



Союз  
педиатров  
России

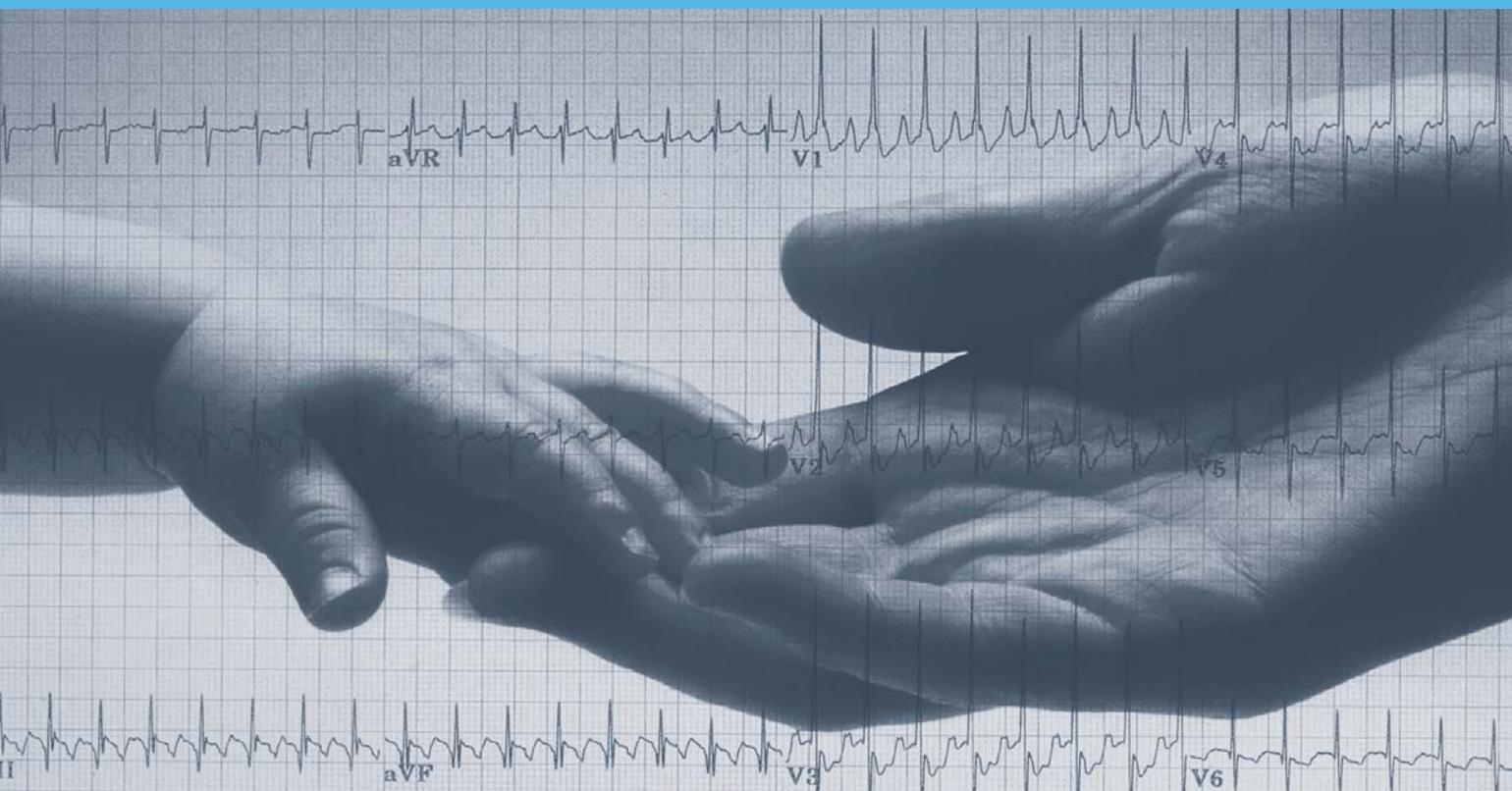
ISSN 1682-5527 (Print)  
ISSN 1682-5535 (Online)

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

# Вопросы современной педиатрии

*CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)*

2024 / том 23 / № 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.spr-journal.ru

### Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

### Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

### Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

### Верстка

Труханова Е.А.

### Корректор

Претро Э.Р.

### Перевод

Сладков Д.Г.

### Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

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**

### Издатель

Издательство «Педиатр»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



### Редколлегия

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

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь),

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. (Москва), д.м.н., проф.

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика

Узбекистан), д.м.н., проф.

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика

Казахстан), 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.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

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

Левина Ю.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Налётон А.В. (Донецк), 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

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н.,

акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н.,

проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,

иностраннный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

член РАН

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 30.10.2024.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» —

П4843. Свободная цена.



# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 5

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 280 Н.Н. Мурашкин, Е.С. Павлова, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Р.А. Иванов, Л.А. Опрятин, Д.В. Федоров, М.А. Леонова, А.А. Савелова  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**
- 285 Е.Р. Аравийская, Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов  
**ВУЛЬГАРНЫЕ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ: НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ СРЕДСТВ ДЕРМАТОКОСМЕТИКИ**
- 295 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Е.С. Павлова  
**БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 301 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Е.С. Павлова, А.Ю. Уфимцева  
**ВНЕКОЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОЧАГОВОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- 309 В.В. Иванчиков, Э.Т. Амбарчян, А.Д. Алексеева  
**ИЗУЧЕНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- 316 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, О.С. Орлова, А.А. Куратова, В.С. Поленова  
**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 329 Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Л.А. Рубцова, М.С. Круглова  
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ПОСТОЖЕГОВЫМИ РУБЦОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**
- 336 А.Р. Мисбахова, Н.Е. Мантурова, Л.С. Круглова, Н.Н. Мурашкин, С.Р. Майрансаева  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОФИЛИНГА У ДЕТЕЙ С ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**
- 343 Т.С. Бельшева, Е.Е. Зеленова, Н.А. Семенова, Е.В. Шарапова, В.В. Семенова, Г.Б. Сагоян, Е.В. Бычкова, Д.В. Городилова, Н.Н. Мурашкин, Э.В. Кумирова, В.В. Емцова, Т.Т. Валиев, Т.В. Наседкина, В.В. Стрельников  
**СИНДРОМ ПРОТЕЯ: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**
- 350 Т.З. Алиев, Т.С. Бельшева, Е.Б. Мачнева, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, И.О. Костарева, Н.А. Бурлака, Т.И. Потемкина, К.А. Сергеенко, Л.М. Кудаева, И.Ю. Трушкова, Н.Н. Мурашкин, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева  
**СИНДРОМ «ЧЕРНИЧНОГО МАФФИНА» У ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕЙКОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 356 Т.С. Бельшева, Е.Е. Зеленова, Т.А. Гассан, Э.Т. Амбарчян, М.И. Дениева, Я.В. Вишневская, Т.В. Наседкина, Н.Н. Мурашкин  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СКЛАДЧАТОЙ ПАХИДЕРМИИ КОЖИ ГОЛОВЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 363 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Е.С. Павлова, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Р.А. Иванов, М.А. Леонова, Д.В. Федоров, А.А. Савелова  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДУПИЛУМАБА ПРИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ ЭКЗЕМЕ У ДЕТЕЙ**
- 370 М.А. Леонова, Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Д.В. Федоров, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Е.С. Павлова  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОМ ПСОРИАЗЕ У ДЕТЕЙ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**
- 376 Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова, В.В. Иванчиков, А.А. Рогова  
**ЛЕЧЕНИЕ ТОФАЦИТИНИБОМ ПОДРОСТКА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ВИТИЛИГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 384 Т.Т. Валиев, Н.Н. Мурашкин, Т.С. Бельшева, З.Г. Мисикова, Д.А. Пронина, Р.В. Епишев, Р.А. Иванов  
**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ДИФFUЗНОМ КОЖНОМ МАСТОЦИТОЗЕ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- 391 К.О. Аветисян, Н.Н. Мурашкин, Е.С. Павлова, Р.А. Иванов, С.В. Петричук, Д.Г. Купцова, Д.С. Демьянов, К.В. Савостьянов  
**УСПЕХИ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА У РЕБЕНКА: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

# 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  
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,  
119296, 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.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus),  
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. (Moscow), PhD, prof.

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic  
of Uzbekistan), PhD, prof.

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

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

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

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

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

Khavkin A.I. (Moscow), 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.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

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

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

Nalyotov A.V. (Donetsk), 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

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD,  
academician of RAE

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

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic  
of Kazakhstan), PhD, prof.

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

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

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC  
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,  
119296, 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 surveil-  
lance 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 30/10/2024.

Edition 7000 copies

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



# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / N<sup>o</sup> 5

## CONTENT

### REVIEW

- 280 Nikolay N. Murashkin, Ekaterina S. Pavlova, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Roman A. Ivanov, Leonid A. Opryatin, Dmitriy V. Fedorov, Mariya A. Leonova, Alena A. Savelova  
**PIMECROLIMUS EFFICACY AND SAFETY IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**
- 285 Elena R. Araviyskaya, Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov  
**ACNE VULGARIS IN ADOLESCENTS: SCIENTIFIC EVIDENCE FOR OPTIMIZING TREATMENT REGIMENS VIA DERMATOCOSMETICS**
- 295 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Mariya A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Dmitriy V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Ekaterina S. Pavlova  
**DISEASE-MODIFYING TREATMENT OF PSORIASIS IN CHILDREN**

### ORIGINAL ARTICLE

- 301 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Maria A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Dmitri V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Ekaterina S. Pavlova, Anastasiya U. Ufimtseva  
**EXTRACUTANEOUS LESIONS IN PATIENTS WITH FOCAL SCLERODERMA OF CRANIOFACIAL LOCALIZATION: A RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY**
- 309 Vladislav V. Ivanchikov, Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Alekseeva  
**EVALUATION OF EATING BEHAVIOR IN CHILDREN WITH PSORIASIS: RETROSPECTIVE CROSS SECTIONAL STUDY**
- 316 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Olga S. Orlova, Alena A. Kuratova, Victoriya S. Polenova  
**CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA EPIDEMIOLOGY AMONG CHILDREN OF RUSSIAN FEDERATION**

### CLINICAL OBSERVATION

- 329 Larisa S. Kruglova, Anna G. Stenko, Lyubov A. Rubtsova, Mariya S. Kruglova  
**CURRENT MANAGEMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH POST-BURN SCARS: CASE STUDY**
- 336 Alina R. Misbakhova, Nataliya E. Manturova, Larisa S. Kruglova, Nikolay N. Murashkin, Sofiya R. Mayransaeva  
**EXPERIENCE WITH LIPOFILLING IN CHILDREN WITH LOCALIZED SCLERODERMA: CASE STUDY**
- 343 Tatiana S. Belysheva, Ekaterina E. Zelenova, Nataliya A. Semenova, Elena V. Sharapova, Vera V. Semenova, Garik B. Sagoyan, Ekaterina V. Bychkova, Darya V. Gorodilova, Nikolay N. Murashkin, Ella V. Kumirova, Victoria V. Emtsova, Timur T. Valiev, Tatiana V. Nasedkina, Vladimir V. Strelnikov  
**PROTEUS SYNDROME: DESCRIPTION OF TWO CLINICAL CASES**
- 350 Timur Z. Aliev, Tatiana S. Belysheva, Elena B. Machneva, Timur T. Valiev, Natalia A. Batmanova, Irina O. Kostareva, Natalia A. Burlaka, Tatiana I. Potemkina, Karina A. Sergeenko, Lyudmila M. Kudaeva, Irina Yu. Trushkova, Nikolay N. Murashkin, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva  
**BLUEBERRY MUFFIN BABY SYNDROME IN A PATIENT WITH CONGENITAL LEUKEMIA: CLINICAL CASE**
- 356 Tatiana S. Belysheva, Ekaterina E. Zelenova, Tatiana A. Gassan, Eduard T. Ambarchyan, Malika I. Denieva, Yana V. Vishnevskaya, Tatiana V. Nasedkina, Nikolay N. Murashkin  
**CUTIS VERTICIS GYRATA DIFFERENTIAL DIAGNOSIS: CLINICAL CASE**
- 363 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Ekaterina S. Pavlova, Roman V. Epishev, Alexandr I. Materikin, Roman A. Ivanov, Mariya A. Leonova, Dmitriy V. Fedorov, Alena A. Savelova  
**DUPILUMAB EFFICACY IN CHILDREN WITH PALMOPLANTAR ECZEMA**
- 370 Maria A. Leonova, Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Dmitriy V. Fedorov, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Pavlova  
**USTEKINUMAB EFFICACY IN CHILDREN WITH PALMOPLANTAR PSORIASIS: CASE SERIES**
- 376 Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Kuzminova, Vladislav V. Ivanchikov, Aleksandra A. Rogova  
**MANAGEMENT OF GENERALIZED VITILIGO IN ADOLESCENT WITH TOFACITINIB: CLINICAL CASE**
- 384 Timur T. Valiev, Nikolay N. Murashkin, Tatiana S. Belysheva, Zarina G. Misikova, Daria A. Pronina, Roman V. Epishev, Roman A. Ivanov  
**TREATMENT APPROACHES FOR DIFFUSE CUTANEOUS MASTOCYTOSIS IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND ACTUAL CLINICAL EXPERIENCE**
- 391 Karine O. Avetisyan, Nikolay N. Murashkin, Ekaterina S. Pavlova, Roman A. Ivanov, Svetlana V. Petrichuk, Daria G. Kuptsova, Dmitrii S. Demyanov, Kirill V. Savostyanov  
**SUCCESS OF IMMUNOPATHOGENETIC THERAPY FOR MANAGEMENT OF CONGENITAL ICHTHYOSIS, COMBINED FORM, IN A CHILD: RARE CLINICAL CASE**



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>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, М.А. Леонова<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 УДП РФ, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность применения пимекролимуса в лечении atopического дерматита у детей

## 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: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Атопический дерматит (АтД) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи. Раннее лечение АтД необходимо для предотвращения развития заболеваний атопической природы, таких как астма, аллергический ринит и др. Топические глюкокортикоиды (ТГК) используются в качестве терапии первой линии, но их длительное применение представляет риск для здоровья пациента. Несмотря на быстрый клинический ответ при обострении кожного процесса, длительное применение ТГК в первой линии терапии сопровождается рядом нежелательных явлений, включающих атрофию кожи, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, телеангиэктазии и др. Все это ограничивает долгосрочное применение ТГК, особенно при лечении пациентов детского возраста и использовании препарата в чувствительных зонах, таких как лицо и интертригинозные области. Из-за этих ограничений ТГК следует использовать только в течение короткого промежутка времени. Ограничения как по продолжительности лечения, так и по количеству применяемых препаратов делают ТГК неоптимальными для длительного лечения АтД. Пимекролимус (1% крем) является местным ингибитором кальциневрина, который показан для лечения АтД легкой и умеренной степени тяжести. Пимекролимус не вызывает выраженных побочных эффектов по сравнению с ТГК и хорошо переносится при длительном применении.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, пимекролимус, топический ингибитор кальциневрина, топические глюкокортикоиды

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Леонова М.А., Савелова А.А. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса в лечении атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):280–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2802>

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>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<sup>1</sup>, Mariya A. Leonova<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

## Pimecrolimus Efficacy and Safety in Management of Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases. Early management of AD is crucial for preventing the development of atopic disease such as asthma, allergic rhinitis, etc. Topical glucocorticoids (TGCs) are used as first-line therapy, however, their long-term use poses the risk for patient's health. Despite the rapid clinical response at skin process aggravation, long-term use of TGCs in first-line therapy is associated with various adverse events, including: skin atrophy, hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, telangiectasis, etc. All together it limits the long-term TGCs use, especially in management of pediatric patients and using such drugs in sensitive regions such as face and intertriginous areas. Due to these limitations TGCs should only be used for a short period of time. Thus, limitations in both treatment duration and number of drugs make TGCs non-optimal for long-term AD treatment. Pimecrolimus (1% cream) is a topical calcineurin inhibitor that is indicated for the treatment of mild to moderate AD. Pimecrolimus does not cause any significant side effects compared to TGCs and it is well tolerated for long-term administration.

**Keywords:** atopic dermatitis, pimecrolimus, topical calcineurin inhibitor, topical glucocorticoids

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitriy V., Leonova Mariya A., Savelova Alena A. Pimecrolimus Efficacy and Safety in Management of Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):280–284. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2802>

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — одно из самых распространенных кожных заболеваний, встречающееся у 15–25% детей и 7–10% взрослых [1, 2]. По оценкам ряда авторов, вероятность диагностирования АтД в течение жизни составляет от 3,0 до 17,7% [3].

Патофизиология АтД связана с реализацией сложных взаимовлияний дисфункции эпидермального барьера, изменений иммунного ответа, гиперчувствительности кожи и факторов окружающей среды [4]. Нарушение кожного барьера вызывает повышенную трансэпидермальную потерю воды и шелушение кожи, увеличивает склонность к присоединению кожных инфекций и способствует более глубокому проникновению раздражителей и аллергенов [5, 6]. Кроме того, генетические факторы также могут играть роль в патогенезе АтД: например, организм с мутациями в гене филаггрина подвергается воздействию триггерных факторов окружающей среды, что приводит к развитию АтД [7]. Это объясняет, почему АтД часто развивается в семьях, и указывает на высокую коморбидность с другими «атопическими» состояниями. Дети с АтД имеют высокий риск развития «атопического марша» — возникновения пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы, что связано с общими патогенетическими механизмами, такими как гиперреактивность иммунной системы. Некоторые исследования показали, что эффективное лечение АтД может снизить риск развития других атопических заболеваний [8].

Терапия АтД должна начинаться как можно раньше, чтобы предотвратить патогенетические механизмы заболевания, такие как потеря воды «изнутри наружу» (что приводит к проявлениям ксероза, трещинам, выраженному зуду и боли) и проникновению аллергенов «снаружи внутрь» (что приводит к раздражению кожи и сенсibilизации) [9, 10]. Лечение также должно быть направлено на устранение основной иммунной дисфункции, что подразумевает предотвращение развития заболевания [11]. Согласно литературным данным, даже здоровая кожа без явных клинических проявлений АтД может демонстрировать признаки субклинического воспаления. Лечение в таких случаях должно быть направлено на поддержание ремиссии заболевания [12].

Современные стандарты лечения АтД включают уход за кожей с использованием смягчающих средств и кратковременное реактивное применение топических глюкокортикоидов (ТГК) для лечения обострений заболевания [13, 14].

Одна из первых научных статей, в которой упоминается использование гидрокортизона в терапии АтД, была опубликована в 1952 г., и с тех пор ТГК продолжают оставаться основой лечения [15].

Несмотря на доказанную за много лет высокую эффективность в лечении АтД, применение ТГК сопровождается длинным списком потенциальных побочных эффектов, таких как атрофия кожи, телеангиэктазии, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и часто наблюдаемый синдром «отмены» при прекращении их приема [16]. Поэтому неудивительно, что многие пациенты обеспокоены использованием глюкокортикоидов в своем лечении. Независимо от того, как оцениваются риски, многие пациенты отвергают назначение ТГК для лечения АтД, даже при наличии большого количества данных, подтверждающих их эффективность [17].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) действуют путем блокирования активности кальциневрина — фермента, который играет ключевую роль в активации тучных клеток и высвобождении провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2). К таким пре-

паратам относятся 0,03% такролимус, 0,1% такролимус либо 1,0% пимекролимус [18].

Пимекролимус 1% крем — это ТИК, который был признан безопасной и лучшей альтернативой ТГК у детей в возрасте от 3 мес в терапии АтД [19]. Хотя группа препаратов ТИК была одобрена в начале 2000-х гг., в 2005 г. было введено предупреждение о потенциальном риске развития злокачественных новообразований кожи при их применении. Однако прямая причинно-следственная связь не была установлена, и представлены существенные доказательства в пользу безопасности и эффективности этого класса препаратов даже у младенцев [20].

Пимекролимус обладает высокой и избирательной противовоспалительной активностью в коже и гораздо меньшим потенциалом воздействия на местные и системные иммунные реакции. Он обладает клеточно-избирательным действием, Т-клетки и тучные клетки являются его специфическими мишенями. Пимекролимус напрямую ингибирует дегрануляцию тучных клеток, что предотвращает высвобождение как предварительно сформированных, так и синтезированных *de novo* медиаторов (гистамин, цитокины и др.) и подавляет накопление тучных клеток путем индукции апоптоза [21].

## ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА 1%

В сравнении с другими вариантами доступных препаратов для лечения АтД пимекролимус 1% отличается по нескольким ключевым аспектам [22, 23].

### Профиль безопасности

Пимекролимус 1% продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при длительном применении без признаков нарушения работы иммунной системы. Длительное использование ТГК может привести к атрофии кожи, в основном из-за подавления функции фибробластов и снижения выработки коллагена [24]. В отличие от этих препаратов, пимекролимус действует более избирательно и не вызывает атрофии кожи, так как не воздействует на фибробласты и не влияет на выработку коллагена в клинически значимых концентрациях [25]. Наоборот, противовоспалительный эффект, который оказывает пимекролимус, может сопровождаться увеличением синтеза коллагена, что было отмечено в рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании, проведенном зарубежными коллегами [26].

Исследование показало потенциальную возможность восстановления, т.е. обратного развития атрофии кожи во время терапии без применения ТГК у пациентов, получавших пимекролимус.

### Эффективность

Ранее применение пимекролимуса при первых признаках или симптомах АтД может замедлить развитие обострений заболевания и увеличить интервал между ними как у пациентов с активной формой, так и у тех, у кого заболевание в стадии ремиссии [27, 28]. Было показано, что поддерживающая терапия пимекролимусом безопасно и эффективно предотвращает обострения АтД [29]. 5-летнее исследование (PETITE study) с участием 2418 младенцев с АтД показало, что пимекролимус обладает такой же эффективностью в лечении АтД, что и ТГК низкой и средней активности [22]. В исследовании с участием 713 пациентов с АтД меньшему количеству пациентов, применявших пимекролимус, потребовалось использование ТГК в качестве терапии обострения кожного процесса по сравнению с контролем (34,8% против

63,7%). Пимекролимус продемонстрировал устойчивую долгосрочную эффективность (12 мес) у младенцев, при этом большая доля пациентов (53,9%) достигла успеха в лечении (IGA 0 или 1) [30].

#### Снижение частоты кожных инфекций

Известно, что пациенты с АтД более подвержены присоединению бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи [31]. Вследствие нарушения функции эпидермального барьера и снижения экспрессии антимикробных белков при обострении заболевания эпидермис с высокой скоростью колонизируется такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, который является наиболее распространенным бактериальным патогеном при этом заболевании [32]. Лечение, сопровождающееся улучшением течения экземы, приводит к восстановлению разнообразия микробиома кожи [33]. Результаты клинического исследования показали, что у пациентов, применяющих пимекролимус в течение 12 мес, кожные инфекции встречались в два раза реже, чем у пациентов, получавших ТГК (15,4% против 29,7%) [34]. Это подтверждается данными наблюдения в реальной клинической практике, которое показало более низкую частоту бактериальных кожных инфекций (2,2%) у пациентов, получавших пимекролимус в течение 6 мес, по сравнению с зарегистрированной частотой бактериальных инфекций при АтД (около 40%) [35].

#### Стероидсберегающий эффект

Клинические исследования кратковременного и длительного прерывистого применения пимекролимуса у детей и взрослых сообщают о снижении потребности в использовании ТГК в периоды обострения АтД [27, 35]. Этот стероидсберегающий эффект иллюстрируется результатами исследования, в котором приняли участие 713 детей с АтД, получавших пимекролимус или ТГК при первых клинических признаках или симптомах обострения. В течение 12 мес 57,4% пациентов, получавших пимекролимус, не нуждались в терапии ТГК для контроля обострения заболевания по сравнению с 31,6% пациентов, нуждавшихся в их применении [36].

#### Применение в чувствительных зонах

На чувствительных участках кожи, таких как лицо (в том числе веки и периоральная область), шея, область гениталий, подмышечные впадины и паховые складки, использование ТГК может быть нецелесообразным из-за повышенного риска развития телеангиэктазий и более высокого системного воздействия, обусловленного тонким эпидермальным барьером в этих зонах [37]. Кроме того, применение ТГК в периорбитальной области может привести к сужению сосудов и развитию глаукомы [38]. Эти опасения особенно актуальны в случае пациентов младшего возраста, для которых характерно вовлечение в патологический процесс чувствительных участков кожи, что повышает риск системного воздействия ТГК. Учитывая, что ТИК не вызывают атрофии кожи, эти препараты рекомендуются использовать в качестве терапии первой линии для лечения в указанных чувствительных областях [4]. Дополнительным преимуществом ТИК для лечения дерматита век, которым страдают около 80% пациентов с АтД, является отсутствие повышенного риска развития катаракты или глаукомы при их применении [26].

#### Улучшение качества жизни

Стойкий и интенсивный зуд является ключевым клиническим симптомом АтД и может сигнализировать о начале обострения кожного процесса. Он способен

вызывать бессонницу и стресс как у пациентов, так и у членов их семей [39]. Цитокин IL-31, продуцируемый Th2-лимфоцитами, идентифицирован как важный медиатор зуда [40]. Интенсивный зуд, продолжающийся в течение дня, может усиливаться ночью, вызывая бессонницу более чем у 60% пациентов. Это, в свою очередь, может привести к повышенной утомляемости и снижению работоспособности [41].

ТИК, которые избирательно подавляют активацию тучных и Т-клеток и выработку цитокинов, могут быть более эффективными в облегчении зуда по сравнению с другими противозудными методами лечения, такими как антигистаминные препараты [42].

Эффективное лечение АтД у младенцев пимекролимусом положительно влияет как на качество жизни самих пациентов, так и на качество жизни их родителей [43].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТИК, действующие с минимальными системными эффектами, могут обеспечить результативный контроль заболевания без опасений развития атрофии кожи, телеангиэктазий, стрий, связанных с использованием ТГК. Использование крема пимекролимуса превосходит стандартную схему лечения АтД с применением ТГК в уменьшении числа обострений заболевания, уменьшении возникновения нежелательных явлений и уменьшении применения пациентами глюкокортикоидов. Среди всех используемых топических средств ТИК можно рассматривать не как кандидата на замену всех других лекарственных средств, а скорее как высокоэффективное безопасное средство для наиболее проблемных участков кожи, пораженных атопическим воспалением. Применение дерматологами в клинической практике крема пимекролимуса позволяет оптимизировать лечение больных с АтД.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not declared.

#### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**А.И. Материкин, Р.В. Епишев** — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, 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, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**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.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

**Е.С. Павлова** — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

**Р.В. Епишев** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**А.И. Материкин** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**Р.А. Иванов** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**Л.А. Опрятин** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**Д.В. Федоров** — участие в редактировании рукописи.

**М.А. Леонова** — участие в редактировании рукописи.

**А.А. Савелова** — участие в редактировании рукописи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Nikolay N. Murashkin** — manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Ekaterina S. Pavlova** — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

**Roman V. Epishev** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Alexander I. Materikin** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Roman A. Ivanov** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Leonid A. Opryatyn** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Dmitriy V. Fedorov** — manuscript editing.

**Mariya A. Leonova** — manuscript editing.

**Alena A. Savelova** — manuscript editing.

## 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>

**Л.А. Опрятин**

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

**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. 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>
3. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4):e2021146. doi: <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a146>
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x>
5. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S4. doi: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S4>
6. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*. 2002;324:1376–1379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7350.1376>
7. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>
8. Paller A, Spergel J, Mina-Osorio P, Irvine A. 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>
9. 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>
10. Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):276–87. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.276>
11. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.027>

12. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1615–1625.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1079>
13. Hepburn D, Yohn JJ, Weston WL. Topical steroid treatment in infants, children, and adolescents. *Adv Dermatol*. 1994;9:225–255; discussion 255.
14. Raimer SS. Managing pediatric atopic dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(1):1–14. doi: <https://doi.org/10.1177/00092280003900101>
15. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1952;19(2):101–102. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.1952.72>
16. Marshall HF, Leung DYM, Lack G, et al. Topical steroid withdrawal and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;132(4):423–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.12.022>
17. Maghen P, Unrue EL, Oussedik E, et al. Regardless of how risks are framed, patients seem hesitant to use topical steroids for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):842–844. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17929>
18. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postep Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
19. Luger T, Augustin M, Lambert J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: an expert consensus on safety and efficacy of Pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):414–424. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13422>
20. Hanna S, Zip C, Shear NH. What is the risk of harm associated with topical calcineurin inhibitors? *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4\_suppl):19S–26S. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475419857688>
21. Shin N, Jung N, Lee SE, et al. Pimecrolimus interferes the therapeutic efficacy of human mesenchymal stem cells in atopic dermatitis by regulating NFAT-COX2 signaling. *Stem Cell Res Ther*.

- 2021;12(1):482. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02547-8>
22. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597–606. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1990>
23. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):758–766. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2169>
24. Nuutinen P, Riekkki R, Parikka M, et al. Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):39–45. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05018.x>
25. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):721–730. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x>
26. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, et al. Effect of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1174–1181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06017.x>
27. Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, et al. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1290–1301. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02785.x>
28. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1083–1093. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x>
29. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):551–558. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00981.x>
30. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277–284. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126500>
31. Lübbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641–654. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200304090-00006>
32. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(4):399–404. doi: <https://doi.org/10.1097/00008480-200308000-00008>
33. 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>
34. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(3):169–178. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630410033781>
35. Lübbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):121–131. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200607020-00005>
36. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e2>
37. Draeos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):985–994. doi: <https://doi.org/10.1185/030079908X280419>
38. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010>
39. Plotz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(2):249–267. doi: <https://doi.org/10.1517/14728211003792518>
40. 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>
41. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984–992. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>
42. Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al. Oral H1 antihistamines as ‘add-on’ therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012167. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>
43. Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on quality of life in the treatment of paediatric atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2002;110(6):1133–1136. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1133>

Е.Р. Аравийская<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 3, 4</sup>, Р.А. Иванов<sup>2</sup><sup>1</sup> ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

# Вульгарные акне у подростков: научное обоснование оптимизации схем лечения с помощью средств дерматокосметики

## 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: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 08.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Вульгарные акне (ВА) являются распространенной патологией кожи у лиц подросткового возраста, характеризующейся хроническим рецидивирующим воспалительным процессом, поражающим сально-волосяную единицу. Заболеванию оказывает выраженное негативное влияние как на качество жизни, так и на психосоциальное благополучие, приводя к формированию ряда психических расстройств и физическому дискомфорту, включающему в себя не только типичные клинические проявления, но и симптомокомплекс постакне. В настоящее время центральное значение в патофизиологии заболевания занимает изменение микробиома кожи, происходящее в результате взаимодействия генетических и экспосомальных факторов, ведущих к повышенной выработке кожного сала себоцитами и сопутствующей дисфункции эпидермального барьера на фоне протекающего воспалительного процесса. В настоящее время варианты лечения ВА предусматривают местную и системную терапию, включающую в себя ряд клинико-фармакологических групп, однако большинство имеющихся в арсенале дерматовенерологов терапевтических опций могут спровоцировать сухость кожи, а также вызывают раздражение чувствительной кожи подростков в связи с дополнительным нарушением эпидермального барьера и видового состава микробиома, что значительно снижает приверженность пациента лечению, а значит, и уменьшает вероятность успеха терапевтической интервенции. Стоит отметить, что лечение ВА проводится в течение длительного времени с целью предотвращения рецидива заболевания, наблюдающегося в одной трети случаев, что подчеркивает важность соответствующей оптимизации схем лечения, используемых в широкой клинической практике. В данном случае ведущее значение имеют рекомендации по уходу за кожей, который является необходимой частью лечения ВА и может не только улучшить приверженность пациента терапии, но и повысить эффективность назначенных лекарственных средств за счет формирования синергического взаимодействия. Тем не менее, для обеспечения подобного эффекта требуется провести тщательный разбор имеющихся средств для базового ухода, проанализировав их состав и определив влияние содержащихся ингредиентов на структурно-функциональную целостность кожи.

**Ключевые слова:** вульгарные акне, микробиом, филотип, дерматокосметика, анализ состава средств

**Для цитирования:** Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Вульгарные акне у подростков: научное обоснование оптимизации схем лечения с помощью средств дерматокосметики. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):285–294. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2801>

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ

В настоящее время с уверенностью можно утверждать, что вульгарные акне (ВА) являются одной из наиболее часто встречающихся патологий кожи у лиц подросткового возраста [1, 2]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, распространенность ВА в возрастной группе от 10 до 19 лет варьирует от 35 до 95%, при этом пик заболеваемости приходится, как правило, на возраст от 15 до 17 лет [3–5]. Указанный возрастной период в отечественной психологии принято относить к ранней юности, именно данный критический этап становления личности, в первую очередь, опреде-

ляется социальными условиями, и именно от него будет зависеть последующее положение человека в обществе и его жизненный путь, включая выбор профессиональной деятельности [6]. Вместе с этим крайне важно понимать, что ВА оказывает выраженное негативное влияние как на качество жизни, так и на психосоциальное благополучие, приводя к формированию ряда психических расстройств и физическому дискомфорту [7, 8]. Даже легкие формы заболевания имеют значительное отрицательное воздействие на самооценку и самовосприятие человека, поскольку приводят к ошибочным суждениям окружающих, оценивающих пациентов с ВА легкой степени тяжести как «менее надежных»,

«некомпетентных», «неопытных» и «менее привлекательных» [9]. Подобные необоснованные оценки внешности и характера могут повлечь за собой нежелательные эмоциональные реакции, такие как беспокойство, стресс, беспомощность и фрустрация, что неминуемо приводит к социальной изоляции и расстройствам принятия образа своего тела, а затем к развитию депрессии и возникновению суицидальных мыслей, которые в отдельных случаях могут заканчиваться актом самоубийства [8, 10]. Подобной стигматизации также подвержены и лица подросткового возраста, имеющие симптомокомплекс постакне в виде устойчивых рубцовых изменений или поствоспалительной гиперпигментации кожи лица и туловища [11–13]. Данные нарушения могут сохраняться в течение многих лет и формируются в результате длительно существующих ВА, особенно тяжелого и среднетяжелого течения, а также при неадекватной или несвоевременной терапии и проводимых в процессе лечения нерациональных манипуляциях [14, 15].

Примечательно, что более чем в половине случаев ВА пациенты не обращаются к специалисту, а занимаются самолечением, в том числе прибегают к травматичным косметическим процедурам или использованию раздражающих кожу средств традиционной медицины и комедогенной неспециализированной (не подходящей для лечения акне) маскирующей косметики [16, 17]. Многие пациенты даже на фоне назначенной специалистом терапии могут продолжать самостоятельно использовать спиртовые антисептики и абразивные скрабы, которые будут не только усиливать выраженность воспаления, приводя к неадекватной оценке эффективности проводимого лечения, но и повышать риск развития рубцовых изменений кожи и гиперпигментации [18]. Проблема усугубляется тем, что большинство имеющихся в арсенале дерматовенерологов системных и наружных препаратов для лечения ВА, включая ретиноиды, антибиотики, азелаиновую кислоту и бензоила пероксид, могут спровоцировать сухость кожи, а также обладают раздражающим действием в свя-

зи с нарушением эпидермального барьера и видового состава нормального микробиома [19]. Кроме того, применение этих терапевтических опций зачастую сопровождается закономерным кратковременным ухудшением клинической картины заболевания, что уменьшает приверженность пациента лечению и приводит к неудовлетворительным результатам терапии [20, 21]. В итоге остро стоят вопросы оптимизации имеющихся схем лечения, направленной прежде всего на повышение приверженности пациента терапии, чего можно добиться с помощью нивелирования раздражающего кожу действия лекарственных препаратов, восстановления баланса микрофлоры и улучшения состояния кожного барьера наряду с обеспечением возможности использования пациентом при необходимости средств медицинского камуфляжа, дополнительно оказывающего лечебный эффект [22]. Таким образом, учитывая высокую распространенность и тяжелое психологическое бремя болезни, ВА до сих пор остаются важной медико-социальной проблемой, требующей актуализации знаний о лежащих в ее основе патогенетических механизмах, понимание которых позволит качественно повысить не только эффективность, но и переносимость проводимого лечения.

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ АКНЕ С ПРАКТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

ВА являются хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, поражающим сально-волосной аппарат [23]. Определенное значение в развитии и течении болезни имеют генетическая предрасположенность и ряд внешних, или экспозом-факторов, начиная от климатических условий окружающей среды и заканчивая диетическими предпочтениями индивидуума и приемом лекарственных средств [24, 25]. Патогенез ВА является многофакторным и состоит из следующих взаимодополняющих и усиливающих друг друга комплексных патологических процессов: эпигенетической модификации молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты клеток кожи (мети-

Elena R. Araviyskaya<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 3, 4</sup>, Roman A. Ivanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

## Acne Vulgaris in Adolescents: Scientific Evidence for Optimizing Treatment Regimens via Dermatocosmetics

*Acne vulgaris (AV) is a common skin pathology in adolescents, it is characterized by chronic recurrent inflammatory process affecting the pilosebaceous units. This disease has significant negative effect on both quality of life and psychosocial well-being, resulting in development of various mental disorders and physical discomfort, including not only typical clinical signs, but also post-acne symptom complex. Nowadays, the paramount importance in disease pathophysiology are changes in the skin microbiome caused by interactions between genetic and exposomal factors leading to increased cutaneous fatty secretion by sebocytes and concomitant dysfunction of the epidermal barrier due to ongoing inflammatory process. Current AV treatment options include topical and systemic therapies with various clinical and pharmacological groups. However, most available options (for dermatovenerologists) can provoke dry skin and irritate sensitive adolescent skin due to additional disruption of epidermal barrier and microbiome composition. All together it significantly reduces patient compliance, and, therefore, reduces the treatment success rate. We have to mention that AV management should be carried out for a long time to prevent the recurrence observed in one third of all cases. It emphasizes the topicality of adequate optimization of treatment regimens used in wide clinical practice. In this context, guidelines for skin care have the leading role. It is crucial part of AV management, and it can not only improve compliance, but also increase the efficacy of prescribed drugs through synergistic interactions. Though, the comprehensive analysis of the available core care products, their composition and the effect of their ingredients on the structural and functional integrity of the skin, is required to ensure such effect.*

**Keywords:** acne vulgaris, microbiome, phylotype, dermatocosmetics, compositional analysis

**For citation:** Araviyskaya Elena R., Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A. Acne Vulgaris in Adolescents: Scientific Evidence for Optimizing Treatment Regimens via Dermatocosmetics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):285–294. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2801>

лирование ДНК), увеличения выработки кожного сала, гиперкератинизации волосяных фолликулов салных желез, гиперпролиферации *Cutibacterium acnes* с нарушением тонкого баланса между различными фило типами микроорганизма на фоне изменения видового состава и разнообразия нормального микробиома кожи, а также формирования воспалительного процесса с привлечением в кожу и активацией множества иммунных клеток в ответ на все вышеуказанные изменения [24–26]. В совокупности эти процессы приводят к образованию микрокомедонов, которые являются предшественниками типичных клинических проявлений заболевания [27, 28].

Особый интерес привлекают к себе новые данные, касающиеся изменений микробиома кожи при ВА и их влияния на течение болезни. Так, было определено, что в норме бактерии *S. acnes* играют крайне важную роль в регуляции гомеостаза кожи, где они, выступая в качестве комменсальных микроорганизмов, участвуют в поддержании барьерной функции и физиологического уровня pH поверхности, а также предотвращают избыточную колонизацию кожного покрова патогенными бактериями [29, 30]. Однако под воздействием неблагоприятных факторов и изменения условий микроокружения, связанных в том числе с избыточной выработкой кожного сала себоцитами, *S. acnes* приобретают патогенные свойства, приводящие к развитию заболевания [31–33]. При этом в зависимости от клеточной морфологии, воспалительных и иммуноиндуцирующих свойств, а также имеющихся факторов вирулентности и биохимических характеристик *S. acnes* были сгруппированы в три основных фило типа, обозначаемых римскими цифрами I, II, III.

В последующем с помощью метода полногеномного секвенирования стало возможным выделить несколько субтипов *S. acnes* фило типа I: IA1, IA2, IB1, IB2, IB3 и IC [27, 34]. Интересно, что развитие ВА в большей степени связано именно с потерей разнообразия фило типов в результате дисбиотического сдвига внутри фолликула на фоне изменений микросреды обитания *S. acnes*, чем с фактом их усиленной пролиферации. Это наблюдение было наглядно продемонстрировано в ряде исследований, отмечающих, что кожа пациентов с акне тяжелого и среднетяжелого течения характеризуется преимущественным преобладанием фило типа IA1 над остальными. Данный фило тип обладает выраженными патогенными свойствами и напрямую связан со стимуляцией врожденного и адаптивного звеньев иммунитета с формированием картины стойкого воспалительного процесса [35, 36]. Более того, фило типы *S. acnes* IA проявляют выраженные биопленкообразующие свойства, создающие условия для синтеза провоспалительных концентраций кожного сала, а также повышающие толерантность и устойчивость микроорганизма к антибактериальным препаратам и разрушительному действию иммунных клеток хозяина [37, 38]. Продуцируемые в процессе жизнедеятельности *S. acnes* ферменты и биологически активные молекулы, такие как липазы, гиалуронидаза и матриксные металлопротеиназы, привлекают нейтрофильные гранулоциты в очаг воспаления и разрушают стенки фолликулов, повышая риск формирования в дальнейшем рубцовых изменений кожи [39]. Вместе с этим *S. acnes* высвобождают внеклеточные везикулы, способные модулировать пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов посредством аномальной регуляции антигена Ki-67, кератинов 1, 10 16 и 17, филаггрина и десмоколлина 1, а также усиления высвобождения провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) 1, 6, 8, 12), приводя к развитию фолликулярного гиперке-

ратоза и воспаления, лежащих в основе возникновения микрокомедонов [40–42]. Развитие и поддержание воспалительного процесса, являющегося неотъемлемой частью ВА и встречающегося уже на самых ранних стадиях заболевания, также связано с потерей бактериального разнообразия фило типов *S. acnes*, которая сопровождается модулированием реакций Т-клеток с активацией воспалительного пути Th17-лимфоцитов и усилением высвобождения IL-17 [43, 44].

Одним из недооцененных специалистами звеньев патофизиологии ВА является нарушение функции и целостности эпидермального барьера, которое в теории также может быть связано с изменениями микробного разнообразия кожи [45]. Несомненно, происходящие в ходе заболевания процессы, связанные с фолликулярной эпителиальной гиперпролиферацией, нарушением десквамации клеток фолликула, формированием кератиновых «пробок» в воронке волосяного фолликула и деградацией стенки волосяного фолликула, напрямую сопряжены с изменением целостности эпидермального барьера [46, 47]. Это подтверждается тем, что у пациентов с акне по сравнению со здоровыми лицами в области высыпаний наблюдается снижение уровня гидратации и содержания керамидов кожи, которые принимают участие в образовании комедонов, также отмечается более высокий уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), выраженность которой зависит от степени тяжести заболевания [45, 48]. Помимо этого, наличие субклинического воспаления и повышенная продукция кожного сала при ВА могут еще больше усугублять имеющиеся ультраструктурные и биохимические нарушения кожного барьера, приводя к сдвигу микробного состава кожи [49, 50]. Так, например, себоциты характеризуются голокриновым типом секреции, который связан с разрушением клетки в результате ее запрограммированной гибели, опосредованной ДНКазой II, что негативно влияет на барьерную функцию кожи [43, 51]. Также получены сведения о деградации белка плотных контактов ZO-1 эпидермиса с нарушением целостности последнего в результате воздействия вирулентных штаммов *S. acnes* [52]. Порфирины, которые вырабатываются *S. acnes*, не только способствуют перифолликулярной воспалительной реакции во время развития заболевания, но и генерируют под воздействием ультрафиолетового излучения синглетный кислород, что может привести к синтезу цитотоксических веществ (перекись сквалена) посредством возникающих окислительных процессов [53]. Перекись сквалена, побочный продукт перекисного окисления липидов, играет решающую роль в усилении комедогенеза и фотоиндуцированном повреждении кожи, а также связана с возникновением гиперпигментации [54, 55]. Отдельным доказательством важности рассмотрения дисфункции эпидермального барьера в патогенезе ВА является наличие изменения экспрессии множества генов, как связанных с воспалительными путями и процессами метаболизма липидов, так и участвующих в регуляции межклеточной адгезии и формировании рогового слоя [50]. Несмотря на актуальность рассмотренного вопроса о роли кожного барьера в патогенезе ВА, в настоящее время имеется мало исследовательских работ, посвященных этому перспективному с точки зрения открытия новых терапевтических интервенций направлению, которое требует дальнейшего детального изучения [56].

В любом случае все вышеперечисленное указывает на центральное значение изменения микробиома кожи при ВА на фоне повышенной выработки кожного сала себоцитами и сопутствующей дисфункции эпидермально-

го барьера, что подчеркивает важность соответствующей оптимизации схем лечения, используемых в широкой клинической практике [57, 58].

### ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

В настоящее время варианты лечения ВА предусматривают местную и системную терапию, включающую в себя ряд клинико-фармакологических групп: ретиноиды, антибиотики, противомикробные средства, препараты азелаиновой кислоты, препараты половых гормонов и другие. Наиболее эффективными лекарственными средствами для наружного применения, позволяющими оказывать комплексное воздействие на патологический процесс, при этом избегая полипрагмазии и улучшая приверженность пациента схеме лечения, являются комбинированные препараты. Такие средства имеют в составе фиксированную комбинацию активных веществ, которая может представлять собой сочетание ретиноида и антибиотика, либо ретиноида и противомикробного средства (например, бензоила пероксида), либо ретиноида с антибиотиком и бензоила пероксидом [59]. Выбор оптимальной терапевтической тактики будет зависеть как от тяжести имеющегося у пациента кожного патологического процесса, так и от степени влияния заболевания на качество жизни. Как правило, при легкой и средне-тяжелой степени тяжести без ассоциации с эндокринными нарушениями достаточно назначения топической терапии, тогда как в более тяжелых, часто рецидивирующих случаях, сопровождающихся значительным снижением качества жизни, требуется использовать препараты системного действия [60]. Важно отметить, что терапия ВА должна проводиться в течение длительного времени, включая период поддерживающего лечения для предотвращения рецидива заболевания, встречающегося приблизительно у одной трети пациентов [61].

Определенно, фундаментальная роль в лечении акне отводится группе синтетических ретиноидов, применение которых имеет доказательную базу и подтвержденную десятилетиями клиническую эффективность [57]. Однако вместе с этим данная группа лекарственных препаратов имеет свои недостатки. Так, использование местных ретиноидов сопровождается уменьшением толщины и нарушением барьерной функции рогового слоя, а также может усилить десквамацию верхних слоев эпидермиса, что приводит к раздражению кожи с ее повышенной чувствительностью, к эритеме и шелушению [19, 62]. Прием перорального изотретиноина нередко ассоциирован с развитием нежелательных явлений, связанных с тератогенным действием препарата, а также кожно-слизистой токсичностью системных ретиноидов — картина кероза или ретиноидного дерматита [63]. Остальные местные терапевтические опции в зависимости от наружной формы и концентрации (азелаиновая кислота, салициловая кислота, бензоила пероксид) тоже могут провоцировать дополнительное нарушение барьерной функции кожи, вызывать раздражение и неприятные ощущения во время и после нанесения [19]. Топические и системные антибактериальные средства, применяемые только в комбинации с бензоила пероксидом и ретиноидами для предотвращения бактериальной резистентности, также связаны с физиологическими изменениями эпидермиса, поскольку на фоне их использования происходит выраженное качественное и количественное изменение спектра населяющих кожу микроорганизмов, что к тому же повышает риск колонизации кожного покрова и слизистых оболочек потенциально-патоген-

ной флорой [46]. Как итог, наблюдается высокая востребованность оптимизации имеющихся схем ведения пациентов с ВА за счет их дополнения средствами по базовому уходу за кожей, с помощью которых было бы возможно не только уменьшить неприятные ощущения и нежелательные явления, возникающие на фоне лекарственной терапии, но и оказать патогенетическое воздействие на патологический процесс, уменьшив воспаление, дисбаланс микробиома и дисфункцию эпидермального барьера. Кроме того, отмечаются высокая потребность в уменьшении риска формирования симптомокомплекса постакне и необходимость скрыть уже имеющиеся видимые поражения, однако применение обычного камуфлирующего макияжа из сегмента косметики, представленной массовому потребителю, как правило, связано с ухудшением картины высыпаний за счет возможного комедогенного действия или имеющихся в составе раздражающих и без того чувствительную кожу пациентов с акне компонентов [64].

Решением представленных выше аспектов, касающихся вопросов ведения пациентов с ВА подросткового возраста, выступает индивидуализированное назначение средств специализированной, в том числе маскирующей, дерматокосметики для ежедневного использования, т.е. базового ухода, который может быть применен в качестве монотерапии при легких формах заболевания [25]. При этом важно правильно информировать пациента о необходимости соблюдения режима ухода за кожей, который должен быть как включен специалистом в план основного лечения акне, в том числе на весь период поддерживающей терапии, для достижения синергического эффекта с активными лекарственными препаратами, так и продолжаться после их полной отмены с целью последующей профилактики развития рецидивов заболевания за счет сохранения структурно-функциональной целостности кожного покрова [19, 65]. В основе правильного базового ухода за кожей с ВА лежит применение мягких очищающих средств для умывания, которые должны хорошо переноситься вне зависимости от типа кожи (жирная, сухая, комбинированная), не содержать раздражающих средств и аллергенных компонентов [18]. После очищения кожи можно наносить корректирующие и себорегулирующие средства, позволяющие замаскировать несовершенство кожи. Такой ежедневный бережный уход за кожей с акне с помощью специализированных средств дерматокосметики, содержащих в составе активные нелекарственные ингредиенты, не только позволит успокоить кожу и снизить раздражение, которое может возникнуть в результате местного или системного лечения ВА, но также обеспечит удаление избытка себума, уменьшит закупорку фолликулов и даже может способствовать целенаправленному сокращению популяции бактерий *S. acnes* флотипа IA1 без влияния на остальных представителей нормального микробиома кожи [66]. А в совокупности с уменьшением выраженности воспаления и восстановлением эпидермального барьера средства дерматокосметики, особенно при наличии в их составе керамидов и противовоспалительных ингредиентов, могут предотвратить появление пигментации и рубцов постакне [19, 67]. Подобный обширный спектр действия опосредован составом, который варьирует в зависимости от продукта и может включать как распространенные в косметической промышленности химические вещества, так и оригинальные компоненты с уникальными свойствами [68]. Разумеется, учитывая большое количество имеющихся в настоящее время продуктов аптечной дерматокосметики, суще-

ствует проблема «свободного выбора», когда пациенту трудно самостоятельно подобрать наиболее подходящее для него уходовое средство по причине недостаточного объема знаний и дезориентирующего информационного шума. Поэтому в идеале специалистом, формирующим план лечения и наблюдающим пациента, должны быть даны четкие рекомендации по использованию конкрет-

ного средства для базового ухода или дан выбор из нескольких возможных вариантов. Поскольку требуется индивидуализированный подход к назначению средств дерматокосметики, исходя из состояния кожи и потребностей пациента, то оптимальным решением является подбор продукта, основанный на действии и влиянии на кожу ингредиентов, находящихся в его составе (табл. 1).

**Таблица 1.** Описание функции и влияния на кожу основных ингредиентов, находящихся в составе средств аптечной дерматокосметики для лечения вульгарных акне\*

**Table 1.** Description of major ingredients (their function and effect on the skin) contained in pharmaceutical dermatocosmetics for the treatment of acne vulgaris\*

Ингредиент	Описание	Влияние на кожу
<b>Активные ингредиенты уходовых средств</b>		
Phylobioma	Инновационный активный ингредиент, имеющий в своем составе сложную комбинацию полифенолов и экстрагируемый из кожуры (околоплодника) незрелых плодов граната <i>Punica granatum Linné</i>	Целенаправленно ингибирует пролиферацию и синтез биопленки основного подтипа бактерий при вульгарных акне — <i>S. acnes</i> фило типа IA1, уменьшая выраженность дисбаланса микробиома кожи, нормализует качество липидного профиля себума, снижает превращение тестостерона в дигидротестостерон в коже, уменьшает проявления фолликулярной гиперкератинизации и выраженность воспаления за счет подавления секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и снижения активности матриксных металлопротеиназ
Ниацинамид (витамин B <sub>3</sub> )	Водорастворимый витамин, обладающий широким спектром действия на кожу	Ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, препятствует появлению и уменьшает выраженность поствоспалительных пятен гиперпигментации, уменьшает избыточную секрецию себума, укрепляет барьерную функцию кожи, повышая синтез керамидов и свободных жирных кислот
Aqua Posae Filiformis	Биологически активный компонент — лизат бактерии <i>Vitreoscilla filiformis</i> , культивируемой в термальной воде La Roche-Posay, богатой селеном и стронцием, которые усиливают активность микроорганизмов <i>V. filiformis</i> на поверхности кожи	Уменьшает нейрогенное воспаление, вызванное субстанцией P, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, а также повышает синтез антимикробных пептидов в коже
Салициловая кислота и липогидроксикислота (LHA)	Салициловая кислота — низкомолекулярная жирорастворимая молекула из группы производных фенола. Липогидроксикислота является производным салициловой кислоты с более высокой молекулярной массой и более выраженными липофильными свойствами, позволяющими улучшить переносимость компонента кожей	Обладают кератолитическим действием, основанным на разрыве внутримолекулярных дисульфидных связей корнеодесмосом, выравнивают микрорельеф и цвет кожи, уменьшают проявления фолликулярного гиперкератоза и продукцию себума, а также оказывают антибактериальное действие благодаря разрушению белковых оболочек микроорганизмов
Цинк PCA (цинковая соль пирролидон-карбоновой кислоты)	Синергическая ассоциация двух активных компонентов: цинка и L-PCA (пирролидон-карбоновой кислоты), выступающей в роли натурального увлажняющего фактора. Цинковая соль пирролидон-карбоновой кислоты повышает биодоступность цинка	Оказывает себорегулирующее действие, проявляет бактериостатические и фунгистатические свойства, способствует заживлению поврежденной кожи, уменьшает синтез провоспалительного цитокина TNF-α
Манноза	Моносахарид	Препятствует адгезии и подавляет рост патогенных бактерий на поверхности кожи, являясь питательным субстратом для полезных комменсальных бактерий микробиома кожи
Термальная вода	Выступает в качестве растворителя, содержит минеральные соли и олигоэлементы в уникальном сочетании (в зависимости от фирмы-производителя)	Успокаивает кожу, уменьшает раздражение и покраснение, поддерживает физиологический баланс чувствительной кожи, увлажняет, поскольку, находясь в составе уходового средства, попадает внутрь эпидермиса, тогда как вода на поверхности кожи, остающаяся, например, после купания или мытья рук, испаряется и приводит к сухости
	Термальная вода La Roche-Posay — гипотоническая термальная вода природного происхождения, содержит высокие концентрации селена, кальция и силикатов	Дополнительно оказывает противовоспалительное и заживляющее действие, обладает антиоксидантными (нейтрализует свободные радикалы) и пребиотическими свойствами

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Ингредиент	Описание	Влияние на кожу
Минеральные пигменты	Натуральные неорганические минералы, используются для создания тональных основ, гипоаллергенны и хорошо переносятся чувствительной кожей	Обеспечивают легкий тонирующий эффект, позволяющий использовать средство в качестве маскирующей несовершенства кожи косметики
<b>Увлажняющие ингредиенты уходовых средств</b>		
Глицерин	Натуральный увлажнитель с доказанным профилем безопасности	Восстанавливает эпидермальный барьер и поддерживает его функцию, уменьшает раздражение кожи, увлажняет, уменьшает шелушение
Диметикон	Силикон синтетического происхождения, способствует равномерному распределению средства, улучшает его текстуру и внешний вид	Улучшает состояние кожи, смягчает, увлажняет, образует дополнительный защитный барьер
Пентиленгликоль	Многофункциональный ингредиент, выступает в роли стабилизатора эмульсии, растворителя и консерванта	Увлажняет кожу, делает продукт приятным для нанесения, обладает противомикробными свойствами
Изогексадекан	Загуститель, смягчающее средство, создает кремовую текстуру продукта	Легкое и приятное нанесение на чувствительную кожу, отсутствие ощущения жирности после нанесения, увлажняет, улучшает внешний вид кожи, образует дополнительный защитный барьер
Пироктоноламин	Используется в качестве консерванта	Обладает бактериостатическими и фунгицидными свойствами, способствует снижению активности сальных желез, тормозит избыточное деление клеток, успокаивает кожу, уменьшая признаки воспаления и шелушения
Пропандиол	Ингредиент природного происхождения, используется в косметике для улучшения текстуры и усиления действия консервантов, также выступает в роли растворителя, смягчающего компонента и увлажнителя	Увеличивает скорость всасывания активных компонентов и повышает их эффективность за счет упрощения доставки в глубокие слои кожи, обеспечивает увлажнение кожи
Ксантановая камедь	Полисахарид, используется в составе косметики как загуститель, гелеобразователь и стабилизатор	Увлажняет и способствует сохранению водного баланса за счет формирования защитной пленки на поверхности кожи
Кремний	Применяется в качестве вспомогательного ингредиента для загущения продуктов или суспендирования нерастворимых частиц, придает средству непрозрачную текстуру	Обладает жиропоглощающими свойствами, сохраняет кожу матовой, участвует в синтезе волокон коллагена и эластина, а также улучшает восстановительные способности кожи, уменьшает воспаление
<b>Ингредиенты очищающих средств</b>		
Комплекс ПАВ: лауретсульфат натрия, кокамидопропил бетаин (Coco-Betaine)	Поверхностно-активные вещества, пенообразующие агенты, используются в качестве эмульгирующих компонентов, эффективны в широком диапазоне pH, а также в жесткой воде	Позволяет обеспечить эффективное и в то же время мягкое очищение кожи с минимальным риском дополнительного раздражения. Комплекс ПАВ демонстрирует синергизм и улучшение стабильности состава
ПЭГ-8, хлорид натрия, ПЭГ-120 диолеат метилглюкозы	Используются в качестве загустителей и регуляторов вязкости в очищающих формулах, в том числе созданных с использованием ионных очищающих агентов (лауретсульфат натрия)	Придают готовому средству гелевую форму. Выступают в роли смягчающих ингредиентов, оказывают увлажняющее действие, хорошо связывают и удерживают воду, не раздражают глаза и кожу. В комплексе уменьшают возможное раздражающее действие имеющихся в составе ПАВ. Могут проявлять противовоспалительные и ранозаживляющие свойства
Гексиленгликоль и каприлилгликоль	Многофункциональные ингредиенты, используются в косметике в качестве увлажнителей и консервантов, обеспечивают стабильность и однородность продукта, способствуют улучшению текстуры	Придают готовому продукту приятные ощущения при нанесении на чувствительную кожу, обладают противомикробной активностью, увлажняют кожу, смягчают ее

Примечание. <\*> — данные собраны из официальных источников компании L'Oreal и сайтов по декларации ингредиентов косметических средств и средств личной гигиены (Personal Care Products Council, PCPC, доступ по ссылке <https://www.personalcarecouncil.org/>). ПАВ — поверхностно-активное вещество; ПЭГ — полиэтиленгликоль.

Note. <\*> — data was collected from official L'Oreal sources and websites on declaration of cosmetic and personal hygiene products' ingredients (Personal Care Products Council, PCPC, accessed at <https://www.personalcarecouncil.org/>). SAM (ПАВ) — surface-active material; PEG (ПЭГ) — polyethyleneglycol.

Данные ингредиенты в правильном, сбалансированном соотношении представлены в средствах специализированной дерматокосметики для лечения ВА гаммы EFFACLAR от компании La Roche-Posay — очищающем пенящемся геле и тройном корректирующем крем-геле EFFACLAR DUO+M. Тройной корректирующий крем-гель может быть рекомендован пациентам начиная с 10 лет для ежедневного ухода за кожей. В качестве маскирующей лечебной косметики у лиц с 14 лет можно использовать корректирующий тонирующий крем-гель EFFACLAR DUO+M, содержащий минеральные пигменты. Благодаря наличию в составе средства многофункциональных компонентов указанные продукты имеют множество точек приложения, что позволяет добиться синергии с активными лекарственными препаратами и улучшить состояние кожи, повысив комплаенс пациента, что, в свою очередь, значительно увеличит вероятность успеха проводимого лечения и снизит частоту рецидивов заболевания.

Напротив, особенно при подборе увлажняющих средств и стиков для губ, использующихся для уменьшения побочных эффектов, возникающих на фоне приема перорального изотретиноина, следует избегать продуктов дерматокосметики, содержащих компоненты, представленные в табл. 2.

Подобные нерациональные составы с избыточным количеством различных ингредиентов, находящихся в неправильных соотношениях в общей формуле продукта, усиливают нарушение целостности и функции уже поврежденного эпидермального барьера и прово-

цируют ухудшение имеющихся проявлений акне, ксероза кожи или ретиноидного дерматита. Чаще всего данные средства представлены в сегменте рынка для массового потребителя и имеют привлекательную для покупателя цену и яркую упаковку продукта. Их использование, как правило, сопровождается кратковременным облегчением на фоне возникающих непродолжительных по времени неприятных ощущений в виде жжения и зуда, а также усиления покраснения кожи, которые пациент может принять за лечебное действие. В результате чего у пациента создается ошибочное мнение о необходимости более частого повторного применения не подходящего для его кожи уходового средства для достижения положительного эффекта и улучшения состояния кожи, однако в долгосрочной перспективе такое отрицательное воздействие инициирует формирование порочного круга, ведущего лишь к дальнейшему ухудшению клинической картины и нарушению структурно-функциональной целостности кожи с присоединением других нежелательных явлений, которые будут поддерживаться за счет дальнейшего использования уходовых средств низкого качества. Поэтому следует помнить о том, что при выборе уходовых средств, подходящих пациенту с ВА и чувствительной, раздраженной кожей, стоит отдавать предпочтение продуктам из специализированной аптечной косметики и придерживаться принципа «минимализма рецептуры»: чем меньше компонентов содержит уходовое средство, тем лучше оно будет переноситься кожей.

**Таблица 2.** Ингредиенты уходовых средств, обладающие отрицательным влиянием на состояние чувствительной кожи с вульгарными акне\*  
**Table 2.** Care products' ingredients with negative effect on condition of sensitive skin with acne vulgaris\*

Особенности состава	Отрицательное влияние на кожу
Витамин А (retinyl palmitate, vitamin a palmitate) при использовании ретиноидов в схеме лечения акне	Усиление выраженности сухости, эритемы, раздражения, шелушения, ухудшение состояния имеющегося ретиноидного дерматита, ухудшение картины хейлита при использовании ингредиента в составе стиков для губ
Ланолин, ланолиновый спирт, метилизотиазолинон, феноксиэтанол, мята, цитрусовые, чайное дерево, эвкалипт, большое количество ароматизаторов и консервантов искусственного происхождения	Могут вызвать контактную аллергию, раздражение кожи, усилить чувствительность, эритему, спровоцировать зуд и ухудшение клинической картины
Смесь жидкого парафина, белого мягкого парафина и воды; смесь изопропилмиристата, синтетического масла, жидкого парафина, минеральных масел, глицерина и повидона	Высокие окклюзивные свойства облегчают перенос аллергенных белков в кожу, увеличивают риск развития кожных инфекций, косметических акне и других патологических состояний, связанных с раздражением и аллергической сенсibilизацией кожи
Большая доля растительных масел или использование чистых масляных продуктов (кокосовое, арахисовое, оливковое, авокадо, жожоба, подсолнечное и другие, особенно полученные из экзотических растений)	Обладают окклюзионными свойствами, а также могут препятствовать развитию пластинчатых липидных структур. Состав высушивает кожу и увеличивает ТЭПВ. Может возникнуть аллергическая сенсibilизация
Растительные ингредиенты, не очищенные от белковых аллергенов или гаптенгов	Высокий риск развития аллергической сенсibilизации, усиление раздражения кожи, зуд, сухость
Неочищенные растительные экстракты, цитрусовые, гидроксильные кислоты, камфорное масло и эфирное масло корицы	Фотосенсibilизация, повреждение эпидермального барьера, раздражение красной каймы губ и слизистой оболочки рта при использовании стиков для губ с данным составом
Добавление в формулу чистящего средства лаурилсульфата натрия и большого количества других ПАВ, за исключением случаев наличия в составе полимеров (полиэтиленоксида и полиэтиленгликоля) и/или амфотерных ПАВ в сочетании с глицерином, смягчающих негативные эффекты	Ухудшение состояния эпидермального барьера, риск контактного ирритантного дерматита и раздражения, сухости кожи

*Примечание.* <\*> — данные собраны из документов и сайтов по декларации ингредиентов косметических средств и средств личной гигиены (Personal Care Products Council, PCPC, доступ по ссылке <https://www.personalcarecouncil.org/>). ПАВ — поверхностно-активные вещества; ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.

*Note.* <\*> — data was collected from documents and websites on declaration of cosmetic and personal hygiene products' ingredients (Personal Care Products Council, PCPC, accessed at <https://www.personalcarecouncil.org/>). SAM (ПАВ) — surface-active material; TEWL (ТЭПВ) — transepidermal water loss.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание особенностей клинической картины и патофизиологии заболевания наряду со знанием современных и «традиционных» средств лечения является необходимым фундаментом для достижения высоких результатов терапии ВА. Однако успех лечения зависит от и требует тщательного соблюдения режима длительной терапии, которая часто сопровождается развитием нежелательных явлений со стороны кожного покрова, включающих в себя проявления ксероза, шелушения, эритемы, а также возникновение неприятных субъективных ощущений в виде жжения и зуда, в том числе в ответ на различные внешние факторы, что согласуется с определением чувствительной кожи. Данные обстоятельства, особенно в условиях малой информированности пациента об основных аспектах заболевания, приводят к снижению комплаенса и неудовлетворительным результатам проводимой терапии. Ввиду чего появляется необходимость оптимизации имеющихся схем лечения с помощью средств специализированной дерматокосметики, направленной на бережное очищение, увлажнение и восстановление кожи. Кроме того, в зависимости от входящих в состав уходового средства ингредиентов можно добиться более широкого спектра действия, позволяющего не только снизить проявления нежелательных явлений на фоне проводимой лекарственной терапии, но и повысить ее эффективность, уменьшая риск развития неблагоприятных последствий заболевания (симптомокомплекс постакне) в долгосрочной перспективе у лиц подросткового возраста.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not declared.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Е.Р. Аравийская** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, La Roche Posay, Bioderma, Vichy, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma plc, ООО «Зелдис-Фарма».

**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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**Р.А. Иванов** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Elena R. Araviyskaya** — receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, La Roche Posay, Bioderma, Vichy, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma.

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**Roman A. Ivanov** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Е.Р. Аравийская** — разработка концепции, написание и редактирование рукописи.

**Н.Н. Мурашкин** — анализ данных, редактирование рукописи, руководство.

**Р.А. Иванов** — анализ данных, написание и редактирование рукописи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Elena R. Araviyskaya** — concept development, manuscript writing and editing.

**Nikolay N. Murashkin** — data analysis, manuscript editing, guidance.

**Roman A. Ivanov** — data analysis, manuscript writing and editing.

## ORCID

**Е.Р. Аравийская**  
<https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

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

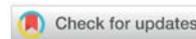
**Р.А. Иванов**  
<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tan JK, Bhatte K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3–12. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>
2. Alba-Rojas E, Sáez-de-Ocariz M, González-Garay A, Orozco-Covarrubias L. Quality of Life in Adolescents with Acne with or Without Other Chronic Disease(s). *Mathews J Dermatol*. 2023;7(2):23. doi: <https://doi.org/10.30654/MJDE.10023>
3. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
4. Witkam WCAM, Dal Belo SE, Pourhamidi S, et al. The epidemiology of acne vulgaris in a multiethnic adolescent population from Rotterdam, the Netherlands: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):552–560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.062>
5. Jaber R, Alnshash B, Mousa S, et al. The Epidemiology of Acne Vulgaris among Adolescents and Young Adults in Jordan University Hospital. *Open Journal of Nursing*. 2020;10(04):353–366. doi: <https://doi.org/10.4236/ojn.2020.104024>
6. Сапогова Е.Е. *Психология развития человека: учебное пособие*. — М.: Аспект пресс; 2001. — 458 с. [Sapogova EE. *Psikhologiya razvitiya cheloveka: Study guide*. Moscow: Aspect press; 2001. 458 p. (In Russ).]
7. Hazarika N, Archana M. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):515–520. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190102>
8. Morshed ASM, Noor T, Uddin Ahmed MA, et al. Understanding the impact of acne vulgaris and associated psychological distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CAD1, DLQI, and WHOQoL. *Sci Rep*. 2023;13(1):21084. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48182-6>
9. Jaeger B, Wagemans FMA, Evans AM, van Beest I. Effects of facial skin smoothness and blemishes on trait impressions. *Perception*. 2018;47(6):608–625. doi: <https://doi.org/10.1177/0301006618767258>
10. Hammill C, Vaillancourt T. Acne and its association with internalizing problems. *Dermatol Rev*. 2023;4(7):228–238. doi: <https://doi.org/10.1002/der.2.181238>

11. Schuster B, Gallinger J, Philipp-Dormston WG, et al. Less confident, successful and happy: patients with post-acne hyperpigmentation are stigmatized. *Brit J Dermatol.* 2023; 188(5):682–684. doi: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad026>
12. Zhou C, Vempati A, Tam C, et al. Beyond the Surface: A Deeper Look at the Psychosocial Impacts of Acne Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:731–738. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S406235>
13. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(3):153–158. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-2077.167272>
14. Agrawal DA, Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthet Surg.* 2020;13(3):210–216. doi: [https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS\\_177\\_19](https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_177_19)
15. Elbuluk N, Grimes P, Chien A, et al. The Pathogenesis and Management of Acne-Induced Post-inflammatory Hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):829–836. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00633-4>
16. Szepletowski J, Wolkenstein P, Veraldi S, et al. Acne across Europe: An Online Survey on Perceptions and Management of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):463–466. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14719>
17. Ražnatović Đurović M, Janković J, Đurović M, et al. Adolescents' beliefs and perceptions of acne vulgaris: A cross-sectional study in Montenegrin schoolchildren. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253421. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253421>
18. Schachner LA, Andriessen A, Benjamin L, et al. The many faces of pediatric acne: how to tailor nonprescription acne treatment and skincare using cleansers and moisturizers. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(6):602–612. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.6872>
19. Schachner LA, Alexis AF, Andriessen A, et al. Insights into acne and the skin barrier: Optimizing treatment regimens with ceramide-containing skincare. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(11):2902–2909. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15946>
20. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, et al. Treatment Modalities for Acne. *Molecules.* 2016;21(8):1063. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>
21. Otlewska A, Baran W, Batorycka-Baran A. Adverse events related to topical drug treatments for acne vulgaris. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):513–521. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1757646>
22. Grada A, Perche P, Feldman S. Adherence and Persistence to Acne Medications: A Population-Based Claims Database Analysis. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(7):758–764. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.6832>
23. Heath CR, Usatine RP. Acne vulgaris. *J Fam Pract.* 2021; 70(7):356. doi: <https://doi.org/10.12788/jfp.0271>
24. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep.* 2023;36:101578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101578>
25. Dréno B, Aravitskaia E, Kerob D, et al. Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium—An international panel discussion. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(9):2201–2211. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13497>
26. Dréno B, Dekio I, Baldwin H, et al. Acne microbiome: From phyla to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(4):657–664. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19540>
27. McLaughlin J, Watterson S, Layton AM, et al. Propionibacterium acnes and acne vulgaris: new insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies. *Microorganisms.* 2019;7(5):128.
28. Josse G, Mias C, Le Digabel J, et al. High bacterial colonization and lipase activity in microcomedones. *Exp Dermatol.* 2020;29(2): 168–176. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14069>
29. Christensen GJ, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes.* 2014;5(2):201–215. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2012.0062>
30. Akaza N, Takasaki K, Nishiyama E, et al. The microbiome in comedonal contents of inflammatory acne vulgaris is composed of an overgrowth of Cutibacterium spp. and other cutaneous microorganisms. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15: 2003–2012. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S379609>
31. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 430–434. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2319> [Kruglova LS, Gryazeva NV, Tamrazova AV. Skin Microbiota Content in Children and its Effect on Acne Pathogenesis. *Voprosy sovremennoipediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(5):430–434. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2319>]
32. Dagnelie MA, Corvec S, Timon-David E, et al. Cutibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis: the unmissable modulators of skin inflammatory response. *Exp Dermatol.* 2022;31(3): 406–412. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14467>
33. Cros MP, Mir-Pedrol J, Toloza L, et al. New insights into the role of Cutibacterium acnes-derived extracellular vesicles in inflammatory skin disorders. *Sci Rep.* 2023;13(1):16058. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43354-w>
34. Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, et al. A comparative study of Cutibacterium (Propionibacterium) acnes clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe.* 2017;47:57–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.04.006>
35. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, et al. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2340–2348. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15795>
36. Cavallo I, Sivori F, Truglio M, et al. Skin dysbiosis and Cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep.* 2022; 12(1):21104. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25436-3>
37. Kuehnast T, Cakar F, Weinhäupl T, et al. Comparative analyses of biofilm formation among different Cutibacterium acnes isolates. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1027–1035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.09.005>
38. Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol.* 2007;158(4):386–392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.02.001>
39. Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1129–1139. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00552-6>
40. Choi EJ, Lee HG, Bae IH, et al. Propionibacterium acnes-derived extracellular vesicles promote acne-like phenotypes in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1371–1379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.007>
41. Chudzik A, Migdal P, Pasciak M. Different Cutibacterium acnes phylotypes release distinct extracellular vesicles. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5797. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105797>
42. Cruz S, Vecerek N, Elbuluk N. Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(5): 681–694. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00789-1>
43. Huang L, Yang S, Yu X, et al. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. *Front Immunol.* 2024;15: 1275269. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275269>
44. Mias C, Mengeaud V, Bessou-Touya S, Duplan H. Recent advances in understanding inflammatory acne: deciphering the relationship between Cutibacterium acnes and th17 inflammatory pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 2):3–11. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18794>
45. Zhou L, Liu X, Li X, et al. Epidermal Barrier Integrity is Associated with Both Skin Microbiome Diversity and Composition in Patients with Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15: 2065–2075. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S377759>
46. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier: Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(2):18–24.
47. Liu PF, Hsieh YD, Lin YC, et al. Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris. *Curr Drug Metab.* 2015;16(4):245–254. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200216666150812124801>
48. Pappas A, Kendall AC, Brownbridge LC, et al. Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients. *Exp Dermatol.* 2018;27:833–836. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13499>

49. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13(11):R101. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r101>
50. Dull K, Lénárt K, Dajnok Z, et al. Barrier function-related genes and proteins have an altered expression in acne-involved skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(7):1415–1425. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19062>
51. Fischer H, Fumicz J, Rossiter H, et al. Holocrine secretion of sebum is a unique DNase2-dependent mode of programmed cell death. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):587–594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.017>
52. Spittaels KJ, Ongena R, Zouboulis CC, et al. Cutibacterium acnes Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:575164. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575164>
53. Dréno B, Pécastaings 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>
54. Mi T, Dong Y, Santhanam U, Huang N. Niacinamide and 12-hydroxystearic acid prevented benzo(a)pyrene and squalene peroxides induced hyperpigmentation in skin equivalent. *Exp Dermatol.* 2018;28(6):742–746. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13811>
55. Günes FE. Medical use of squalene as a natural antioxidant. *Clin Exp Health Sci.* 2013;3(4):220–228. doi: <https://doi.org/10.5455/musbed.20131213100404>
56. Marson J, Bhatia N, Graber E, et al. Supplement Article: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Cutaneous Microbiome Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Acne Vulgaris and Rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(9):SF3502915–SF35029114. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.m0922>
57. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):1006.e1–1006.e30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
58. Акне вульгарные: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2020. — 33 с. [Akne vul'garnye: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2020. 33 p. (In Russ).]
59. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1480–1490. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13675>
60. 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> [Araviiskaia 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 sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):408–419. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2141>]
61. Ibrahim S, Osman B, Awaad RM, Abdoon I. Acne Vulgaris Relapse in Sudanese Patients Treated with Oral Isotretinoin: Rate and Predictive Factors. *J Multidiscip Healthc.* 2023;16:839–849. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S405509>
62. Tagami H. Location-related differences in structure and function of the stratum corneum with special emphasis on facial skin. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30(6):413–434. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00459.x>
63. Kandhari R. Side effects of anti-acne medications: a narrative review. *Egyptian Journal of Dermatology and Venereology.* 2024;44:1–6. doi: [https://doi.org/10.4103/ejdv.ejdv\\_31\\_22](https://doi.org/10.4103/ejdv.ejdv_31_22)
64. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, et al. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185–1194. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13664>
65. Kahraman E, Kaykin M, Bektay HS, Güngör S. Recent advances in topical application of ceramides to restore barrier function in the skin. *Cosmetics.* 2019;6(3):52. doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics6030052>
66. Towersey L, Correia P, Fajgenbaum Feiges M, et al. Assessment of the Benefit of a Deep Cleansing Gel Containing Salicylic Acid 2%, Zinc Gluconate 0.2% and Lipohydroxy Acids 0.05% in Patients with Mild to Moderate Truncal Acne: Results from an Exploratory Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:119–123. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S394123>
67. Benzaquen M, Salah S, Nioré M, Kerob D. Efficacy of a dermocosmetic skin care regimen in reducing acne-associated post-inflammatory hyperpigmentation in subjects with phototypes IV to VI. *JEADV Clin Pract.* 2024;3(3):914–916. doi: <https://doi.org/10.1002/jvc2.408>
68. Güder S Sr, Güder H. Investigation of the Chemical Content and User Comments on Facial Cleansing Products. *Cureus.* 2023;15(5):e38673. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.38673>



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>, Е.С. Павлова<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

## Болезнь-модифицирующая терапия псориаза 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 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: 09.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как вульгарный псориаз, привел к появлению новых вариантов лечения, основной целью которых является облегчение симптомов. Кроме того, эти знания могут стать основой для новых стратегий достижения глубокой ремиссии или ремиссии без лечения, то есть модификации заболевания с потенциальным влиянием на сопутствующие состояния. Однако достижение этой цели требует дальнейшего изучения таких важных аспектов, как определение модификации заболевания и показателей активности болезни, дальнейшее понимание механизмов патогенеза, этиологии и системных побочных эффектов, окон потенциальных возможностей, биомаркеров для успешной стратификации пациентов и вмешательства, а также соответствующего дизайна исследования. Раннее вмешательство с использованием генно-инженерных биологических препаратов, таких как секукинумаб, представляет собой новый сдвиг парадигмы для улучшения результатов при иммуноопосредованных заболеваниях, необходимы доказательства для определения его полезности при псориазе. Высокий уровень устойчивого очищения кожи, наблюдаемый на фоне применения секукинумаба по сравнению со стандартным лечением и применением фототерапии, свидетельствует о потенциальной пользе раннего лечения биологическими препаратами для достижения полного очищения кожи и нормализации качества жизни, обучения и повседневной активности. Также это может служить обоснованием для изменения стратегии лечения пациентов с впервые выявленным умеренно тяжелым бляшечным псориазом.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, секукинумаб, болезнь-модифицирующая терапия

**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., Павлова Е.С. Болезнь-модифицирующая терапия псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):295–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2799>

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

## Disease-Modifying Treatment of Psoriasis in Children

Advances in understanding the mechanisms underlying chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis vulgaris, have led to implementation of new treatment options aimed at symptoms relieving. Moreover, this data may become the basis for new strategies to achieve sustained or treatment-free remission, that is disease modification with potential impact on comorbid conditions. However, achieving this goal requires further study of such crucial aspects as the terms of disease modification and disease activity indicators, deeper understanding of pathogenesis mechanisms, etiology, and systemic side effects, possible opportunities, biomarkers for successful patient stratification and intervention, as well as the adequate study design. Early intervention with genetically engineered biologic drugs such as secukinumab represents new paradigm shift in improvement of immune-mediated diseases outcomes. However, new evidence is needed to determine its efficacy in psoriasis. High level of sustained skin clearance observed on secukinumab therapy compared to standard treatment and phototherapy indicates the potential benefit of early biologic drugs treatment to achieve complete skin clearance and improvement in quality of life, education, and daily activities. It can also become a background for changing treatment strategies for patients with newly diagnosed moderate-to-severe plaque psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, children, secukinumab, disease-modifying treatment

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Mariya A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitry V., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Pavlova Ekaterina S. Disease-Modifying Treatment of Psoriasis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(5):295–300. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2799>

## ОБОСНОВАНИЕ

В 2014 г. статья «Глобальное бремя кожных болезней в 2010: анализ, распространенность и их воздействие» привлекла внимание общественности к псориазу как к важному неинфекционному заболеванию, заслуживающему особого внимания специалистов [1].

Хронические воспалительные заболевания кожи представляют собой спектр иммуноопосредованных воспалительных заболеваний с отчетливыми клиническими и патогистологическими характеристиками [2]. Они рассматриваются как сложные генетические нарушения с взаимодействиями между генами и окружающей средой. Хотя патомеханизмы, лежащие в основе таких нозологий, как красный плоский лишай, нуммулярная экзема, гнойный гидраденит или гранулематозные заболевания, не изучены или изучены лишь частично [3–6]. Прогресс в понимании генетики и иммунопатологии вульгарного псориаза был значительным и привел к ряду новых терапевтических разработок [7]. Псориаз представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи и оказывает существенное влияние на качество жизни, создавая значительное социально-экономическое бремя [8].

Дети с псориазом часто сталкиваются со стигматизацией, которая резко снижает качество их жизни, вызывая социальную изоляцию и трудности в обучении. Это может повлиять не только на период детства, но и на их дальнейшую жизнь, в том числе на выбор профессии и создание семьи [9]. Сообщается, что среди детей с псориазом в возрасте от 5 до 16 лет качество жизни, связанное со здоровьем, снижается на 30,5% [10]. Интересно, что ухудшение качества жизни у детей с псориазом, по-видимому, больше, чем с атопическим дерматитом (АтД), алопецией и акне [10]. Психологическое воздействие непредсказуемости течения кожных заболеваний приводит к подавленности и отсутствию удовлетворения от лечения [10]. Родители детей с псориазом часто страдают от тревоги, вины и депрессии, что снижает качество их жизни и влияет на семейные взаимоотношения [11]. Ранняя диагностика и эффективное лечение, по-видимому, имеют решающее значение у педиатрических пациентов с псориазом, для того чтобы избежать будущих осложнений и стигматизации.

Как и большинство хронических воспалительных заболеваний кожи, псориаз демонстрирует некоторую степень изменчивости фенотипа и тяжести, варьируя от очень легких форм с единичными бляшками до тяжелых распространенных форм [2]. Поражение ногтей встречается часто и, по-видимому, связано с более поздней энтезопатией и псориазическим артритом (ПсА) [12]. Хорошо известно, что, помимо поражения суставов, сердечно-сосудистые заболевания являются одними из наиболее хорошо изученных сопутствующих заболеваний в контексте так называемого «псориазического марша» [13], который отличается от «атопического марша», поскольку иммунологические реакции имеют противоположную природу, обусловленную реакцией Th2, а не Th17.

Благодаря лучшему пониманию патологических механизмов, лежащих в основе псориаза, в настоящее время растет возможность исследования стратегий воздействия, направленных на его естественное течение и сопутствующие заболевания [14].

В течение длительного времени исследования воспаления были сосредоточены на понимании механизмов, приводящих к воспалительным реакциям в различных типах тканей. Достигнутый прогресс был преобразован в разработку многочисленных, в основном безопасных и эффективных, препаратов для борьбы со многими воспалительными состояниями, более или менее специфич-

ными для заболевания. Однако механизмы, объясняющие хронический аспект воспалительных процессов, таких как те, которые участвуют при псориазе, менее понятны. В связи с этим концепция «тканевой памяти» представляет большой интерес, и механизмы, лежащие в основе этой концепции, могут предложить возможности для инновационных терапевтических вариантов. Тканевая память относится к долгосрочным эффектам хронического воспалительного воздействия на клетки и ткани, даже после устранения первоначального воспалительного стимула. Концепция подразумевает, что воспаление может оставлять «память» в клетках и тканях, приводя к постоянным изменениям, например, в экспрессии генов вследствие эпигенетической регуляции и/или клеточного поведения, такого как генерация резидентных Т-клеток памяти в тканях (tissue-resident memory T cells; TRM) [15].

Многочисленные исследования показали, что молекулярные «отпечатки» псориаза не полностью разрешаются в клинически чистой коже даже после самого эффективного лечения, доступного в настоящее время, включая введение ингибиторов интерлейкина (IL) 17 и IL-23. Разрешившиеся поражения имеют молекулярный «рубец», состоящий из множества генных продуктов, которые не полностью нормализуются после лечения. Эти транскрипты можно сгруппировать в гены, связанные с воспалением, такие как IL-17, IL-22 и другие, и гены, связанные со структурой кожи [16]. Более того, патогенные TRM, по-видимому, сохраняются в местах клинически разрешившихся псориазических поражений. Даже после длительной терапии эти клетки не теряют своей способности продуцировать IL-17A [17], который может сигнализировать кератиноцитам и стимулировать их пролиферацию [18]. Хотя роль врожденных клеток не была подробно изучена, клетки Лангерганса, изолированные из разрешившихся псориазических поражений, могут продуцировать IL-23 после стимуляции, что делает их еще одним потенциальным фактором в перезапуске активации «спящих» TRM [19] и возможным повторным появлением псориазических высыпаний [20].

В связи со сложностью течения псориаза и предполагаемым необходимым многомерным подходом научное сообщество начало решать вопрос определения модификации заболевания при псориазе [21].

Два основных аспекта должны быть четко разделены для определения модификации заболевания при воспалительных заболеваниях кожи:

- воздействие на само заболевание, то есть хроническое воспаление в коже;
- воздействие на сопутствующие заболевания, то есть «псориазический марш» соответственно.

Учитывая первый аспект, определение может быть похоже на то, что предлагается для аллерген-специфической иммунотерапии [22] и применимо к любому виду хронического воспалительного заболевания кожи: «Любое вмешательство, которое устойчиво влияет на патогенетические механизмы и естественное течение заболевания, приводящее к устойчивой ремиссии после прекращения лечения» [23].

Лекарственные средства, соответствующие этим критериям, могут быть квалифицированы как препараты для лечения псориаза, изменяющие течение заболевания.

## МЕХАНИЗМЫ И МИШЕНИ ПРИ ВУЛЬГАРНОМ ПСОРИАЗЕ

Подобно АтД, генетические аспекты псориаза сложны, и на данный момент выявлен ряд локусов и полиморфных генов, при этом роль эпигенетической регуляции только начинает изучаться [24]. Помимо связи с локусами HLA-Cw6 [25], анализы ассоциаций по всему геному пока-

зали некоторые связи с ключевыми молекулами в иммунологическом пути псориаза, такими как рецептор для IL-23 [26]. Однако патофизиология псориаза считается более «однородной», чем при АтД, и ее можно схематически описать как каскадный путь [27], последовательно вовлекающий фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), IL-23, IL-17A и IL-17F.

Таким образом, IL-23 и IL-17 были признаны центральной осью патогенеза псориаза, а также ПсА и энтезита [28]. Они представляют собой наиболее важные мишени для недавно разработанных методов системной терапии [29] (см. рисунок), на которые успешно реагирует бо́льшая часть пациентов.

Что касается сопутствующих псориатических заболеваний, IL-17F, по-видимому, представляет особый интерес, поскольку этот цитокин также экспрессируется в синовиальной ткани [30]. Однако в тканях CD103/CD49a+/CD8 IL-17A-продуцирующие TRM играют важную роль в хронизации поражений, поскольку их можно обнаружить в клинически разрешившихся бляшках [31] даже после успешной терапии ингибитором TNF- $\alpha$  этанерцептом [16]. Остаточные проявления заболевания характеризуются провоспалительными цитокинами, такими как IL-17 и IL-22. Эти клетки, которые привлекаются медиаторами, такими как CCL20, вырабатываемый локально воспалительными клетками, являющимися частью порочного круга, в котором IL-23, вероятно, играет центральную роль [32]. Блокада CD49a предотвращает развитие псориаза в животных моделях [33]. Этот механизм способствует хроническим поражениям и их «возрождению» после терапии. К сожалению, хотя и имеются некоторые доказательства роли эпигенетической регуляции при псориазе [34], отсутствует понимание возможных недостаточных естественных механизмов, противодействующих воспалительной реакции при этом заболевании, которые могли бы быть использованы для будущих стратегий, направленных на модификацию заболевания. Таким образом, текущие усилия должны быть сосредоточены либо на восходящих воспалительных цитокинах, таких как главный регулятор IL-23, либо на более нисходящих — на уровне IL-17A и IL-17F и порочном круге, включающем TRM и их молекулы адгезии.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА МОДИФИКАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

С середины 2000-х гг. было разработано четыре поколения биологических препаратов для системной терапии псориаза в зависимости от точки воздействия [35]:

- первое поколение представляют биологические препараты, блокирующие TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и цертолизумаб);
- второе поколение представлено биологическим препаратом анти-p40 (общим для IL-12 и IL-23) устекинумаб;
- третье поколение биологических препаратов было нацелено на биологию IL-17, его представители — секукинумаб и иксекизумаб (оба анти-IL-17A), бимекизумаб (анти-IL-17A и IL-17F) и бродалумаб (анти-IL-17R);
- четвертое поколение направлено на IL-23 и включает в себя гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб и мирикизумаб.

