терапии ингибиторами TNF- $\alpha$ ;
- 4) появление очагов алопеции на коже волосистой части головы;
- 5) наличие эритематозных бляшек, пустулезных элементов на коже волосистой части головы и других участков тела [14].

Как правило, псориазическая алопеция имеет обратимый характер, однако при отсутствии своевременного лечения и продолжении воздействия провоцирующего фактора может приобрести рубцовый характер с необратимой потерей волос [12].

По мнению некоторых авторов, при легких формах ПП и выраженном клиническом эффекте анти-TNF- $\alpha$ -агентов в подавлении воспаления при ВЗК возможно применение только наружной терапии [12], однако данный вывод является дискуссионным. Вместе с тем при тяжелом и распространенном кожном патологическом процессе, сопровождающемся развитием псориазической алопеции,

рекомендовано прекращение биологической терапии или переключение на ингибитор IL-12/23 устекинумаб [16].

В представленном клиническом случае было принято решение о проведении терапии устекинумабом, так как у пациентки отмечались сохранение и нарастание кожного патологического процесса даже после отмены инфликсимаба. Устекинумаб продемонстрировал высокую эффективность и быстрое разрешение как кожных, так и гастроинтестинальных симптомов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе продемонстрирован клинический случай ПП со специфической псориатической алопецией у пациентки с язвенным колитом с быстрым разрешением симптомов обоих заболеваний на фоне терапии устекинумабом. Настоящая публикация является первой в отечественной литературе, посвященной подобной тематике, и демонстрирует редкий вариант псориатического поражения волосистой части головы, специфический для ПП, что обуславливает ее ценность. Знание о подобном варианте развития заболевания поможет практикующим специалистам быть осведомленными о редких нежелательных явлениях биологической терапии, которые требуют смены тактики лечения, а также позволит сохранить качество жизни у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациентки получено информированное добровольное согласие на публикацию результатов ее обследования, лечения и сделанных фотографий (согласие получено 20.07.2023).

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed written voluntary consent on the publication of patient's examination and treatment results and images (signed on 20.07.2023).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bardowska K, Krajewski PK, Tyczyńska K, Szepietowski JC. Safety evaluation of secukinumab in pediatric patients with plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(7):867–872. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2073349>
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693–1700. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301668>
- Philipose J, Ahmed M, Idiculla PS, et al. Severe de novo Ulcerative Colitis following Ixekizumab Therapy. *Case Rep Gastroenterol.* 2018;12(3):617–621. doi: <https://doi.org/10.1159/000493922>
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Karamanakos A, Vergou T, Panopoulos S, et al. Psoriasis as an adverse reaction to biologic agents beyond anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Eur J Dermatol.* 2021;31(3):307–317. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4056>
- Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2019;37(6):451–457. doi: <https://doi.org/10.1159/000500116>
- Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology.* 2021;161(1):47–65. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.063>
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Eduard T. Ambarchyan** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharmaplc. Receiving fees for scientific counseling from Johnson.

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

### ORCID

**Э.Т. Амбарчян**

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

**В.В. Иванчиков**

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

**А.Л. Аракелян**

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

**А.Н. Сурков**

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

**А.Д. Кузьмина**

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

**Е.Е. Бессонов**

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

- Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–1423. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>
- Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23(10):1783–1789. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001169>
- Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102529>
- Jeong KM, Seo JY, Kim A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor-Associated Psoriatic Alopecia in a Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Dermatol.* 2021;33(1):82–85. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.82>
- Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis Phenotype in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Prospective Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):699–707. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv068>
- Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a novel cause of noncicatrical alopecia. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(2):161–166. doi: <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181ef7403>
- George SM, Taylor MR, Farrant PB. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):717–721. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12715>
- Mazloom SE, Yan D, Hu JZ, et al. TNF- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: A decade of experience at the Cleveland Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(6):1590–1598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.018>

Если у тебя есть долг, ты обязан найти возможность справиться с любой задачей, даже казавшейся невыполнимой, считает Л. Намазова-Баранова — ученый, врач, педагог.

### Человек воодушевляющий

Раньше, когда я слышала длинный перечень должностей, общественных нагрузок, обязанностей, относящихся к какому-то известному человеку, была уверена: невозможно одному все это выполнять одинаково хорошо, что-то обязательно будет страдать, упускаться. Но пример Л. Намазовой-Барановой убедил: возможно. Однако под силу не каждому, а лишь отдельным личностям, таким как она.