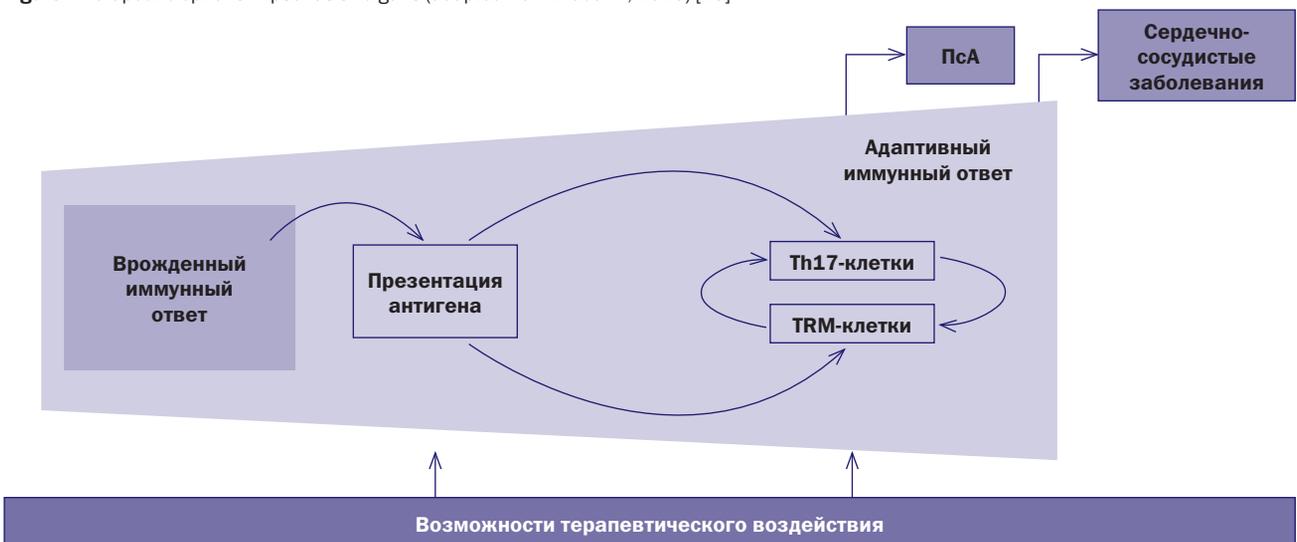
Неудивительно, что уже есть некоторые доказательства долгосрочной ремиссии у препаратов четвертого поколения, полученные из данных в исследованиях фазы III, когда конечной точкой было время до потери ответа, измеряемое индексом тяжести псориаза (PASI) [36]. Интересно, что при терапии ингибиторами IL-17 раннее достижение полного очищения кожи от высыпаний, по-видимому, связано с долгосрочной ремиссией без терапии [37].

## ОКНА ВОЗМОЖНОСТЕЙ

На основе данных, полученных из исследований фазы III, может быть выявлено окно возможностей для своевременного вмешательства, потенциально ведущего к модификации заболевания. Во-первых, пациенты с легким и среднетяжелым PASI могут отмечать выраженную положительную динамику от системной терапии, поскольку ее воздействие является значительным в этой популяции [38]. Такое наблюдение предполагает, что другие фенотипические характеристики могут быть определяющими для рассмотрения инициации системной терапии. Во-вторых, пациенты с ранним ответом могут быть лучшими ответчиками и испытывать устойчивую эффективность [39]. В-третьих, позднее начало системной тера-

**Рисунок.** Возможности терапевтического воздействия при вульгарном псориазе (адаптировано из Bieber T., 2023) [23]

**Figure.** Therapeutic options in psoriasis vulgaris (adapted from Bieber T., 2023) [23]



*Примечание.* ПсА — псориатический артрит; TRM — tissue-resident memory T cells (резидентные Т-клетки памяти в тканях).

*Note.* PA (ПсА) — psoriatic arthritis; TRM — tissue-resident memory T cells.

пии, по-видимому, приводит к хроническому воспалению, а раннее вмешательство может помочь достижению долгосрочной ремиссии [40]. Такая стратегия, как было показано, эффективна при других хронических воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит [41], болезнь Крона [42], рассеянный склероз [43].

Таким образом, раннее вмешательство в соответствии с девизом «бить рано и сильно» может иметь смысл для системной терапии, направленной на модификацию заболевания при псориазе.

Для ПсА, хотя пока нет четких научных доказательств этого предположения, в настоящее время предполагается, что продолжительность менее 2 лет может быть допустимой точкой отсчета для определения окна возможностей для модификации заболевания.

### ТЕКУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время исследование STEPIn (NCT03020199) с использованием биологического препарата секукинумаб (ингибитора IL-17A) включает пациентов с впервые выявленным бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения с максимальной продолжительностью 12 мес и пациентов с хроническим бляшечным псориазом с продолжительностью 5 лет и более. После 52 нед терапии и в зависимости от клинического ответа на основе оценки PASI пациенты будут наблюдаться до 104 нед, или 208 нед, или до рецидива (определяемого как 50% потеря максимального PASI на исходном уровне) [21].

Ранее генно-инженерные биологические методы лечения бляшечного псориаза изучались в основном у пациентов с длительным течением заболевания и предыдущим использованием нескольких системных методов лечения [44]. В двух основных исследованиях фазы III секукинумаба у пациентов с умеренным и тяжелым бляшечным псориазом средняя продолжительность заболевания на исходном уровне составляла ~17 лет [45]. Исследование STEPIn является первым, в котором изучается влияние раннего лечения биологическим препаратом на устойчивое очищение кожи у пациентов с впервые выявленным псориазом (< 12 мес с момента постановки диагноза) [46].

Первичные и вторичные конечные точки исследования были достигнуты: более высокая степень очищения кожи была достигнута при использовании секукинумаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм, что было измерено с помощью ответов PASI 90 и IGA 0/1 на 52-й нед [46].

Результаты предыдущих клинических испытаний и наблюдения в реальных условиях показывают, что доля с ответом PASI 90 на 52-й нед при лечении секукинумабом у пациентов, не получавших биологические препараты, с течением псориаза более 1 года составляет около 70–80% [47, 48]. В этом исследовании более 90% пациентов достигли ответа PASI 90 на 52-й нед в группе секукинумаба. Поскольку у пациентов, включенных в исследование STEPIn, был впервые выявлен псориаз (все они были биологически наивными), в то время как у биологически наивных пациентов в предыдущих исследованиях был установлен псориаз с продолжительностью заболевания около 15–17 лет с момента постановки диагноза [47, 48], это указывает на то, что биологическое лечение псориаза может быть более эффективным, если оно применяется на ранних стадиях заболевания.

Высокий и устойчивый ответ PASI 90, наблюдаемый в исследовании STEPIn при лечении секукинумабом, также был связан со значительными преимуществами для пациентов с точки зрения результатов, сообщаемых пациентами, при этом 80% пациентов в группе секукинумаба не испытывали или испытывали незначительное влияние псориаза на качество жизни на 52-й нед. Средние бал-

лы шкалы оценки пациентом боли, зуда и шелушения (Subject's Assessment of Pain, Itching and Scaling; SAPIS) в группе секукинумаба были снижены до менее 1 (по шкале от 0 до 10, где более высокие баллы соответствовали худшему состоянию), что указывает на минимальное влияние боли, зуда и шелушения, по сообщениям пациентов, на 52-й нед. Процент нарушения активности, нарушения во время работы или пропущенного рабочего времени из-за псориаза был снижен до менее 5% на 52-й нед в группе секукинумаба, что указывает на минимальное влияние псориаза на способность работать и выполнять повседневные действия.

Более выраженное снижение уровня  $\beta$ -дефензина 2, биомаркера очищения кожи от псориаза, наблюдалось при применении секукинумаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм на 16-й и 52-й нед. Изменение показателя PASI при применении секукинумаба, но не узкополосной UVB 311 нм значительно коррелировало с изменением уровня  $\beta$ -дефензина 2. Эти данные подтверждают клинические выводы, демонстрирующие более высокую эффективность секукинумаба по сравнению с узкополосной UVB 311 нм у пациентов с впервые выявленным псориазом в течение 52 нед.

Данные по безопасности в этом исследовании соответствовали профилю безопасности секукинумаба у взрослых пациентов с псориазом, ПсА и аксиальным спондилоартритом [49] и установленному профилю безопасности для узкополосной UVB 311 нм [50]. Не было выявлено никаких новых или неожиданных сигналов безопасности. Частота инфекций и инвазий была аналогична той, которая наблюдалась в испытаниях с участием пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [50].

Скорость прогрессирования тяжести псориаза сильно варьирует, многие пациенты живут с легкой формой заболевания в течение нескольких лет, прежде чем у них разовьется средняя или тяжелая степень [51]. Важной особенностью этого исследования было то, что у всех включенных пациентов был умеренный или тяжелый бляшечный псориаз и в среднем 6 мес с момента постановки диагноза. Потенциальные триггеры или клинические факторы риска раннего и быстрого прогрессирования до умеренной или тяжелой степени заболевания в популяции пациентов, включенных в это исследование, не могли быть выявлены.

Особенности дизайна исследования и характера лечения, сопряженного с отсутствием ослепления, авторы считают ограничением исследования. Другим возможным ограничением является более высокая доля пациентов в группе узкополосной UVB 311 нм с исходным баллом IGA 4 по сравнению с группой секукинумаба. Это указывает на то, что у пациентов в группе узкополосной UVB 311 нм мог быть более тяжелый псориаз, хотя исходный балл PASI и индекс BSA были схожими в обеих группах.

В этом исследовании узкополосная UVB 311 нм была выбрана в качестве терапии сравнения для секукинумаба, поскольку он представляет собой стандарт лечения пациентов с впервые выявленным бляшечным псориазом во многих регионах. Однако секукинумаб является непрерывным системным лечением, в то время как узкополосная UVB 311 нм применялись курсами до 12 нед. Еще одним ограничением исследования является то, что не все пациенты в группе узкополосной UVB 311 нм могли получить активное лечение в течение исследуемого периода.

Раннее вмешательство с использованием биологических препаратов представляет собой новый сдвиг парадигмы для улучшения результатов при иммуноопосредованных заболеваниях, и необходимы доказательства для определения его пользы при псориазе [46]. Высокий уровень устойчивого очищения кожи, наблюдаемый в этом

исследовании с секукинумабом по сравнению со стандартным лечением узкополосной UVB 311 нм, свидетельствует о потенциальной пользе раннего лечения биологическими препаратами для достижения полного очищения кожи и нормализации качества жизни, трудовой деятельности и повседневной активности, а также может служить обоснованием для изменения стратегии лечения пациентов детского возраста с впервые выявленным умеренно тяжелым бляшечным псориазом.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not declared.

#### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**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, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>
- Braun-Falco's Dermatology.* Plewig G, French LE, Ruzicka T, et al., eds. Heidelberg: Springer Berlin; 2022.
- Boch K, Langan EA, Kridin K, et al. Lichen planus. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:737813. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.737813>
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>
- Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1819–1831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.010>
- Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):18. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0149-1>
- Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):102–113. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>
- Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
- Kara T, Topkarcı Z, Yılmaz S, et al. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbidity and comorbidity in a case-control study. *J Dermatol Treat.* 2019;30(2):129–134. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1476653>
- Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin disease in children: effects on quality of life, stigmatization, bullying, and suicide risk in pediatric acne, atopic dermatitis, and psoriasis patients. *Children (Basel).* 2021;8(11):1057. doi: <https://doi.org/10.3390/children8111057>
- Datta D, Sarkar R, Podder I. Parental stress and quality of life in chronic childhood dermatoses: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(9 Suppl 1):S19–S23.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — руководство, выработка концепции.

**А.И. Материкин** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Р.В. Епишев** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

**М.А. Леонова** — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

**Л.А. Опрятин** — работа с данными, анализ данных.

**Д.В. Федоров** — работа с данными, анализ данных.

**Р.А. Иванов** — работа с данными, анализ данных.

**А.А. Савелова** — работа с данными, анализ данных.

**Е.С. Павлова** — работа с данными, анализ данных.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Nikolay N. Murashkin** — guidance, concept development.

**Alexander I. Materikin** — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Roman V. Epihev** — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

**Mariya A. Leonova** — data processing, data analysis, manuscript editing.

**Leonid A. Opryatin** — data processing, data analysis.

**Dmitry V. Fedorov** — data processing, data analysis.

**Roman A. Ivanov** — data processing, data analysis.

**Alena A. Savelova** — data processing, data analysis.

**Ekaterina S. Pavlova** — data processing, data analysis.

#### 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>

**Е.С. Павлова**

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

12. Mendonca JA, Aydin SZ, D'Agostino MA. The use of ultrasonography in the diagnosis of nail disease among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0081-9>
13. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>
14. van de Kerkhof PC. Biologics for psoriasis: maintenance treatment and true disease modification. *J Dermatol Treat*. 2017;28(4):281. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1336829>
15. Crowl JT, Heeg M, Ferry A, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells possess unique transcriptional, epigenetic and functional adaptations to different tissue environments. *Nat Immunol*. 2022;23(7):1121–1131. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01229-8>
16. Suárez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, Krueger JG. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):391–400. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.280>
17. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing  $\alpha\beta$  T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI93396>
18. Gallais Sérézal I, Hoffer E, Ignatov B, et al. A skewed pool of resident T cells triggers psoriasis-associated tissue responses in never-lesional skin from patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1444–1454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.048>
19. Martini E, Wikén M, Cheuk S, et al. Dynamic Changes in Resident and Infiltrating Epidermal Dendritic Cells in Active and Resolved Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):865–873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.033>
20. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111–3120. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302313>
21. Iversen L, Eidsmo L, Austad J, et al. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification — rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1930–1939. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14979>
22. Mahler V, Mentzer D, Bonertz A, et al. Allergen immunotherapy (AIT) in children: a vulnerable population with its own rights and legislation — summary of EMA-initiated multi-stakeholder meeting on Allergen Immunotherapy (AIT) for children, held at Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, 16.1.2019. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00327-w>
23. Bieber T. Disease modification in inflammatory skin disorders: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(8):662–680. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00735-0>
24. Luo Y, Qu K, Kuai L, et al. Epigenetics in psoriasis: perspective of DNA methylation. *Mol Genet Genomics*. 2021;296(5):1027–1040. doi: <https://doi.org/10.1007/s00438-021-01804-y>
25. Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biological treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2120–2130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.038>
26. Dand N, Mahil SK, Capon F, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
27. Schon MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>
28. Bridgewood C, Newton D, Bragazzi N, et al. Unexpected connections of the IL-23/IL-17 and IL-4/IL-13 cytokine axes in inflammatory arthritis and enthesitis. *Semin Immunol*. 2021;58:101520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101520>
29. Bugaut H, Aractingi S. Major role of the IL17/23 axis in psoriasis supports the development of new targeted therapies. *Front Immunol*. 2021;12:621956. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621956>
30. Iznardo H, Puig L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. *Ther Adv Chron Dis*. 2021;12:20406223211037846. doi: <https://doi.org/10.1177/20406223211037846>
31. Ryan GE, Harris JE, Richmond JM. Resident memory T cells in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2021;12:652191. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652191>
32. Oliver R, Krueger JG, Glatt S, et al. Bimekizumab for the treatment of moderate — to severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):652–663. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20827>
33. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007;13(7):836–842. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1605>
34. Patrick MT, Stuart PE, Zhang H, et al. Causal relationship and shared genetic loci between psoriasis and type 2 diabetes through trans-disease meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(6):1493–1502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.025>
35. van de Kerkhof PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(7):1778–1785. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.014>
36. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437–2446.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016>
37. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015;172(2):484–493. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13348>
38. Golbari NM, van der Walt JM, Blauvelt A, et al. Psoriasis severity: commonly used clinical thresholds may not adequately convey patient impact. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):417–421. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16966>
39. Pinter A, Gerdes S, Papavassiliis C, Reinhardt M. Characterization of responder groups to secukinumab treatment in moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2020;31(8):769–775. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1626973>
40. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J Dermatol Treat*. 2015;26(2):103–112. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.880396>
41. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906–914. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh199>
42. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660–667. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60304-9)
43. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66(4):513–520. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.21757>
44. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52ra72. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001107>
45. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–338. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314258>
46. Ben Abdallah H, Emmanuel T, Bregnhøj A, et al. Early intervention and disease memory in psoriasis: a literature review. *J EADV Clin Pract*. 2022;1:307–316. doi: <https://doi.org/10.1002/jvc2.63>
47. Augustin M, Dauden E, Mrowietz U, et al. Secukinumab treatment leads to normalization of quality of life and disease symptoms in psoriasis patients with or without prior systemic psoriasis therapy: the PROSE study results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):431–440. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16632>
48. Chiricozzi A, Balato A, Conrad C, et al. Secukinumab demonstrates improvements in absolute and relative psoriasis area severity indices in moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a European, multicentric, retrospective, real-world study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(5):476–483. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1671577>
49. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507–1514. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14878>
50. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):125–133. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0176-6>
51. Kerdel F, Don F. The importance of early treatment in psoriasis and management of disease progression. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):737–742.

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>, Е.С. Павлова<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 УДП РФ, Москва, Российская Федерация

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

# Внекожные изменения у пациентов, страдающих очаговой склеродермией краниофациальной локализации: ретроспективное одномоментное исследование

## 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: 15.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Очаговая склеродермия — редкое приобретенное заболевание, характеризующееся воспалением, склерозом, атрофией кожи и подлежащих тканей без вовлечения в патологический процесс внутренних органов. Однако при ограниченной склеродермии краниофациальной локализации (ОСКЛ) возможны неврологические, офтальмологические и челюстно-лицевые изменения. Несмотря на высокую встречаемость, внекожные изменения при ограниченной склеродермии остаются малоизученными. **Цель исследования** — охарактеризовать аномалии головного мозга, выявленные при нейровизуализации, и проанализировать их частоту у пациентов детского возраста, страдающих очаговой склеродермией, а также описать сопутствующие неврологические и офтальмологические нарушения. **Методы.** В описательное ретроспективное одномоментное исследование были включены 33 пациента детского возраста, находившиеся на стационарном лечении в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «очаговая склеродермия» в период с 2016 по 2024 г. Всем пациентам в ходе госпитализации проводился осмотр неврологом и офтальмологом, а также выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ). В рамках анализа данных осуществлялись оценка частоты наличия неврологических, офтальмологических и рентгенологических признаков у исследуемых пациентов и анализ их возможной взаимосвязи. **Результаты.** В рамках исследования были изучены 33 пациента детского возраста от 3 до 17 лет. Количество мальчиков и девочек значимо не отличалось ( $p = 0,46$ ). Изменения при нейровизуализации по данным МРТ были зафиксированы у 17 из 33 пациентов (51,5%). При анализе МР-томограмм у 12 пациентов (36,4%) были обнаружены изолированные нарушения; у 5 (15,1%) — множественные (два и более вида изменений). Неврологические нарушения отмечались у 8 из 33 пациентов (24%). Офтальмологические нарушения — у 10 из 33 (30,3%). В исследовании выявлена взаимосвязь, свидетельствующая о том, что наличие эпилепсии при ОСКЛ ассоциировано с изменениями в структуре головного мозга по данным МРТ (в виде гиперинтенсивного сигнала при T2-взвешенном изображении (ВИ) и FLAIR) ( $p = 0,022$ ). Также изменения в виде гипоинтенсивного сигнала при T2-ВИ сочетаются у пациентов с головной болью напряжения ( $p = 0,03$ ). Взаимосвязи между офтальмологическими изменениями и изменениями, выявленными при нейровизуализации, обнаружено не было. **Заключение.** У значительного числа пациентов детского возраста, страдающих ОСКЛ, наблюдается обширный спектр офтальмологических и неврологических проявлений, включая аномалии, выявляемые при нейровизуализации. Прецизионное и своевременное выявление этих симптомов имеет критическое значение для определения стратегии терапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** очаговая склеродермия, линейная склеродермия, внекожные изменения, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация

**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., Павлова Е.С., Уфимцева А.Ю. Внекожные изменения у пациентов, страдающих очаговой склеродермией краниофациальной локализации: ретроспективное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):301–308. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2809>

## ОБОСНОВАНИЕ

Ограниченная склеродермия — редкое приобретенное заболевание, характеризующееся воспалением, склерозом, атрофией кожи и подлежащих тканей. В отличие от системной склеродермии, при ограниченной форме вовлечение внутренних органов в патологический процесс отсутствует [1]. В большинстве случаев ограниченная склеродермия считается доброкачественной. Однако при краниофациальной локализации возможны более серьезные глубокие повреждения с вовлечением костей осевого скелета и головного мозга [2].

Линейная склеродермия по типу «удара саблей» (“en coup de sabre”) и синдром Парри – Ромберга являются наиболее частыми вариантами ограниченной склеродермии краниофациальной локализации (ОСКЛ), однако бляшечная и экстрагенитальная формы склероатрофического лишена также могут быть проявлениями ОСКЛ в данной области [3].

Наиболее распространенным видом ограниченной склеродермии у пациентов детского возраста является линейная склеродермия по типу «удара саблей». Данному виду присуще поражение кожи и подлежащих тканей в виде одиночно расположенной линейной полосы уплотнения с локализацией в лобно-теменной области или, реже, на носу, подбородке, щеках и шее, напоминающей глубокую рану от меча. В редких случаях данный вариант может быть представлен несколькими полосами [4]. Впоследствии поражения прогрессируют до гипопигментированной или депигментированной глубокой атрофической борозды [5].

Синдром Парри – Ромберга (син.: прогрессирующая гемиатрофия лица) — редкое заболевание, являющееся одним из типов локализованной склеродермии, которое характеризуется односторонней медленно прогрессирующей атрофией лицевых структур [6], однако в редких случаях может отмечаться двустороннее поражение [7].

Важным остается тот факт, что ОСКЛ может быть ассоциирована с различными проявлениями, в основном неврологическими, офтальмологическими и челюстно-лицевыми [4, 6]. Офтальмологические симптомы при синдроме Парри – Ромберга встречаются до 35% случаев, а неврологические — в 15–20% [8]. Неврологические проявления при ограниченной склеродермии могут включать эпилепсию, мигреноподобные головные боли, невралгию тройничного нерва, когнитивные нарушения и двигательные расстройства [4, 8]. Согласно исследованию, проведенному в Клинике Майо (Джексонвилл, Флорида, США), около 20% пациентов с прогрессирующей гемиатрофией Парри – Ромберга имели эпилепсию как сопутствующий диагноз [9]. Сопутствующие офтальмологические нарушения включают в себя кератит, увеит, катаракту, ипсилатеральный энофтальм, неврит зрительного нерва, васкулит сетчатки и птоз век [10].

У большинства из описанных в литературе пациентов локализованная склеродермия появилась на несколько лет раньше неврологических нарушений, которые у значительной части пациентов представлены либо в форме изменений, выявляемых при нейровизуализации, либо в виде отдельных неврологических симптомов [11].

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>, Ekaterina S. Pavlova<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

## Extracutaneous Lesions in Patients with Focal Scleroderma of Craniofacial Localization: a Retrospective Cross-Sectional Study

**Background.** Focal scleroderma is rare, acquired disease characterized by inflammation, sclerosis, skin and underlying tissues atrophy, with no lesions to internal organs. However, craniofacial localized scleroderma (CLS) can lead to neurological, ophthalmic, and maxillofacial changes. Extracutaneous lesions at limited scleroderma remain poorly studied despite its high prevalence. **Objective.** **The aim of the study is to** characterize brain anomalies revealed at neuroimaging and to analyze their incidence in pediatric patients with focal scleroderma, as well as to describe comorbid neurological and ophthalmic disorders. **Methods.** Descriptive retrospective cross-sectional study included 33 pediatric patients who underwent hospital treatment at dermatology and allergology department of National Medical Research Center of Children's Health with diagnosis of focal scleroderma from 2016 to 2024. All patients were examined by neurologist and ophthalmologist during hospitalization, as well as magnetic resonance imaging (MRI) was performed. The incidence of neurological, ophthalmic, and radiological signs was evaluated in the studied patients as well as their correlations within the data analysis. **Results.** 33 pediatric patients from 3 to 17 years old were studied. The number of boys and girls was not significantly different ( $p=0.46$ ). MRI neuroimaging changes were revealed in 17 of 33 patients (51.5%). 12 patients (36.4%) had isolated disorders, 5 (15.1%) — multiple (two or more types) according to MRI data. Neurological disorders were reported in 8 out of 33 patients (24%). Ophthalmic disorders — in 10 out of 33 (30.3%). The study has revealed correlation indicating that the presence of epilepsy in CLS is associated with changes in the brain structure according to MRI (hyperintensive signal at T2-weighted image and FLAIR) ( $p=0.022$ ). Also, such changes as hypointense signal during T2-VI are correlated with tension headache ( $p=0.03$ ). No correlation between ophthalmic changes and neuroimaging changes was revealed. **Conclusion.** Significant number of pediatric patients with CLS have wide range of ophthalmic and neurological manifestations, including neuroimaging abnormalities. Precise and timely diagnosis of these symptoms is crucial for determining treatment intervention.

**Keywords:** focal scleroderma, linear scleroderma, extracutaneous lesions, magnetic resonance imaging, neuroimaging

**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., Pavlova Ekaterina S., Ufimtseva Anastasiya U. Extracutaneous Lesions in Patients with Focal Scleroderma of Craniofacial Localization: a Retrospective Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):301–308. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2809>

В последнее десятилетие усиливается научный интерес к изучению склеродермии, ведется активный поиск ассоциаций между ограниченной склеродермией и офтальмологическими нарушениями и изменениями нервной системы ввиду их широкой распространенности, значительного воздействия на пациентов и ограниченных возможностей лечения. Несмотря на высокую встречаемость, внекожные изменения при ограниченной склеродермии остаются недостаточно изученными. Исследования и наблюдения в этой области необходимы для улучшения понимания и ведения этих осложнений.

В представленной статье описываются неврологические и офтальмологические симптомы, а также изменения при нейровизуализации, наблюдаемые у пациентов детского возраста, страдающих ОСКЛ, проходящих лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва), для того чтобы проиллюстрировать внекожные поражения, наблюдаемые при данном состоянии, а также показать важность междисциплинарного взаимодействия между дерматологами, неврологами, рентгенологами, офтальмологами и другими специалистами здравоохранения, вовлеченными в лечение детей с ограниченной склеродермией.

#### **Цель исследования**

Цель исследования — охарактеризовать аномалии головного мозга, выявленные при нейровизуализации, и проанализировать их частоту у пациентов детского возраста, страдающих очаговой склеродермией, а также описать сопутствующие неврологические и офтальмологические нарушения.

#### **МЕТОДЫ**

##### **Дизайн исследования**

Описательное ретроспективное одномоментное исследование.

##### **Условия проведения исследования**

В описательное ретроспективное одномоментное исследование были включены пациенты детского возраста, находившиеся на стационарном лечении в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «очаговая склеродермия» в период с 2016 по 2024 г. Всего было изучено 33 истории болезни. Всем пациентам в ходе госпитализации проводился осмотр неврологом и офтальмологом, а также выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ), включающая аксиальные T2-взвешенные изображения (ВИ), последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR), сагиттальные T1-ВИ и диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ).

##### **Критерии соответствия**

###### **Критерии включения**

В исследование вошли все пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «очаговая склеродермия» в период с 2016 по 2024 г., которым была выполнена МРТ, проведен осмотр неврологом и офтальмологом.

###### **Критерии невключения**

В исследование не вошли пациенты, которые не соответствовали критериям включения.

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

Для включения в исследование проводился анализ историй болезни пациентов детского возраста (от 2 до 17 лет), которые проходили лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом ОСКЛ в период с января 2016 по июнь 2024 г. В исследование были включены только те пациенты, которым были проведены МРТ головного мозга, осмотр неврологом и офтальмологом.

#### **Целевые показатели исследования**

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

В исследовании описаны и проанализированы все изменения головного мозга, как изолированные, так и множественные (гиперинтенсивность белого вещества, кистозные изменения, сосудистые изменения (ангиома), эктопия миндалин мозжечка, гипоинтенсивный сигнал при T2-ВИ, истончение мозолистого тела, расширение желудочковой системы), полученные при нейровизуализации (МРТ). А также учтены все неврологические и офтальмологические изменения, затем проведена количественная оценка каждого изменения (у скольких пациентов было выявлено изменение/симптом) и отображена полученная информация в процентах. Кроме того, проведен анализ взаимосвязи изменений при нейровизуализации и наличия неврологических и офтальмологических изменений у пациентов.

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

Вся информация была получена из медицинской документации. Были проанализированы данные МРТ каждого пациента, включающие аксиальные T2-ВИ, последовательность FLAIR, сагиттальные T1-ВИ и ДВИ.

##### **Статистические процедуры**

###### **Статистические методы**

Статистический анализ данных проводился при помощи программного обеспечения PAST, версия 4.03. Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения количественные переменные представлялись в виде среднего ( $M$ ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия качественных переменных оценивались при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, а при наличии в четырехпольной таблице значений менее 10 — при помощи точного теста Фишера. В рамках анализа данных проводилась оценка частот наличия неврологических, офтальмологических и рентгенологических признаков у исследуемых пациентов, а также оценивалась их взаимосвязь с изменениями при нейровизуализации.

##### **Этическая экспертиза**

Одобрено этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Протокол № 4 от 24.05.2024.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

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

Принцип формирования выборки исследования показан на рис. 1.

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

В рамках исследования были изучены 33 пациента детского возраста (табл. 1). Возрастная периодизация

**Рис. 1.** Последовательность формирования выборки исследования  
**Fig. 1.** Study sampling



пациентов (по Н.П. Гундобину) составила: 1–3 года — 1 человек, 3–6 лет — 9 человек, 7–11 лет — 8 человек, 12–18 лет — 15 человек.

### Основные результаты исследования

#### Нейровизуализация

Изменения при нейровизуализации по данным МР-томографии были зафиксированы у 17 из 33 пациентов, что составило 51,5% (табл. 2).

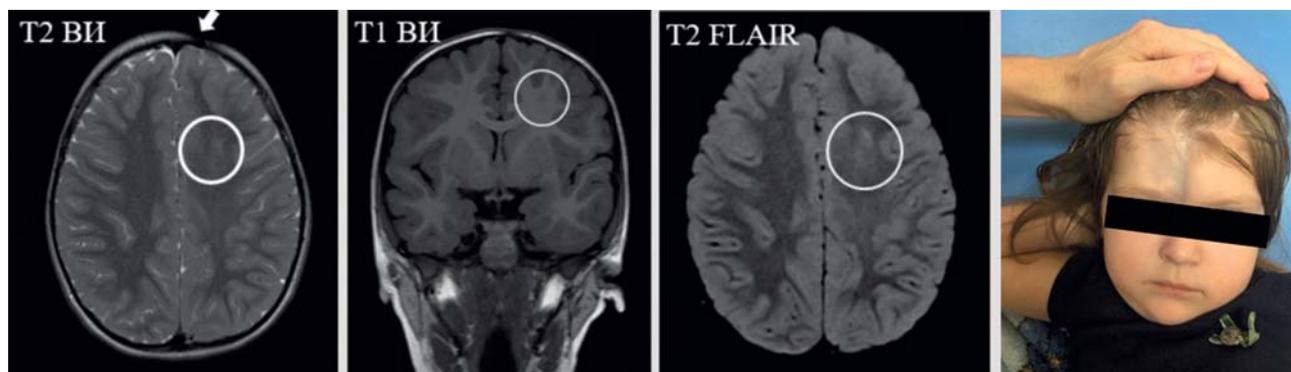
При анализе МР-томограмм изолированные нарушения (только один вид отклонений) были обнаружены у 12 пациентов (36,4%); у 5 (15,1%) были выявлены множественные (два и более вида изменений). Наиболее часто наблюдались изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества при T2-ВИ и FLAIR — 11 пациентов (33,1%). Наиболее наглядные изменения на МРТ в виде усиленного сигнала белого вещества на T2-ВИ продемонстрированы на рис. 2–4.

У 10 пациентов (30,3%) изменения располагались ипсилатерально по отношению к кожным проявлениям и лишь у 1 (3,0%) — контралатерально.

Истончение мозолистого тела совместно с вышеуказанными изменениями наблюдалось у одного пациента данной группы.

**Рис. 2.** Пациент, возраст 5 лет: локализованная склеродермия по типу «удара саблей». МРТ головного мозга. Участок гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR, участок гипointенсивного сигнала на T1-ВИ. Стрелками указана атрофия мягких тканей на уровне лобного отдела

**Fig. 2.** Patient, 5 years old: localized scleroderma, “en coup de sabre” type. Brain MRI. Hyperintensive signal on T2-VI and FLAIR, hypointensive signal on T1-VI. Arrows indicate soft tissue atrophy in frontal region



**Таблица 1.** Характеристика исследуемой выборки пациентов

**Table 1.** Study sample characteristics

Параметр	Количество
Всего пациентов	33 (100%)
Возраст средний	10,15 ± 4,19 (95% ДИ: 8,67–11,64)
Пол:	
• мальчики	15 (45,4%)
• девочки	18 (54,6%)
Изменения на МР-томограммах:	
• изолированные нарушения	12 (36,4%)
• множественные нарушения	5 (15,1%)
Частота неврологических расстройств	8 (24,2%)
Частота офтальмологических проявлений	10 (30,3%)

**Таблица 2.** Структура и характеристика изменений головного мозга по данным МР-томографии

**Table 2.** Structure and characteristics of brain lesions according to MRI data

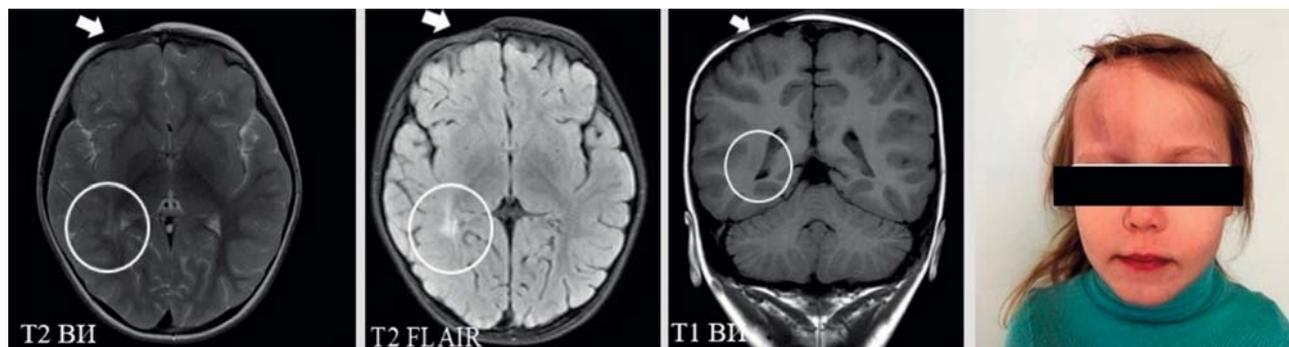
Параметр	Количество (%)
Изменения на МР-томограммах (всего)	17 (51,5)
Изолированные нарушения	12 (36,4)
Множественные нарушения	5 (15,1)
Гиперинтенсивность белого вещества	11 (33,1)
Топография изменений:	
• ипсилатерально	10 (30,3)
• контралатерально	1 (3,0)
Кистозные изменения	5 (15,1)
Расширение желудочковой системы	3 (9,1)

Кистозные изменения были отмечены у 5 пациентов (15,2%); при этом у 2 пациентов они носили изолированный характер, у 1 наблюдались в сочетании с гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и FLAIR, а у 1 — с сосудистой аномалией в виде ангиомы.

Умеренное расширение желудочковой системы головного мозга наблюдалось у 3 пациентов (9,1%), у 1 — в сочетании с гиперинтенсивным сигналом T2-ВИ и FLAIR. У одной пациентки наблюдался гипointенсивный сигнал при T2-ВИ, расположенный ипсилатерально.

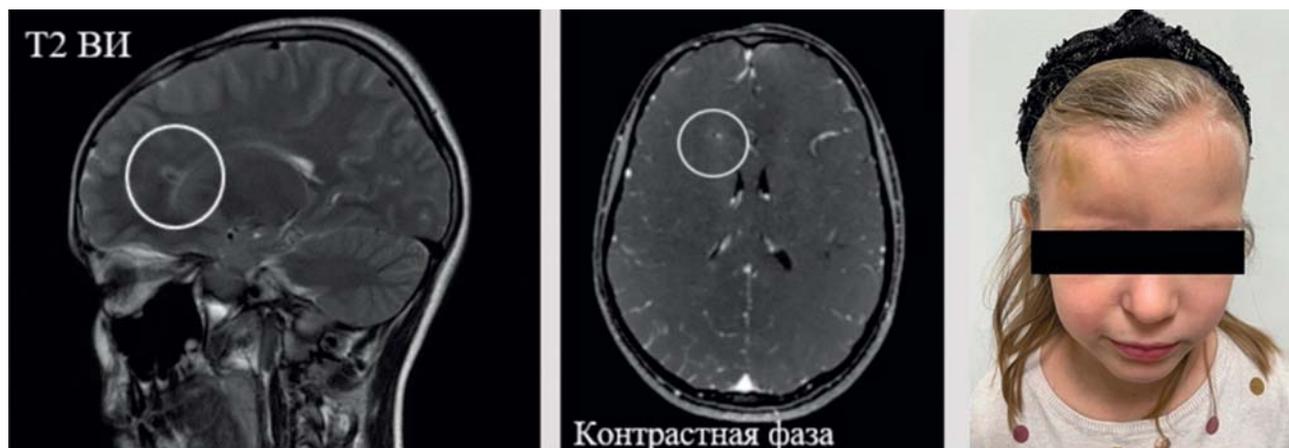
**Рис. 3.** Пациент, возраст 4 года: локализованная склеродермия по типу «удара саблей». МРТ головного мозга. Участок гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR, участок гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ. Стрелками указана атрофия мягких тканей на уровне лобно-теменных отделов

**Fig. 3.** Patient, 4 years old: localized scleroderma, “en coup de sabre” type. Brain MRI. Hyperintensive signal on T2-VI and FLAIR, hypointensive signal on T1-VI. Arrows indicate soft tissue atrophy in fronto-parietal area



**Рис. 4.** Пациент, возраст 7 лет: локализованная склеродермия по типу «удара саблей». МРТ головного мозга. Участок гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ. Участок накопления лептоменингеального контрастного препарата

**Fig. 4.** Patient, 7 years old: localized scleroderma, “en coup de sabre” type. Brain MRI. Hyperintensity on T2-VI. Leptomeningeal contrast medication accumulation area



Аномалии развития в виде негрубой эктопии миндалин мозжечка наблюдались у 1 пациента (расположение ниже линии Макрея на 3 мм).

Проспективная оценка проводилась только 4 детям (12,1%): у 2 пациентов спустя год изменений не было обнаружено, у 2 на фоне системной иммуносупрессивной терапии определялась положительная динамика в виде разрешения изменений по данным нейровизуализации (гиперинтенсивность белого вещества при T2-ВИ и FLAIR). Однако ввиду малочисленности указанной группы оценка клинической значимости выявленной закономерности не представляется возможной.

#### Неврологические нарушения

Неврологические нарушения отмечались у 8 из 33 пациентов (24%) (табл. 3).

3 пациента страдали эпилепсией, у 3 пациентов отмечалась головная боль напряжения, у 1 пациента — нервная анорексия. Жалобы на головокружение предъявлял 1 пациент.

Из анамнеза известно, что неврологические симптомы предшествовали кожным изменениям у 2 из 8 пациентов.

Изменения в виде гиперинтенсивного сигнала T2-ВИ и FLAIR на МР-томограммах наблюдались у 4 из 8 пациентов. При этом во всех случаях эпилепсия сопровождалась изменениями при нейровизуализации, у 2 пациен-

тов очаги были расположены ипсилатерально кожным изменениям, у одного — контралатерально.

В ходе анализа установлено, что наличие эпилепсии при ОСКЛ статистически значимо ассоциировало с изменениями в структуре головного мозга по данным МРТ (гиперинтенсивный сигнал T2-ВИ и FLAIR) ( $p = 0,022$ ) (табл. 4). Изменения в виде гипоинтенсивного сигнала при T2-ВИ сочетались у пациента с головной болью напряжения ( $p = 0,03$ ).

**Таблица 3.** Структура и характеристика неврологических нарушений

**Table 3.** Structure and characteristics of neurological disorders

Параметр	Количество (%)
Частота неврологических расстройств (всего)	8 (24,2)
Эпилепсия	3 (9,1)
Головная боль напряжения	3 (9,1)
Нервная анорексия	1 (3,0)
Головокружение	1 (3,0)
Сочетание с МР-изменениями головного мозга	4 (12,2)

**Таблица 4.** Значения  $p$  (точный тест Фишера) как показатель взаимосвязи неврологических симптомов и изменений при нейровизуализации

**Table 4.**  $P$ -values (Fisher exact test) as an indicator of the correlations between neurological symptoms and changes in neuroimaging

Неврологические симптомы	Изменения при нейровизуализации						
	Кистозные изменения ГМ	Гиперинтенсивность белого вещества ГМ	Сосудистые изменения (ангиома) ГМ	Эктопия миндалин мозжечка ГМ	Гипоинтенсивный сигнал при T2-ВИ	Истончение мозолистого тела ГМ	Расширение желудочковой системы ГМ
Эпилепсия (3)	$p = 0,4$	$p = 0,022$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$
Головная боль напряжения (3)	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 0,0$	$p = 1$	$p = 1$
Головокружения (1)	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$
Нервная анорексия (1)	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$	$p = 1$

Примечание. ГМ — головной мозг.

Note. В (ГМ) — brain.

### Офтальмологические нарушения

Офтальмологические нарушения отмечались у 10 из 33 пациентов (30,3%) (табл. 5).

Нарушение аккомодации в виде астигматизма, гиперметропии и миопии (наиболее частая патология в данной выборке) выявлено у 5 пациентов. У 2 пациентов встречается катаракта, ангиопатия сетчатки наблюдается у 2 детей. У одного пациента унилатерально кожному процессу наблюдался подострый увеит в сочетании со вторичной дистрофией роговицы, осложненной катарактой левого глаза и гиперметропическим астигматизмом. Птоз века и косоглазие встречались однократно.

Нами не обнаружено взаимосвязи между офтальмологическими изменениями и изменениями, выявленными при нейровизуализации. Вероятнее всего, на наличие офтальмологических изменений при ОСКЛ влияют не изменения головного мозга, а непосредственно патологический процесс, переходящий с кожи на структуры органа зрения.

### Дополнительные результаты исследования

Не предусмотрено.

**Таблица 5.** Структура и характеристика офтальмологических нарушений

**Table 5.** Structure and characteristics of ophthalmic disorders

Параметр	Количество (%)
Частота офтальмологических нарушений (всего)	10 (30,3)
• Изолированные	9 (27,2)
• Множественные	1 (3,0)
Нарушение аккомодации	5 (15,1)
Ангиопатия сетчатки	2 (6,0)
Катаракта	2 (6,0)
Увеит	1 (3,0)
Птоз века	1 (3,0)
Дистрофия роговицы	1 (3,0)
Косоглазие	1 (3,0)
Сочетание с МР-изменениями головного мозга	1 (3,0)

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Данное исследование демонстрирует, что значительная часть пациентов с ОСКЛ имеют сопутствующие неврологические (в форме либо изменений по результатам нейровизуализации, либо неврологических симптомов) и офтальмологические нарушения. В исследовании выявлена взаимосвязь, свидетельствующая о том, что наличие эпилепсии при ОСКЛ ассоциировано с изменениями в структуре головного мозга по данным МРТ (гиперинтенсивный сигнала T2-ВИ и FLAIR). Также изменения в виде гипоинтенсивного сигнала на T2-ВИ могут сочетаться у пациентов с головной болью напряжения. Взаимосвязи между офтальмологическими изменениями и изменениями, выявленными при нейровизуализации, обнаружено не было.

#### Ограничения исследования

У данного исследования есть несколько ограничений. Одним из них является небольшой размер выборки. Кроме того, ретроспективный характер исследования может привести к предвзятому отбору, неоднородности и пробелам в клинической документации, основанным на обзоре историй болезни, и невозможности проведения дополнительных методов обследования.

#### Интерпретация результатов исследования

Данное исследование демонстрирует, что значительная часть пациентов с ОСКЛ имеют сопутствующие неврологические (в форме либо изменений по результатам нейровизуализации, либо неврологических симптомов) и офтальмологические нарушения.

В исследованиях других авторов гиперинтенсивные МР-сигналы на T2-ВИ упоминаются как наиболее частые при ОСКЛ, что также подтверждается в результатах данной работы. Следующие по частоте — дистрофическая кальцификация, ипсилатеральная церебральная атрофия, увеличение лептоменингеальной зоны и скопление борозд [2, 12].

Наиболее распространенными неврологическими нарушениями у пациентов детского возраста с ОСКЛ были головная боль напряжения и эпилепсия. При этом наличие неврологических симптомов не коррелировало с нарушениями по результатам нейровизуализации, поскольку у 13 бессимптомных пациентов были отмечены изменения при нейровизуализации, в то время как только у 4 из 8 пациентов с невроло-

гическими симптомами МРТ была аномальной. Вместе с тем, была обнаружена ассоциация между эпилепсией и изменениями в структуре головного мозга по данным МРТ (гиперинтенсивного сигнала T2-ВИ и FLAIR), что, однако, требует увеличения объема выборки для оценки величины эффекта (отношения шансов). Указанная взаимосвязь согласуется с данными мировой литературы [11].

Патогенез ограниченной склеродермии наряду с механизмами формирования изменений нервной системы при данном заболевании до конца не изучен.

Существует предположение, что широкий спектр дерматологических заболеваний, как врожденных, так и приобретенных, распространяющихся вдоль линий Блашко, может указывать на генетический мозаицизм, возникающий в результате соматической мутации на стадии эмбрионального развития. Такая мутация способна привести к формированию двух генетически различных клеточных популяций в одном организме. Секвенирование всего экзона подтвердило наличие соматических мутаций в пораженных тканях при других заболеваниях, следующих по линиям Блашко. Эти данные могут свидетельствовать о том, что локализованная склеродермия является формой кожного мозаицизма [13].

Предполагается, что ограниченная склеродермия, дебютирующая в детском возрасте, может иметь нейроэктодермальное происхождение. Эта гипотеза основывается на общности происхождения тканей лица и головного мозга, которые развиваются из эктодермального сегмента нервной трубки. Ранняя мутация в ростральной части этого сегмента может привести к развитию как церебральной дисгенезии, так и прогрессирующей лицевой гемиатрофии Парри – Ромберга. Эту теорию подтверждают клинические наблюдения ипсилатеральных кожных и неврологических поражений, а также данные о внутричерепных изменениях, аналогичных синдрому Стерджа – Вебера, и о наличии множественных гамартом у пациентов с линейной склеродермией краниофациальной локализации [14].

Кроме того, одним из возможных обоснований патогенеза изменений нервной системы при ограниченной склеродермии является течение хронического воспалительного процесса, а также проявления васкулита [10]. Наличие указанных изменений продемонстрировано в ряде работ. Так, по данным гистологического исследования в измененных на МРТ участках ткани головного мозга был выявлен периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с признаками васкулита.

Сообщалось также о глиозе и склерозе лептоменингеальных оболочек, интрапаренхиматозных и внутрисосудистых кальцификаций. Аномальные и эктатические кровеносные сосуды были обнаружены как при биопсии, так и при ангиографических исследованиях, что подтверждает предположение о том, что васкулопатия или васкулит лежат в основе церебральных изменений [12]. Существуют также подтверждения опосредованного компонентом повреждения микрососудистых эндотелиальных клеток при поражениях головного мозга, ассоциированных с ограниченной склеродермией [15].

Одним из основных ограничений в изучении оценки влияния лечения на неврологические нарушения является отсутствие опубликованных проспективных когортных исследований. Однако системные иммуносупрессивные препараты обычно используются в терапии других васкулитов. Кроме того, данные из отчетов о клинических случаях свидетельствуют о том, что болезнь-модифицирующее лечение может уменьшить проявление

неврологических симптомов и изменений, наблюдаемых при МРТ [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальмологические и неврологические симптомы (в том числе нарушения, выявляемые при нейровизуализации) обнаруживаются у значительного количества детей с ОСКЛ. Важным является раннее распознавание данных нарушений, поскольку это непосредственно влияет на тактику лечения. Ввиду того факта, что клинические предикторы внутричерепных аномалий невелики, следует проводить МРТ до начала лечения — в целях своевременного определения лечебной тактики и возможности объективной оценки динамики изменений головного мозга.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not declared.

## 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — руководство, выработка концепции.

**А.И. Материкин** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Р.В. Епишев** — работа с данными, анализ данных.

**М.А. Леонова** — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

**Л.А. Опрятин** — работа с данными, анализ данных.

**Д.В. Федоров** — работа с данными, анализ данных.

**Р.А. Иванов** — работа с данными, анализ данных.

**А.А. Савелова** — работа с данными, анализ данных.

**Е.С. Павлова** — работа с данными, анализ данных.

**А.Ю. Уфимцева** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Nikolay N. Murashkin** — guidance, concept development.

**Alexandr I. Materikin** — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Roman V. Epishev** — data analysis and processing.

**Mariya A. Leonova** — data analysis and processing, manuscript editing.

**Leonid A. Opryatin** — data analysis and processing.

**Dmitriy V. Fedorov** — data analysis and processing.

**Roman A. Ivanov** — data analysis and processing.

**Alena A. Savelova** — data analysis and processing.

**Ekaterina S. Pavlova** — data analysis and processing.

**Anastasiya U. Ufimtseva** — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

#### 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>

**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>

**Е.С. Павлова**

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

**А.Ю. Уфимцева**

<https://orcid.org/0009-0008-3044-184X>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Abbas L, Joseph A, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: progress to date and the road ahead. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):437. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-20-6222>
2. Chiu YE, Vora S, Kwon EK, Maheshwari M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):738–748. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12001>
3. Fan W, Obiakor B, Jacobson R, et al. Clinical and therapeutic course in head variants of linear morphea in adults: a retrospective review. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(5):1161–1170. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02478-1>
4. Coican A, Giansiracusa DM, Greenfield MF. En Coup de Sabre in a Pediatric Patient Treated With Calcipotriene. *Cureus.* 2023;15(7):e41459. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41459>
5. Ulc E, Rudnicka L, Waskiel-Burnat A, et al. Therapeutic and Reconstructive Management Options in Scleroderma (Morphea) en Coup de Sabre in Children and Adults. A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2021;10(19):4517. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10194517>
6. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(9):6. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14458>
7. Tkachenko E, Cunningham MJ, O'Donnell PJ, Levin NA. Adult-onset bilateral Parry-Romberg syndrome. *JAAD Case Rep.* 2019;5(3):209–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2018.11.015>
8. Shah SS, Chhabra M. Parry-Romberg Syndrome. 2022 Nov 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. De la Garza-Ramos C, Jain A, Montazeri SA, et al. Brain Abnormalities and Epilepsy in Patients with Parry-Romberg Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43(6):850–856. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7517>
10. Doolittle DA, Lehman VT, Schwartz KM, et al. CNS imaging findings associated with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre: correlation to dermatologic and neurologic abnormalities. *Neuroradiology.* 2015;57(1):21–34. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1448-6>
11. Knights H, Minas E, Khan F, et al. Magnetic resonance imaging findings in children with Parry-Romberg syndrome and en coup de sabre. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00512-6>
12. Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):175–181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x>
13. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol.* 2019;10:908. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00908>
14. Meng L, Wang Q. Neuroimaging findings of linear scleroderma of the head and face: a case report. *J Int Med Res.* 2022;50(1):3000605211066002. doi: <https://doi.org/10.1177/03000605211066002>
15. Magro CM, Halteh P, Olson LC, et al. Linear scleroderma “en coup de sabre” with extensive brain involvement — Clinicopathologic correlations and response to anti-Interleukin-6 therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):110. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1015-7>

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

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

# Изучение пищевого поведения у детей с псориазом: ретроспективное одномоментное исследование

## 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, тел.: +7 (965) 166-18-72, e-mail: awdawd22@yandex.ru

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Пациенты с псориазом демонстрируют увеличение толщины висцерального жира, в том числе эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), которая обладает широким спектром биологического воздействия. На ее толщину могут влиять наличие ожирения и изменения пищевого поведения (ПП). Изучение связи ПП с маркерами функциональной активности жировой ткани у детей с псориазом поможет лучше понять взаимосвязь этих переменных в контексте коморбидности сочетанных патологий. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI), толщины ЭЖТ и уровня сывороточного лептина у детей с псориазом и нарушениями ПП. **Методы.** Было проведено ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование. Отобраны 72 истории болезни детей с псориазом с варьирующими показателями индекса массы тела, которые находились на обследовании и лечении в отделении дерматологии в период с декабря 2021 по январь 2024. Все пациенты, включенные в исследование, проходили консультацию врача-диетолога, а также анкетирование с применением вопросников DEBQ и CEBQ, по результатам которого определялся превалирующий тип ПП. Также проводились определение толщины ЭЖТ при помощи двумерной эхокардиографии и исследование уровня сывороточного лептина. Тяжесть течения псориаза оценивалась с использованием индексов PASI и CDLQI. Пациенты были разделены на три группы: с экстернальным, эмоциогенным и ограничительным ПП. Проводился расчет медиан полученных значений с определением доверительного интервала, результаты сравнивались между собой с использованием критерия Краскела – Уоллиса. **Результаты.** В группе пациентов с экстернальным ПП были получены следующие результаты: медиана толщины ЭЖТ составила 2,5 мм ( $Q_1$ – $Q_3$ : 2,1–2,8), медиана уровня сывороточного лептина — 17,3 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 14,4–26,4), медиана PASI — 17 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 12,5–20,5), медиана CDLQI — 7 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4–13,5). В группе пациентов с эмоциогенным ПП медиана толщины ЭЖТ составила 2,2 мм ( $Q_1$ – $Q_3$ : 1,85–2,55), медиана уровня сывороточного лептина — 20,1 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 14,5–23,95), медиана PASI — 14 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 12–16,5), медиана CDLQI — 6 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3–12). В группе с ограничительным типом ПП медиана толщины ЭЖТ составила 3,4 мм ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3,1–3,9), медиана сывороточного лептина — 28,2 нг/мл ( $Q_1$ – $Q_3$ : 26,1–33,5), медиана PASI — 24 балла ( $Q_1$ – $Q_3$ : 21–27), медиана CDLQI — 13 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 9–21). При сравнении показателей в разных группах с использованием критерия Краскела – Уоллиса было выявлено статистически значимое ( $p = 0,0014$ ) увеличение индексов PASI и CDLQI. Пациенты из группы избирательного ПП продемонстрировали более высокие значения толщины ЭЖТ, уровня сывороточного лептина, PASI и CDLQI, чем пациенты, имеющие эмоциогенное и экстернальное ПП. Не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении уровня сывороточного лептина и толщины ЭЖТ в остальных группах. **Заключение.** Пациенты с ограничительным типом ПП имели более высокие уровни индексов PASI и CDLQI в сравнении с пациентами, имеющими экстернальный и эмоциогенный типы ПП. Не было выявлено статистически значимых различий при сравнении толщины ЭЖТ и уровня сывороточного лептина. Ограничением исследования служила малая выборка пациентов.

**Ключевые слова:** псориаз, пищевое поведение, эпикардиальная жировая ткань, лептин, качество жизни

**Для цитирования:** Иванчиков В.В., Амбарчян Э.Т., Алексеева А.Д. Изучение пищевого поведения у детей с псориазом: ретроспективное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):309–315. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2805>

## ОБОСНОВАНИЕ

Проблема увеличения числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением является одной из самых актуальных для большинства современных стран, в том числе в детской популяции. В текущий момент, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире проживают около 100 млн детей и подростков, страдающих от избыточной массы тела и ожирения [1]. Ожирение у детей является фактором, который напрямую обуславливает более высокую вероятность ожи-

рения во взрослом возрасте, а также повышает риски преждевременной смерти и инвалидности [2]. Хорошо изучено, что ожирение связано с различными метаболическими нарушениями и коморбидными состояниями, которые определяют качество жизни и ее продолжительность. Ожирение определено как один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Интересным наблюдением является тот факт, что дети с ожирением и избыточной массой тела имеют большие риски развития псориаза [4].

Причин, определяющих увеличение распространенности во всем мире пациентов с избыточной массой тела и ожирением, достаточно много. В связи с этим следует говорить о многофакторном генезе ожирения, в котором существенную роль играют экологические, биологические и генетические факторы.

В формировании ожирения большое значение имеет поведенческий аспект, а именно пищевое поведение (ПП), поэтому диагностика его нарушений у детей становится актуальной задачей для специалистов, работающих с ними. Это подтверждается тем фактом, что варианты медикаментозной коррекции ожирения практически недоступны в детском возрасте, поэтому ведущая роль отводится профилактике подобных состояний. Недооценка роли ПП приводит к снижению взаимопонимания между пациентом и врачом, отказу от лечения либо к рецидиву после его проведения [5].

ПП рассматривается как комплексное отношение к еде и ее употреблению, а также как стереотип питания в обычных условиях и в ситуации стресса. В свою очередь, под ПП понимаются индивидуальные формы поведения, привычки и эмоции, связанные с едой, которые формируются в результате комплексного социального механизма [6].

В настоящее время выделяют три «классических» типа ПП: экстернальное, эмоциогенное и ограничительное [7].

Пациенты с ожирением, имеющие экстернальный тип ПП, едят всегда, когда пища им доступна, их аппетит не зависит от приема пищи. Именно этот тип ПП объясняет

дополнительные перекусы, переедание «за компанию» в гостях. Для таких пациентов сам факт наличия доступной пищи является стимулом к ее употреблению [8].

При эмоциональном типе ПП определяющим фактором является повышение аппетита на фоне эмоций — как позитивных, так и негативных. Стимулом к приему пищи становятся не голод, а сниженное настроение, тревога, беспокойство, раздражение, подавленность, одиночество или скука [9]. Некоторые исследования показывают, что сильнее переедание себя проявляет на фоне отрицательных эмоций [5].

Ограничительный тип нарушения ПП представляет собой ответ на скудные диеты и периоды длительного ограничения. Исследования показывают, что периоды длительного ограничения в употребляемых продуктах сменяются резкими срывами и «компенсаторным» перееданием, которые приводят к прогрессивному набору массы тела [10].

Во взрослой когорте пациентов прогрессивный набор массы тела больше связывают с эмоциональным и ограничительными типами ПП [11]. В детской возрастной группе преобладание того или иного типа ПП зависит от возраста [5].

Причины нарушения ПП у детей в настоящее время известны не до конца. Можно с достаточной степенью уверенности предположить, что формирование ПП происходит под влиянием наследственности и внешних факторов окружающей среды [12]. Более 50% избыточной массы тела у детей можно объяснить неблагоприятной наследственностью [13]. Избыточная масса

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

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

## Evaluation of Eating Behavior in Children with Psoriasis: Retrospective Cross Sectional Study

**Background.** Patients with psoriasis have increased thickness of visceral fat, including epicardial adipose tissue (EAT) that has wide spectrum of biological effects. Its thickness can be affected by the presence of obesity and eating behavior (EB) changes. Studying the associations between EB and markers of adipose tissue functional activity in children with psoriasis may help to better understand these variables correlations in the scope of comorbidities. **Objective. Aim of the study is to** analyze the relationship between Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), EAT thickness, and leptin levels in pediatric patients with psoriasis and EB disorders. **Methods.** Retrospective cross sectional single-center study was conducted. 72 medical records of children with psoriasis (with varying body mass index level) who were examined and treated in dermatology department in the period from December 2021 to January 2024. All included patients have undergone dietician consultation and survey with DEBQ and CEBQ questionnaires, as a result predominant EB type was determined. EAT thickness (via two-dimensional echocardiography) and leptin levels were also measured. Psoriasis severity was evaluated via PASI and CDLQI indices. Patients were divided into three groups: with external, emotionogenic, and restrictive EB. The medians of the obtained values were calculated with determination of the confidence interval, all results were compared with each other via Kruskal-Wallis test. **Results.** Group of patients with external EB has shown following results: median EAT thickness was 2.5 mm ( $Q_1$ – $Q_3$ : 2.1–2.8), median leptin level — 17.3 ng/ml ( $Q_1$ – $Q_3$ : 14.4–26.4), median of PASI — 17 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 12.5–20.5), median of CDLQI — 7 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4–13.5). Group of patients with emotionogenic EB has median EAT thickness of 2.2 mm ( $Q_1$ – $Q_3$ : 1.85–2.55), median leptin level — 20.1 ng/ml ( $Q_1$ – $Q_3$ : 14.5–23.95), median of PASI — 14 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 12–16.5), median of CDLQI — 6 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3–12). Group of patients with restrictive EB has median EAT thickness of 3.4 mm ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3.1–3.9), median leptin level — 28.2 ng/ml ( $Q_1$ – $Q_3$ : 26.1–33.5), median of PASI — 24 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 21–27), median of CDLQI — 13 points ( $Q_1$ – $Q_3$ : 9–21). Statistically significant ( $p = 0.0014$ ) increase in PASI and CDLQI points was observed at comparison of different groups via Kruskal-Wallis test. Patients from restrictive EB group have shown higher values of EAT thickness, leptin levels, PASI, and CDLQI scores compared to patients with emotionogenic and external EB. No statistically significant differences were observed when comparing leptin levels and EAT thickness in the remaining groups. **Conclusion.** Patients with restrictive EB had higher PASI and CDLQI scores compared to patients with emotionogenic and external EB. No statistically significant differences were observed when comparing EAT thickness and leptin levels. Small study sample was the only research limitation.

**Keywords:** psoriasis, eating behavior, epicardial adipose tissue, leptin, quality of life

**For citation:** Ivanchikov Vladislav V., Ambarchyan Eduard T., Alekseeva Anastasiya D. Evaluation of Eating Behavior in Children with Psoriasis: Retrospective Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):309–315. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2805>

тела у родителей является одной из ведущих причин риска развития ожирения среди детей [14]. Только лишь у 14% детей, родители которых имели нормальную массу тела, развивается ожирение. Если избыток массы тела имеет один из родителей, то у следующего поколения в 30–60% случаев наблюдается формирование ожирения. При наличии ожирения обоих родителей ожирение развивается у 80% детей [15].

Псориаз, ожирение и часто сопутствующий ему метаболический синдром имеют тесную связь уже в детском возрасте. Дети, которые страдают ожирением, имеют большие шансы на развитие псориаза, а тяжесть псориаза у этих детей зачастую коррелирует со степенью ожирения, что подтверждают крупные когортные исследования [16, 17].

Одним из молекулярных механизмов, который может связывать эти состояния и косвенно оказывать влияние на модель ПП, является измененный синтез адипокинов — специфических биологически активных веществ, которые секретирует жировая ткань. Исследования показывают, что дети с псориазом имеют большие уровни лептина, чем их сверстники без псориаза, а также большую выраженность одного из компонентов висцеральной жировой ткани сердца — эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), которая служит источником синтеза лептина [18, 19]. В настоящее время имеются немногочисленные исследования, которые показывают взаимосвязь между нарушениями ПП у взрослых и развитием метаболического синдрома [20], однако в детской популяции такие исследования не проводились, что подчеркивает актуальность проведенного нами исследования. Изучение связи между разными типами ПП у детей, степенью тяжести псориаза, а также маркерами функциональной активности жировой ткани, которые включают в себя уровень сывороточного лептина и измерение толщины ЭЖТ, позволит лучше понять взаимоотношение поведенческих и «органических» механизмов взаимосвязи псориаза и ожирения у детей.

### **Цель исследования**

Изучить взаимосвязь индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI), толщины ЭЖТ и уровня сывороточного лептина у детей с псориазом и нарушениями ПП.

### **МЕТОДЫ**

Часть пациентов ( $n = 12$ ), включенных в настоящее исследование, принимали 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 ПП пациентов, а также параметры ЭЖТ у пациентов с псориазом и избыточной массой тела или ожирением в сравнении с пациентами с псориазом и без ожирения. Также часть пациентов ( $n = 30$ ) принимали участие в исследовании, в котором изучалось изменение толщины ЭЖТ, уровня сывороточного лептина, индексов PASI, CDLQI на фоне проводимой генно-инженерной биологической терапии (<https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>).

### **Дизайн исследования**

Одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование.

### **Условия проведения исследования**

Исследование проводилось на базе отделения дерматологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». С декабря 2021 по июнь 2024 г. осуществлялся отбор историй болезни детей с псориазом, у которых определялись индексы PASI, CDLQI, толщина ЭЖТ и уровень сывороточного лептина, а также оценивалось ПП.

### **Критерии соответствия**

#### **Критерии включения:**

- возраст от 6 до 17 лет;
- установленный ранее диагноз псориаза в анамнезе;
- проведенный комплекс клинических и лабораторных исследований, включающий в себя определение индексов PASI, CDLQI, оценку ПП врачом-диетологом с использованием специализированных опросников, оценку толщины ЭЖТ и уровня сывороточного лептина.

#### **Критерии исключения:**

- возраст младше 6 и старше 18 лет;
- отсутствие необходимых клинико-лабораторных исследований в истории болезни.

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

Основным критерием соответствия служило наличие диагностированных особенностей ПП (экстернальное, эмоциогенное или ограничительное), которые устанавливались на основании проведенной консультации врача-диетолога, а также результатов анкетирования с использованием опросников CEBQ и DEBQ.

### **Подбор участников в группы**

Исследуемая выборка была разделена на три подгруппы в зависимости от преобладающего типа ПП — группа с экстернальным ПП, с эмоциогенным ПП и ограничительным ПП.

### **Целевые показатели исследования**

#### **Основной показатель исследования**

Оцениваемыми показателями служили толщина ЭЖТ и сывороточного лептина. Применение комплекса показателей обусловлено целью повысить точность оценки влияния факторов в изучаемых группах, а также получить более полное представление о функциональной активности жировой ткани.

#### **Дополнительные показатели исследования**

Индексы PASI и CDLQI.

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

Изучаемые показатели были получены из архивных историй болезни.

#### **Статистические процедуры**

##### **Принципы расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### **Статистические методы**

Для обработки статистической информации использовался пакет программ Microsoft Office Excel, США. Все

группы пациентов были однородны по полу, возрасту участников и длительности заболевания. Результаты исследования подвергались обработке с использованием методов описательной статистики: результаты изменения толщины ЭЖТ, сывороточного лептина, индексов PASI и CDLQI в разных группах пациентов сравнивались с применением критерия Краскела – Уоллиса, результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Также проводился расчет медиан показателей, первого и третьего квартиля с их последующим сравнением друг с другом.

### Этическая экспертиза

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным данным ограничен. Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, одобрено Локальным этическим комитетом ФБГНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» 19.01.2024.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Проводился анализ историй болезни пациентов детского возраста с установленным диагнозом «псориаз», которые находились на лечении в отделении дерматологии. Из общего пула историй болезни были отобраны те, что удовлетворяли критериям включения в исследование. Итоговый размер исследуемой выборки составил 72 пациента. Далее пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от доминирующего типа ПП. Разделение на подгруппы осуществлялось на основании ретроспективных данных о консультации врача-диетолога, а также результатов опросников DEBQ и SEBQ (рис. 1).

### Характеристики выборки (групп) исследования

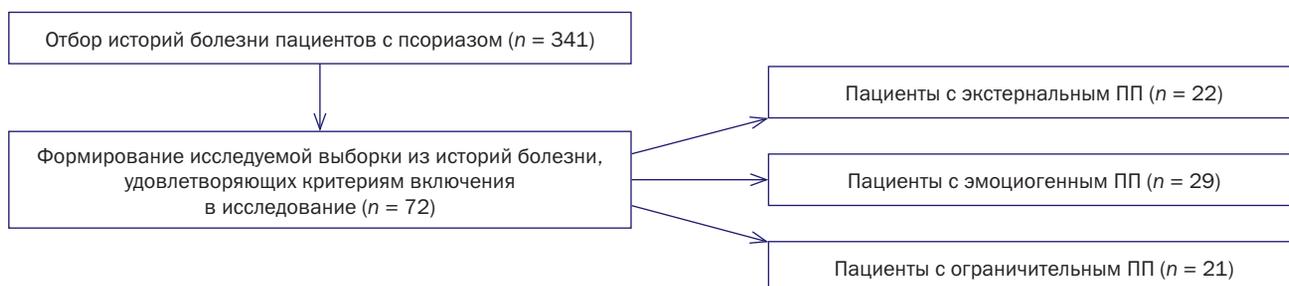
Всего было отобрано 72 истории болезни пациентов, первично поступивших в отделение дерматологии, без учета показателей индекса массы тела. Возраст пациентов варьировал от 6 до 17 лет, средний возраст составил 12,5 лет, 54% пациентов были мужского пола, 45% — женского.

### Основные результаты исследования

Отобранные пациенты были распределены на три группы — пациенты с экстернальным ПП, эмоциогенным ПП и ограничительным ПП. Распределение составило 30,6, 40,3 и 29,1% соответственно (рис. 2).

Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Study sampling



Примечание. ПП — пищевое поведение.

Note. EB (ПП) — eating behavior.

По результатам проведенного анализа историй болезни были получены следующие данные. В группе пациентов с экстернальным ПП медиана толщины ЭЖТ составила 2,5 мм ( $Q_1-Q_3$ : 2,1–2,8), в группе пациентов с эмоциогенным ПП — 2,2 мм ( $Q_1-Q_3$ : 1,85–2,55), в группе с ограничительным типом ПП — 3,4 мм ( $Q_1-Q_3$ : 3,1–3,9) (рис. 3).

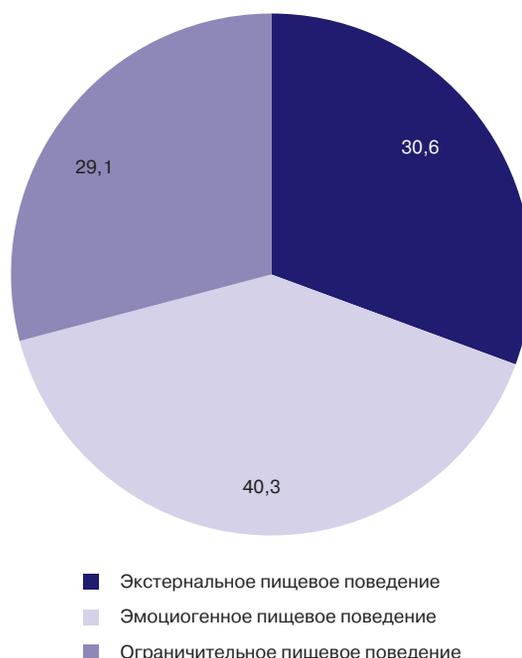
При исследовании уровней сывороточного лептина в группе пациентов с экстернальным ПП медиана составила 17,3 нг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 14,4–26,4), в группе пациентов с эмоциогенным ПП — 20,1 нг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 14,5–23,95), в группе пациентов с ограничительным ПП — 28,2 нг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 26,4–33,5) (рис. 4).

При исследовании значений индекса PASI получены были следующие результаты. В группе пациентов с экстернальным ПП медиана PASI составила 17 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 12,4–20,5), в группе пациентов с эмоциогенным ПП — 14 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 12–16,5), в группе с ограничительным ПП — 24 балла ( $Q_1-Q_3$ : 21–27) (рис. 5).

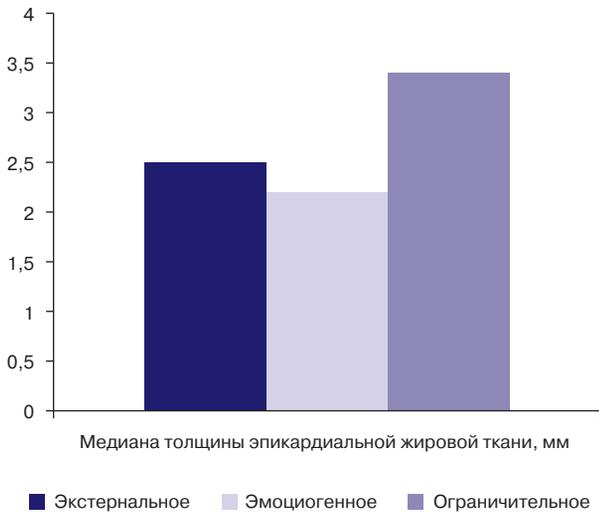
Рис. 2. Сравнение групп пациентов

Fig. 2. Comparison of patient groups

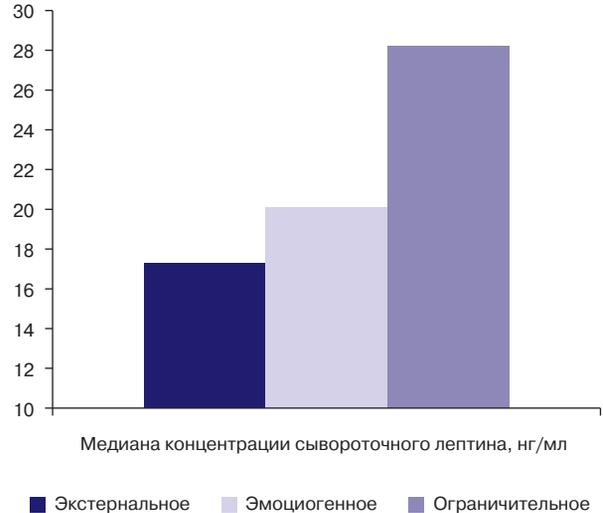
Распределение пациентов по исследуемым группам, %



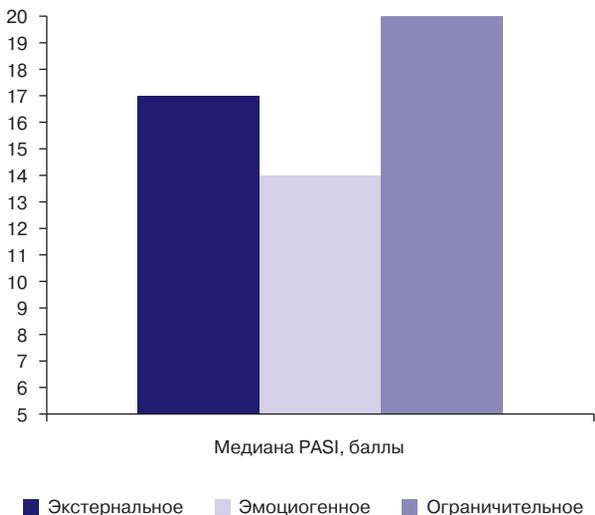
**Рис. 3.** Сравнение медианы толщины эпикардиальной жировой ткани  
**Fig. 3.** Comparison of median epicardial adipose tissue thickness



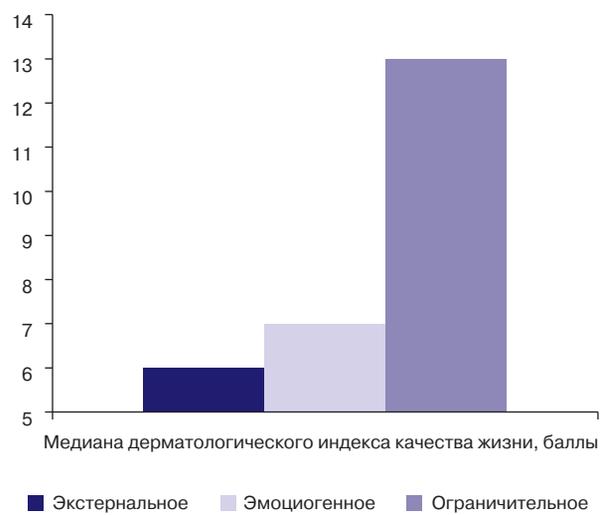
**Рис. 4.** Сравнение медианы уровня сывороточного лептина  
**Fig. 4.** Comparison of median leptin levels



**Рис. 5.** Сравнение медиан индекса PASI  
**Fig. 5.** Median of PASI



**Рис. 6.** Сравнение медиан индекса CDLQI  
**Fig. 6.** Median of CDLQI



При оценке индекса CDLQI в группе пациентов с экстернальным ПП медиана составила 7 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 4–13,5), в группе пациентов с эмоциогенным ПП — 6 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 3–12), в группе пациентов с ограничительным ПП — 13 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 9–21) (рис. 6).

При сравнении показателей в разных группах с использованием критерия Краскела – Уоллиса было выявлено статистически значимое ( $p = 0,0014$ ) увеличение индексов PASI и CDLQI. Пациенты из группы избирательного ПП продемонстрировали более высокие значения толщины ЭЖТ. Не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении уровня сывороточного лептина и толщины ЭЖТ в остальных группах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Пациенты с ограничительным ПП продемонстрировали большие значения индексов PASI и CDLQI в сравнении с пациентами с экстернальным ПП и эмоциогенным ПП.

Пациенты из группы избирательного ПП продемонстрировали более высокие значения толщины ЭЖТ. Не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении уровня сывороточного лептина и толщины ЭЖТ в остальных группах.

### Ограничения исследования

Ограничениями исследования являлись небольшая исследуемая выборка пациентов, неравномерное распределение пациентов по типу пищевого поведения.

### Интерпретация результатов исследования

Псориаз, коморбидный с ожирением и иными компонентами метаболического синдрома, становится все более актуальной проблемой [21]. В первую очередь, это связано с эпидемией ожирения, в том числе у детей, что может быть обусловлено как изменением образа жизни современного ребенка с тенденцией к гиподинамии и доступностью калорийной пищи, так и формированием определенных типов ПП [21].

Накопление жировой ткани влияет на псориаз, способствует более тяжелому его течению [22]. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентов с псориазом, включая детей, отмечается избирательное накопление висцеральной жировой ткани, которая способна оказывать широкий спектр биологических эффектов [19]. Одним из возможных связующих элементов между этими состояниями может служить нарушение ПП.

Нарушение ПП ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением у детей [23]. Известно, что различные исследователи пришли к выводу о том, что у детей и подростков с ожирением способность реагировать на чувство сытости ниже, а также снижен ответ на пищевые сигналы. Клинически это выражается интенсивным чувством голода, особенно в присутствии пищи, что особенно характерно для экстернального типа ПП [24]. Кроме того, получение удовольствия от еды и скорость ее употребления выше у детей с ожирением, у которых также отмечается отсроченное чувство сытости [25].

Проведенное нами исследование позволило несколько уточнить характер подобных изменений в группе детей, страдающих псориазом. Распределение пациентов по типам ПП было приблизительно равным во всех группах, также мы не выявили статистически значимых различий в уровнях сывороточного лептина и толщины ЭЖТ, кроме группы пациентов с ограничительным ПП. Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что дети с псориазом демонстрируют большую толщину ЭЖТ и более высокие цифры сывороточного лептина [19], нежели их сверстники без псориаза, что может быть связано с иными метаболическими процессами и не иметь прямой связи с отдельными типами ПП, однако оказывать влияние на модель ПП, так как лептин принимает активное участие в регулировании чувства сытости [18]. Ранее проводившиеся исследования также демонстрировали корреляцию между высокими значениями индексов PASI, CDLQI и толщины ЭЖТ [18], что мы наблюдали в группе пациентов с ограничительным ПП, но данный феномен требует дальнейшего изучения, чтобы лучше понять его природу и взаимосвязь с другими факторами тяжелого течения псориаза. Можно предположить, что высокие значения индексов PASI и CDLQI могут отражать большее «психологическое» бремя заболевания у этой группы больных, что, в свою очередь, отражается в нарушении ПП, в котором псориаз выступает в качестве очередного триггера ограничения употребляемых продуктов и, соответственно, способен приводить к формированию ограничительного ПП у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение ПП у детей с псориазом представляет большой интерес для исследователей, так как может улуч-

шить понимание предпосылок формирования ожирения у подобной группы пациентов. В настоящее время требуется продолжение исследований, направленных на изучение и особенности ПП, с целью разработки методов его коррекции и профилактики.

## 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 компании 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 Pharma plc, receiving fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**В.В. Иванчиков** — написание текста рукописи, обработка материала.

**Э.Т. Амбарчян** — написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта.

**А.Д. Алексеева** — написание текста рукописи, обзор литературы.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Vladislav V. Ivanchikov** — manuscript writing, data processing.

**Eduard T. Ambarchyan** — manuscript writing, approval of the manuscript final version.

**Anastasiya D. Alekseeva** — manuscript writing, literature review.

## ORCID

**В.В. Иванчиков**

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

**Э.Т. Амбарчян**

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

**А.Д. Алексеева**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Prevalence of Obesity. In: *World Obesity Federation: Official website*. Available online: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>. Accessed on October 08, 2024.
2. Thomas-Eapen N. Childhood Obesity. *Prim Care*. 2021;48(3): 505–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.002>
3. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13114176>
4. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0137-1>
5. Юдицкая Т.А. Роль и место нарушений пищевого поведения в комплексной характеристике ожирения у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Сургут; 2016. — 188 с. [Yuditskaya TA. *Rol' i mesto narushenii pishchevogo povedeniya v kompleksnoi kharakteristike ozhireniya u detei*. [abstract of dissertation]. Surgut; 2016. 188 p. (In Russ).]

6. Михайлова А.П., Штрахова А.В. Пищевое поведение в норме, в условиях стресса и при патологии: библиографический обзор // Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». — 2018. — Т. 11. — № 3. — С. 80–95. — doi: <https://doi.org/10.14529/180310> [Mikhaylova AP, Shtrakhova AV. Eating Behavior in Norm, in Conditions of Stress and in the Presence of Pathology: Bibliographic Review. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology*. 2018;11(3):80–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14529/psy180310>]
7. Жунисова М.Б., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н. Типы пищевого поведения и абдоминальное ожирение // Медицина (Алматы). — 2015. — № 4. — С. 92–95. [Zhunisova MB, Shalkharova ZhS, Shalkharova ZhN. Tipy pishchevogo povedeniya i abdominal'noe ozhirenie. *Medicine (Almaty)*. 2015;(4):92–95. (In Russ).]
8. Schachter S, Rodin J. *Obese humans and rats. (Psychology Revivals)*. 1st edn. Washington DC: Erlbaum/Halstead; 1974. 182 p.
9. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА; 2004. — 456 с. [Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: Guide for doctors. Dedov II, Mel'nichenko GA, eds. Moscow: MIA; 2004. 456 p. (In Russ).]
10. Silva JR. Restricción alimentaria y sobrealimentación: Un modelo de la neurociencia afectiva. *Rev Med Chil*. 2008;136(10):1336–1342.
11. Van Strien T, Herman CP, Verheijden MW. Eating style, overeating, and overweight in a representative Dutch sample. Does external eating play a role? *Appetite*. 2009;52(2):380–387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.11.010>
12. O'Rahilly S, Farooqi S. Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(Suppl 7):S55–S61. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.239>
13. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00029>
14. Nielsen LA, Bøjsøe C, Kloppenborg JT, et al. The influence of familial predisposition to cardiovascular complications upon childhood obesity treatment. *PLoS One*. 2015;10(3):0120177. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120177>
15. Солнцева А.В., Сукало А.В. Ожирение у детей. Вопросы этиологии и патогенеза // Медицинские новости. — 2008. — № 3. — С. 7–13. [Solntseva AV, Sukalo AV. Ozhirenie u detei. Voprosy etiologii i patogeneza. *Meditsinskie novosti*. 2008;(3):7–13. (In Russ).]
16. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):166–176. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.1078>
17. Hunjan MK, Maradit Kremers H, Lohse C, Tollefson M. Association between obesity and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e304–e305. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13539>
18. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. 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 ET, 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>]
19. Намазова-Баранова Л.С., Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В. и др. Изменение толщины эпикардальной жировой ткани у детей с псориазом на фоне биологической терапии: проспективное когортное исследование // Вопросы современной педиатрии. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 406–414. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641> [Namazova-Baranova LS, Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, et al. Changes in Epicardial Fatty Tissue Thickness in Pediatric Patients with Psoriasis and on Biological Therapy: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):406–414. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2641>]
20. Altunay I, Demirci GT, Ates B, et al. Do eating disorders accompany metabolic syndrome in psoriasis patients? Results of a preliminary study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4: 139–143. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S24165>
21. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:351–378. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201>
22. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Compounds of psoriasis with obesity and overweight. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71(1):761–772. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3854>
23. Calderón García A, Alaminos-Torres A, Pedrero Tomé R, et al. Eating Behavior and Obesity in a Sample of Spanish Schoolchildren. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4186. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20054186>
24. Tanofsky-Kraff M, Ranzenhofer LM, Yanovski SZ, et al. Psychometric properties of a new questionnaire to assess eating in the absence of hunger in children and adolescents. *Appetite*. 2008;51(1):148–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.01.001>
25. Gross AC, Fox CK, Rudser KD, et al. Eating behaviours are different in youth with obesity and severe obesity. *Clin Obes*. 2016;6(1):68–72. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12127>

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, О.С. Орлова<sup>1, 4, 5</sup>, А.А. Куратова<sup>5</sup>, В.С. Поленова<sup>5</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> НИКИ детства, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва, Российская Федерация

# Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации

## 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: 26.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

316

**Обоснование.** По последним данным Американского национального реестра буллезного эпидермолиза, распространенность всех типов врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) во всем мире оценивается примерно в 11 случаев на 1 млн. Данные о распространенности ВБЭ в Российской Федерации разрозненны, а сведения о продолжительности жизни и смертности при этом заболевании отсутствуют. В данной статье приведены клинические и эпидемиологические данные детей с ВБЭ в Российской Федерации. **Цель исследования** — изучить клинико-эпидемиологические характеристики ВБЭ у детей в Российской Федерации. **Методы.** Проведен анализ клинико-эпидемиологических характеристик среди детского населения Российской Федерации с врожденным ВБЭ посредством «Регистра генетических и других редких заболеваний» благотворительного фонда «Дети-бабочки». **Результаты.** По состоянию на 2024 г. в Российской Федерации, в соответствии с данными «Регистра генетических и других редких заболеваний» благотворительного фонда «Дети-бабочки», зарегистрирован 491 ребенок с ВБЭ. Соотношение мальчиков и девочек составляет 1,08 : 1, что соотносится с мировыми данными. Показатель распространенности ВБЭ у детей от 0 до 17 лет включительно в Российской Федерации составляет 15,48 случая на 1 млн детского населения по состоянию на 1 января 2024 г. Наибольшее количество детей с диагнозом ВБЭ отмечается в Республике Дагестан — 54 (11% от общего количества детей с ВБЭ, по данным регистра) ребенка, что, по-видимому, связано с высокой частотой близкородственных браков (50%). Также регионами с высокой распространенностью являются Московская область ( $n = 28$ , 5,7%), Москва ( $n = 25$ , 5,1%), Санкт-Петербург ( $n = 26$ , 5,2%) и Краснодарский край ( $n = 23$ , 4,6%). Самая многочисленная возрастная группа детей (от 12 до 18 лет) представлена 146 пациентами, средний возраст составил  $14,32 \pm 1,72$  года. Больше всего пациентов с дистрофической формой ВБЭ — 261 пациент, далее следует простая форма ВБЭ со 191 пациентом, количество детей с пограничной формой ВБЭ составило 31 пациент, и всего 8 пациентов — с синдромом Киндлер. Частота рождаемости детей с ВБЭ по годам за период с 2019 по 2023 г. (на 100 тыс. родившихся детей): 2019 — 1,42, 2020 — 2,09, 2021 — 2,65, 2022 — 2,76 и 2023 — 1,74. Среднеарифметический показатель частоты рождаемости детей с ВБЭ за 5-летний период составил 2,13 случая на 100 тыс. родившихся детей. В регистре имеется информация о 22 умерших пациентах, средний возраст составил  $3,06 \pm 4,66$  (от 0 до 15 лет, медиана — 0,54 года). Больше всего летальных исходов отмечалось в Республике Дагестан ( $n = 3$ ). Среди типов ВБЭ доминируют случаи летального исхода при пограничном ВБЭ — 59,1% ( $n = 13$  случаев,  $0,40 \pm 0,22$  года). В I возрастной группе (от 0 до 1 года) отмечается самая высокая смертность, которая составляет 65,2% (15 летальных исходов). Полиорганная недостаточность, развившаяся в результате сепсиса, была самой частой причиной смерти при обоих типах ВБЭ (пограничном и дистрофическом). Тенденция смертности при пограничной форме ВБЭ показывает спад летальности, тогда как дистрофический тип показывает стабильную ситуацию на протяжении 2021–2023 гг., которая составляет по 2 летальных исхода в год. Высокая смертность в раннем возрасте отмечается для пограничного типа ВБЭ: кривая выживаемости показывает резкое снижение в первые месяцы жизни, что указывает на высокую смертность в раннем возрасте. Вероятность выживания падает почти до 0% в течение первых 100 дней. Более высокая выживаемость характерна для дистрофического типа ВБЭ. **Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует важность и необходимость создания и ведения регистров по редким (орфанным) заболеваниям, именно ведение регистра является эффективной моделью истинного представления о численности пациентов и масштабах необходимой помощи государства данной категории больных.

**Ключевые слова:** врожденный буллезный эпидермолиз, эпидемиология, встречаемость, продолжительность жизни, смертность, дети

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С., Куратова А.А., Поленова В.С. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):316–328. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808>

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа генетических заболеваний, которые характеризуются повышенной хрупкостью кожи и образованием пузырей на коже, слизистых оболочках в ответ на минимальные повреждения. Буллезный эпидермолиз клинически и генетически неоднороден и подразделяется на 4 основных типа, которые различаются в зависимости от глубины поражения кожи: простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничная форма ВБЭ (ПгрБЭ), дистрофический ВБЭ (ДБЭ) и синдром Киндлер [1].