Лейла Сеймуровна — руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, главный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА), член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации (ИПА), вице-президент Глобального педиатрического пульмонологического альянса, редактор и член редколлегии ряда педиатрических журналов... А еще она — последовательный защитник интересов детей, в хорошем смысле слова лоббист педиатрии, что подтверждает недавнее выступление на сессии «Здоровье детей как приоритет

# Должен, значит можешь

## Таково жизненное кредо академика РАН Лейлы Намазовой-Барановой\*



же подавляющая доля исследований посвящена изучению состояния детей с хроническими инвалидизирующими и жизнеугрожающими заболеваниями, а не предупреждению патологий.

ству — характерные черты Лейлы Сеймуровны. Если поставила какой-то вопрос, не сомневайтесь, добьется его решения. А взявшись за какое-то дело, доведет его до конца. Порой она идет против течения, навлекая на себя неприятности, но не отступит, будучи уверенной в своей правоте. Достаточно вспомнить, сколько упреков, косых взглядов получила, продвигая вакцинопрофилактику. Но во многом благодаря ее настойчивости расширен национальный календарь профилактических прививок. Л. Намазова-Баранова — человек воодушевляющий, то есть умеющий владеть душами.

О чем свидетельствуют выступления на конгрессах педиатров, зажигающие людей на новые успехи; лекции, которые она эмоционально читает студентам; идеи, подхватываемые окружающими. Умение говорить ярко, убедительно, аргументированно подкупает, и ты невольно становишься ее сторонником. Она — истинный лидер, не понаслышке знающий ситуацию в детском здравоохранении изнутри. Прошла все этапы профессионального роста: ординатор, врач, старший научный сотрудник, главный врач, заместитель директора по науке крупнейшего педиатрического центра страны, руководитель НИИ. С сентября 2010 г. еще и возглавляет кафедру факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, совмещая эту работу с большой научно-исследовательской, клинической и административной деятельностью. Ее авторитет высок не только среди коллег, но и среди родителей.

**В 2009 г. Л. Намазова-Баранова была сопредседателем научного комитета Европейского конгресса педиатров, на который в Москве собралось более 3650 детских докторов из 85 стран мира. За организацию этого блестяще проведенного педиатрического форума Л. Намазова-Баранова была награждена Почетной грамотой Правительства РФ, подписанной В.В. Путиным.**

Несколько лет назад пользователи одного из интернет-сайтов называли Л. Намазову-Баранову в числе пяти самых известных детских врачей страны.

«Такую женщину должно знать каждая мать, — написал один из посетителей ресурса. — Это просто необходимо, чтобы вырастить здоровых детей. Да, в стране проблемы со здравоохранением. Но именно такие люди делают все возможное, чтобы смягчить ситуацию, ведь будущее любого государства связано со здоровьем подрастающего поколения».

**Л. Намазова-Баранова — автор 1740 научных работ (226 на английском и французском языках), 146 книг, 69 патентов на изобретение. Индекс Хирша: 58 (РИНЦ), 31 (Scopus), 32 (WoS). Ею подготовлено 12 докторов и 53 кандидата медицинских наук. Л. Намазова-Баранова является главным редактором журнала «Педиатрическая фармакология» и членом редколлегии ряда отечественных и зарубежных медицинских изданий.**

«Лейлу Сеймуровну Намазову-Баранову можно назвать ведущим педиатром России, — отмечал другой. — Докторов такого уровня популярности, сумевших достичь таких высот в своей профессии, раздвигая границы, и обещая. Главное, что повысило интерес к ней, это ее избрание президентом Европейской педиатрической ассоциации в 2013 г. Да и количество ее научных работ и изобретений весьма и весьма впечатляет».

И это действительно так. Педиатрия — смысл ее жизни.

шенствоваться в данной области. Однако в те годы почти не было терапевтических возможностей помощи таким пациентам, что и остановило.

А когда по окончании вуза (истати, с отличием) по распределению попала в НИИ педиатрии, в отделение детской аллергологии, поняла окончательно, что это ее жизнь.

— Педиатрия по сравнению с другими областями медицины имеет невероятный плюс, потому что детский организм очень пластичен, — говорит Л. Намазова-Баранова. — Если диагноз поставлен точно и лечение назначено правильно, то положительная динамика отмечается быстро, особенно при острых состояниях. А их в аллергологии много.

Уже через год после окончания ординатуры защитила кандидатскую диссертацию, при этом родив ребенка. Удивительно, но в аспирантуре не обучалась. Материал собрала, будучи ординатором. Выбрала доста-

**За внедрение и масштабирование на территории Российской Федерации технологии медицинской коррекции спастичности ботулотоксином под ультразвуковым контролем у детей с ДЦП — одной из наиболее многочисленных групп детей-инвалидов, — значительно улучшающей их траекторию индивидуального развития, Л. Намазова-Баранова с группой своих учеников в 2016 г. была награждена премией Правительства РФ.**

национальной политики, организованной в рамках Петербургского международного экономического форума, где Л. Намазова-Баранова обратила особое внимание на роль профилактики в сохранении детского здоровья, подчеркнув, что при рассмотрении вопросов детского здравоохранения нужно принимать только научно обоснованные решения.

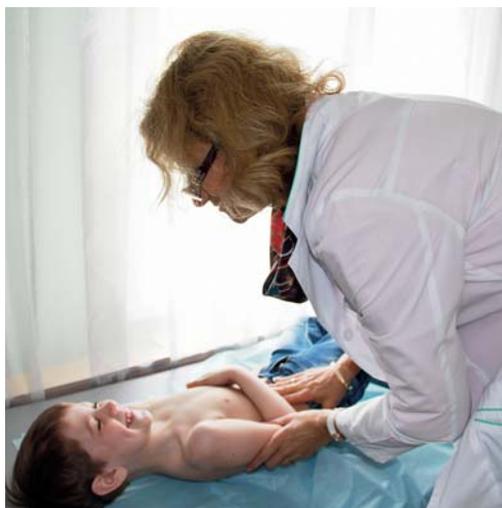
— Все, что делаем, должно иметь научное обоснование, — заявила она.

По словам Л. Намазовой-Барановой, сегодня на науку тратятся беспрецедентные деньги, государство не скупились на то, чтобы были получены прорывные результаты. Но на педиатрические исследования приходится лишь 17% от всех средств, выделяемых на медицинские исследования в целом. А детей в стране около 21%. Уж если быть справедливыми, надо, чтобы объем денег был приближен к процентному содержанию детей в популяции, считает академик. К тому

Данный перекос необходимо устранить, сместив акценты. По ее мнению, чтобы добиться здорового долголетия, продления трудоспособной активной жизни, следует помнить, что программирование здоровья происходит в очень короткое время, в первые тысячу дней (от момента зачатия до конца второго года жизни). А значит, все профилактические программы должны быть сконцентрированы на детстве.

— Если мы хотим завтра иметь популяцию россиян, долго и активно живущих, то сегодня должны работать над профилактикой болезней у детей. Но наука этим почти не занимается, — сожалеет Л. Намазова-Баранова, выразив надежду, что удастся выровнять диспропорции. Ведь только обеспечив здоровое детство, можно достичь здорового долголетия.

Активная жизненная позиция, целеустремленность, желание принести максимальную пользу обще-



### Анамнез личности

Выбор профессии сделан в 7-летнем возрасте. И был он абсолютным, никаких сомнений и метаний не возникало. Решила стать детским врачом — и все школьные годы шла к цели. Практически с отличием окончила московскую специализированную школу, где преподавание велось на французском языке (стать золотой медалисткой помешала четверка по русскому, полученная в 9-м классе),

точно новую тогда область, стала изучать цитонины при аллергических болезнях у детей. Работая врачом, довольно быстро после защиты кандидатской стала старшим научным сотрудником. За несколько лет скопила материал на докторскую диссертацию. Родила вторую дочь. Кстати, обе диссертации писала ночами, когда уже детей уложит спать.

Уже через год после окончания ординатуры защитила кандидатскую диссертацию, при этом родив ребенка. Удивительно, но в аспирантуре не обучалась. Материал собрала, будучи ординатором. Выбрала доста-

**Вклад Л. Намазовой-Барановой в развитие педиатрической науки неоспорим. В 2018 г. ей было доверено создать новый НИИ педиатрии и охраны здоровья детей в системе Минобрнауки России, с чем она блестяще справилась. И сегодня НИИ является главной научной площадкой, координирующей научные исследования в области сохранения и укрепления здоровья детей России.**

и подала документы в медицинский вуз. Но поступила не с первого раза. Пришлось поработать на кафедре иммунологии во 2-м Медицинском институте препаратором. И это оказалось судьбоносным событием, потому что во многом определило дальнейший путь в педиатрии. Хотя в студенческие годы увлекалась нервными болезнями и намеревалась совер-



\* Оригинал статьи см.: Медицинская газета. 2023. 19 июля (№ 28). С. 6–7.