Заболевание характеризуется непрерывно рецидивирующим течением и проявлением кожных поражений при рождении или в первые месяцы жизни ребенка. Клиническая картина заболевания отличается полиморфизмом клинических проявлений и мультисистемностью поражения с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. К основным клиническим проявлениям различных форм ВБЭ относятся появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах заболевания происходит с формированием рубцовой ткани. Контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей — специфические проявления тяжело протекающих клинических форм заболевания [2].

Прогноз пациентов с ВБЭ зависит, в первую очередь, от качества оказания медицинской помощи (своевременное проведение обследования, установление генетически верифицированного диагноза, определение тяжести течения в зависимости от процента поражения кожи и наличия коморбидной патологии, адекватное и своевременное обеспечение наружными средствами и современными перевязочными материалами, а также коррекция осложнений и лечение коморбидной патологии).

ВБЭ относится к редким (орфанным) заболеваниям, изучение распространенности которых играет важную роль для планирования объемов медицинской помощи и мер социальной поддержки, а также клинических исследований новейших методов терапии данных нозологий (Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403). К редким, или орфанным, заболеваниям в России относят болезни с частотой встречаемости не более 10 случаев на 100 тыс. человек (по определению ФЗ № 323 от 21.11.2011 «Об охране здоровья граждан»). По последним данным, распространенность ВБЭ в Российской Федерации оценивается как 3,77 на 1 млн населения, которая очевидно отличается от опубликованных данных в других странах [3]. Например, показатели распространенности в США, Европейских странах, странах Ближнего Востока, Австралии колеблются

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Olga S. Orlova<sup>1, 4, 5</sup>, Alena A. Kuratova<sup>5</sup>, Victoriya S. Polenova<sup>5</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> Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Charitable foundation "BELA. Butterfly Children", Moscow, Russian Federation

## Congenital Epidermolysis Bullosa Epidemiology among Children of Russian Federation

**Background.** The prevalence of all types of congenital epidermolysis bullosa (CEB) worldwide is approximately 11 cases per 1 million according to the latest data from the American Epidermolysis Bullosa Registry. Data on the prevalence of CEB in Russian Federation is scattered, while data on life expectancy and mortality for this disease is absent. This article presents medical and epidemiological data on children with CEB in Russian Federation. **Objective. The aim of the study is to analyze clinical and epidemiological features of children with CEB in Russian Federation. Methods.** We have performed analysis of the clinical and epidemiological features among pediatric population of Russian Federation with CEB using the "Registers of Genetic and Other Rare Diseases" of the "Butterfly Children" charitable foundation. **Results.** There are 491 children with CEB in Russian Federation as of 2024 according to the national registry data from "Registers of Genetic and Other Rare Diseases" of the "Butterfly Children" charitable foundation. The ratio of boys and girls was 1.08:1, that is relevant to the global data. The prevalence of CEB in children aged from 0 to 17 years in Russian Federation is 15.48 cases per 1,000,000 children as of January 1, 2024. The highest number of children with CEB were revealed in the Republic of Dagestan — 54 (11%) children, which is apparently due to the high rate of consanguineous marriages (50%). Other regions with high prevalence are Moscow Region ( $n = 28$ , 5.7%), Moscow ( $n = 25$ , 5.1%), Saint Petersburg ( $n = 26$ , 5.2%) and Krasnodar Territory ( $n = 23$ , 4.6%). Largest age group of children (from 12 to 18 years) includes 146 patients with mean age of  $14.32 \pm 1.72$  years. The most common form of CEB is dystrophic one — 261 patients, the next one is simplex — 191 patients, then junctional form — 31 patient, and Kindler syndrome — 8 patients. The birth rate of children with CEB by year during the period from 2019 to 2023 (per 100,000 children born): 2019 — 1.42, 2020 — 2.09, 2021 — 2.65, 2022 — 2.76 and 2023 — 1.74. The arithmetic mean birth rate of children with CEB over a five-year period was 2.13 cases per 100,000 children born. The registry contains information on 22 deceased patients, average age was  $3.06 \pm 4.66$  (from 0 to 15 years, median 0.54 years). The highest number of fatal outcomes was observed in the Republic of Dagestan ( $n = 3$ ). Junctional CEB dominates in fatal outcomes among all the CEB types — 59.1% ( $n = 13$  cases,  $0.40 \pm 0.22$  years). The highest mortality was observed in I age group (from 0 to 1 year), which is 65.2% (15 fatal outcomes). Multisystem organ failure resulting from sepsis was the most common cause of death in both types of CEB (junctional and dystrophic). The mortality trend in the junctional form of CEB shows a decline in mortality, while the dystrophic type shows a stable situation during 2021–2023 years — 2 fatal outcomes per year. Junctional CEB has higher mortality rate at early age: survival curve shows sharp decline in the first months of life indicating high mortality in early life. The probability of survival drops to almost 0% in the first 100 days. Higher survival rate is more specific for the dystrophic type of CEB. **Conclusion.** This study demonstrates the significance and necessity to create and maintain registers for rare (orphan) diseases. Registry maintenance is an effective model for real understanding of the number of patients and value of needed assistance from the government to this category of patients.

**Keywords:** congenital epidermolysis bullosa, epidemiology, prevalence, lifetime, mortality, children

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Orlova Olga S., Kuratova Alena A., Polenova Victoriya S. Congenital Epidermolysis Bullosa Epidemiology among Children of Russian Federation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):316–328. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808>

от 4 до 54 на 1 млн населения [4, 5]. Полученные различия могут быть объяснены факторами, влияющими на выявление случаев ВБЭ, например демографическими (населенность страны, количество медицинских центров, занимающихся ВБЭ) и факторами организации системы здравоохранения (диагностические возможности, врачебная квалификация). Кроме того, количество может варьировать ввиду демографических различий, а также оказать влияние на распространенность могут религиозные и культурные убеждения [6].

В 2019 г. благотворительный фонд «Дети-бабочки», занимающийся системной помощью детям с генетическими заболеваниями кожи, при финансовой поддержке Фонда президентских грантов начал разработку «Регистра генетических и других редких заболеваний». В регистре имеется информация об особенностях течения заболеваний всех подопечных благотворительно-го фонда, основная часть которых — это пациенты с различными типами ВБЭ. Учитывая тот факт, что ранее клинко-эпидемиологические особенности у детей с ВБЭ не были изучены, благотворительным фондом «Дети-бабочки» совместно с НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было принято решение о проведении данного исследования с использованием «Регистра генетических и других редких заболеваний».

### Цель исследования

Изучить клинко-эпидемиологические характеристики детей с врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование.

#### Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России совместно с благотворительным фондом «Дети-бабочки». В исследование были включены дети со всеми формами ВБЭ из всех регионов Российской Федерации. От всех участников, в том числе и их родителей, было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения

В исследование включали детей с клиническим диагнозом «врожденный буллезный эпидермолиз» (любая форма) в возрасте от 0 до 18 лет, рожденных и проживающих на территории Российской Федерации и имеющих гражданство РФ.

#### Статистические методы

Статистический анализ проводился при помощи языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy (для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов), matplotlib, seaborn (обе библиотеки используются для визуализации данных). Данные использованы в виде среднего арифметического значения со среднеквадратичным отклонением для переменных с нормальным распределением. Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, данные описаны в виде медианы (*Me*) и квартилей (25 и 75%).

### Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках научной темы «Клинко-эпидемиологические характеристики врожденного буллезного эпидермолиза у детей в Российской Федерации». Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом НМИЦ здоровья детей № 1 от 01.02.2024). Все данные пациентов были анонимизированы.

### Целевые показатели исследования

#### Основные показатели исследования:

- частота встречаемости (среди детского населения: общее число детей с ВБЭ на 01.01.2024 / общее количество детей на 01.01.2024 × 1 000 000);
- гендерное распределение;
- частота рождаемости (число родившихся с ВБЭ / количество детей за календарный год × 100 000);
- тенденция рождаемости;
- общий показатель смертности;
- медиана выживаемости.

#### Дополнительные показатели исследования:

- распределение по полу и возрасту;
- распределение по национальности и регионам;
- частота встречаемости близкородственных браков;
- анализ смертности от отдельных причин.

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки не осуществлялось в связи с применением сплошного метода исследования.

### Характеристики выборки (групп) исследования

При подборе и разделении на группы учитывалась система градаций детей по возрасту, используемая зарубежными и отечественными педиатрическими сообществами, а именно распределение на 5 групп: I группа — от 0 до 1 года, II группа — от 1 года до 2 лет 11 мес 29 дней, III группа — от 3 лет до 6 лет 11 мес 29 дней, IV группа — от 7 лет до 11 лет 11 мес 29 дней, V группа — от 12 лет до 17 лет 11 мес 29 дней.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На сегодняшний день в Российской Федерации насчитывается 491 ребенок с ВБЭ. В данное исследование были включены все дети с указанной патологией. По полученным результатам, средний возраст детей, страдающих ВБЭ, составил  $8,14 \pm 4,97$  года, из них 255 (51,9%) мальчиков (средний возраст —  $7,85 \pm 5,07$ ), 236 (48,1%) девочек (средний возраст —  $8,46 \pm 4,86$ ) (рис. 1). Минимальный возраст пациента составил 1 мес жизни, максимальный возраст — 17 лет и 11 мес (медиана возраста — 8,0 лет). Средний возраст больных ПБЭ составлял  $7,67 \pm 4,76$  года (от 0,58 до 17 лет, медиана — 7,0 лет), дистрофическим —  $8,81 \pm 4,91$  года (от 0 до 17 лет, медиана — 8,0 лет), пограничным —  $4,66 \pm 5,14$  года (от 0,08 до 16 лет, медиана — 3,0 года), синдромом Киндлер —  $11,38 \pm 4,81$  года (от 1 до 15 лет, медиана — 13,0 лет). Соотношение мальчиков и девочек составило 1,08 : 1, что коррелирует с мировыми данными [7].

Распределение детей с ВБЭ по типам заболевания представлено на табл. 1. Как видно из таблицы, больше всего пациентов с дистрофической формой ВБЭ — 261 пациент (53%), далее следует простая форма ВБЭ со 191 пациентом (39%), количество детей с ПгрБЭ составило 31 пациент (6%), и всего 8 пациентов (2%) — с синдромом Киндлер. Из таблицы также видно, что количество мальчиков с любым типом ВБЭ было больше, чем количество девочек в соответствующей группе.

Распределение детей с ВБЭ по национальностям представлено на рис. 2. Как показано на рисунке, наибольшее число детей, страдающих ВБЭ, были русской национальности — 304 (62%) ребенка, вместе с тем, на рис. 3 продемонстрировано, что наибольшее количество детей с диагнозом ВБЭ отмечалось в Республике Дагестан — 54 (11%) ребенка, что связано с высокой частотой близкородственных браков — 50% ( $n = 27$ ). В других регионах зафиксированы единичные случаи близкородственных браков: Москва и ХМАО — по 3 случая, Калмыкия, Самарская, Саратовская и Московская области — по 1 случаю. Далее по численности следуют Московская область ( $n = 28$ , 5,7%) и Москва ( $n = 25$ , 5,1%), а также Санкт-Петербург ( $n = 26$ , 5,2%) и Краснодарский край ( $n = 23$ , 4,6%).

Зарубежными и отечественными педиатрами используется система градаций детей по возрасту [8]. Так и в представленном исследовании было принято решение о распределении детей на 5 групп в зависимости от возраста.

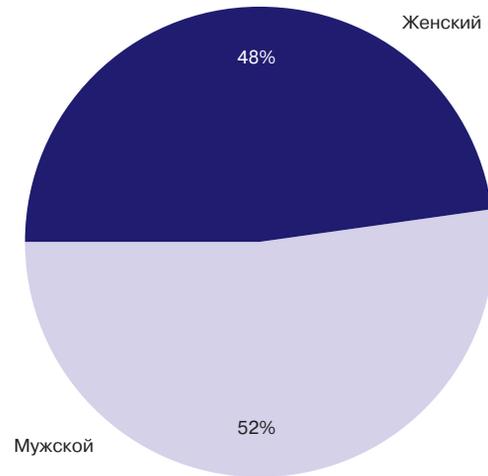
Распределение детей по данным категориям необходимо для удобства ведения статистики, а главное — для повышения качества оказываемой медицинской помощи.

В I группу детей (от 0 до 1 года) вошло 23 пациента, возраст колебался от 0 до 11 мес, средний возраст —  $0,43 \pm 0,27$  года (от 0 до 0,91 года, медиана — 0,41 лет).

Количество мальчиков превышало количество девочек и составило 17 против 6 соответственно. Средний возраст в группе мальчиков —  $0,39 \pm 0,27$ , от 0 до 0,91 года, меди-

**Рис. 1.** Распределение детей с врожденным буллезным эпидермолизом по полу

**Fig. 1.** Gender distribution of children with congenital epidermolysis bullosa



ана —  $0,33$  года, а у девочек средний возраст составил  $0,55 \pm 0,27$ , от 0,16 до 0,83 года, медиана — 0,58 года.

Распределение по типам ВБЭ выглядит следующим образом: больше всего отмечалось пациентов с ПгрБЭ — 14 (61%), 6 пациентов — с ДБЭ (26%), 3 пациента — с ПБЭ (13%),

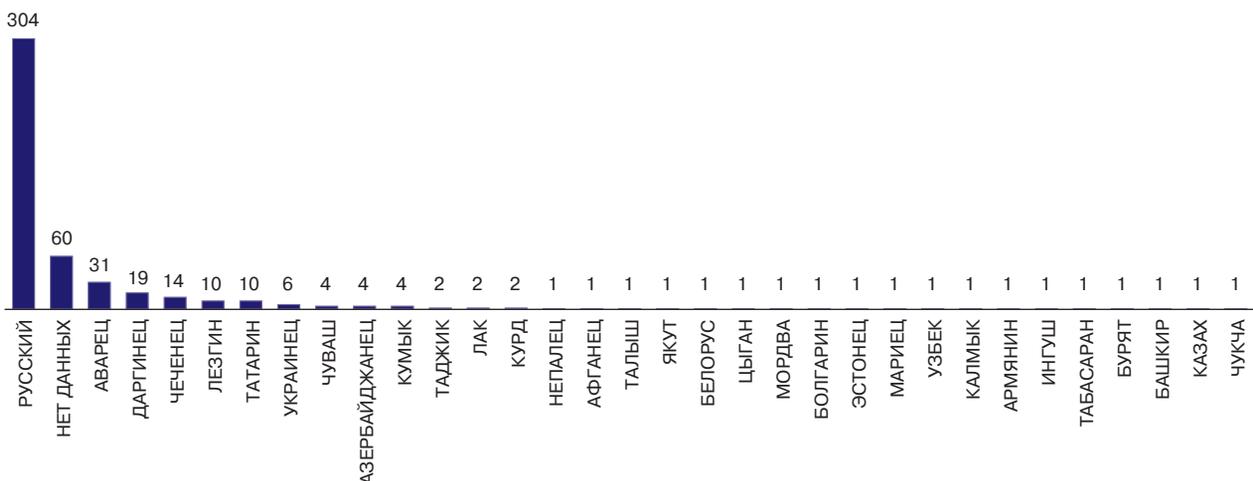
**Таблица 1.** Количество детей со всеми типами врожденным буллезным эпидермолизом

**Table 1.** Number of children with all types of congenital epidermolysis bullosa

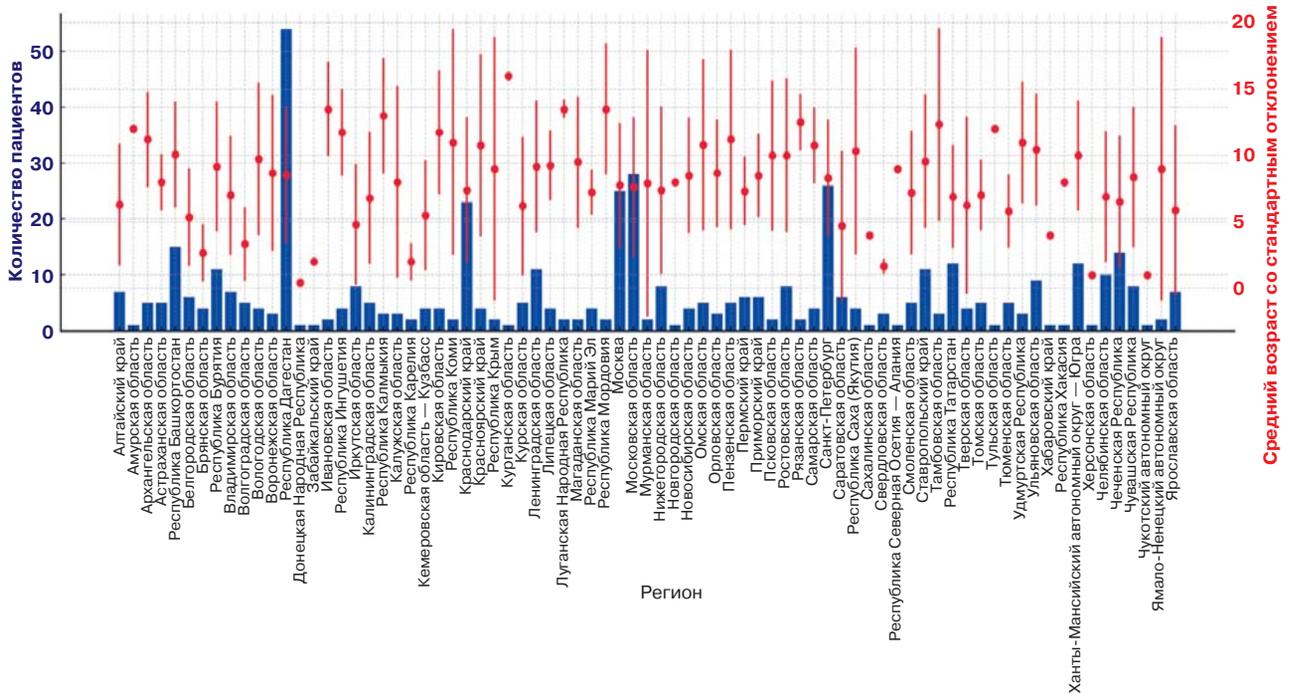
Тип диагноза	Пол	Количество	Mean $\pm$ std, средний возраст пациентов
Дистрофический ВБЭ	Женский	129 (26,3%)	$8,99 \pm 4,79$
	Мужской	132 (26,9%)	$8,63 \pm 5,03$
Простой ВБЭ	Женский	93 (18,9%)	$7,98 \pm 4,84$
	Мужской	98 (19,9%)	$7,38 \pm 4,68$
Пограничный ВБЭ	Женский	11 (2,2%)	$5,45 \pm 5,16$
	Мужской	20 (4,1%)	$4,22 \pm 5,20$
Синдром Киндлер	Женский	3 (0,6%)	$11,67 \pm 2,52$
	Мужской	5 (1,1%)	$11,2 \pm 6,1$

**Рис. 2.** Распределение детей с врожденным буллезным эпидермолизом по национальностям

**Fig. 2.** Distribution of children with congenital epidermolysis bullosa by nationality



**Рис. 3.** Количество пациентов и средний возраст детей с врожденным буллезным эпидермолизом по регионам  
**Fig. 3.** Number of patients and mean age of children with congenital epidermolysis bullosa by regions



*Примечание.* Синий цвет — количество пациентов в регионе, красные линии — возраст пациентов со средним значением (точка).

*Note.* Blue color — number of patients in the region, red lines — age of patients with mean value (point).

что наглядно показано на рис. 4. Пациенты с синдромом Киндлер в этой возрастной категории не представлены.

II группа детей (от 1 года до 2 лет 11 мес 29 дней) представлена 64 пациентами, средний возраст составил  $1,54 \pm 0,51$  года (от 1 до 2 лет, медиана — 2 года).

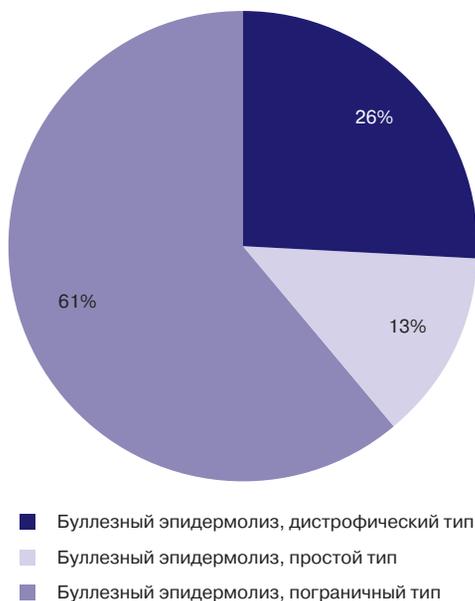
Так же как и в I группе, количество мальчиков превысило количество девочек и составило 36 (средний

возраст —  $1,61 \pm 0,49$ , от 1 до 2 лет, медиана — 1 год), девочек — 28 (средний возраст —  $1,61 \pm 0,49$ , от 1 до 2 лет, медиана — 2 года).

Наибольшее число детей в этой группе представлено пациентами с ПБЭ — 32 (50%), далее следуют 30 детей с ДБЭ (47%), детей с ПгрБЭ и синдромом Киндлер — по одному пациенту (2%) (рис. 5).

**Рис. 4.** Распределение врожденного буллезного эпидермолиза по типу среди детей от 0 до 1 года

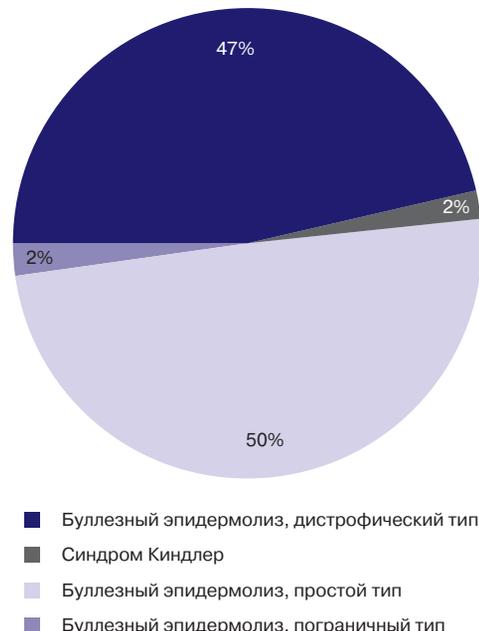
**Fig. 4.** Distribution of congenital epidermolysis bullosa by type among children from 0 to 1 year of age



■ Буллезный эпидермолиз, дистрофический тип  
 ■ Буллезный эпидермолиз, простой тип  
 ■ Буллезный эпидермолиз, пограничный тип

**Рис. 5.** Распределение врожденного буллезного эпидермолиза по типу среди детей от 1 года до 2 лет 11 мес 29 дней

**Fig. 5.** Distribution of congenital epidermolysis bullosa by type among children from 1 year to 2 years 11 months 29 days



■ Буллезный эпидермолиз, дистрофический тип  
 ■ Синдром Киндлер  
 ■ Буллезный эпидермолиз, простой тип  
 ■ Буллезный эпидермолиз, пограничный тип

III группа детей в возрасте от 3 лет до 6 лет 11 мес 29 дней составляет 117 пациентов, средний возраст —  $4,64 \pm 1,17$  года (от 3 до 6 лет, медиана — 5 лет), из них мальчиков — 62 (средний возраст —  $4,84 \pm 1,07$ , от 3 до 6 лет, медиана 5 лет), девочек — 55 (средний возраст —  $4,42 \pm 1,24$ , от 3 до 6 лет, медиана — 4 года).

В этой группе количество пациентов с ДБЭ несколько больше, чем с простым типом, и составляет 58 (50%) и 54 (46%) пациента соответственно. 5 пациентов с пограничным ВБЭ (4%). Так же как и в I группе, дети с синдромом Киндлер в этой возрастной категории не представлены (рис. 6).

IV группа детей (от 7 лет до 11 лет 11 мес 29 дней) представлена 141 пациентом, средний возраст составил  $8,9 \pm 1,39$  года (от 7 до 11 лет, медиана — 9 лет).

В данной группе наблюдается противоположная ситуация по сравнению с первыми тремя группами: количество девочек превышает количество мальчиков и составляет 72 против 69 соответственно. Средний возраст в группе мальчиков —  $8,86 \pm 1,42$ , от 7 до 11 лет, медиана — 9 лет, а у девочек средний возраст составил  $8,94 \pm 1,37$ , от 7 до 11 лет, медиана — 9 лет.

На рис. 7 распределение по типам ВБЭ выглядит следующим образом: больше всего отмечается пациентов с ДБЭ ( $n = 78$ , 55,3%), 55 пациентов — с ПБЭ (39%), 6 пациентов — с ПгрБЭ (4,3%), 2 ребенка — с синдромом Киндлер (1,4%).

V группа детей (от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней) — самая многочисленная и представлена 146 пациентами, средний возраст которых составил  $14,32 \pm 1,72$  года (от 12 до 17 лет, медиана — 14 лет).

Так же как и в IV группе, количество девочек превышает количество мальчиков; число последних составляет 71 (средний возраст —  $14,46 \pm 1,79$ , от 12 до 17 лет, медиана — 15 лет), число девочек — 75 (средний возраст —  $14,2 \pm 1,66$ , от 12 до 17 лет, медиана — 15 лет).

Наибольшее число детей в этой группе представлено пациентами с ДБЭ — 89 (61%), далее следуют 47 детей

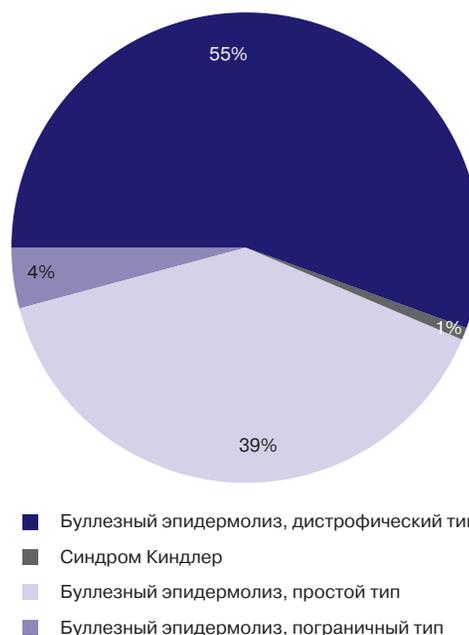
с ПБЭ (32,2%), детей с ПгрБЭ и синдромом Киндлер — по 5 пациентов (3,4%) (рис. 8).

#### Анализ рождаемости

Следующим этапом проводимой работы явился анализ рождаемости среди всех детей, страдающих ВБЭ, с 2007 по 2024 г., так как первый пациент, не достигший 18-летнего возраста, включенный в исследование, родился в 2007 г.

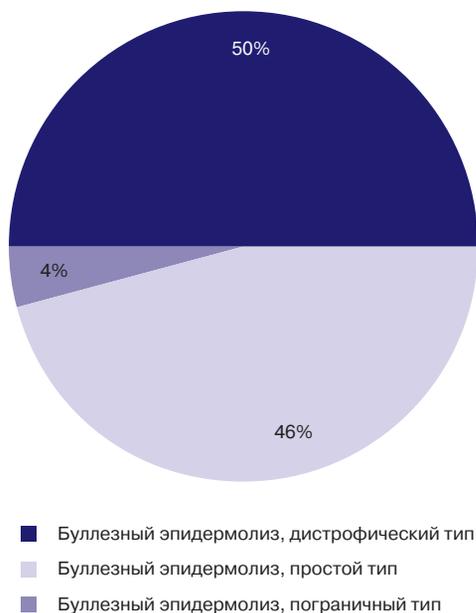
**Рис. 7.** Распределение врожденного буллезного эпидермолиза по типу среди детей от 7 до 11 лет 11 мес 29 дней

**Fig. 7.** Distribution of congenital epidermolysis bullosa by type among children from 7 years to 11 years 11 months 29 days



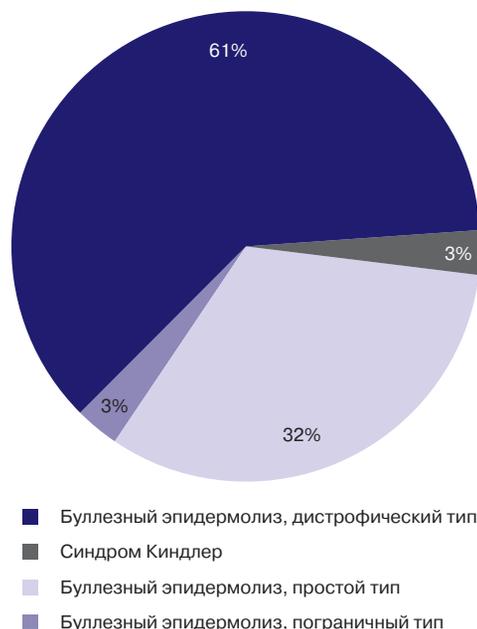
**Рис. 6.** Распределение врожденного буллезного эпидермолиза по типу среди детей от 3 лет до 6 лет 11 мес 29 дней

**Fig. 6.** Distribution of congenital epidermolysis bullosa by type among children from 3 years to 6 years 11 months 29 days



**Рис. 8.** Распределение врожденного буллезного эпидермолиза по типу среди детей от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней

**Fig. 8.** Distribution of congenital epidermolysis bullosa by type among children from 12 years to 17 years 11 months 29 days



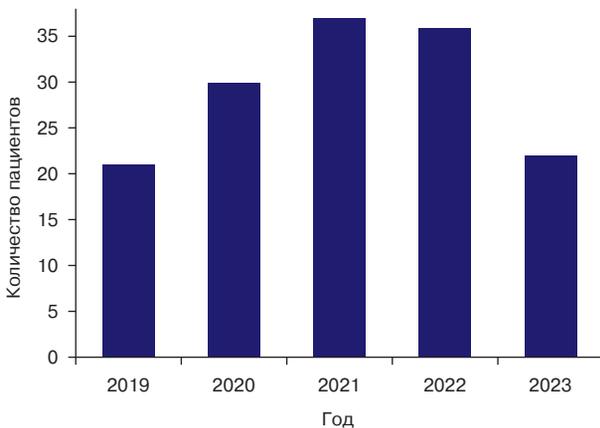
Нами была определена частота рождаемости детей с ВБЭ по годам за выбранный период 5 лет (2019–2023). При анализе частоты рождаемости по годам оказалось, что наибольший показатель был отмечен в 2022 г. и составил 2,76 случая на 100 тыс. родившихся детей, наименьший показатель наблюдался в 2019 г. (1,42 на 100 тыс.). В 2020 г. показатель составил 2,09 на 100 тыс., в 2021 — 2,65 на 100 тыс. и в 2023 — 1,74 на 100 тыс. населения. Среднеарифметический показатель частоты рождаемости детей с ВБЭ за 5-летний период составил 2,13 случая на 100 тыс. родившихся детей.

Согласно рис. 9 и 10, наибольшая рождаемость детей с ВБЭ была зарегистрирована в 2021 г., однако детей с ДБЭ больше всего родилось в 2022 г.

На графике (рис. 11) показаны данные о рождаемости по годам вместе с трендовой линией. Отмечается увеличение тенденции рождаемости детей с ВБЭ. Наблюдается более выраженная положительная тенденция с наклоном 0,732 рождений в год. Это указывает на значительный рост рождаемости детей с ВБЭ за исследуемый период.

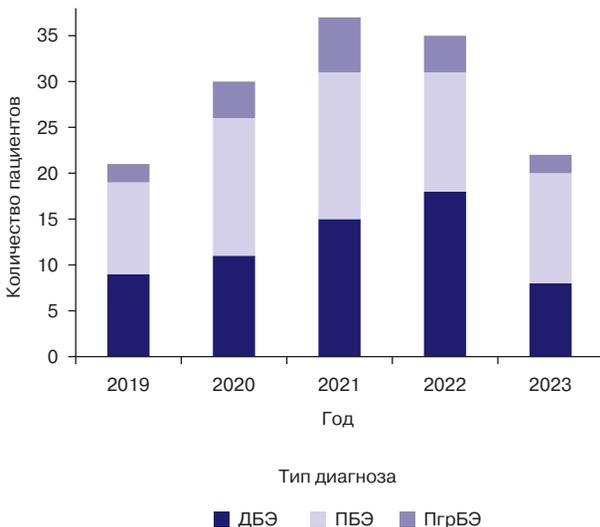
**Рис. 9.** Количество детей с врожденным буллезным эпидермолизом, родившихся в период 2019–2023 гг., в абсолютных числах

**Fig. 9.** Number of children with congenital epidermolysis bullosa born between 2019–2023, absolute numbers



**Рис. 10.** Распределение новорожденных с врожденным буллезным эпидермолизом по типам диагноза (абсолютные числа), родившихся в период 2019–2023 гг.

**Fig. 10.** Distribution of infants with congenital epidermolysis bullosa by diagnosis type (absolute numbers) born between 2019–2023



В регистре имеются точные сведения о ежегодном числе родившихся с ВБЭ начиная с 2019 г. (год основания регистра), однако точные сведения о количестве и годовому распределению количества новорожденных с ВБЭ в более раннем периоде отсутствуют. Вместе с тем, в регистре представлены дети, рожденные с 2007 г., которым на момент включения в это исследование не исполнилось 18 лет, что позволяет сформировать представление о тенденции показателя рождаемости в аспекте 2007 — 01.01.2024.

На графике (рис. 12), демонстрирующем тенденцию рождаемости по годам для каждого типа диагноза, наглядно представлено, что некоторые типы ВБЭ (ПгрБЭ

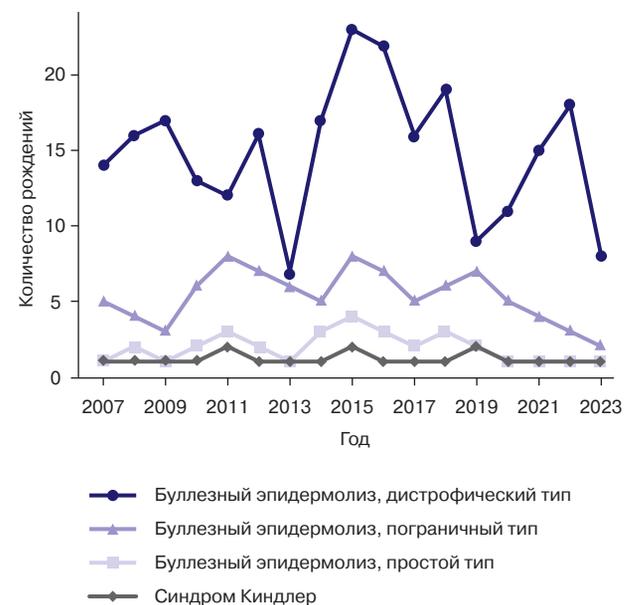
**Рис. 11.** Тенденция рождаемости детей с врожденным буллезным эпидермолизом в период 2007–2024 гг.

**Fig. 11.** Tendency in birth rate of children with congenital epidermolysis bullosa during the period 2007–2024



**Рис. 12.** Сравнительная тенденция показателя рождаемости в абсолютных цифрах (частоты встречаемости) детей с врожденным буллезным эпидермолизом для каждого типа диагноза по годам в период с 01.01.2007 по 01.01.2024

**Fig. 12.** Comparative tendency of birth rate in absolute numbers (prevalence rates) of children with congenital epidermolysis bullosa for each diagnosis type by year from 01.01.2007 to 01.01.2024



и синдром Киндлер) имеют стабильное количество случаев в течение анализируемого периода времени, в то время как другие демонстрируют значительные колебания (ПБЭ и ДБЭ). Также на рис. 12 показано, что дети с ПБЭ и ДБЭ рождаются гораздо чаще, чем дети с другими типами заболевания (ПгрБЭ и синдром Киндлер). Кроме того, график позволяет сравнить, какие типы ВБЭ являются более распространенными в разные годы. Так, например, число родившихся детей с ПБЭ имеет устойчиво высокие показатели, что может косвенно указывать на относительную распространенность данной формы заболевания в Российской Федерации.

### Анализ смертности

Высокая смертность населения — самая острая демографическая проблема России. К сожалению, большинство орфанных заболеваний не имеют патогенетической терапии, и все усилия в лечении сводятся к симптоматической терапии. К другим факторам, влияющим на смертность, как упоминалось ранее, относятся наличие тяжелых форм заболевания и наличие большого количества осложнений при этих формах, несмотря на непрерывающиеся попытки современной медицины улучшить состояние качества жизни пациентов с ВБЭ.

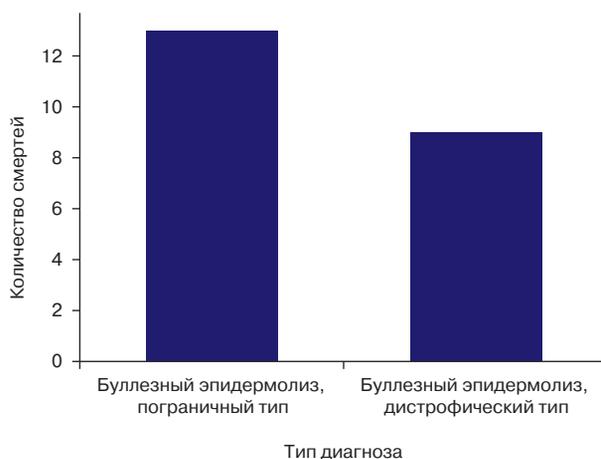
Так, в указанном регистре задокументирована информация о 22 умерших пациентах детского возраста, средний возраст которых составил  $3,06 \pm 4,66$  (от 0 до 15 лет, медиана — 0,54 года).

Больше всего летальных исходов отмечалось в Республике Дагестан ( $n = 3$ ), по-видимому, это связано с большим количеством зарегистрированных детей с тяжелыми формами ВБЭ в этом регионе. В Краснодарском крае, Нижегородской и Челябинской областях, а также в Чеченской Республике зарегистрировано по 2 летальных исхода. В остальных регионах, таких как Волгоградская, Иркутская, Ленинградская, Ростовская, Саратовская, Ярославская области, Ставропольский и Приморский края, Республика Саха (Якутия), Санкт-Петербург и ДНР, зафиксировано по 1 случаю смерти детей с ВБЭ.

Среди типов ВБЭ доминируют случаи летального исхода при пограничном ВБЭ — 59,1% (13 случаев),

**Рис. 13.** Сравнение смертности по типу врожденного буллезного эпидермолиза

**Fig. 13.** Comparison of mortality according to the type of congenital epidermolysis bullosa

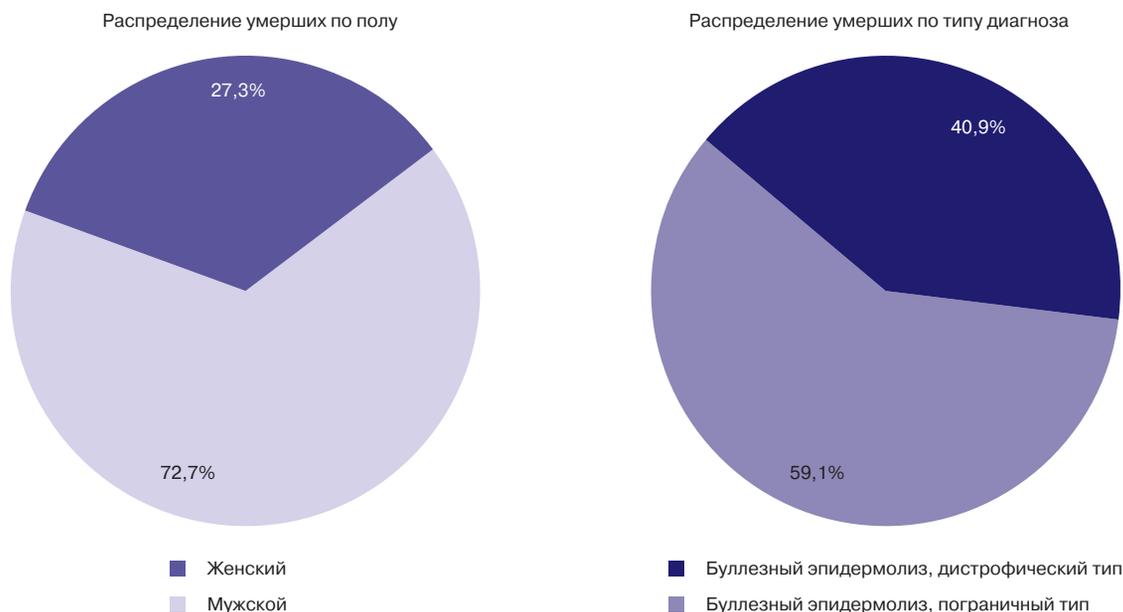


средний возраст умерших составил  $0,40 \pm 0,22$  года, с дистрофическим ВБЭ зарегистрировано 9 (40,9%) случаев (в возрасте  $6,9 \pm 5,38$  года) (рис. 13, 14). Исходя из количества зарегистрированных случаев ДБЭ ( $n = 261$ ) и ПгрБЭ ( $n = 31$ ), процент абсолютного количества смертей составил 3,45 и 41,94% соответственно, что обусловлено более тяжелым течением и большим количеством осложнений при пограничной форме заболевания. Среди умерших детей преобладали мальчики — 16 (возраст  $2,64 \pm 4,62$ ), количество умерших девочек составило 6 (возраст  $4,17 \pm 5,03$ ).

На графике тенденции смертности (рис. 15) показано, что отмечается спад летальности ПгрБЭ, в то же время дистрофический тип заболевания показывает стабильную ситуацию на протяжении 2021–2023 гг., которая составляет по 2 летальных исхода в год. Таким образом, исходя из количества зарегистрированных случаев ДБЭ ( $n = 261$ ) и ПгрБЭ ( $n = 31$ ), процент абсолютного коли-

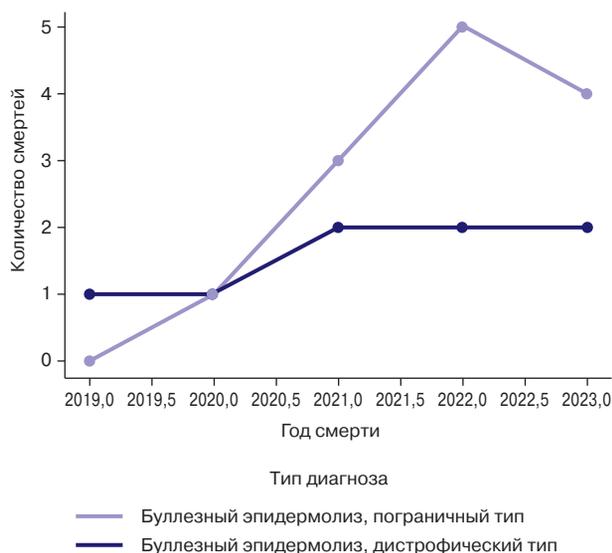
**Рис. 14.** Распределение умерших по полу и типу врожденного буллезного эпидермолиза

**Fig. 14.** Distribution of fatal outcomes by gender and congenital epidermolysis bullosa type



**Рис. 15.** Тенденция абсолютного количества смертей по годам в зависимости от типа диагноза в период с 01.01.2019 по 01.01.2024

**Fig. 15.** Tendency in absolute number of fatal outcomes by year according to the diagnosis type between 01.01.2019 to 01.01.2024

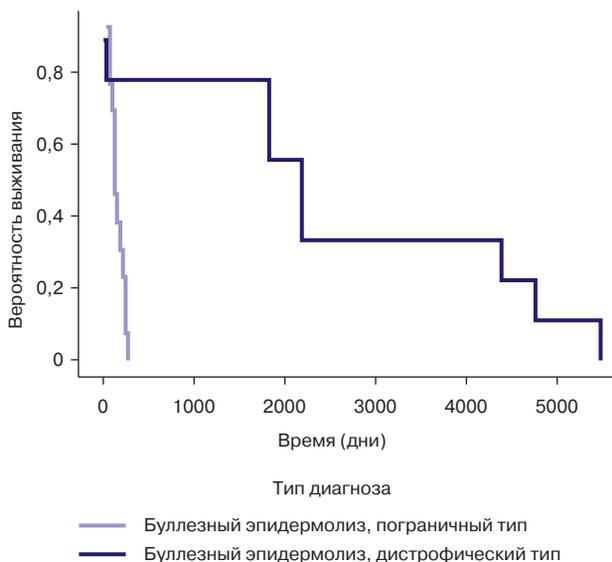


чества смертей составил 3,45 и 41,94% соответственно, что обусловлено более тяжелым течением и большим количеством осложнений при ПгрБЭ.

У большинства больных, страдающих ПБЭ и доминантной формой ДБЭ, продолжительность жизни сопоставима со средней продолжительностью жизни в общей популяции. Однако пациенты с ПгрБЭ и рецессивной

**Рис. 16.** Сравнение кривых выживаемости для дистрофической и пограничной форм врожденного буллезного эпидермолиза

**Fig. 16.** Comparison of survival curves for dystrophic and junctional forms of congenital epidermolysis bullosa



*Примечание.* Кривые построены с помощью инструмента KaplanMeierFitter библиотеки lifelines (язык программирования Python).