Лейла Сеймуровна считает, что любой человек, способный организовать свою жизнь, может вместить в ней и семью, и детей, и науку, и образование.

Легко сказать, а вы попробуйте! Организованность — одна из главных черт ее характера — родом из студенческих лет. Помимо учебы, занималась в разных кружках, много читала, совершенствовала иностранные языки, с энтузиазмом отдавалась общественной работе, была комсомольским вожаком. И жалела, что в сутках всего 24 часа. Все это сформировало образ жизни: динамичный, насыщенный, спрессованный.

— Я благодарна своему комсомольскому прошлому, потому что комсомол научил меня организованности, — признается Лейла Сеймуровна. — Если хочешь все успеть, умей правильно выстроить приоритеты.

**Л. Намазовой-Барановой** внесен значимый вклад в создание и внедрение образовательных программ для родителей и детей в России и за рубежом. Она свободно владеет английским, французским и немецким языками. Указом Президента РФ недавно Л. Намазова-Баранова награждена орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Отец, известный в Советском Союзе ученый-радиофизик, научил ее в любом деле четко формулировать цель и никогда не останавливаться, если цель не достигнута.

### Всееляющая веру и оптимизм

На первый взгляд, Л. Намазовой-Барановой все дается легко. И впрямь она легко училась, схватывая все налету. Быстро продвигалась по карьерной лестнице, в относительно молодом возрасте став директором НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей и членом-корреспондентом РАН, а затем и академиком. Но судьба не всегда была к ней благосклонна. И другой бы человек в определенных обстоятельствах сник. А она — нет. Пережив непри-

Кафедра факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, возглавляемая Л. Намазовой-Барановой, демонстрирует наилучшие показатели по всем видам (учебной, методической, научной, лечебной, воспитательной, организационной) работ. За большие заслуги в области педиатрического образования в России и за рубежом она избрана почетным профессором Университета Фоджа в Италии, почетным членом педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии; в 2022 г. ей присвоено звание «Почетный профессор ЮУГМУ».

не оценить это невозможно. Все, что она делает, делает не формально.

Да, Л. Намазова-Баранова умеет отстаивать свое мнение. Но не страдает фанатизмом типа «есть единственное правильное мнение, и оно — мое». Она склонна принимать и чужую точку зрения (если та аргументирована), изменить свою, которая ей казалась верной на каком-то этапе. Это, кстати, очень важное качество для врача, для ученого. Л. Намазова-Баранова не авторитарна. Хотя как руководитель требует неукоснительного выполнения своих распоряжений. Иначе поставленной цели не добиться. Иногда бывает бескомпромиссна. Безусловно, идеальных людей нет, и Лейла Сеймуровна — фигура непростая, но искренне болеющая за педиатрию, стремящаяся все выполнять «на пятерку». И, судя по конечному результату, у нее это получается.

Поражает ее потрясающая работоспособность. На конгрессе педиатров она умудряется почти одновременно присутствовать на различных секциях в различных залах, причем не просто присутствовать, а выступать, задавать тон. Бодр и активна даже под вечер, когда у всех уже силы на исходе. Кажется, она может работать 24 часа в сутки, при этом

**Л. Намазова-Баранова** явилась инициатором и активным исполнителем проведения аудита качества медицинской помощи детям в пилотных регионах РФ, что оказало положительное влияние на основные показатели состояния здоровья российских детей (внедрение клинических рекомендаций существенно снижает полипрагмазию, необоснованное назначение антибиотиков и др.).



му отдала немало лет, она в короткий срок проявила себя на новом месте, возглавив педиатрическое направление при Центральной клинической больнице Российской академии наук. Направление, которого до того в учреждении вообще не существовало. Под ее руководством создан НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (позже — НИИ Научно-клинического центра №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского), где ведется исследовательская и практическая деятельность и где все продумано до мелочей: от дизайна помещений до четкой навигации, чтобы маленькие пациенты не боялись докторов, а их родители не испытывали неудобств.

У нее бойцовский характер. В то же время она не из тех, кто будет раздвигать окружающих локтями и подниматься по карьерной лестнице. Просто Лейла Сеймуровна столь неравнодушно относится к делу, что

оставшая красивой ухоженной женщиной, успевающей в течение дня сменить несколько нарядов.