*Note.* Curves were built via the KaplanMeierFitter tool of the lifelines library (Python programming language).

формой ДБЭ имеют более высокий уровень преждевременной смерти, что соотносится с данными мировой литературы [9, 10].

По данным регистра, нами были проанализированы сведения о летальных исходах и выживаемости пациентов детского возраста с ВБЭ и были сформированы кривые, построенные с помощью метода Каплана – Мейера.

Так, высокая смертность в раннем возрасте отмечается в когорте пациентов с ПгрБЭ: кривая выживаемости показывает резкое снижение в первые дни жизни, что указывает на высокую смертность в раннем возрасте. Вероятность выживания падает почти до 0% в течение первых 100 дней жизни (рис. 16).

Более высокая выживаемость зафиксирована в когорте пациентов с ДБЭ: кривая выживаемости показывает более медленное и постепенное снижение, что демонстрирует большую вероятность выживания. Продолжительность жизни пациентов с ДБЭ значительно больше, чем при ПгрБЭ, хотя вероятность выживания также снижается со временем (см. рис. 16).

При сравнительном анализе выживаемости в обеих группах наглядно показано, что выживаемость при ДБЭ намного выше, чем при ПгрБЭ (см. рис. 16). Анализируя данный график, можно сказать, что выживаемость изначально была одинаковой при обеих формах заболевания, однако через 3 мес происходит перекрест, и выживаемость становится выше в группе ДБЭ. Медиана выживаемости для ДБЭ — 2190 дней, для ПгрБЭ — 120 дней.

При оценке количества умерших пациентов по ранее разделенным возрастным группам наибольшую степень летальности демонстрирует I возрастная группа, в которой зарегистрировано 15 смертельных исходов, что связано с высокой летальностью детей с ПгрБЭ. Таким образом, смертность до 1 года составила 65,2%.

В III группе отмечались 4 случая смерти, смертность в этой группе составила 3,4%, а в самой старшей возрастной группе смертность составила всего 2% ( $n = 3$ ). Во II и IV группах летальных исходов зарегистрировано не было.

При проведении анализа причин смерти во всех возрастных группах было выявлено, что полиорганная недостаточность, развившаяся в результате сепсиса, была самой частой причиной смерти при обоих типах ВБЭ, однако самой частой причиной смерти при ДБЭ оказалась пневмония (табл. 2, рис. 17, 18).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ВБЭ — одна из самых тяжелых генетических болезней человечества, при которой не существует эффективных методов лечения [11]. Основное внимание специалистов и исследователей в области ВБЭ уделяется исследованиям новых методов лечения. Активный поиск методов терапии и улучшение качества и продолжительности жизни оправдывают затраты на обеспечение симптоматической терапии пациентов, несмотря на это сохраняется высокая летальность при рассматриваемом заболевании.

Количество зарегистрированных случаев ВБЭ среди детей от 0 до 17 лет, которые родились до 1 января 2024 г., составило 467 детей. По результатам проведенной оценки за период с 01.01.2017 по 01.01.2024, показатель распространенности ВБЭ у детей от 0 до 17 лет включительно в Российской Федерации составляет 15,48 случая на 1 млн детского населения по состоянию на 1 января 2024 г.

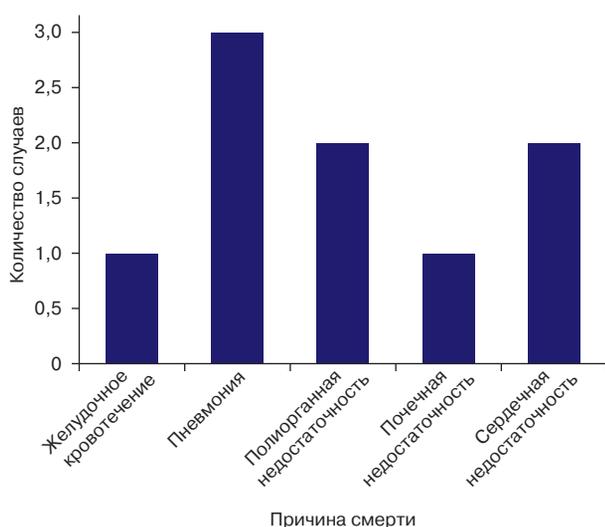
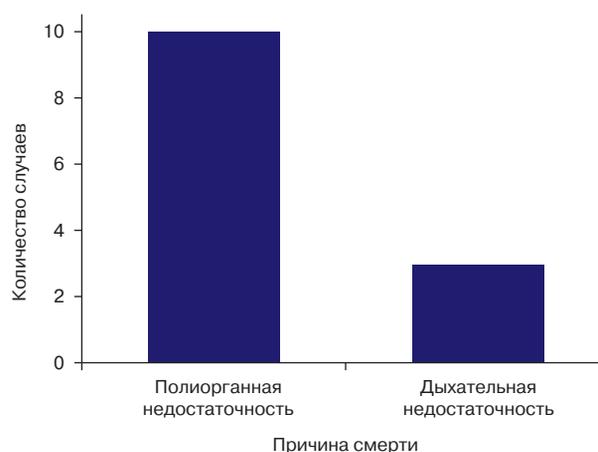
При анализе имеющихся исследований на предмет эпидемиологии ВБЭ среди детского населения обра-

**Таблица 2.** Распределение количества смертей по группам**Table 2.** Distribution of fatal outcomes number by groups

Причина смерти	ДБЭ	ПгрБЭ
Пневмония	3	–
<b>Полиорганная недостаточность</b>	<b>2</b>	<b>10</b>
Сердечная недостаточность	2	–
Желудочное кровотечение	1	–
Почечная недостаточность	1	–
Дыхательная недостаточность	–	3

Примечание. ДБЭ — дистрофический буллезный эпидермолиз; ПгрБЭ — пограничный буллезный эпидермолиз.

Note. DEB (ДБЭ) — dystrophic epidermolysis bullosa; JEB (ПгрБЭ) — junctional epidermolysis bullosa.

**Рис. 17.** Причины смертности при дистрофическом типе врожденного буллезного эпидермолиза**Fig. 17.** Causes of death in congenital dystrophic epidermolysis bullosa**Рис. 18.** Причины смертности при пограничном типе врожденного буллезного эпидермолиза**Fig. 18.** Causes of death in congenital junctional epidermolysis bullosa

щает на себя внимание увеличение численности несовершеннолетних пациентов с течением времени, что может указывать на повышение уровня осведомленности медицинских специалистов, улучшение качества диагностики, а также на доступность молекулярно-генетических исследований. Так, в статье А.А. Кубанова и соавт. указывается на численность детей с ВБЭ, составившую 264 человека в российских 60 субъектах, при этом авторы не указывают количество пациентов с тем или иным типом ВБЭ [12]. В статье 2021 г. А.А. Кубанов и соавт. указывают на количество, составившее 262 пациента из 68 субъектов Российской Федерации, большинство из которых — дети с ПБЭ (162 человека), дети с ДБЭ — 97 человек, 14 детей — с неуточненной формой ВБЭ, 5 — детей с другим ВБЭ, 14 пациентов — без уточнения формы ВБЭ [13]. Данные этих двух публикаций формировались на основе представленных сведений о состоящих на диспансерном учете пациентах в дерматологических учреждениях России. Данные показатели свидетельствуют о трудностях дифференциальной диагностики подтипов ВБЭ и низкой осведомленности медицинских специалистов о течении различных типов заболевания, а также о недостаточности охвата диспансерной помощью и учета пациентов с ВБЭ в медицинских организациях регионов Российской Федерации.

В статье Ю.Ю. Коталевской и соавт. (2023) численность детей с ВБЭ представлена 417 пациентами из 75 регионов нашей страны [3]. Данные были собраны посредством «Регистра генетических и других заболеваний» благотворительного фонда «Дети-бабочки». Обращает на себя внимание значимое различие заявленной численности пациентов с ДБЭ и ПБЭ по сравнению с данными вышеупомянутых публикаций: большинство пациентов с ДБЭ — 237 человек, 124 — с простым ВБЭ, 21 — с ПгрБЭ, 7 — с синдромом Киндлер и 13 пациентов — с неуточненным типом ВБЭ. Показатели проведенного исследования согласуются с данной работой и подчеркивают достоверность эпидемиологических характеристик пациентов с ВБЭ, содержащихся в «Регистре генетических и других редких заболеваний» (табл. 3).

Как и в большинстве стран мира, клинико-эпидемиологические исследования для оценки основных показателей, таких как рождаемость, распространенность, заболеваемость, смертность и др., используют данные, полученные из советующих регистров. Представленное исследование не оказалось исключением. В 2019 г. благотворительный фонд «Дети-бабочки» при финансовой поддержке Фонда президентских грантов начал разработку «Регистра генетических и других редких заболеваний». В регистре содержится информация обо всех

**Таблица 3.** Показатели распространенности детского населения с врожденным буллезным эпидермолизом в ранее опубликованных отечественных исследованиях в сравнении с текущим

**Table 3.** Prevalence rates of pediatric population with congenital epidermolysis bullosa in previously published Russian studies as compared with present one

Показатели	Исследования			
	Кубанов А.А. и соавт. (2015)	Кубанов А.А. и соавт. (2021)	Коталевская Ю.Ю. и соавт. (2023)	Настоящее исследование (2024)
Дети	264 человек	292	417	491
Простой ВБЭ	–	162	124	191
Пограничный ВБЭ	–	–	21	31
Дистрофический ВБЭ	–	97	237	261
Синдром Киндлер	–	–	7	8
ВБЭ неуточненный	–	14	13	–
ВБЭ другой	–	5	–	–
ВБЭ без указания типа	–	14	–	–
Количество регионов, включенных в исследование	60 субъектов	68 субъектов	75 субъектов	76 субъектов

подопечных благотворительного фонда, основная часть которых — это пациенты детского и взрослого возраста с врожденным буллезным эпидермолизом. На 01.07.2024 количество детей с ВБЭ в регистре составило 491 человек со средним возрастом  $8,14 \pm 4,97$ , из них 255 (51,9%) мальчиков (средний возраст —  $7,85 \pm 5,07$ ), 236 (48,1%) девочек (средний возраст —  $8,46 \pm 4,86$ ). Как и во многих мировых регистрах, данные регистра детей с ВБЭ в Российской Федерации не выявили гендерных различий заболеваемости [7, 14]. Также и количество пациентов с ДБЭ ( $n = 261$ , 53%) в исследовании было больше, чем с другими формами, что тоже соотносится с мировыми данными [15, 16]. Однако в исследованиях других стран, напротив, показана более низкая встречаемость ДБЭ. Например, в Германии, Австралии, Нидерландах и Канаде встречаемость ДБЭ лишь немногим превышала 30%, а в Индии составила всего 17% [4, 7, 17–19].

Как и следовало ожидать, наибольшее число детей с ВБЭ были русской национальности ( $n = 304$ , 62%). Вместе с тем, в Республике Дагестан отмечалось наибольшее количество детей, зарегистрированных с диагнозом ВБЭ ( $n = 54$ , 11%). Такие данные во многом объясняются высокой частотой близкородственных браков в данном регионе (50%,  $n = 27$ ). Такой уровень близкородственных браков приводит к высокой доле гомозигот по рецессивным состояниям у детей и, как следствие, к высокой частоте рецессивных синдромов. О высокой частоте близкородственных браков также сообщалось и в исследованиях, проводимых у этнических групп, таких как цыгане, арабы, а также среди населения Кубы [20–22]. Вместе с тем, данные, приведенные в исследовании 2024 г. в Бразилии, свидетельствуют о низком проценте близкородственных браков, в данной стране был зарегистрирован 31 пациент (11%), рожденный в близкородственном браке, причем наиболее распространенным типом ВБЭ в исследуемой популяции был ДБЭ с доминантным типом наследования, что нехарактерно для близкородственных браков [16]. Однако авторы этой статьи указывают на наличие ограничений, связанных с недостаточным охватом проведения генетических исследований у пациентов.

При распределении по детским возрастным группам самая многочисленная возрастная группа детей

оказалась среди подростков (от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней) со 146 пациентами, средний возраст составил  $14,32 \pm 1,72$  года (от 12 до 17 лет, медиана — 14,0 лет). Также в данной группе отмечалось больше всего детей с ДБЭ ( $n = 89$ ). Что, возможно, объясняется повышенной смертностью детей в ранних возрастных группах.

При проведении анализа рождаемости детей с ВБЭ за 5-летний период (2019–2023) выяснилось, что наибольший показатель оказался в 2022 г. (2,76 случая на 100 тыс. населения), а за весь период среднеарифметический показатель составил 2,11 случая на 100 тыс. человек. Полученные нами данные рождаемости сопоставимы с данными Национального регистра ВБЭ США, где показано, что заболевание поражает примерно 1 из 50 тыс. детей [23].

Нами также была показана статистика рождаемости за 5 лет и отмечено, что наибольшая рождаемость детей с ВБЭ была зарегистрирована в 2021 г. Неутешительные данные указывают на увеличение общей тенденции рождаемости детей с ВБЭ, вместе с тем, некоторые типы ВБЭ (ПгрБЭ и синдром Киндлер) имеют стабильное количество рождений в течение анализируемого периода времени, в то время как другие демонстрируют значительные колебания (ПБЭ и ДБЭ).

Неблагоприятную статистику показывает и анализ смертности. В I возрастной группе (от 0 до 1 года) отмечается самая высокая смертность, которая составляет 65,2% (15 летальных исходов). Полиорганный недостаток, развившаяся в результате сепсиса, была самой частой причиной смерти. Регистрируется и высокая смертность в раннем возрасте у детей с ПгрБЭ: кривая выживаемости показывает резкое снижение в первые дни жизни, что указывает на высокую смертность в раннем возрасте, а именно в I возрастной группе (от 0 до 1 года). Вероятность выживания падает почти до 0% в течение первых 100 дней. Однако более высокая выживаемость характерна для дистрофического типа ВБЭ, что, скорее всего, отражает статистику при распределении по возрастным группам, в то время как в самой старшей группе (от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней) отмечается больше всего детей с ДБЭ. Несмотря на это, тенденции смертности при ПгрБЭ показывают спад летальности, тогда как ДБЭ показывает стабильную ситуацию

на протяжении 2021–2023 гг., которая составляет по 2 летальных исхода в год. В общей сложности в регистре имеется информация о 22 умерших пациентах, средний возраст которых составил  $3,06 \pm 4,66$  (от 0 до 15 лет, медиана — 0,54 года). Больше всего летальных исходов отмечалось в Дагестане ( $n = 3$ ). Среди типов ВБЭ доминируют случаи летального исхода при ПгрБЭ — 59,1% ( $n = 13$ ,  $0,40 \pm 0,22$  года). Процент абсолютного количества смертей составил 3,45% при ДБЭ и 41,94% при ПгрБЭ, что обусловлено более тяжелым течением и большим количеством осложнений при последнем.

Таким образом, более 95% пациентов достигают совершеннолетия и переходят под наблюдение специалистов взрослой амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, что требует подготовки квалифицированных медицинских специалистов, информированных о заболевании, а также решения вопроса об обеспечении совершеннолетних пациентов с ВБЭ необходимыми медицинскими препаратами и изделиями медицинского назначения — перевязочным материалом.

При сравнении полученных показателей смертности статистика смертности по данным Национального регистра ВБЭ США показывает, что риск смертности до 1 года у детей с ПгрБЭ составляет 44,7% [9, 10]. Так же как и в проведенном исследовании, самая низкая вероятность выживаемости отмечалась у детей первого года жизни с ПгрБЭ среди восточноевропейской популяции [24]. По данным зарубежной литературы, среди причин смертности лидирует сепсис [7, 9, 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из результатов исследования, отмечаются высокие показатели распространенности, рождаемости и смертности при всех типах ВБЭ. Для продолжения оптимизации качества медицинской помощи необходимо дальнейшее развитие регистра пациентов с ВБЭ, в результате чего будут определены более полные клинико-эпидемиологические характеристики данного заболевания среди детей в Российской Федерации.

Проведенное исследование демонстрирует важность и необходимость создания и ведения регистров по редким (орфанным) заболеваниям, именно ведение регистра является эффективной моделью истинного представления о численности пациентов и масштабах необходимой помощи государства данной категории больных.

Учет и анализ медицинских данных может служить значимым подспорьем в развитии науки, в поиске новых терапевтических подходов для патогенетической терапии различных нозологий, в прогнозировании исходов и осложнений хронических заболеваний, что, в свою очередь, также может помочь и в планировании бюджета медицинских организаций с целью оптимизации затрат.

## ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ проводился на когорте уже умерших пациентов, так как на всей выборке пациентов от 0 до 17 лет и 11 мес медиана выживаемости не могла быть достигнута. Ограничение выборки касалось исключительно пациентов детского возраста, поэтому представление об истинной выживаемости для пациентов с ВБЭ носит редуцированный характер.

## 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

**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 Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, отбор материала, работа с базами данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

**Р.В. Епишев** — существенный вклад в написание статьи, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи.

**О.С. Орлова** — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Nikolay N. Murashkin** — significant contribution to the study concept and design, manuscript idea, problem formalization, material selection, work with databases, significant (crucial) manuscript revision to increase its scientific value, approval of manuscript final version.

**Roman V. Epishev** — significant contribution to manuscript writing, data collection and analysis, interpretation of results, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Olga S. Orlova** — significant contribution to manuscript writing, data collection and analysis, interpretation of results, material collection, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

All authors have approved manuscript final version before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of any issues related to manuscript accuracy or academic integrity.

#### ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Р.В. Епишев**

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

**О.С. Орлова**

<https://orcid.org/0009-0002-6642-5776>

**А.А. Куратова**

<https://orcid.org/0009-0001-6562-3140>

**В.С. Поленова**

<https://orcid.org/0000-0001-5618-7490>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
2. Епишев Р.В. *Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук.* — М.; 2018. — 160 с. [Epishev RV. *Nutritivnaya podderzhka detei s vrozhdenym bulleznyim epidermolizom*. [dissertation]. Moscow; 2018. 160 p. (In Russ).]
3. Коталевская Ю.Ю., Орлова О.С., Куратова А.А., Степанов В.А. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов // *Медицинская генетика.* — 2023. — Т. 22. — № 9. — С. 19–33. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.19-33> [Kotalevskaya YuYu, Orlova OS, Kuratova AA, Stepanov VA. Epidemiology of epidermolysis bullosa in a cohort of Russian patients. *Medical Genetics*. 2023;22(9):19–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.19-33>]
4. Has C, Hess M, Anemüller W, et al. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):402–410. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18637>
5. Nanda A, Liu L, Al-Ajmi H, et al. Clinical subtypes and molecular basis of epidermolysis bullosa in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2018;57(9):1058–1067. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14099>
6. Baardman R, Bolling MC. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2022;186(5):765–766. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.21295>
7. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):635–640. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.109>
8. Возраст // *Малая медицинская энциклопедия* / под ред. В.И. Покровского. — 1991. — Т. 1. — С. 358–359. [Vozrast. In: *Malaya meditsinskaya entsiklopediya*. Pokrovskii VI, ed. 1991. Vol. 1. pp. 358–359. (In Russ).]
9. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran CM. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2008;152(2):276–280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.039>
10. Fine JD. Premature death in epidermolysis bullosa. In: *Life with epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. Fine JD, Hintner H, eds. 1st edn. Wien: Springer-Verlag; 2009. pp. 197–203.
11. Tran J, Cohen BA. Epidermolysis Bullosa: The Worst Disease You've Never Heard Of. *Dermatology Times*. 2022;43(11):61–65.
12. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2015. — Т. 91. — № 3. — С. 21–30. [Kubanov AA, Albanova VI, Karamova AE, et al. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(3):21–30. (In Russ).]
13. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В., Чикин В.В. Медико-социальные аспекты врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2021. — Т. 43. — № 2. — С. 44–50. — doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20214302144> [Kubanov AA, Karamova AE, Bogdanova EV, Chikin VV. Medical and social aspects of congenital epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(2):44–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20214302144>]
14. Farokhforghani S, Fatemi MJ, Ghanooni P, et al. Epidermolysis bullosa registry data in Iran. *World J Plast Surg*. 2021;10(3):99–103. doi: <https://doi.org/10.29252/wjps.10.3.99>
15. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-0>
16. Thien CI, Bessa VR, Miotto IZ, et al. Hereditary epidermolysis bullosa: clinical-epidemiological profile of 278 patients at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2024;99(3):380–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.06.009>
17. Ahmad RC, Bruckner AL. A survey of epidermolysis bullosa care in the United States and Canada. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):169–175. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12258>
18. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):995–1006. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17012>
19. Yenamandra VK, Vellarikkal SK, Chowdhury MR, et al. Genotype-Phenotype correlations of dystrophic epidermolysis bullosa in India: experience from a Tertiary Care Centre. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(9):873–879. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2929>
20. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet*. 1992;29(7):483–486.
21. Alharthi R, Alnahdi MA, Alharthi A, et al. Genetic Profile of Epidermolysis Bullosa Cases in King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Front Genet*. 2022;12:753229. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.753229>
22. Velázquez-Ávila Y, Valenciano-Rodríguez CR. Genodermatoses in Las Tunas Province, Cuba, 1989-2019. *MEDICC Rev*. 2021;23(2):34. doi: <https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.10>
23. Feinstein JA, Jambal P, Peoples K, et al. Assessment of the Timing of Milestone Clinical Events in Patients With Epidermolysis Bullosa From North America. *JAMA Dermatol*. 2019;155(2):196–203. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4673>
24. Suru A, Dănescu S, Călinescu-Stîncanu A, et al. Epidemiological Characteristics of Inherited Epidermolysis Bullosa in an Eastern European Population. *J Clin Med*. 2024;13(13):3742. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13133742>
25. Hon KL, Li JJ, Cheng BL, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(2):178–182. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.915002>

Л.С. Круглова<sup>1</sup>, А.Г. Стенько<sup>1, 2</sup>, Л.А. Рубцова<sup>1, 2</sup>, М.С. Круглова<sup>3</sup><sup>1</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Современные методы ведения пациентов педиатрического профиля с постожоговыми рубцовыми поражениями: клинические наблюдения

## Контактная информация:

Рубцова Любовь Алексеевна, врач-дерматовенеролог «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, строение 1А, тел.: +7 (916) 178-93-84, e-mail: lubovrubtz@gmail.com

Статья поступила: 25.06.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Постожоговые рубцовые деформации — широко распространенное состояние среди пациентов педиатрического профиля. Образование патологических рубцов является неоспоримым показанием к консервативному или хирургическому лечению больных детского возраста, продолжающих расти и развиваться после разрешения ожоговых повреждений. Такие поражения могут значительно снижать качество жизни пациентов, а также вызывать выраженный функциональный и эстетический дискомфорт. **Описание клинических случаев.** Представлены результаты наблюдения за двумя детьми разного возраста (2 года 7 мес и 12 лет) с формирующимися постожоговыми рубцовыми деформациями. Показана тактика успешного ведения с помощью применения физиотерапевтического комплекса, включающего в себя монополярную радиочастотную терапию в комбинации с ультразвуковой терапией, фотодинамической терапией и близкофокусной рентгенотерапией. **Заключение.** Актуальные тенденции в терапии постожоговых рубцовых деформаций основываются на своевременном назначении эффективных и безопасных методов уже на ранних этапах реабилитации и восстановления тканей после ожоговой травмы с целью предупреждения формирования патологического рубца и достижения контроля его активности.

**Ключевые слова:** постожоговые рубцы, физиотерапия, реабилитация, радиочастотная терапия

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Стенько А.Г., Рубцова Л.А., Круглова М.С. Современные методы ведения пациентов педиатрического профиля с постожоговыми рубцовыми поражениями: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):329–335. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2796>

## ВВЕДЕНИЕ

Ожоговые травмы в детском возрасте — это широко распространенная проблема, зачастую приводящая к тяжелым физиологическим и психосоци-

альным последствиям, причем наиболее часто такие повреждения наблюдаются у детей младше 5 лет [1, 2]. Ежегодно в Российской Федерации за медицинской помощью обращаются до полумиллиона пострадавших

Larisa S. Kruglova<sup>1</sup>, Anna G. Stenko<sup>1, 2</sup>, Lyubov A. Rubtsova<sup>1, 2</sup>, Mariya S. Kruglova<sup>3</sup><sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Current Management of Pediatric Patients with Post-Burn Scars: Case Study

**Background.** Post-burn scars are common among pediatric patients. Pathological scarring is clear indication for conservative or surgical management of pediatric patients who continue to grow and develop after the resolution of burn injuries. Such lesions can significantly reduce patients' quality of life and, moreover, cause significant functional and aesthetic discomfort. **Clinical cases description.** The results of observation over two children (2 years 7 months and 12 years) with developing post-burn scars are demonstrated. Successful management method using physiotherapeutic complex (including monopolar radiofrequency treatment combined with ultrasound therapy, photodynamic therapy, and close-focus X-ray therapy) is presented. **Conclusion.** Modern trends in post-burn scars management are based on timely implementation of effective and safe methods early on rehabilitation stages and tissue restoration after burn injury to prevent pathological scarring and achieve control over its activity.

**Keywords:** post-burn scars, physiotherapy, rehabilitation, radiofrequency treatment

**For citation:** Kruglova Larisa S., Stenko Anna G., Rubtsova Lyubov A., Kruglova Mariya S. Current Management of Pediatric Patients with Post-Burn Scars: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):329–335. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2796>

от ожогов, из которых 30–35% составляют дети [2, 3]. За 2018 г. в США зарегистрировано около 110 тыс. случаев госпитализаций в отделения неотложной помощи детей младше 16 лет с ожоговой травмой. В статистическом исследовании Национальной службы здравоохранения Великобритании (известной как NHS) за период с 2013 по 2015 г. опубликовано более 35 тыс. обращений за неотложной помощью для детей с ожогами в возрасте от 0 до 15 лет, что привело к порядка 8,5 тыс. госпитализациям. Пиковый период подобных травм в педиатрии приходится на детей младшего возраста, потому что они особенно уязвимы к получению ожогов из-за повышенной подвижности, любопытства, незрелого восприятия риска, а также задержки или отсутствия реакции самозащиты. Так, у детей в возрасте до 5 лет наиболее часто наблюдаются ожоговые травмы, полученные в ходе контакта с горячей водой при купании, с напитками и едой высоких температур, а также при взаимодействии с горячими бытовыми приборами [1].

После заживления глубоких ожоговых ран в 32–94% случаев наблюдается образование патологической рубцовой ткани и рубцовых деформаций различной степени тяжести [2, 4]. Постожеговые рубцовые деформации оказывают выраженное долгосрочное влияние на качество жизни пациентов детского возраста, а также на их психологическое и физическое здоровье в период роста и развития, поэтому, исходя из последних тенденций, родители таких детей уделяют все больше внимания своевременному обращению за квалифицированной медицинской помощью с целью лечения рубцов и функциональной реабилитации после ожогов [1, 4].

Возрастные особенности, натяжение тканей, цвет кожи, наследственность, женский пол, инфекционные осложнения, локализация и объем перенесенной ожоговой травмы, множественные инвазивные манипуляции, а также наличие обширных тяжелых ожоговых ран, реэпителизация которых занимает более 14 дней, — основные факторы риска развития гипертрофических рубцов у пациентов детского возраста [5–7].

Рубцовые деформации, располагающиеся на открытых участках тела, могут приводить к серьезному психологическому дискомфорту пациентов. Обширные повреждения же нередко становятся причиной физической инвалидности. Рубцы, расположенные в проекции суставов, могут способствовать образованию стягивающих контрактур, значительно ограничивающих диапазон движений ребенка. Уменьшение количества придатков кожи, а иногда и их полная потеря, в частности сальных желез, приводит к выраженному ксерозу и зуду. Поскольку эпидермальный покров патологического рубца несостоятелен при расчесывании и иных, даже незначительных травмах эпидермис рубца может легко повреждаться, что зачастую приводит к образованию стойких, длительно не разрешающихся язв и эксфолиаций. Такие особенности эпителизации и восстановления покрова в области патологического рубца требуют особых подходов к тактике терапии, учитывающих возможное развитие осложнений при применении хирургических и инвазивных методов коррекции [1, 8].

Патофизиология восстановления кожного покрова обусловлена комплексными каскадами клеточных и биохимических процессов, нарушающихся в медленнее заживающих ранах после ожогового повреждения. Ожоговые раны отличаются от иных повреждений наличием специфических системных реакций и развитием гиперметаболического/катаболического состояния [9]. В частности, существуют исследования, в которых доказана связь

между характерными изменениями иммунного профиля педиатрических ожоговых пациентов, регистрируемыми до 18 мес после ожога, и собственно ожоговой травмой. Так, общие пропорции Т-клеток, НК-клеток и макрофагов на протяжении всего периода остаются относительно постоянными, но с течением времени их пул подвергается дифференцировке в эффекторные фенотипы, включающие Th17 и активированные  $\gamma\delta$ -Т-клетки. По результатам одного исследования, циркулирующие  $\gamma\delta$ -Т-клетки увеличивали экспрессию провоспалительных медиаторов на протяжении всего периода восстановления после ожога, при этом количество интерлейкина (IL) 17 увеличилось в 3–6 раз через 1–3 нед, а количество NF- $\kappa$ B — через 9–18 мес после ожога. Также наблюдалась пластичность Т-регуляторных клеток, а пропорции фенотипа Treg изменялись со временем. Отмечалось системное снижение количества специфических CCR4<sup>+</sup> и повышение воспалительных CCR6<sup>+</sup> через 1 мес после ожога, а впоследствии регистрировалось увеличение количества сдвоенного типа клеток CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> в общем кровотоке в течение 18 мес после ожога. Кроме того, наблюдалось, что клетки фенотипа Treg пропорционально экспрессировали меньше IL-10, но при этом синтезировали больше фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) за 18-месячный период после полученного повреждения. Таким образом, вплоть до 18 мес после ожоговой травмы циркулирующие иммунные клетки проходят этапы дифференцировки, становятся специализированными, направляются в кожу, а впоследствии способствуют поддержанию воспалительной реакции [10].

Клеточные и молекулярные явления, приводящие к образованию постожоговых рубцов, сложны и специфичны — они обусловлены наличием воспалительного процесса на уровне глубокой ретикулярной дермы, накоплением иммунных воспалительных клеток и фибробластов, активным патологическим ангиогенезом и коллагеногенезом. Так, в очагах происходит увеличение количества и активности фибробластов, что вызывает аномальное накопление внеклеточного матрикса, а также наблюдается устойчивое удержание высоких уровней трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [8, 9].

Профилактику образования постожоговых рубцов следует начинать сразу после завершения реэпителизации раны. В зависимости от риска гипертрофического рубцевания могут быть применены различные подходы, включающие местные лекарственные средства, пресотерапию и фототерапию. Если рост рубца на ранних стадиях сложно поддается контролю, то в дополнение к местным препаратам в сочетании с компрессионной терапией можно также применять внутриочаговые инъекции глюкокортикоидов [11]. Для терапии патологических рубцов используются многочисленные нехирургические и хирургические методы лечения, включающие в себя применение силиконовых пластин и геля, компрессионную терапию, массажи, увлажнение, ультразвуковую терапию, лучевую терапию, радиочастотную терапию, криотерапию, фототермолиз, лазерные аппаратные методики, фотобиомодуляцию, хирургическое иссечение, внутриочаговые инъекции (стероиды, химиотерапевтические препараты, ботулинотоксин типа А, интерфероны) [8, 12, 13].

Постожеговые рубцы зачастую сопровождаются наличием дискомфортных субъективных ощущений в виде боли/зуда/стягивания/жжения и несут в себе функциональный и эстетический дефект. Такие состояния впоследствии нередко требуют инвазивного хирургического вме-

шательства, однако результаты подобных вмешательств для пациентов детского возраста не всегда удовлетворительны и могут сопровождаться развитием осложнений и нежелательных явлений. Для лечения патологических рубцов среди неинвазивных средств в последние годы все чаще предпочтение отдается монополярным и биполярным радиочастотным методам.

Радиочастота представляет собой такую форму переменного электрического тока, которая генерирует тепло за счет сопротивления дермы и подкожно-жировой клетчатки, что способствует ремоделированию коллагеновых волокон благодаря достижению эффекта термоиндуцированной денатурации белков и выброса белков теплового шока [8, 14]. Методы использования радиочастоты также успешно применяются в комбинированных протоколах, к примеру совместно с ультразвуковой терапией и трансэпидермальной доставкой триамцинолона, с триамцинолоном отдельно, а также с различными лазерными аппаратными методиками, в том числе с лечением интенсивным импульсным светом (intense pulsed light) — IPL-терапией [8].

Воздействие на фиброзные ткани с помощью емкостно-резистивной передачи электротока (capacitive and resistive electric transfer; CRET) 448 кГц, основанной на чрескожном электротермическом воздействии радиочастоты, обладает особой эффективностью. Так, результаты одного из исследований показали, что CRET-терапия снижает экспрессию белков внеклеточного матрикса, модифицирует экспрессию матриксной металлопротеиназы (matrix metalloproteinase; MMP) 9 и значительно снижает активацию провоспалительных факторов транскрипции, таких как NF-κB, по сравнению с контролем. Таким образом, достигается уменьшение выраженности фиброза межклеточного матрикса посредством активизации протеинов и ферментов его деградации [14].

В другом исследовании, проведенном в Институте Рамона и Кахаля (IRYCIS, Испания), было доказано, что CRET-терапия стимулирует регенерацию и процесс ранозаживления по нормотрофическому типу за счет изменения соотношения белков винкулина и p-FAK, способствующих миграции фибробластов и угнетающих миграцию кератиноцитов. Так, электрическая стимуляция с помощью радиочастоты 448 кГц способствует завершению процесса формирования грануляционной ткани до момента полной эпителизации раневой поверхности, что предотвращает аномальное заживление, а также образование хронических, длительно незаживающих язв. Таким образом, при использовании радиочастотного воздействия 448 кГц даже на ранних сроках реабилитации после полученного повреждения можно достичь заживления ран без патологического рубцевания тканей [15].

Ниже представлено описание клинических случаев, которые являются наглядной иллюстрацией проблемы лечения постожоговых рубцовых деформаций у пациентов педиатрического профиля с помощью комбинированных методов терапии, включающих терапию с помощью монополярной радиочастотной технологии, обладающей частотой 448 кГц.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический случай № 1

#### О пациенте

Пациент В., мальчик, возраст 2 года 7 мес. На момент первичной консультации 26.10.2023 жалобы на формирующуюся рубцовую деформацию кожи в подподбородочной области, в области левого плечевого сустава,

передней грудной клетки слева, субъективные ощущения в области поражения.

#### Анамнез заболевания

Термический ожог II степени тяжести, поражение 18% поверхности тела (в области верхней трети передней грудной клетки, шеи, лица) ввиду контакта с кипятком от 06.2022. Получал лечение методом прессотерапии, близкофокусной рентгенотерапии по поводу растущей рубцовой деформации начиная с 19.12.2022 1 раз в месяц № 9 с недостаточным эффектом.

#### Status localis

На коже в подбородочной области линейный гипертрофический рубец плотной консистенции, багрового цвета, с четкими границами, резко выступающий над уровнем окружающей здоровой кожи. На коже тела в области левого плечевого сустава, передней грудной клетки слева — гипертрофическая рубцовая деформация плотной консистенции, багрового цвета, с четкими границами, резко выступающая над уровнем окружающей здоровой кожи, множественные эскориации, серозно-геморрагические корки и язвы (рис. 1). Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, боли, стягивания. Оценка рубца по Ванкуверской шкале (VSS) — 11 баллов.

#### Клинический диагноз

Рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5).

#### Динамика и исходы

Пациенту был назначен и дважды (с интервалом в 1 мес) проведен курс физиотерапевтического лечения, включающего процедуры с помощью монополярного радиочастотного аппарата CRET-терапии 2 раза в неделю № 8, ультразвуковую терапию локального динамического микромассажа с препаратом на основе комплекса коллагенолитических протеаз 2 раза в неделю № 8, фотодинамическую терапию 2 раза в неделю № 8. В ходе лечения пациенту также было проведено еще 4 сессии близкофокусной рентгенотерапии 1 раз в месяц. Пациент продолжил применение прессотерапии, были назначены топические средства на основе гиалуронидазы и силикона на постоянной основе.

После проведенного комплекса физиотерапевтического лечения отмечаются уменьшение интенсивности окраски, размягчение, оседание рубцовой деформации, эпителизация язвенных дефектов (рис. 2), значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей в динамике до лечения и через 6 мес от момента начала комплексного лечения достигнуты следующие изменения: в контрольных точках толщина кожи уменьшилась с 5,3 до 5,0 мм; сосочковый слой дермы стал визуализироваться равномерно на всем своем протяжении; отмечено повышение эхогенности, что свидетельствует о снижении выраженности фиброза и плотности рубцовой ткани (рис. 3). Оценка рубца по VSS — 4 балла. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациент продолжает применение прессотерапии и топических средств на основе гиалуронидазы и силикона на постоянной основе.

Дизайн физиотерапевтического комплекса, разработанного для пациента, представлен на рис. 4.

#### Прогноз

Прогноз благоприятный. В плане лечения повторное проведение физиотерапевтического комплекса.

**Рис. 1.** Пациент В., 2 года 7 мес, постожоговая рубцовая деформация до применения физиотерапевтического комплекса  
**Fig. 1.** Patient V., 2 years 7 months old, post-burn scars before physiotherapeutic complex



Источник: Стенько А.Г., Рубцова Л.А., 2023–2024.  
 Source: Stenko A.G., Rubtsova L.A., 2023–2024.

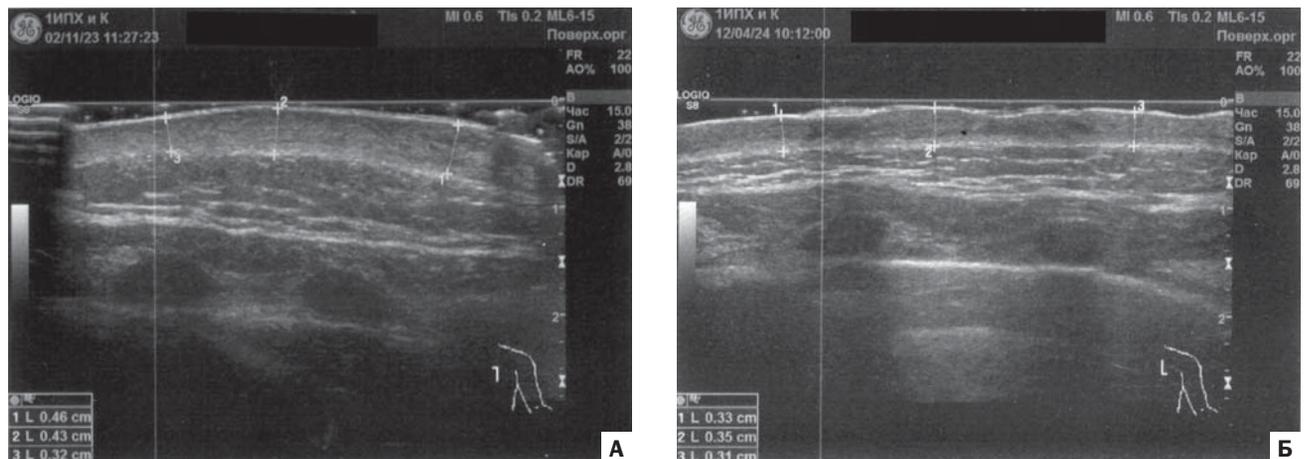
**Рис. 2.** Пациент В., 2 года 7 мес, постожоговая рубцовая деформация после применения физиотерапевтического комплекса  
**Fig. 2.** Patient V., 2 years 7 months old, post-burn scars after physiotherapeutic complex



Источник: Стенько А.Г., Рубцова Л.А., 2023–2024.  
 Source: Stenko A.G., Rubtsova L.A., 2023–2024.

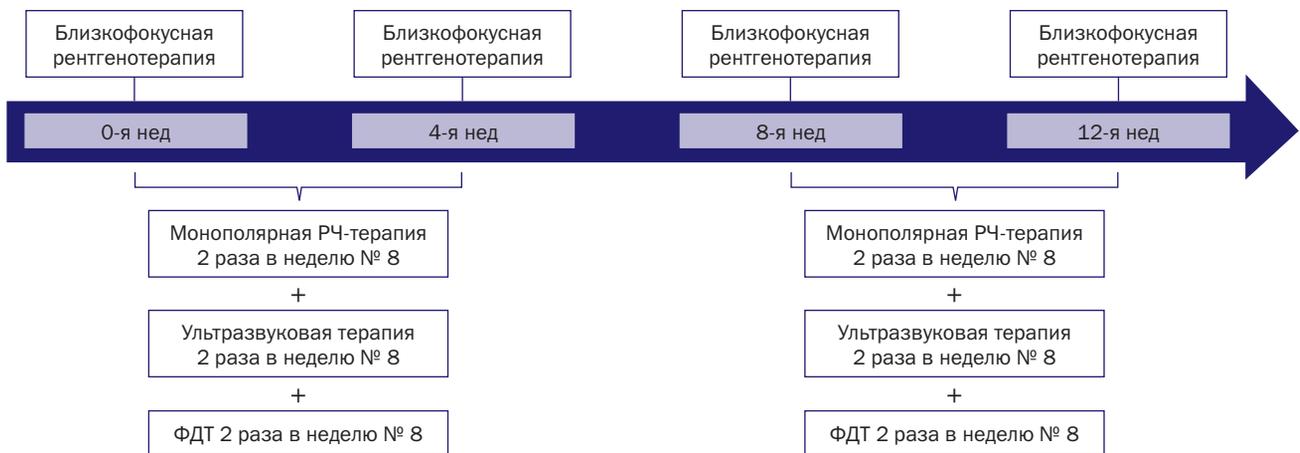
**Рис. 3.** Пациент В., 2 года 7 мес, постожоговая рубцовая деформация. Результаты УЗИ кожи мягких тканей груди слева при первичном обращении (А) и через 6 мес от начала терапии (Б)

**Fig. 3.** Patient V., 2 years 7 months old, post-burn scars. Ultrasound of the chest soft tissues on the left side at first admission (A) and 6 months after therapy initiation (B)



Источник: Агарков Н.С., 2023–2024.  
 Source: Agarkov N.S., 2023–2024.

**Рис. 4.** Дизайн физиотерапевтического комплекса, разработанного для обоих пациентов  
**Fig. 4.** Physiotherapeutic complex design for both patients



Примечание. РЧ — радиочастотная; ФДТ — фотодинамическая терапия.

Note. RF (РЧ) — radiofrequency; PDT (ФДТ) — photodynamic therapy.

### Клинический случай № 2

#### О пациенте

Пациент Р., мальчик, возраст 12 лет. На момент первичной консультации 04.10.2022 жалобы на множественные язвенные дефекты и раневые поверхности после ожога горячей термальной водой в области верхних и нижних конечностей, множественные пятна красного цвета по всей поверхности тела и лица, формирующиеся келоидные рубцы тыльной поверхности правой и левой стоп.

#### Анамнез заболевания

Термический ожог II степени тяжести, поражение 18% поверхности тела ввиду контакта с горячей термальной водой от 06.2022.

#### Status localis

На коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей наблюдаются множественные пятна красного и розового цвета, округлой формы, с четкими границами, склонные к слиянию; отмечаются множественные серозно-геморрагические корки и язвы (преимущественно передней и задней поверхностей голени) различного размера — от 0,5 до 3,5 см (рис. 5); на тыльной поверхности правой и левой стоп наблюдаются формирующиеся келоидные рубцы площадью  $8 \times 10$  см и  $6 \times 8$  см, плотной консистенции, багрового цвета, с четкими границами, резко выступающие над уровнем окружающей здоровой кожи. Отмечаются выраженные субъективные ощущения в виде зуда, боли, жжения, стя-

**Рис. 5.** Пациент Р., 12 лет, ожоговое повреждение до применения физиотерапевтического комплекса

**Fig. 5.** Patient R., 12 years old, burn injury before physiotherapeutic complex



Источник: Стенько А.Г., Рубцова Л.А., 2023–2024.

Source: Stenko A.G., Rubtsova L.A., 2023–2024.

гивания, дискомфорта при ходьбе и движениях. Оценка рубца по VSS — 10 баллов.

#### **Клинический диагноз**

Рубцовые состояния и фиброз кожи (L90.5).

#### **Динамика и исходы**

Пациенту был назначен и дважды (с интервалом в 1 мес) проведен курс физиотерапевтического лечения, включающего процедуры с помощью монополярного радиочастотного аппарата CRET-терапии 2 раза в неделю № 8, ультразвуковую терапию, локальный динамический микромассаж с препаратом на основе комплекса коллагенолитических протеаз 2 раза в неделю № 8, фотодинамическую терапию 2 раза в неделю № 8. В ходе лечения пациенту также было проведено 4 сессии близкофокусной рентгенотерапии 1 раз в месяц на область растущих келоидных рубцов на тыльной поверхности правой и левой стоп. Дизайн физиотерапевтического комплекса, разработанного для пациента, представлен на рис. 4. Пациенту были назначены топические средства на основе гиалуронидазы и силикона на постоянной основе.

После проведенного комплекса физиотерапевтического лечения отмечается разрешение пятен, уменьшение интенсивности окраски, размягчение, оседание рубцовой деформации, эпителизация язвенных дефектов (рис. 6), значительное уменьшение интенсивности субъективных ощущений. Оценка рубца по VSS — 2 балла. Достигнут выраженный положительный эффект. Пациент продолжает применение топических средств на основе гиалуронидазы и силикона на постоянной основе.

#### **Прогноз**

Прогноз благоприятный. В плане лечения повторное проведение физиотерапевтического комплекса на

область келоидных рубцов на тыльной поверхности правой и левой стоп.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Клинический алгоритм профилактики и лечения постожоговых рубцов сложен и требует индивидуального подхода, комбинированных способов лечения. Они включают в себя наложение силиконовых гелевых пластин, пресотерапию, физиотерапию, применение инъекционных, хирургических и аппаратных методов [9]. Особый подход к терапии необходим для ведения пациентов детского возраста, которые тяжело переносят процедуры, связанные с болью [2]. Именно поэтому при лечении пациентов педиатрического профиля стоит отдавать предпочтение таким неинвазивным физиотерапевтическим методам, проведение которых не вызывает тяжелых эмоциональных переживаний и болевых ощущений у детей, способствуя высокой комплаентности и приверженности терапии. При этом подобные методики должны обладать доказанной эффективностью и безопасностью в отношении применения как на поздних, так и на ранних сроках формирования рубцовых деформаций различной степени тяжести [1, 2, 15]. Именно поэтому для ведения педиатрических пациентов с постожоговыми рубцами на ранних этапах созревания, описанных в данной статье, была выбрана комбинация низкоинтенсивных неинвазивных физиотерапевтических методов, включающих монополярную радиочастотную терапию, ультразвуковую терапию, фотодинамическую терапию и близкофокусную рентгенотерапию.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Послеожоговые рубцовые деформации нелегко поддаются терапии по причине несостоятельности тканей патологического рубца, нарушения процесса реэпителизации и увеличения сроков реабилитации после полученных ожоговых травм ввиду специфических клеточных и молекуляр-

**Рис. 6.** Пациент Р., 12 лет, постожоговая рубцовая деформация после применения физиотерапевтического комплекса

**Fig. 6.** Patient R., 12 years old, post-burn scars after physiotherapeutic complex



ных особенностей этих поражений. Современные методы терапии данных состояний включают в себя неинвазивные физиотерапевтические процедуры и их комбинации. Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность применения физиотерапевтического комплекса, сочетающего монополярную радиочастотную терапию, ультразвуковую терапию, фотодинамическую терапию и близкофокусную рентгенотерапию.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 19.09.2024).

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on publication of photographs of the child in scientific journal, electronic version included (signed on 19.09.2024).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not declared.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cuttle L, Fear M, Wood FM, et al. Management of non-severe burn wounds in children and adolescents: optimising outcomes through all stages of the patient journey. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):269–278. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00350-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00350-3)
- Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи // *Клинические проявления, диагностика и лечение*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. — С. 44–47. [Manturova NE, Kruglova LS, Stenko AG. Rubtsy kozhi. *Klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. pp. 44–47. (In Russ).]
- Мацкевич В.А., Шухат Ю.Б., Колегова Ж.Н. и др. Случай успешного интенсивного лечения ребенка с тяжелой ожоговой травмой // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. — 2019. — № 1. — С. 100–103. — doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-1-100-103> [Matskevich VA, Shukhat YuB, Kolegova JN, et al. A case of successful intensive treatment of a child with severe burn injury. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2019;(1):100–103. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-1-100-103>]
- Xu QL, Song JH. Characteristics of scar hyperplasia after burn and the rehabilitation treatment in children. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018;34(8):509–512. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.08.005>
- Gee Kee EL, Kimble RM, Cuttle L, Stockton KA. Scar outcome of children with partial thickness burns: A 3 and 6 month follow up. *Burns*. 2016;42(1):97–103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.06.019>
- Karlsson M, Steinvall I, Sjöberg F, et al. Burn scar outcome at six and 12 months after injury in children with partial thickness scalds: Effects of dressing treatment. *Burns*. 2020;46(3):546–551. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.02.007>
- Spronk I, Stortelers A, van der Vlies CH, et al. Burden of Burn Injuries Study Group. Scar quality in children with burns 5–7 years after injury: A cross-sectional multicentre study. *Wound Repair Regen*. 2021;29(6):951–960. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12953>

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Л.С. Круглова** — руководство, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

**А.Г. Стенько** — руководство, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

**Л.А. Рубцова** — исследование, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

**М.С. Круглова** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Larisa S. Kruglova** — guidance, manuscript editing, approval of final version.

**Anna G. Stenko** — guidance, manuscript editing, approval of final version.

**Lyubov A. Rubtsova** — research, data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

**Mariya S. Kruglova** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

### ORCID

**Л.С. Круглова**

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

**А.Г. Стенько**

<https://orcid.org/0000-0002-6686-4253>

**Л.А. Рубцова**

<https://orcid.org/0000-0001-5245-0394>

**М.С. Круглова**

<https://orcid.org/0000-0002-3190-7460>

- Elmelegy NG, Hegazy AM, Sadaka MS, Abdeldaim DE. Electrophotobiomodulation in the treatment of facial post-burn hypertrophic scars in pediatric patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018;31(2):127–132.
- Рубцова Л.А., Круглова Л.С., Круглова М.С. Современные представления о постожоговых рубцовых поражениях // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — № 39. — С. 22–26. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-39-22-26> [Rubtsova LA, Kruglova LS, Kruglova MS. Modern ideas about post-burn scar lesions. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(39):22–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-39-22-26>]
- Langley D, Zimmermann K, Krenske E, et al. Unremitting pro-inflammatory T-cell phenotypes, and macrophage activity, following paediatric burn injury. *Clin Transl Immunology*. 2024;13(3):e1496. doi: <https://doi.org/10.1002/cti2.1496>
- Liu Y. Chinese expert consensus on the Management of Pediatric Deep Partial-Thickness Burn Wounds (2023 edition). *Burns Trauma*. 2023;11:tkad053. doi: <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad053>
- Alsharnoubi J, Shoukry KE, Fawzy MW, Mohamed O. Evaluation of scars in children after treatment with low-level laser. *Lasers Med Sci*. 2018;33(9):1991–1995. doi: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2572-z>
- Tawfik AA, Ali RA. Evaluation of botulinum toxin type A for treating post burn hypertrophic scars and keloid in children: An intra-patient randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1256–1260. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15634>
- Hernández-Bule ML, Toledano-Macias E, Pérez-González LA, et al. Anti-Fibrotic Effects of RF Electric Currents. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10986. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241310986>
- Hernández-Bule ML, Toledano-Macias E, Naranjo A, et al. In vitro stimulation with radiofrequency currents promotes proliferation and migration in human keratinocytes and fibroblasts. *Electromagn Biol Med*. 2021;40(3):338–352. doi: <https://doi.org/10.1080/15368378.2021.1938113>

А.Р. Мисбахова<sup>1</sup>, Н.Е. Мантурова<sup>1</sup>, Л.С. Круглова<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 3, 4</sup>, С.Р. Майрансаева<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Опыт применения липофилинга у детей с локализованной склеродермией: клинические наблюдения

## Контактная информация:

Мисбахова Алина Рустемовна, пластический хирург, Институт пластической хирургии и косметологии

Адрес: 105066, Москва, ул. Ольховская, д. 27, тел.: +7 (917) 884-77-59, e-mail: alina.m92@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Локализованная склеродермия (ЛС) — это воспалительное склерозирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим повреждением соединительной ткани с последующим формированием склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей. Распространенность ЛС составляет 27 случаев на 1 млн населения в год, из которых 3,4 случая приходится на детский возраст. **Описание клинического случая.** В статье представлено описание двух клинических случаев ЛС у детей в возрасте до 12 лет. В обоих случаях была проведена контурная пластика жировой тканью (липофилинг). В ходе терапии удалось достигнуть коррекции объема за счет липоаспирации, увеличить толщину дермы и подкожно-жировой клетчатки в очаге склероза, уменьшить плотность кожи, улучшить микроциркуляцию. **Заключение.** Хирургическое лечение детей с применением липофилинга позволяет нивелировать грубые дефекты лица, увеличить подкожно-жировую прослойку в местах склероза, после проведения аутотрансплантации жировой ткани пациенты отмечают улучшение психоэмоционального состояния.

**Ключевые слова:** локализованная склеродермия, очаговая склеродермия, линейная склеродермия, липофилинг, клинический случай

**Для цитирования:** Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Мурашкин Н.Н., Майрансаева С.Р. Опыт применения липофилинга у детей с локализованной склеродермией: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):336–342. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2812>

## ОБОСНОВАНИЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) — это воспалительное склерозирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим повреждением соединительной ткани, развитием на различных участках тела очагов локального воспаления (индурации) с последующим формированием склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей. В зависи-

мости от подтипа, тяжести течения и локализации очага отмечается вовлечение в патологический процесс жировой, мышечной и костной тканей без вовлечения внутренних органов [1].

Ежегодная первичная распространенность ЛС в детском возрасте составляет 3,4 случая на 1 млн детского населения. При этом у женщин заболеваемость в 2,6–6 раз выше, чем у мужчин [2].

Alina R. Misbakhova<sup>1</sup>, Nataliya E. Manturova<sup>1</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 3, 4</sup>, Sofiya R. Mayransaeva<sup>2</sup><sup>1</sup> Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Experience with Lipofilling in Children with Localized Scleroderma: Case Study

**Background.** Localized scleroderma (LS) is an inflammatory sclerosing disease of unknown etiology. It is characterized by progressive lesion of connective tissue leading to sclerosis and/or atrophy of the skin and underlying tissues. The LS prevalence is 27 cases per 1 million per year, and 3.4 cases occur in children. **Clinical case description.** This article presents two clinical cases of LS in children under the age of 12 years. Contour plastic surgery with adipose tissue (lipofilling) was performed in both cases. It was possible to achieve volume correction via liposuction, to increase derma and subcutaneous fat thickness in sclerosis focus, to reduce skin tightness, and to improve microcirculation during the treatment. **Conclusion.** Surgical management of children with lipofilling allows to eliminate gross facial defects, to increase the subcutaneous fat layer in sclerosis foci. Moreover, these patients report an improvement in psycho-emotional state after autotransplantation of adipose tissue.

**Keywords:** localized scleroderma, focal scleroderma, linear scleroderma, lipofilling clinical case

**For citation:** Misbakhova Alina R., Manturova Nataliya E., Kruglova Larisa S., Murashkin Nikolay N., Mayransaeva Sofiya R. Experience with Lipofilling in Children with Localized Scleroderma: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(5):336–342. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2812>

В России распространенность ЛС в 2018 г. составила 15,9 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 4,1 на 100 тыс. населения [3].

Этиология ЛС неизвестна, однако существует ряд предрасполагающих факторов, которые способствуют развитию болезни [4]. Триггерные факторы включают в себя травму, хирургические операции, трение (места, наиболее подверженные трению: паховая область, область поясницы, части спины в области бюстгалтера у девушек), инъекции (витамин В<sub>12</sub>, витамин К), укусы насекомых, лекарственные препараты (блеомицин, d-пеницилламин). Исследования R.M. Verberkt и соавт., а также S. Ozkan и соавт. выявили связь развития ЛС с перенесенным боррелиозом [5, 6].

В патогенезе склеродермии основную роль играют иммунологические, метаболические, эндокринные нарушения. В ответ на повреждение эндотелия сосудов запускается каскад иммунных реакций. В тканях наблюдается воспалительная инфильтрация Т-клетками и макрофагами [7]. Активацию фибробластов индуцирует экспрессия цитокинов, включая трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), интерлейкины (IL-4, IL-6, IL-8) и некоторые хемокины, регулирующие функцию фибробластов и синтез коллагена (I, II, III типов). При ЛС наиболее часто встречается повышение титра антинуклеарных антител, однако эта патогенетическая взаимосвязь остается неизученной [8–12].

Классификация ЛС основана на клинической картине, глубине и характере поражения: ограниченная, генерализованная, линейная, глубокая и смешанная [13]. Одной из разновидностей ЛС является линейная форма, наблюдаемая чаще в детском возрасте. Очаги возникают на коже по ходу сосудисто-нервного пучка или линий Блашко, имеют линейный характер, поражают подлежащие ткани с исходом в деформации, приводящие к ограничению подвижности, инвалидизации. Также возможны и внекожные проявления, а именно неврологические, глазные, желудочно-кишечные, респираторные, сердечные [14]. ЛС лица обычно имеет вид плотного склерозированного очага по типу «удара саблей», переходящего на волосистую часть головы, с возможным развитием рубцовой алопеции. Очаг при ЛС может иметь различную длину и ширину, пигментированную, блестящую поверхность. Поражение может затрагивать лоб, спинку носа, губы, подбородок [15]. Часто

в процесс вовлекаются слизистые оболочки и ротовая полость. Поверхность очагов ЛС сглажена, отмечается дефицит объема за счет атрофии подлежащих тканей. При распространении процесса на одну половину лица заболевание классифицируется как синдром Парри – Ромберга (прогрессирующая гемиатрофия лица). В мировой литературе описаны случаи сочетания синдрома Парри – Ромберга с линейной склеродермией по типу «удара саблей» [16]. Прогрессирующая гемиатрофия приводит к деформации костных структур, выраженной асимметрии лица.

Для оптимального подбора терапии необходима адекватная оценка активности заболевания. Современные принципы консервативной терапии ЛС включают в себя применение препарата метотрексат [17]. В качестве альтернативы в настоящее время предлагаются хирургические методы лечения, направленные на коррекцию грубых дефектов лица, восстановление психического и физического состояния детей. Одним из методов является липофилинг (контурная пластика аутологичным жиром) [2].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

#### О пациенте

Пациентка Б., 12 лет, обратилась с жалобами на атрофию кожи в области лба.

#### Анамнез болезни

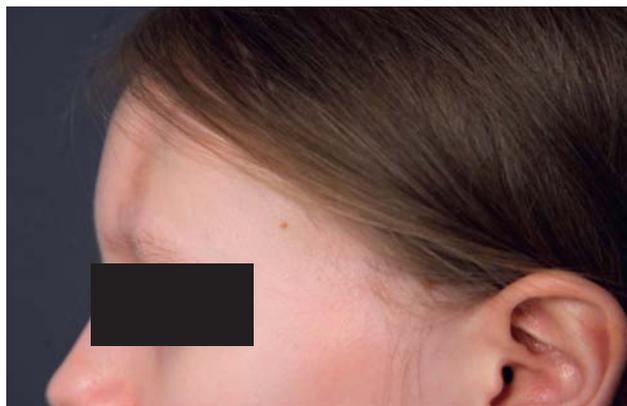
В 2018 г. был выставлен диагноз: «Локализованная склеродермия», линейная форма». Пациентка получала терапию метотрексатом в течение 3 лет с положительной динамикой — отмечены снижение клинической активности заболевания и стабилизация кожного патологического процесса (уменьшение выраженности воспаления). Через 6 мес была госпитализирована для дообследования. Проведены общая оценка состояния здоровья и мониторинг титра антител к односпиральной ДНК (тест отрицательный), к антигену Scl-70 (тест отрицательный).

#### Кожный статус

Кожный патологический процесс имеет линейный характер, представлен очагом атрофии кожи и подлежащих тканей, телесного цвета. Очаг локализовался на коже лба с переходом на кожу волосистой части головы и супраорбитальную область. Размер атрофии кожи 7 см в высоту и 4,5 см в ширину (рис. 1). Оценка тяжести ЛС: индекс LoSSI = 4, индекс LoSDI = 4.

**Рис. 1.** Пациентка Б., 12 лет, с локализованной склеродермией (линейная форма) до операции

**Fig. 1.** Patient B., 12 years old, localized scleroderma (linear form) before surgery



*Примечание.* Здесь и на последующих фотографиях область глаз закрыта по просьбе законных представителей.  
Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

*Note.* Hereinafter, the eyes are closed at the request of legal representatives.  
Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

### План оперативного лечения

Пациентке был рекомендован липофилинг, который выполнен в отделении пластической хирургии Института пластической хирургии и косметологии (г. Москва).

Пациентка включена в исследование, законным представителем ребенка подписано информированное согласие. Перед проведением оперативного лечения пациентка осмотрена, собран анамнез, сданы необходимые анализы для внутривенной анестезии.

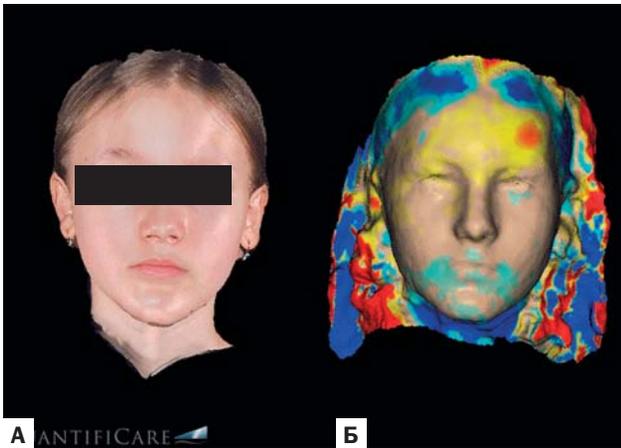
Для планирования оперативного вмешательства и оценки результатов до и после проведения липофилинга осуществлялись фотодокументирование, 3D-моделирование (рис. 2), пациентке проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи и мягких тканей, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). В процессе первой процедуры липофилинга было введено 30 мл жирового аутоотрансплантата.

### Динамика и исходы

Через 4 мес после операции проведена повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утраченно-

**Рис. 2.** Пациентка Б. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица до (А) и через 9 мес после липофилинга (Б)

**Fig. 2.** Patient B., 12 years old, localized scleroderma (linear form). 3D face modeling before (A) and 9 months after lipofilling (B)



*Примечание.* Красная и желтая цветовая индикация свидетельствует о выраженности дефекта (Б).

Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

*Note.* Red and yellow color indicates the defect severity (B).

Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

**Рис. 4.** Лазерная доплеровская флоуметрия очага склероза до липофилинга

**Fig. 4.** Laser-Doppler flowmetry of sclerosis focus before lipofilling



го объема». Количество вводимого аутоотрансплантата составило 17 мл. Еще через 4 мес была выполнена третья процедура липофилинга, было введено 10 мл липоаспирата для коррекции «утраченного объема».

Через 12 мес после третьей операции состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное, по данным 3D-моделирования лица до/после отмечалось наличие «плюс-ткань» (подкожно-жировая клетчатка) (рис. 3). Оценка тяжести ЛС: LoSSI = 2, LoSDI = 2.

Пациентке была выполнена ЛДФ в области очага склероза до и через 3 мес после липофилинга. Измерения проводились в симметричных точках (рис. 4).

По данным ЛДФ через 3 мес наблюдается значительное улучшение микроциркуляции крови (красный показатель, до проведения аутоотрансплантации на уровне 5 мин и в 2 раза выше после проведения липофилинга — 10 мин) (рис. 5).

Объем вводимого жирового аутоотрансплантата составила 30 мл. По результатам УЗИ после проведения липофилинга у пациентки отмечалось увеличение толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки по всей

**Рис. 3.** Пациентка Б. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица до (А) и через 12 мес после липофилинга (Б)

**Fig. 3.** Patient B., 12 years old, localized scleroderma (linear form). 3D face modeling before (A) and 12 months after lipofilling (B)



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

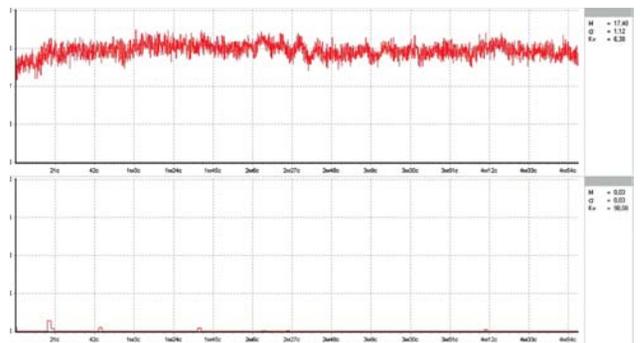
Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

*Note.* Decrease in the lesion severity (“minus tissue”) in the frontal region (B) was noted.

Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

**Рис. 5.** Лазерная доплеровская флоуметрия через 3 мес после липофилинга

**Fig. 5.** Laser-Doppler flowmetry 3 months after lipofilling



**Рис. 6.** Пациентка Б. с локализованной склеродермией (линейная форма) через 12 мес после операции (липофилинга)  
**Fig. 6.** Patient B., 12 years old, localized scleroderma (linear form), 12 months after lipofilling



Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.  
Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

проекции очага. Послеоперационный период проходил без осложнений. При физикальном осмотре через 12 мес состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное, отмечен стойкий результат (рис. 6). Оценка тяжести ЛС: LoSSI = 1, LoSDI = 1.

#### Прогноз

По результатам проведения трех операций по ауто-трансплантации жировой ткани в очаг склеродермии при наблюдении за пациенткой в течение 12 мес отмечаются положительный прогноз и стойкий результат проведенного лечения.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

##### О пациенте

Пациент С., 7 лет, обратился с жалобами на атрофию кожи в области подбородка.

##### Анамнез болезни

В 2018 г. был выставлен диагноз: «Локализованная склеродермия, линейная форма». Пациент получал терапию метотрексатом в течение 2 лет с положительной

динамикой — отмечены снижение клинической активности заболевания и стабилизация кожного патологического процесса (уменьшение выраженности воспаления). Через 6 мес был госпитализирован для дообследования. Проведены общая оценка состояния здоровья и мониторинг титра антител к односпиральной ДНК (тест отрицательный), к антигену Scl-70 (тест отрицательный).

##### Кожный статус

Кожный патологический процесс имеет линейный характер, представлен гипопигментированным очагом уплотнения с явлениями атрофии, при боковом освещении отмечается восковидный блеск, по периферии очага отмечается венчик сиреневого цвета. Очаг локализовался на коже подбородка слева с линейным переходом на кожу шеи. Размер атрофии кожи 4,5 см в высоту и 3 см в ширину (рис. 7).

##### План оперативного лечения

Пациенту рекомендован липофилинг, который был выполнен в отделении пластической хирургии Института пластической хирургии и косметологии (г. Москва).

**Рис. 7.** Пациент С., 7 лет, с локализованной склеродермией (линейная форма) до операции  
**Fig. 7.** Patient S., 7 years old, localized scleroderma (linear form) before surgery



Примечание. Здесь и на последующих фотографиях область глаз закрыта по просьбе законных представителей.  
Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

Note. Hereinafter, the eyes are closed at the request of legal representatives.  
Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

Пациент включен в исследование, законным представителем ребенка подписано информированное согласие. Перед проведением оперативного лечения больной осмотрен, собран анамнез, сданы необходимые анализы для внутривенной анестезии.

Для планирования оперативного вмешательства и оценки результатов до и после проведения липофилинга осуществлялись фотодокументирование, 3D-моделирование (рис. 8), пациенту проводились УЗИ кожи и мягких тканей, ЛДФ. В процессе первой процедуры липофилинга было введено 26 мл жирового аутоотрансплантата.

#### Динамика и исходы

Через 4 мес после операции проведена повторная процедура липофилинга с целью коррекции «утраченного

**Рис. 8.** Пациент С. с локализованной склеродермией (линейная форма). 3D-моделирование лица до (А) и через 9 мес после липофилинга (Б)

**Fig. 8.** Patient S., 7 years old, localized scleroderma (linear form). 3D face modeling before (A) and 9 months after lipofilling (B)



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

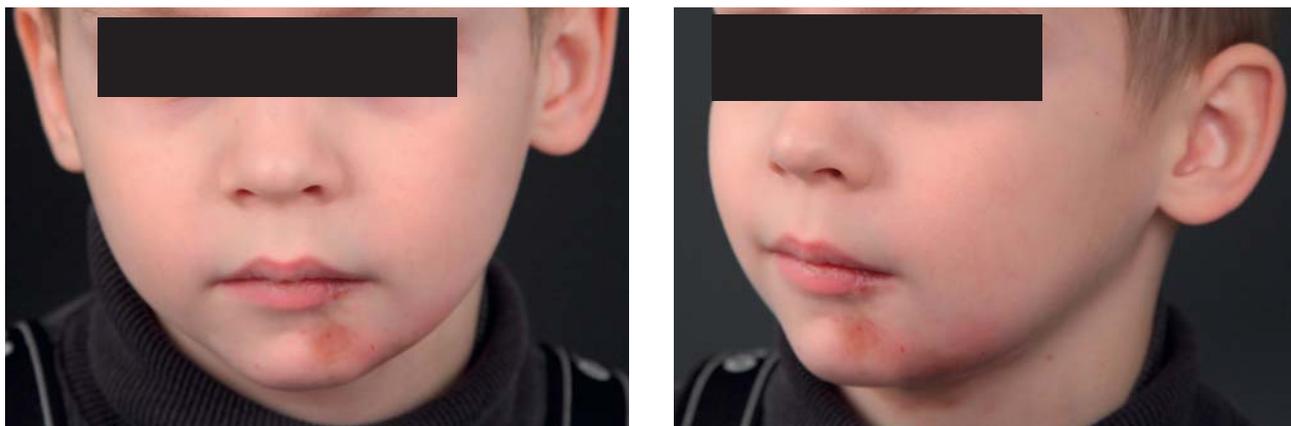
Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

*Note.* Decrease in the lesion severity (“minus tissue”) in the chin area (Б) was noted.

Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

**Рис. 9.** Пациент С. с локализованной склеродермией (линейная форма) через 12 мес после операции (липофилинга)

**Fig. 9.** Patient S., 7 years old, localized scleroderma (linear form), 12 months after lipofilling



Источник: Мисбахова А.Р. и соавт., 2024.

Source: Misbakhova A.R. et al., 2024.

объема». Объем вводимого аутологичного жира составил 15 мл. Еще через 4 мес была выполнена третья процедура липофилинга, было введено 5 мл липоасpirата для коррекции «утраченного объема».

Через 12 мес после третьей операции состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, по данным 3D-моделирования лица отмечались наличие жировой ткани и стойкий результат (рис. 8, 9). Оценка тяжести ЛС: LoSSI = 2, LoSDI = 2.

Пациенту была выполнена ЛДФ в области очага склероза до и через 3 мес после проведения липофилинга. Измерения проводились в симметричных точках (рис. 10А).

По данным ЛДФ через 3 мес наблюдается значительное улучшение микроциркуляции крови — более чем в два раза; на рис. 10Б отчетливо видно изменение графика микроциркуляторного русла (отмечено зеленым, голубом и вишневым цветом).

Объем вводимого жирового аутоотрансплантата составил 26 мл. По результатам УЗИ после проведения липофилинга у пациента отмечалось увеличение толщины дермы и подкожно-жировой клетчатки по всей проекции очага. Послеоперационный период проходил без осложнений. При физикальном осмотре через 12 мес состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, отмечен стойкий результат (см. рис. 9). Оценка тяжести ЛС: LoSSI = 1, LoSDI = 1.

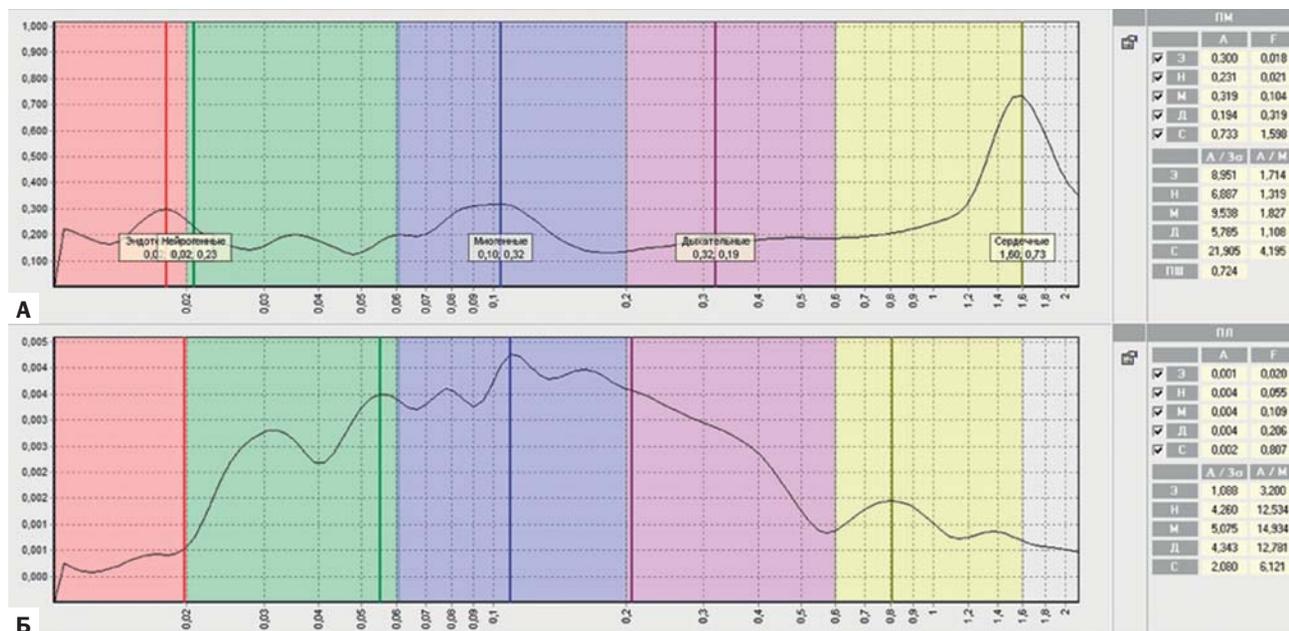
#### Прогноз

По результатам проведения трех операций по аутоотрансплантации жировой ткани в очаг склеродермии при наблюдении за пациентом в течение 12 мес отмечаются положительный прогноз и стойкий результат проведенного лечения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

ЛС — хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова очагов локального воспаления (эритемы, отека) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей [4]. На сегодняшний день ЛС является тяжелой социальной проблемой в нашей стране; по различным статистическим данным, количество детей с этим заболеванием увеличивается.

**Рис. 10.** Лазерная доплеровская флоуметрия очага склероза до липофилинга (А) и через 3 мес после проведения липофилинга (Б)  
**Fig. 10.** Laser-Doppler flowmetry of sclerosis focus before lipofilling (A) and 3 months after lipofilling (Б)



Консервативная терапия ЛС позволяет остановить распространение заболевания, замедлить прогрессирование процесса и максимально уменьшить клинические проявления.

Как следует из данных литературы и описанных нами клинических случаев, консервативная терапия системными препаратами не решает косметической проблемы при ЛС, которая вызывает эстетическую неудовлетворенность у большинства пациентов. Фиброзные и деструктивные изменения жировой ткани и депигментация кожи приводят к последующим фенотипическим изменениям и атрофии лица. Собственная жировая ткань является идеальным материалом, в силу того что полностью аутологична, что очень важно для пациентов с аутоиммунными процессами. В последние годы были проведены ряд клинических наблюдений применения аутологичной жировой ткани у детей с ЛС.

Так, в работе М. El Omari и соавт. при наблюдении пациентов более 9 лет после выполнения липофилинга удовлетворенность отдаленными результатами у пациентов оценивалась как 86% [18]. Клинические наблюдения М. Gheisari и соавт. продемонстрировали следующее. Результаты применения аутологичной жировой ткани при деформации ротовой полости и ограничении открывания рта через 3 мес после проведенного липофилинга были оценены при помощи шкалы Родмана (MHSS). Клиническая оценка показала, что жировая ткань значительно улучшила способность открывания ротовой полости по шкале Родмана ( $p < 0,001$ ). Также 80% пациентов отметили эстетическое и функциональное улучшения состояния после проведенного лечения аутологичной жировой тканью [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хирургическое лечение детей с применением аутологичной жировой ткани позволяет нивелировать грубые дефекты лица, улучшить качество жизни детей с ЛС, повысить уровень их социальной адаптации. Это обусловлено, во-первых, коррекцией утраченного объема за счет липоаспирата, во-вторых, благоприят-

ным воздействием аутотрансплантата на толщину дермы и подкожно-жировую клетчатку в очаге склероза, уменьшением плотности и стягивания кожи.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию их изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.06.2024 и 07.06.2024)

### INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, medical photographs of their children in medical journal, electronic version included (signed on 01.06.2024 and 07.06.2024).

### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

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

AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixh BioPharma.

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

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**А.Р. Мисбахова** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных, выработка концепции, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Н.Е. Мантурова** — руководство, выработка концепции.

**Л.С. Круглова** — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных.

**Н.Н. Мурашкин** — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных.

**С.Р. Майрансаева** — работа с данными.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Alina R. Misbakhova** — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and

analysis, concept development, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Natalia E. Manturova** — academic advising, concept development.

**Larisa S. Kruglova** — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, conducting data analysis.

**Nikolay N. Murashkin** — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, conducting data analysis.

**Sofia R. Mairansaeva** — data processing.

#### ORCID

**А.Р. Мисбахова**

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

**Н.Е. Мантурова**

<https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>

**Л.С. Круглова**

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

**Н.Н. Мурашкин**

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

**С.Р. Майрансаева**

<https://orcid.org/0009-0000-8395-734X>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2018;37(1):175–181. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090708>
- Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Мисбахова А.Р. Поражение лица при локализованной склеродермии по типу «удар саблей» в детском возрасте: современное лечение и коррекция последствий // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 414–418. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2460> [Murashkin NN, Savelova AA, Misbakhova AR. Face Lesions in En Coup De Sabre Scleroderma in Children: Modern Treatment and Outcomes Improvement. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):414–418. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2460>]
- Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2023. — Т. 99. — № 4. — С. 18–40. — doi: <https://doi.org/10.25208/vdv12385> [Kubanov AA, Bogdanova EV. Resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):18–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/vdv12385>]
- Локализованная склеродермия: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Ассоциация ревматологов России. — Минздрав России; 2020. — 50 с. [Lokalizovannaya sklerodermiya: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Association of Rheumatologists of Russia. Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 50 p. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/c1d/c1dcc177ee598731c12a82d34488cf57.docx>. Ссылка активна на 17.10.2024.
- Verberkt RM, Janssen M, Wesseling J. A boy with a tight skin: Borrelia-associated early-onset morphea. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):121–122.
- Ozkan S, Atabay N, Fetil E, et al. Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol*. 2000;39(4):278–283. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00912.x>
- Snarskaya ES, Vasileva KD. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):667–674. doi: <https://doi.org/10.1111/jid.15811>
- Higley H, Persichitte K, Chu S, et al. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor

- beta 1. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):278–288. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780370218>
- Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1995;287:193–197. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01262331>
- Kreuter A, Hyun J, Skrygan M, et al. Ultraviolet al-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlate with clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2006;155(3):600–607. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07391.x>
- Yamamoto T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(4):345–356. doi: <https://doi.org/10.1159/000094242>
- Gambichler T, Skrygan M, Labanski AA, et al. Significantly increased CCL5/RANTES and CCR7 mRNA levels in localized scleroderma. *Regul Pept*. 2011;170(1-3):4–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2011.05.003>
- Zhao M, Wu J, Wu H, et al. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review, Clinical Reviews. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(2):273–291. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2873–2881. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21264>
- Christen-Zaeck S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):385–396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.005>
- Tollefson M, Witman P. En coup de sabre morphea and parry-romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):257–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.10.959>
- Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1151–1156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.036>
- El Omari M, Debbarh M, Lakhdari M, et al. Adipose Tissue Grafting for the Treatment of Morphea En Coup De Sabre: A Simple Filler or an Emerging Cellular Therapy? *Cureus*. 2022;14(10):e30358. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30358>
- Gheisari M, Ahmadzadeh A, Nobari N, et al. Autologous fat grafting in the treatment of facial scleroderma. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:6568016. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6568016>

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1, 2</sup>, Н.А. Семенова<sup>3</sup>, Е.В. Шарапова<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1, 2</sup>, Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, Е.В. Бычкова<sup>3</sup>, Д.В. Гордилова<sup>3</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>4, 5, 6</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1, 7, 8</sup>, В.В. Емцова<sup>7, 8</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1, 5, 9</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, В.В. Стрельников<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ИМБ им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> РМАНПО, Москва, Российская Федерация

## Синдром Протея: описание двух клинических случаев

### Контактная информация:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (908) 153-15-92, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Синдром Протея — чрезвычайно редкое врожденное мультисистемное заболевание с высокой вариабельностью клинических проявлений. Частота встречаемости неизвестна, в мировой литературе описано не более 200 случаев. Синдром является классическим примером соматического мозаицизма, что лежит в основе разработки таргетных препаратов для его лечения. **Описание клинического случая.** В данной статье приводится описание двух клинических наблюдений с соматическими вариантами нуклеотидной последовательности в гене *AKT1* в мозаичной форме, выявленными методом NGS. В одном случае был назначен таргетный препарат из группы mTOR-ингибиторов. **Заключение.** Описание фенотипических особенностей пациентов с синдромом Протея является крайне важным ввиду редкости патологии. Повышение осведомленности врачей-клиницистов о данном заболевании необходимо для формирования плана динамического наблюдения с учетом жизнеугрожающих проявлений (риск развития злокачественных новообразований и тромбоземболии). Учитывая разработку и активное внедрение в практику таргетной терапии, генетическая верификация синдрома Протея в настоящее время является обязательной, что обуславливает необходимость пересмотра клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** клинический случай, синдром Протея, ген *AKT1*, соматический мозаицизм, NGS, *AKT1*-ингибиторы, mTOR-ингибиторы

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Зеленова Е.Е., Семенова Н.А., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Сагоян Г.Б., Бычкова Е.В., Гордилова Д.В., Мурашкин Н.Н., Кумирова Э.В., Емцова В.В., Валиев Т.Т., Наседкина Т.В., Стрельников В.В. Синдром Протея: описание двух клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):343–349. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797>

### ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Протея (СП, OMIM #176920) — ультраредкое врожденное заболевание, проявляющееся сочетанной патологией нескольких органов и систем [1]. Частота встречаемости СП неизвестна, но предположительно может составлять 1 : 10<sup>6</sup>–10<sup>7</sup> человек. В мировой литературе описано около 200 случаев СП [2–4]. В России, согласно открытым источникам информации, сообщается менее чем о 10 пациентах [5–11].

Впервые данный синдром был описан Майклом Коэном и Патрицией Хейден (M.M. Cohen, P.W. Hayden) в 1979 г. [12]. В 1983 г. группа ученых под руководством Ганса-Рудольфа Видемана (H.-R. Wiedemann) представила серию из четырех клинических наблюдений [13]. Тогда же, чтобы подчеркнуть многообразие фенотипических особенностей, было предложено название «синдром Протея» — в честь древнегреческого бога, способного принимать любую форму.

Тем не менее, исторически первым пациентом с СП считается Джозеф Меррик (Joseph Carey Merrick), известный как «человек-слон», который ранее был представлен в качестве примера тяжелого случая нейрофиброматоза 1-го типа [14]. Лишь в 1986 г. канадские

генетики Джон Тибблс (John A.R. Tibbles) и Майкл Коэн предположили, что пациент мог иметь СП [15].

Широкий спектр клинических проявлений у пациентов с СП указывал на генетическую природу заболевания, однако тип наследования долгое время оставался неясен. В 1991 г. J. Goodship и соавт. описали случай возможного СП у мальчика с гипертрофией черепа, лимфангиомой, липомой и эпидермальными невусами, а также у его отца с гигантской лимфангиомой лица [16]. Однако в остальных наблюдениях семейный характер заболевания установлен не был.

Позднее, в 1993 г. была выдвинута гипотеза, что в основе синдрома лежит соматический мозаицизм [17]. С развитием молекулярно-генетических методов диагностики начался поиск гена, ответственного за развитие СП. Так, X. Zhou и соавт. в 2000 г. предположили участие гена *PTEN* в патогенезе СП [18]. Однако при последующих исследованиях мутации в гене *PTEN* были выявлены лишь у 20% пациентов с СП и у большинства пациентов с синдромом Коудена [19].

В настоящее время считается, что в основе СП лежат постзиготические патогенные варианты в гене *AKT1* (14q32.33), летальные в полной гетерозиготной форме [1].

У большинства пациентов с генетически подтвержденным СП был выявлен патогенный вариант *c.49G>A (p.Glu17Lys)* [20]. Также описан пациент с СП, ассоциированным с патогенным вариантом *c.49\_50delinsAG (p.Glu17Arg)* [21].

Ген *AKT1* вовлечен в развитие не только СП, но и нескольких видов солидных опухолей — рака молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, рака легкого и злокачественных новообразований мочевого тракта и др. [22], что делает его перспективной мишенью для разработки таргетной терапии. Так, например, мирансертиб (МК-7075, ранее ARQ 092) — экспериментальный аллостерический АКТ1-ингибитор для приема внутрь, применяемый для лечения ряда злокачественных опухолей, проходит клинические испытания для возможного использования у пациентов с СП [23]. В литературе уже описаны единичные случаи успешного лечения пациентов с СП с применением

АКТ1-ингибитора и периодом наблюдения 1 год и 5 лет соответственно [24, 25]. В обоих случаях наблюдалось уменьшение болевого синдрома, увеличивался объем движений в пораженных суставах, а также было зафиксировано сокращение размеров гипертрофированных тканей. Кроме АКТ1-ингибиторов описан единичный опыт использования mTOR-ингибитора в лечении пациента с СП [26].

В 2004 г. группой ученых под руководством Дием Нгуена (Diem Nguyen) были разработаны диагностические критерии СП [27], которые основывались исключительно на фенотипических особенностях и течении заболевания. В 2019 г. в связи с определением этиологии СП и разработкой таргетной терапии критерии были пересмотрены и расширены [28]. В настоящее время выделяют 3 общих и 10 дополнительных критериев (см. таблицу). Диагноз СП может быть установлен, если пациент удовлетворяет

**Таблица.** Диагностические критерии синдрома Протея

**Table.** Diagnostic criteria of Proteus syndrome

<b>Общие критерии</b>	1. Мозаичное расположение высыпаний 2. Спорадичность 3. Прогрессирующее течение	
<b>Дополнительные положительные критерии</b>	1. Церебриформный (мозговидный) соединительнотканый невус 2. Линейный веррукозный эпидермальный невус 3. Висцеромегалия двух и более органов 4. Буллезная эмфизема и кисты легких 5. Асимметричный непропорциональный избыточный рост (гемигипертрофия, макродактилия, макроцефалия, постнатальная макроцефалия) 6. Неравномерное развитие жировой ткани (диффузный липоматоз, липодистрофия, липомы) 7. Нарушения формирования сосудов (капиллярные, венозные и лимфатические мальформации) 8. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоз легочной артерии 9. Особенности лицевого фенотипа (долихоцефалия, вытянутое лицо, наклонные глазные щели и/или незначительный птоз, низкая переносица, широкие или вывернутые ноздри) 10. Специфичные опухоли (цистаденома яичников и мономорфная аденома слюнных желез в возрасте до 11 лет, менингиома, тестикулярная цистаденома или цистаденокарцинома)	5 баллов 2 балла 5 баллов 2 балла 5 баллов 2 балла 2 балла 2 балла 2 балла 1 балл
<b>Дополнительные отрицательные критерии</b>	1. Значительный пренатальный экстракраниальный рост 2. Макросомия	–5 баллов –5 баллов

**Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Ekaterina E. Zelenova<sup>1, 2</sup>, Nataliya A. Semenova<sup>3</sup>, Elena V. Sharapova<sup>1</sup>, Vera V. Semenova<sup>1, 2</sup>, Garik B. Sagoyan<sup>1</sup>, Ekaterina V. Bychkova<sup>3</sup>, Darya V. Gorodilova<sup>3</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>4, 5, 6</sup>, Ella V. Kumirova<sup>1, 7, 8</sup>, Victoria V. Emtsova<sup>7, 8</sup>, Timur T. Valiev<sup>1, 5, 9</sup>, Tatiana V. Nasedkina<sup>2</sup>, Vladimir V. Strelnikov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Proteus Syndrome: Description of Two Clinical Cases

**Background.** Proteus syndrome is extremely rare congenital multisystem disease with high variability in clinical manifestations. Its prevalence is unknown, there are less than 200 cases in the world literature. The syndrome is a classic example of somatic mosaicism, and all target drugs for its management are based on it. **Clinical case description.** This article describes two clinical cases with somatic variants of the nucleotide sequence in the *AKT1* gene, mosaic form, revealed by the NGS method. Target drug (mTOR-inhibitors group) was assigned in one case. **Conclusion.** The description of the phenotypic features of patients with Proteus syndrome is crucial as this pathology is very rare. It is necessary to increase the awareness of clinicians about this disease to develop a plan for dynamic follow-up with consideration to life-threatening complications (malignant tumors and thrombembolia risk). Genetic verification of Proteus syndrome is mandatory nowadays as target therapy is actively developed and implemented, thus, revision of clinical guidelines is recommended.