Успешная, эффектная, умная, она привлекает внимание. И, что греха таить, кое-кого раздражает. Наверное, это естественно. Невозможно всем нравиться.

Как творческая личность, Л. Намазова-Баранова не ограничива-

**С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции Л. Намазова-Баранова и ее коллектив стали в режиме онлайн проводить еженедельные образовательные мероприятия для педиатров и педиатрических медицинских сестер, на которых докладывались последние научные данные о новом вирусе и новых диагностических и терапевтических возможностях, разбирались пациенты, обсуждались наиболее острые вопросы. Оперативно были разработаны Временные методические рекомендации по ведению COVID-19 у детей, которые прошли обновления и неизменно широко использовались детскими специалистами в реальной клинической практике. Последние 3 года широко востребованы организованные Л. Намазовой-Барановой «Педиатрические субботы» — постоянно действующий цикл вебинаров для работников детского здравоохранения.**



ется одной областью знаний. Неординарный взгляд на многие вещи позволяет ей предлагать то, что потом оказывается интересным большому количеству людей. Это касается и профессии, и досуга, и многого другого. Она четко следует за техническим прогрессом, активно используя в жизни и работе самые последние новшества, что не раз приходилось наблюдать в организации педиатрических конгрессов. Творческое начало и аналитический склад ума мирно уживаются в этой пылкой женщине.

Когда-то я поинтересовалась у академика РАН Зинаиды Суслиной: уютно ли женщине в науке. На что она ответила:

— Мир науки — мужской мир. Но нам хватает ума, сил, интеллекта, мудрости, женской пластичности, чтобы выживать в нем. Чем больше будет женщин в академической среде, тем лучше будет для академии. Потому что и по уму, и по трудолюбию, и по трепетному отношению к порученному делу женщины нередко превосходят мужчин. Лейла Сеймуровна — весьма перспективный ученый. У нее прекрасный интеллект, хорошая подготовка. Думаю, она не только обеспечит прорыв педиатрии, но и послужит укреплению и прославлению отечественной медицинской науки. Общее дело — это дело отдельных единиц, которые составляют большое множество. Лейла Сеймуровна — такая единица, которая будет притягивать к себе как магнит достойных помощников,

**В 2012–2018 гг. Л. Намазовой-Барановой** было доверено возглавить с российской стороны несколько проектов с ВОЗ, финансируемых Правительством РФ, в том числе проект «Улучшение качества оказания медицинской помощи детям в стационарах первичного звена в Анголе, Киргизстане, Таджикистане, Фиджи», признанный одним из самых эффективных в области детского здравоохранения того времени.

сподвижников. Роль личности в любой истории никто не отрицал.

Как же права оказалась моя собеседница!

Достигнув в профессиональном плане немалых высот, Л. Намазова-Баранова, тем не менее, считает самым большим своим успехом то, что состояла не только как ученый, врач, но и как женщина, мать, бабушка.

При колоссальной загруженности, казалось бы, не остается времени на семью. Но Лейла Сеймуровна всегда его находила, и, по признанию детей, они не чувствовали себя обделенными материнским вниманием. Попозже лечь спать, пораньше встать — обычный для Л. Намазовой-Барановой образ жизни. Сама Лейла Сеймуровна выросла в семье научных сотрудников. И очень дорожит своими корнями, своими родными.

А на вопрос, что такое счастье, отвечает: «Счастье — это когда у тебя есть любимая профессия, любимая семья. Когда ты испытываешь искреннее удовлетворение от того, что сделал».

**P.S.** Вчера\* Л. Намазова-Баранова отметила круглую дату. Взят очередной жизненный рубеж. Редакция «МГ» поздравляет Лейлу Сеймуровну с днем рождения и желает дальнейших успехов на поприще детского здравоохранения.

**Валентина ЕВЛАНОВА,**  
к.рр. «МГ»

Редакция журнала «Вопросы современной педиатрии» присоединяется к поздравлениям с пожеланиями Лейле Сеймуровне крепкого здоровья и достижения новых вершин в педиатрии.



# К юбилею Елены Николаевны Байбариной

14 сентября 2023 г. отметила свой юбилей профессор Елена Николаевна Байбарина — известный российский государственный деятель и ученый в области перинатологии.

Елена Николаевна родилась в Москве в семье журналистов. После окончания в 1977 г. Второго Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова поступила в аспирантуру НИИ педиатрии АМН СССР по специальности «педиатрия», по завершении обучения в которой в 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оценка различных методов парентерального питания новорожденных», посвященную вопросам и разработке научных основ, практических протоколов и алгоритмов организации вскармливания этой уязвимой группы детей. Ее кандидатская диссертация стала первой работой в СССР по данной проблеме.

В том же году Е.Н. Байбарина приступила к работе в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, где прошла путь от младшего научного сотрудника отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных до старшего и ведущего научного сотрудника того же отделения. Одним из важных направлений в клинической и научной деятельности Елены Николаевны стало многолетнее изучение организации реанимационно-интенсивной помощи новорожденным и недоношенным младенцам, совершенствование терапии пневмонии, сепсиса, острой почечной недостаточности, методов выхаживания недоношенных. В 1999 г. Е.Н. Байбарина защитила докторскую диссертацию «Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных детей». В 2006 г. ей присвоено ученое звание профессора. В 2007 г. получено назначение на должность заместителя директора по научной работе Центра.

С 2012 по 2022 г. Е.Н. Байбарина возглавляла Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России. Будучи главным специалистом-неонатологом, членом Координационного совета Минздрава России по повышению эффективности оказания акушерско-гинекологической помощи женщинам и медицинской помощи детям первого года жизни, Елена Николаевна инспектировала значительную часть регионов страны. Кроме того, на протяжении ряда лет она руководила Советом по этике при Минздраве России. Своей неутомимой деятельностью Е.Н. Байбарина привлекла внимание к проблемам детей с экстремально низкой массой тела, разработке клинических протоколов и организационных методик оказания им высокотехнологичной профессиональной помощи.

За время трудовой деятельности в Минздраве Елена Николаевна энергично занималась проблемой развития инфраструктуры медицинской помощи детям. При ее активном участии была принята программа строительства перинатальных центров, в процессе реализации которой построено 32 перинатальных центра в 30 регионах страны. Результатом большой совместной работы Минздрава и региональных органов здравоохранения явилось беспрецедентное снижение младенческой смертности — с 8,6‰ в 2012 г. до 4,4‰ в 2022 г.

Е.Н. Байбарина подготовила 9 кандидатов и 1 доктора медицинских наук. Она и ее ученики неоднократно выезжали в различные регионы страны с учебными лекциями и семинарами, внедряли систему регионализации, повышения качества медицинской помощи матери и ребенку.

Результаты исследований Е.Н. Байбариной нашли отражение в более чем 300 опубликованных научных трудах. Среди них следует отметить первую в России монографию по перинатальному аудиту. Елена Николаевна является редактором и одним из авторов Национального руководства по неонатологии, Руководства по организации и деятельности перинатального центра, Федерального руководства по использованию лекарственных средств. У нее 8 авторских свидетельств и патентов на изобретения.



Будучи высококлассным профессионалом, Е.Н. Байбарина еще в 2001 г. стала консультантом Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения по вопросам репродуктивного здоровья человека, многократно принимала участие в конгрессах Европейского и Всемирного обществ перинатологов, а затем сама инициировала организацию ежегодных всероссийских конгрессов «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». В Минздраве она выполняла большую общественную работу, будучи главным специалистом-неонатологом, членом Координационных советов Минздрава России по повышению эффективности оказания медицинской помощи матерям и детям первого года жизни, профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку и по вакцинопрофилактике.

Научные труды Е.Н. Байбариной получили высокую оценку. В 2005 г. она удостоена премии «Призвание» за создание нового направления в отечественной медицине — неонатологии. В 2011 г. стала лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за научное обоснование, разработку и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в нашей стране. В 2013 г. Е.Н. Байбариной присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», в том же году она награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2019 г. Елене Николаевне вручена медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. В 2021 г. за активную деятельность в организации работы по оказанию медицинской помощи и предотвращению широкого распространения коронавирусной инфекции награждена почетной грамотой Президента Российской Федерации. Удостоена также медалей Чеченской Республики, Ингушетии, Бурятии.

В настоящее время Е.Н. Байбарина занимает должность главного научного сотрудника отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Является членом Исполкома Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, членом редакционного совета журнала «Неонатология: новости, мнения, обучение», редакционных коллегий журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы практической педиатрии», «Акушерство и гинекология».

*Коллеги-педиатры, Союз педиатров России от всей души поздравляют Елену Николаевну с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших профессиональных успехов!*