**Keywords:** clinical case, Proteus syndrome, *AKT1* gene, somatic mosaicism, NGS, *AKT1*-inhibitors, mTOR-inhibitors

**For citation:** Belysheva Tatiana S., Zelenova Ekaterina E., Semenova Nataliya A., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Sagoyan Garik B., Bychkova Ekaterina V., Gorodilova Darya V., Murashkin Nikolay N., Kumirova Ella V., Emtsova Victoria V., Valiev Timur T., Nasedkina Tatiana V., Strelnikov Vladimir V. Proteus Syndrome: Description of Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):343–349. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797>

всем общим критериям и имеет более 10 баллов по совокупности дополнительных критериев при наличии патогенных вариантов в гене *AKT1*. При отсутствии мутации пациент должен набрать более 15 баллов.

В ряде случаев в клинической картине пациентов можно встретить поражение кожи по типу гипертрихоза и симптом «мокасин», а также поражение центральной нервной системы (умственная отсталость, эпилепсия) [8, 29]. Для пациентов с СП отмечен повышенный риск развития доброкачественных [30] и злокачественных новообразований [4, 7].

Продолжительность жизни пациентов с СП редко превышает 50 лет. Как правило, пациенты погибают в результате развития злокачественных новообразований и тромбоэмболии. Так, например, A. Stavtinek и соавт. приводят три клинических случая гибели пациентов с СП в возрасте 12, 17 и 25 лет соответственно от тромбоэмболии легочной артерии [31]. В литературе описаны крайне тяжелые формы СП у новорожденных [6, 32, 33] и случай пренатального выявления СП на 38-й нед беременности [34].

Несмотря на развитие генотерапевтических технологий, лечение пациентов с СП остается симптоматическим и включает в себя коррекцию скелетных и сосудистых аномалий, хирургическое иссечение липом и невусов. Дифференциальную диагностику СП стоит проводить прежде всего с заболеваниями из PROS-спектра (синдром Клиппеля – Треноне, CLOVES-синдром, инфильтрирующий лицевой липоматоз, CLAPO-синдром и др.), а также с синдромом Коудена из группы PTEN-ассоциированных гамартомных опухолевых синдромов (PHTS).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

#### О пациенте

Девочка О., 14 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре. Роды в срок, самостоятельные, без осложнений. Масса тела при рождении — 2630 г, длина — 51 см.

В родильном доме у ребенка было выявлено образование мягких тканей подошвы левой стопы. В возрасте 1 года отмечено появление разницы в длине конечностей ( $S > D$ ).

#### Физикальная диагностика

Ребенок был обследован по месту жительства — выявлена левосторонняя гемигипертрофия нижних конечностей (разница в длине конечностей 3–3,5 см), порок развития кожи подошвенной области левой стопы, макродактилия 5-х пальцев обеих кистей (рис. 1).

### Предварительный диагноз

На основании фенотипических особенностей (прогрессирующий асимметричный рост конечностей, врожденный церебриформный невус левой стопы) был предположен синдром Протея.

### Динамика и исходы

Для коррекции скелетной асимметрии в 10 лет был выполнен временный эпифизиодез нижней трети левой бедренной кости и верхней трети левой большеберцовой кости. В 13 лет был выполнен постоянный эпифизиодез нижней трети левой бедренной кости.

С целью генетической верификации диагноза было проведено частичное иссечение эпидермального невуса левой стопы. При исследовании ДНК полученного образца методом массового параллельного секвенирования в экзоне 3 гена *AKT1* выявлен ранее описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности *NM\_001382430.1:c.49G>A (p.Glu17Lys)* в мозаичной форме с долей вариантного аллеля 12%.

Таким образом, синдром Протея был подтвержден (наличие мутации в гене *AKT1*, соответствие всем 3 общим критериям, 10 баллов по дополнительным критериям — асимметричный рост конечностей, церебриформный невус левой стопы). Ребенку было рекомендовано динамическое наблюдение.

При плановом обследовании в возрасте 14 лет у пациентки было выявлено кистозное образование левого яичника. Учитывая высокий риск развития цистаденомы яичников, была выполнена овариоэктомия слева. По результатам гистологического исследования — серозная цистаденома.

Пациентке был назначен ингибитор сигнального пути mTOR (сиролимус), но родители с ребенком более не приеме у врача не были, и оценить эффект проводимого лечения не удалось.

### Прогноз

Для пациентки отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований и тромбоэмболии. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение: ежегодная консультация онколога, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, контроль системы гемостаза.

### Временная шкала

Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациентки О. представлены на рис. 2.

**Рис. 1.** Фенотипические особенности пациентки О.: А — асимметрия нижних конечностей; Б — макродактилия большого пальца левой стопы; В — церебриформный невус левой стопы; Г — макродактилия 5-х пальцев обеих кистей

**Fig. 1.** Phenotypic features of the patient O.: A — lower limbs asymmetry; B — macrodactyly of the left great toe; C — left foot cerebriiform nevus; D — macrodactyly of 5th fingers on both hands



Источник: архив Семеновой Н.А., 2023.

Source: Semenova N.A. archive, 2023.

**Рис. 2.** Пациентка О.: хронология развития болезни, ключевые события  
**Fig. 2.** Patient O.: disease chronology, key events



### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

#### 0 пациенте

Мальчик У., 6 лет, с рождения отмечается наличие патологических образований на коже правой кисти и обеих стоп. С 6 мес жизни в той же зоне появились элементы в виде белых пятен. В 1,5 года у ребенка был выявлен депигментированный участок на коже спины, а новообразования кожи правой кисти и стоп трансформировались и в настоящее время имеют вид папиллом

и разрастаний (рис. 3). Ребенок наблюдался у педиатра и хирурга по месту жительства, лечение не проводилось.

#### Физикальная диагностика

В возрасте 6 лет родители обратились на консультацию к онкодерматологу. При осмотре были выявлены церебриформный невус обеих стоп, гипопигментация и макродактилия 4-го пальца правой кисти, левосторонняя гемигипертрофия. Была выполнена диагностиче-

**Рис. 3.** Фенотипические особенности пациента У.: А, Б — асимметрия нижних конечностей; В — церебриформный невус обеих стоп; Г — макродактилия 4-го пальца правой кисти

**Fig. 3.** Phenotypic features of the patient U.: A, B — lower limbs asymmetry; C — cerebriiform nevus on both feet; D — macrodactyly of 4th finger on right hand



Источник: архив Бельшевой Т.С., 2024.

Source: Belysheva T.S. archive, 2024.

ская панч-биопсия новообразований кожи стоп и правой кисти. По результатам гистологического исследования — папилломатозное образование кожи, покрытое утолщенным эпидермисом с акантозом, в строме сосочков — лимфоплазмозитарная инфильтрация.

### Предварительный диагноз

На основании фенотипических особенностей (врожденный церебриформный невус обеих стоп, макродактилия 4-го пальца правой кисти, левосторонняя гемигипертрофия) был предположен синдром Протея.

### Динамика и исходы

Для подтверждения диагноза пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование ДНК полученных образцов методом массового параллельного секвенирования. Результат исследования — в экзоне 3 гена *AKT1* выявлен вариант нуклеотидной последовательности *NM\_001382430.1:c.49G>A (p.Glu17Lys)* с частотой альтернативного аллеля 9%.

Таким образом, синдром Протея был подтвержден (наличие мутации в гене *AKT1*, соответствие всем трем общим критериям, 10 баллов по дополнительным критериям — асимметричный рост конечностей, церебриформный невус обеих стоп). Ребенку было рекомендовано динамическое наблюдение.

### Прогноз

Для пациента отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований и тромбоземболии. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение: ежегодная консультация онколога, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, контроль системы гемостаза.

### Временная шкала

Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациента У. представлены на рис. 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Протея является ультраредкой патологией, при этом спектр клинических проявлений часто перекрывается с другими генодерматозами, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

По результатам анализа литературных данных, в большинстве случаев диагноз СП был выставлен на основе клинических проявлений, генетическая верификация не выполнялась. Однако ввиду развития таргетной терапии ДНК-исследование образцов пораженных тканей должно проводиться всем пациентам с подозрением на СП.

Для пациентов из наших клинических наблюдений ДНК-диагностика выполнялась в обоих случаях. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности *c.49G>A* в гене *AKT1* расположен в «горячей» точке и важно функциональном плекстриноподобном домене белка, доля альтернативного аллеля составляла

12 и 9% соответственно. В исследовании M.J. Lindhurst и соавт. у 26 из 29 пациентов с СП был выявлен аналогичный вариант с долей вариантного аллеля от 1 до 50% [20].

Оба пациента из наших клинических наблюдений удовлетворяли современным критериям диагностики СП. В случае пациентки № 1 в возрасте 14 лет также была выявлена серозная цистаденома яичника, что не является дополнительным критерием диагностики — манифестация цистаденомы у пациентки наблюдалась в возрасте старше 11 лет. Однако этот случай подчеркивает необходимость продолжения наблюдения и сохранения рисков развития данной патологии и в более старшей возрастной группе.

Учитывая возможные осложнения, пациенты с СП должны находиться на пожизненном динамическом наблюдении, включающем:

- осмотры дерматолога, хирурга, ортопеда, пульмонолога, офтальмолога, гинеколога/уролога, онколога ежегодно (при необходимости — чаще);
- оценку системы свертывания крови 1 раз в полгода;
- УЗИ вен нижних конечностей 1 раз в год, начиная с 25 лет;
- УЗИ органов малого таза ежегодно;
- рентгенографию легких ежегодно.

На сегодняшний день использование таргетной терапии в лечении СП не подтверждено клиническими рекомендациями, однако может быть рассмотрено в отдельных случаях, что определяет необходимость ДНК-диагностики и своевременную постановку диагноза. NGS-секвенирование с использованием панели генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR позволяет проводить дифференциальную диагностику фенотипически схожих заболеваний для определения правильной терапевтической траектории пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день диагностика мозаичных генодерматозов, включая синдром Протея, рутинно осуществляется во многих лабораториях. Выявление патогенных вариантов в гене *AKT1* возможно в том числе при сравнительно низкой доле вариантного аллеля, что значительно повышает процент генетически подтвержденных случаев. ДНК-диагностика пациентов с синдромом Протея обусловлена развитием и внедрением в клиническую практику таргетной терапии, а также может быть использована для дифференциальной диагностики с заболеваниями из группы синдрома избыточного роста.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента № 1 (мать) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания: 18.10.2023).

От законного представителя пациента № 2 (мать) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания: 25.04.2024).

Рис. 4. Пациент У.: хронология развития болезни, ключевые события  
Fig. 4. Patient U.: disease chronology, key events



**INFORMED CONSENT**

Patient No. 1 legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 18.10.2023).

Patient No. 2 legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 25.04.2024).

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

**FINANCING SOURCE**

Not declared.

**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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

**DISCLOSURE OF INTEREST**

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

**ВКЛАД АВТОРОВ**

**Т.С. Бельшева** — консультирование пациентов, разработка концепции статьи, выполнение панч-биопсии, предоставление фотоматериалов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Е.Е. Зеленова** — консультирование пациентов, сбор данных, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Н.А. Семенова** — предоставление фотоматериалов, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Е.В. Шаропова** — клиническое наблюдение пациентов, назначение лечения, утверждение окончательного варианта статьи.

**В.В. Семенова** — выполнение генетического исследования, интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

**Г.Б. Сагоян** — клиническое наблюдение пациентов, назначение лечения, утверждение окончательного варианта статьи.

**Е.В. Бычкова** — выполнение генетического исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

**Д.В. Городилова** — сбор данных, интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

**Н.Н. Мурашкин** — клиническое наблюдение пациентов, утверждение окончательного варианта статьи.

**Э.В. Кумирова** — клиническое наблюдение пациентов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**В.В. Емцова** — клиническое наблюдение пациентов, выполнение панч-биопсии, утверждение окончательного варианта статьи.

**Т.Т. Валиев** — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Т.В. Наседкина** — разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**В.В. Стрельников** — разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

**Tatiana S. Belysheva** — patient counseling, manuscript concept preparation, punch biopsy, photographic materials provision, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Ekaterina E. Zelenova** — patient counseling, data collection, manuscript text preparation, approval of manuscript final version.

**Nataliya A. Semenova** — photographic materials provision, manuscript text preparation, approval of manuscript final version.

**Elena V. Sharapova** — clinical follow-up of patients, management, approval of manuscript final version.

**Vera V. Semenova** — genetic study, interpretation of study results, approval of manuscript final version.

**Garik B. Sagoyan** — clinical follow-up of patients, management, approval of manuscript final version.

**Ekaterina V. Bychkova** — genetic study, approval of manuscript final version.

**Darya V. Gorodilova** — data collection, interpretation of study results, approval of manuscript final version

**Nikolay N. Murashkin** — clinical follow-up of patients, approval of manuscript final version.

**Ella V. Kumirova** — clinical follow-up of patients, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Victoria V. Emtsova** — clinical follow-up of patients, punch biopsy, approval of manuscript final version.

**Timur T. Valiev** — manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Tatiana V. Nasedkina** — manuscript concept preparation, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Vladimir V. Strelnikov** — manuscript concept preparation, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**ORCID**

**Т.С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Е.Е. Зеленова**

<https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

**Н.А. Семенова**

<https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

**Е.В. Шаропова**

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

**В.В. Семенова**

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

**Г.Б. Сагоян**

<https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

**Е.В. Бычкова**

<https://orcid.org/0000-0002-4467-1151>

**Д.В. Городилова**

<https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Э.В. Кумирова**

<https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

**В.В. Емцова**

<https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Т.В. Наседкина**

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

**В.В. Стрельников**

<https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [updated 2023 May 25]. In: *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
2. Sapp JC, Hu L, Zhao J, et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genet Med*. 2017;19(12):1376–1379. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.65>
3. Khaladkar SM, Jhala NA, Krishnani KS, Durgi EC. Proteus Syndrome: A Rare Congenital Disorder. *Cureus*. 2024;16(5):e60072. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.60072>
4. Sideris G, Nikolopoulos T, Sourla A, et al. Sinonasal Neuroendocrine Carcinoma in Adult Proteus Syndrome. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2023;35(131):321–324. doi: <https://doi.org/10.22038/IJORL.2023.73128.3472>
5. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воинова В.Ю. и др. Синдром Протея у детей: диагностика, лечение и профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — Т. 52. — № 1. — С. 45–49. [Semyachkina AN, Novikov PV, Voinova VYu, et al. Proteus syndrome in children: diagnosis, treatment, prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(1):45–9. (In Russ.)]
6. Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А. А., Бойша А.С. и др. Тяжелая форма синдрома Протея у новорожденного // *Медицинская генетика*. — 2009. — Т. 8. — № 7. — С. 39–41. [Ilyina HG, Eschova-Pavlova AA, Boyscha AS, et al. Severe Proteus syndrome in a newborn. *Medical Genetics*. 2009;8(7):39–41. (In Russ.)]
7. Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А. и др. Синдром Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев // *Альманах клинической медицины*. — 2017. — Т. 45. — № 1. — С. 56–61. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61> [Elizarova TV, Zryachkin NI, Khmylevskaya SA, et al. Proteus syndrome in a child aged 14 years and 11 months. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(1):56–61. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61>]
8. Крючкова Т.А. Клинический случай синдрома Протея у ребенка раннего возраста // *Научные результаты биомедицинских исследований*. — 2019. — Т. 5. — № 3. — С. 15–23. — doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-3> [Kryuchkova TA. Klinicheskii sluchai sindroma Proteya u rebenka rannego vozrasta. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(3):15–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-3>]
9. Николаева И.Е., Раянова Р.Р., Яковлева Л.В. Случай гипертрофии миокарда при синдроме Протея // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020. — Т. 15. — № 5. — С. 85–88. [Nikolaeva IE, Rayanova RR, Yakovleva LV. A case of myocardial hypertrophy in Proteus syndrome. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(5):85–88. (In Russ.)]
10. Александров Т.И., Прохоренко В.М., Чорний С.И., Симонова Е.Н. Лечение пациента с локальным гигантизмом верхней конечности: синдром Протея (случай из практики) // *Современные проблемы науки и образования*. — 2022. — № 6-1. — doi: <https://doi.org/10.17513/spno.32228> [Aleksandrov TI, Prokhorenko VM, Chorniy SI, Simonova EN. Treatment of a patient with local gigantism of the upper limb: Proteus syndrome (case report). *Modern problems of science and education*. 2022;(6-1). (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.32228>]
11. Стожкова И.В., Пчеленок Е.В., Косяков С.Я. Синдром Протея в практике оториноларинголога: клинический случай // *Вестник оториноларингологии*. — 2020. — Т. 85. — № 2. — С. 45–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208502145> [Stozhkova IV, Pchelenok EV, Kosiakov SI. Proteus syndrome in the practice of an otorhinolaryngologist: a clinical case. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(2):45–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208502145>]
12. Cohen MM Jr, Hayden PW. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):291–296.
13. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, et al. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr*. 1983;140(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00661895>
14. The “Elephant Man,” Illustrated. *South Med Rec*. 1887; 17(5):191–193.
15. Tibbles JA, Cohen MM Jr. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6548):683–685. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6548.683>
16. Goodship J, Redfearn A, Milligan D, et al. Transmission of Proteus syndrome from father to son? *J Med Genet*. 1991;28(11):781–785. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.28.11.781>
17. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet*. 1993;47(5):645–652. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470514>
18. Zhou XP, Marsh DJ, Hampel H, et al. Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):765–768. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.5.765>
19. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: Form and Function. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):829–844. doi: <https://doi.org/10.1086/340026>
20. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>
21. Buser A, Lindhurst MJ, Kondolf HC, et al. Allelic heterogeneity of Proteus syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(3):a005181. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a005181>
22. Mundi PS, Sachdev J, McCourt C, Kalinsky K. AKT in Cancer: New Molecular Insights and Advances in Drug Development. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):943–956. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13021>
23. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;104(3):484–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.015>
24. Biesecker LG, Edwards M, O'Donnell S, et al. Clinical report: one year of treatment of Proteus syndrome with miransertib (ARQ 092). *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(1):a004549. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a004549>
25. Ours CA, Sapp JC, Hodges MB, et al. Case report: five-year experience of AKT inhibition with miransertib (MK-7075) in an individual with Proteus syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2021;7(6):a006134. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a006134>
26. Weibel L, Theiler M, Gnannt R, et al. Reduction of Disease Burden With Early Sirolimus Treatment in a Child With Proteus Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157(12):1514–1516. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4305>
27. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, et al. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):947–953. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.140.8.947>
28. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, et al. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(4):565–570. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31744>
29. Sachdeva P, Minocha P, Jain R, et al. Proteus Syndrome with Neurological Manifestations: A Rare Presentation. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(1):109–111. doi: [https://doi.org/10.4103/jpn.jpn\\_139\\_16](https://doi.org/10.4103/jpn.jpn_139_16)
30. Gordon PL, Wilroy RS, Lasater OE, Cohen MM Jr. Neoplasms in Proteus syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;57(1):74–78. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320570117>
31. Slavotinek AM, Vacha SJ, Peters KF, Biesecker LG. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus syndrome. *Clin Genet*. 2000;58(5):386–389. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580509.x>
32. Mohammedbhai R, Hassan Miyan AM, Lacombe D. Neonatal Proteus syndrome? *Am J Med Genet*. 2002;112(2):228–230. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10650>
33. Ram S, Noor AR. Neonatal Proteus syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47(2):303. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470233>
34. Abell K, Toluoso L, Smith N, et al. Prenatal diagnosis of Proteus syndrome: Diagnosis of an AKT1 mutation from amniocytes. *Birth Defects Res*. 2020;112(19):1733–1737. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1801>

Т.З. Алиев<sup>1</sup>, Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1, 2</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1, 3, 4</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>,  
И.О. Костарева<sup>1</sup>, Н.А. Бурлака<sup>1</sup>, Т.И. Потемкина<sup>1</sup>, К.А. Сергеенко<sup>1</sup>, Л.М. Кудяева<sup>5</sup>,  
И.Ю. Трушкова<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>3, 6, 7</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РДКБ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

<sup>5</sup> Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

## Синдром «черничного маффина» у пациента с врожденным лейкозом: клинический случай

### Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, врач-дерматолог, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (926)-262-56-03, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Синдром «черничного маффина» у новорожденных, характеризующийся широко распространенными узловыми поражениями кожи, представляет трудности в диагностике вследствие разнообразной этиологии. Этиологические факторы включают в себя врожденные инфекции, внутриутробную гемолитическую болезнь, мультифокальные сосудистые аномалии и неопластические состояния. Врожденные неонатальные лейкозы являются редкими заболеваниями и определяются, как правило, в течение первого месяца жизни. **Описание клинического случая.** В данном клиническом наблюдении представлена пациентка с врожденным острым миелоидным лейкозом и выраженными кожными проявлениями заболевания. Лечение включало риск-адаптированную химиотерапию с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца). **Заключение.** Важность междисциплинарного подхода к лечению пациентов с врожденными лейкозами заключается в своевременном определении варианта заболевания, прогностической группы риска и начале программного лечения.

**Ключевые слова:** клинический случай, новорожденные, синдром «черничного маффина», кожа, лейкоз, дети

**Для цитирования:** Алиев Т.З., Бельшева Т.С., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Костарева И.О., Бурлака Н.А., Потемкина Т.И., Сергеенко К.А., Кудяева Л.М., Трушкова И.Ю., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Синдром «черничного маффина» у пациента с врожденным лейкозом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):350–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2793>

Timur Z. Aliev<sup>1</sup>, Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Elena B. Machneva<sup>1, 2</sup>, Timur T. Valiev<sup>1, 3, 4</sup>, Natalia A. Batmanova<sup>1</sup>,  
Irina O. Kostareva<sup>1</sup>, Natalia A. Burlaka<sup>1</sup>, Tatiana I. Potemkina<sup>1</sup>, Karina A. Sergeenko<sup>1</sup>, Lyudmila M. Kudyaeva<sup>5</sup>,  
Irina Yu. Trushkova<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>3, 6, 7</sup>, Kirill I. Kirgizov<sup>1</sup>, Svetlana R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

<sup>5</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Blueberry Muffin Baby Syndrome in a Patient with Congenital Leukemia: Clinical Case

**Background.** Blueberry muffin baby syndrome in newborns is characterized by diffuse nodular skin lesions and it is difficult for diagnosis due to diverse etiology. Etiological factors include congenital infections, intrauterine hemolytic disease, multifocal vascular abnormalities, and neoplastic conditions. Congenital neonatal leukemia is rare disease and it is usually revealed during the first month of life. **Clinical case description.** This clinical case presents a patient with congenital acute myeloid leukemia and severe skin manifestations. Treatment has included risk-adapted chemotherapy with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor (father). **Conclusion.** The significance of multidisciplinary approach in management of patients with congenital leukemias consist of timely determination of the disease variant, prognostic risk group, and initiation of programmed treatment.

**Keywords:** clinical case, newborns, blueberry muffin baby syndrome, skin, leukemia, children

**For citation:** Aliev Timur Z., Belysheva Tatiana S., Machneva Elena B., Valiev Timur T., Batmanova Natalia A., Kostareva Irina O., Burlaka Natalia A., Potemkina Tatiana I., Sergeenko Karina A., Kudyaeva Lyudmila M., Trushkova Irina Yu., Murashkin Nikolay N., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Blueberry Muffin Baby Syndrome in a Patient with Congenital Leukemia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(5):350–355. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2793>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром «черничного маффина» (СЧМ) (син.: синдром черничного пирога) является редким и неспецифическим клиническим кожным патологическим проявлением у новорожденных, для которого характерны множественные пятнисто-папулезные элементы сине-красного и/или фиолетового цвета, склонные к слиянию [1]. Термин blueberry muffin baby syndrome изначально использовался для описания кожных проявлений врожденной краснухи у детей во время эпидемии этого заболевания в США в 1960-х гг. [2]. Но СЧМ может представлять собой и постнатальное проявление внутриутробного экстрамедуллярного гемопоэза. Причина длительного дермального эритропоэза неизвестна. В ходе нормального эмбрионального развития экстрамедуллярное кроветворение происходит в ряде органов (печень, селезенка и др.), включая дерму; эта активность сохраняется до 5-го мес беременности и при рождении не определяется [3].

Вторичные (по отношению к экстрамедуллярному кроветворению) поражения кожи у новорожденных и детей первого года жизни могут развиваться вследствие следующих причин:

- 1) внутриутробные инфекции (ToRCH-инфекции (Toxoplasma — токсоплазменная инфекция; Rubella — краснуха; Cytomegalovirus — цитомегаловирус; Herpes — герпес), микоплазмоз, хламидиоз, листериоз, сифилис, парвовирус, энтеровирус, вирусы гепатита В, С, ВИЧ, прочие вирусные и бактериальные инфекции);
- 2) неспецифические изменения крови (синдром трансфузии близнеца-близнеца, наследственный сфероцитоз, гемолитическая болезнь новорожденных);
- 3) неопластические патологические процессы — как гематологической, так и иной природы (мастоцитоз, гистиоцитоз, нейробластома, рабдомиосаркома, лейкоз) (см. таблицу) [1, 3].

Злокачественные новообразования (ЗНО) у новорожденных являются редкими, но их важно учитывать при дифференциальной диагностике, в том числе кожных патологических состояний. В периоде новорожденности одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, сопровождающихся кожными проявлениями, является нейробластома (НБ). Дерматологические проявления при НБ представляют собой генерализованные рассеянные мелкие (< 2 см) плотные безболезненные папулы и/или подвижные подкожные узелки синего, красного или фиолетового цвета [4, 5].

Еще одним потенциально фатальным ЗНО у новорожденных является острый лейкоз (ОЛ). Именно при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у 15–20% новорожденных отмечены поражения кожи [6]. Неонатальный лейкоз клинически характеризуется кожными инфильтратами наряду с гепатолиенальным синдромом и гиперлейкоцитозом, в то время как лимфаденопатия встречается редко. Лейкемиды на коже обычно представлены фиолетовыми и/или сине-серыми небольшими безболезненными папулами (узелками), чаще на голове, шее и туловище. Биопсия костного мозга может быть недостаточно информативной из-за возможных случаев спонтанной регрессии ОМЛ и невозможности определения всего спектра диагностически значимых антигенов на поверхности лейкоцитарной клетки [7]. В связи с этим возникают сложности в определении тактики лечения, которая зависит от иммунобиологических характеристик лейкоза. Следует отметить, что у детей первого года жизни ОЛ характеризуются неблагоприятными клиническими (гиперлейкоцитоз, поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром острого лизиса опухоли, кровотечения) и биологически-

Таблица. Причины синдрома «черничного маффина»

Table. Causes of blueberry muffin syndrome

Группы заболеваний	Заболевание/возбудитель
Врожденные инфекции	<ul style="list-style-type: none"><li>• Токсоплазмоз</li><li>• Краснуха</li><li>• Цитомегаловирус</li><li>• Простой герпес</li><li>• Вирус Коксаки</li><li>• Ветряная оспа</li><li>• Хламидии</li><li>• ВИЧ</li><li>• Т-лимфотропный вирус человека</li><li>• Парвовирус</li><li>• Вирус Эпштейна — Барр</li><li>• Сифилис</li></ul>
Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сфероцитоз</li><li>• Аллоиммунизация</li><li>• Синдром трансфузии близнеца-близнеца и фетоматеринская трансфузия</li></ul>
Метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none"><li>• Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия)</li><li>• Мевалоновая ацидурия</li></ul>
Неопластические заболевания	<ul style="list-style-type: none"><li>• Врожденный монобластный лейкоз</li><li>• Нейробластома</li><li>• Врожденная альвеолярная рабдомиосаркома</li></ul>
Врожденные поражения сосудов	<ul style="list-style-type: none"><li>• Множественные гемангиомы младенческого возраста</li><li>• Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз</li><li>• Синдром голубого резинового пузырчатого невиса и множественные гломангиомы</li></ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"><li>• Лангергансоклеточный гистиоцитоз</li><li>• Неонатальная красная волчанка</li></ul>

ми (обнаружение цитогенетических перестроек *KMT2A*) особенностями опухоли. С учетом неблагоприятных факторов прогноза результаты лечения ОМЛ у новорожденных остаются неудовлетворительными [8].

В данном клиническом наблюдении представлена пациентка с врожденным ОМЛ и выраженными кожными проявлениями заболевания. Лечение оказалось успешным и включало в себя риск-адаптированную химиотерапию с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца).

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Ребенок И. (девочка) от третьей беременности (первая беременность — 2002 г., девочка, здорова; вторая беременность — медицинский аборт; третья беременность — настоящая), вторых срочных самостоятельных родов в головном предлежании при сроке гестации 40 нед (осложнения родовой деятельности: преждевременный разрыв плодных оболочек — околоплодные воды светлые) с массой тела при рождении 4260 г, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов была направлена в отделение интенсивной терапии новорожденных. Наследственный и аллергоанамнез не отягощены.

При рождении обращали на себя внимание множественные новообразования размерами от 14 × 15 до 41 × 43 мм, возвышающиеся над уровнем кожи, с цветовым полиморфизмом — от коричнево-багрового цвета до синюшного (рис. 1).

**Рис. 1.** Пациентка И., 4 дня. Состояние до начала специального лечения согласно протоколу ОМЛ-MRD 2018. Визуализируются множественные папулы и узлы диаметром до 4,3 см, багрово-синюшного цвета

**Fig. 1.** Patient I., 4 days old. Pre-treatment status, AML-MRD-2018 protocol. Multiple papules and nodes (up to 4.3 cm in diameter) of purple-blue in color are visualized



Источник: архив НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Source: archive of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russian Federation.

### Физикальная диагностика

Клиническое исследование общего анализа крови при поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии выявило: лейкоциты —  $93 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 162 г/л, тромбоциты —  $209 \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарная формула не исследована.

При цитологическом исследовании костного мозга на второй день жизни ребенка — пунктат клеточный, 77% составляют бластные клетки с морфологическими чертами моноцитарной линии дифференцировки. Все ростки нормального костномозгового кроветворения, кроме лимфоидного, угнетены. По результатам цитохимических исследований верифицирован диагноз: ОМЛ, М5В.

Иммунофенотип бластной популяции клеток костного мозга соответствовал ОМЛ с коэкспрессией CD56. По данным ликворограммы: цитоз — 19/3, белок — 0,2 г/л, эритроциты —  $64 \times 10^{12}/\text{л}$ , бластные клетки не выявлены. По данным цитогенетического исследования бластов выявлена перестройка гена *MLL*. Перестройка данного гена является фактором неблагоприятного прогноза, что объясняет необходимость проведения более высокодозной химиотерапии и, тем не менее, неудовлетворительные результаты лечения.

### Предварительный диагноз

По результатам комплексного обследования ребенку верифицирован основной клинический диагноз «Врожденный острый миелоидный лейкоз, М5В-вариант, с коэкспрессией CD56, перестройка гена *MLL*. ЦНС 1. Группа высокого риска».

### Динамика и исходы

На шестой день жизни ребенку по месту жительства инициировано специальное лечение согласно протоколу ОМЛ-MRD 2018. По окончании терапии достигнута клинико-гематологическая, молекулярная ремиссия по результатам иммунофенотипического исследования — мини-

мальная остаточная болезнь составляла 0%, в костном мозге бласты не обнаружены.

В возрасте 2 мес 14 дней ребенок госпитализирован в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и проведения консолидации в объеме высокодозной полихимиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора (отца).

Состояние пациентки было стабильным. Клинические проявления ОМЛ отсутствовали. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки были свободными от высыпаний.

Согласно результатам лабораторно-инструментальных исследований, сохранялась ремиссия ОМЛ. Режим предтрансплантационного кондиционирования включал треосульфан 36 г/м<sup>2</sup> на -6, -5, -4-й дни, флударабин 120 мг/м<sup>2</sup> — на -6, -5, -4, -3-й дни, тиотепа 10 мг/кг — на -3-й и -2-й дни. Иммуносупрессивная терапия: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> на -1-е сут, абатацепт 10 мг/кг — на -1, +7, +14, +21, +28-й дни, циклоспорин А 1 мг/кг — с -1 дня, циклофосфамид 50 мг/кг — на +3-й, +4-й дни. Алло-ТГСК проведена от гаплоидентичного донора (отца) с типированием 6/10 по HLA-системе.

В раннем посттрансплантационном периоде (до 100 сут от ТГСК) у пациентки отмечались следующие осложнения: острая реакция «трансплантат против хозяина» (oPTX) III стадии, с поражением кожи (мелкопятнистая сыпь на коже конечностей, единичные элементы на туловище) (рис. 2), кишечника, печени; вторичная артериальная гипертензия, ЦМВ-инфекция (локусы поражения: кровь, кишечник), двусторонняя пневмония, гипофункция трансплантата с развитием аплазии кроветворения. Проведенная комплексная терапия, включавшая противовирусные, иммуносупрессивные, антибактериальные, гипотензивные препараты, гемотрансфузии оказалась неэффективной. Развившиеся осложнения оказались фатальными для больной, и она

**Рис. 2.** Пациентка И., 3 мес. Визуализируется мелкопятнистая сыпь на коже туловища, конечностей. оРТПХ, кожная форма. 27-е сут от алло-ТГСК  
**Fig. 2.** Patient I., 3 months old. Finely-spotted rash is visualized on the skin of the body and limbs. aGVHD, cutaneous form. 27th day from allo-HSCT



Источник: архив НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Source: archive of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russian Federation.

умерла на 60-е сут от алло-ТГСК по причине оРТПХ, тяжелой гипофункции трансплантата с развитием аплазии кроветворения, септического шока, полиорганной недостаточности.

#### Временная шкала

Хронология развития заболевания и его ключевые события для пациентки И. представлены на рис. 3.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «младенческий лейкоз» включает варианты ОЛ, диагноз которых установлен в первые 12 мес жизни. Младенческие ОЛ включают острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), ОМЛ, билинейные и бифенотипические ОЛ.

Врожденный ОЛЛ регистрируется с частотой 4,3–8,6 на 1 млн новорожденных и диагностируется в течение первого месяца жизни [9, 10]. За последние 10 лет в отечественной и зарубежной литературе описано около

200 случаев врожденного лейкоза [10–12]. Синдромы ОЛЛ включают анемический, геморрагический и лимфо-пролиферативный. Кроме того, в дебюте заболевания часто регистрируются инфекционный и костно-суставной синдромы. При поражении ЦНС определяется очаговая или общемозговая симптоматика [13–15].

Наиболее частыми вариантами ОМЛ, согласно Франко-американско-британской классификации (French-American-British; FAB), являются миеломоноцитарный (M4) и моноцитарный (M5) [12]. Другие случаи ОЛ представлены острыми В- и Т-линейными лимфобластными лейкозами, лейкозами смешанного фенотипа. Наиболее часто выявляемыми цитогенетическими перестройками являются  $t(4;11)(q21.3;q23.3)/KMT2A-AFF1$ ,  $t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15-MKL1$  и  $t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A-CREBBP$ . Клинические проявления включают гепатолиенальный синдром, развитие анемического, геморрагического,

**Рис. 3.** Пациентка И.: хронология развития болезни, ключевые события  
**Fig. 3.** Patient I.: disease chronology, key events



**Примечание.** оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ЦНС — центральная нервная система; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Note.** aGVHD (оРТПХ) — acute graft-versus-host disease; CNS (ЦНС) — central nervous system; AML (ОМЛ) — acute myeloid leukemia; HSCT (ТГСК) — haematopoietic stem cell transplantation.

инфекционного синдромов, поражения кожи и ЦНС, наблюдаемые в 20% случаев. Отличительной особенностью является возникновение спонтанной регрессии в некоторых случаях, особенно при ОЛ с транслокацией t(8;16) [12, 16]. Транслокации и трисомии 21, 11q23 и t(1;22) (p13;q13) являются наиболее распространенными формами хромосомных aberrаций, сочетанными с неонатальным лейкозом. Эти цитогенетические аномалии, обнаруженные в лейкоэмических клетках новорожденных и младенцев, явно отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, и это может частично объяснить уникальные биологические характеристики заболевания в данной возрастной группе [17–21].

Частота поражения кожи при ОЛ колеблется от 15 до 60% у детей первого года жизни, при этом в 40–50% случаев данный симптом может быть первым проявлением системного заболевания [17, 22]. Кожные элементы чаще всего представлены плотными подвижными фиолетовыми генерализованными папулами или узлами диаметром до 1–2,5 см, что придает им схожесть с ягодами черники. Подобная яркая клиническая презентация стала основанием для объединения этих признаков в СЧМ [23]. Согласно литературным данным, кожные проявления при СЧМ в редких случаях имеют склонность к спонтанной регрессии при ОЛ у детей первого года жизни, но точный механизм данного феномена пока неизвестен [18, 19]. У большинства больных ОЛ по мере проведения системной химиотерапии происходит регресс и кожных поражений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из первых симптомов врожденного лейкоза могут быть кожные проявления заболевания, что диктует необходимость повышения онкологической настороженности среди дерматологов, неонатологов и педиатров, наблюдающих детей первого года жизни. Понимание возможности экстремедуллярных проявлений ОЛ поможет включить данное ЗНО в дифференциально-диагностический ряд дерматологических патологий, своевременно обратить внимание на изменения в общем анализе крови и сократить диагностический этап, а в результате — начать специфическое противоопухолевое лекарственное лечение в оптимально короткие сроки.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания: 16.08.2023).

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of examination and treatment results (signed on: 16.08.2023).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not declared.

### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Т.З. Алиев** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**Т.С. Бельшева** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**Е.Б. Мачнева** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**Т.Т. Валиев** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**Н.А. Батманова** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**И.О. Костарева** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**Н.А. Бурлака** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**Т.И. Потемкина** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**К.А. Сергеенко** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**Л.М. Кудяева** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**И.Ю. Трушкова** — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

**Н.Н. Мурашкин** — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**К.И. Киргизов** — разработка концепции статьи, коррекция и редактирование текста, одобрение финального варианта текста статьи.

**С.Р. Варфоломеева** — разработка концепции статьи, коррекция и редактирование текста, одобрение финального варианта текста статьи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Timur Z. Aliev** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Tatiana S. Belysheva** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Elena B. Machneva** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Timur T. Valiev** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Natalia A. Batmanova** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Irina O. Kostareva** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Natalia A. Burlaka** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Tatiana I. Potemkina** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Karina A. Sergeenko** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Lyudmila M. Kudaeva** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Irina Yu. Trushkova** — provision of research results, approval of manuscript final version.

**Nikolay N. Murashkin** — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Kirill I. Kirgizov** — manuscript concept development, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Svetlana R. Varfolomeeva** — manuscript concept development, manuscript editing, approval of manuscript final version.

#### ORCID

**T.З. Алиев**

<https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

**Т.С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Е.Б. Мачнева**

<https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Н.А. Батманова**

<https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

**И.О. Костарева**

<https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

**Н.А. Бурлака**

<https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

**Т.И. Потемкина**

<https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

**К.А. Сергеенко**

<https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

**Л.М. Кудаева**

<https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

**И.Ю. Трушкова**

<https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

**Н.М. Мурашкин**

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

**К.И. Киргизов**

<https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

**С.Р. Варфоломеева**

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chyżyński B, Matysiak M. Blueberry muffin baby syndrome — review paper. *Nova Pediatría*. 2019;23(1):34–39. doi: <https://doi.org/10.25121/np.2019.23.1.34>
2. Barnett HL, Einhorn AH. *Paediatrics*. 14th edn. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968. p. 742.
3. Mehta V, Balachandran C, Loniker V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J*. 2008;14(2):8.
4. Brodeur GM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo PA, Poplack DG, eds. 7th edn. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016. pp. 772–797.
5. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 1):161–182; quiz 183–186. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90231-7](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90231-7)
6. Darby JB, Valentine G, Hillier K, et al. A 3-Week-Old With an Isolated “Blueberry Muffin” Rash. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20162598. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2598>
7. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: A collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group. *Blood*. 2013;122(15):2704–2713. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485524>
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*. Bethesda: National Cancer Institute, 2013.
9. Hafiz MG, Khaleque MA. Congenital Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation in a One Month Old Boy. *Pediatr Therapeut*. 2014;(4):204. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000204>
10. Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(4):192–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.03.003>
11. Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of additional case. *Arch Dermatol*. 1993;129(10):1301–1306. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.129.10.1301>
12. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170–184. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15246>
13. Масчан М.А., Маякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // *Онкогематология*. — № 1-2. — 2006. — С. 50–63. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-50-63> [Maschan MA, Myakova NV. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Oncohematology*. 2006;(1-2):50–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-50-63>]
14. Кисляк Н.С., Махонова Л.А., Ивановская Т.Е. *Клиническое течение острого лейкоза у детей*. — М.; 1972. — 127 с. [Kislyak NS, Makhonova LA, Ivanovskaya TE. *Klinicheskoe techenie ostrogo leukoza u detei*. Moscow; 1972. 127 p. (In Russ).]
15. Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В. и др. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. — 2019. — Т. 6. — № 2. — С. 11–19. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19> [Paina OV, Semenova EV, Markova IV, et al. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(2):11–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19>]
16. Teixeira B, Losa A, Meireles A, et al. Blueberry Muffin Syndrome and Hyperleukocytosis in a Newborn: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2024;16(1):e52869. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52869>
17. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(5):348–361. doi: <https://doi.org/10.1097/00043426-200305000-00002>
18. D’Orazio JA, Pulliani JF, Moscow JA. Spontaneous resolution of a single lesion of myeloid leukemia cutis in an infant: case report and discussion. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(5):457–468. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010802104494>
19. Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS, et al. Spontaneous remission of congenital leukemia. *J Pediatr*. 1997;131(2):300–303. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70170-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70170-7)
20. van den Berg H, Hopman AH, Kraakman KC, et al. Spontaneous remission in congenital leukemia is not related to (mosaic) trisomy 21: case presentation and literature review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(2):135–144. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010490273000>
21. Bresters D, Reus ACW, Veerman AJP, et al. Congenital leukemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2002;117(3):513–524. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03459.x>
22. Zhang IH, Zane LT, Braun BS, et al. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2 Suppl):S22–S27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.038>
23. Sotiriou E, Manousari A, Apalla Z, et al. Aleukaemic congenital leukaemia cutis: a critical primary sign of systemic disease. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):203–204. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1005>

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1, 2</sup>, Т.А. Гассан<sup>3</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>4</sup>, М.И. Дениева<sup>5, 6</sup>, Я.В. Вишневская<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>7, 8, 9</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

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

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

<sup>5</sup> Республиканский кожно-венерологический диспансер, Грозный, Российская Федерация

<sup>6</sup> Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, Грозный, Российская Федерация

<sup>7</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

## Дифференциальная диагностика складчатой пахидермии кожи головы: клинический случай

### Контактная информация:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (908) 153-15-92, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Складчатая пахидермия представляет собой редкую доброкачественную деформацию кожи головы, характеризующуюся чрезмерной пролиферацией и гипертрофией кожи и подкожной клетчатки. В настоящее время выделяют три формы заболевания с различным механизмом развития и сопутствующими проявлениями. **Описание клинического случая.** В статье представлено описание пациента, поступившего с входящим диагнозом и клинической картиной пахидермии, которому было выполнено хирургическое иссечение патологических тканей кожи головы. Однако по результатам клинического осмотра был установлен диагноз врожденного гигантского меланоцитарного невуса, который впоследствии был подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований. При этом патогенные варианты в гене NRAS не были выявлены. **Заключение.** Данный случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики пахидермии, что обуславливает необходимость тщательного обследования пациентов, включая проведение морфогенетического исследования образцов пораженных тканей.

**Ключевые слова:** клинический случай, складчатая пахидермия, врожденный гигантский меланоцитарный невус, иммуногистохимическое исследование, Melan A, p16, NRAS

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Зеленова Е.Е., Гассан Т.А., Амбарчян Э.Т., Дениева М.И., Вишневская Я.В., Наседкина Т.В., Мурашкин Н.Н. Дифференциальная диагностика складчатой пахидермии кожи головы: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):356–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2792>

### ОБОСНОВАНИЕ

Складчатая пахидермия кожи головы (СПКГ, *paquidermia verticis gyrata, cutis verticis gyrata, "bulldog" scalp syndrome*) — редкое доброкачественное кожное заболевание, которое проявляется постепенным формированием извитых глубоких борозд на коже головы, напоминающих мозговые извилины [1].

Первое упоминание заболевания относится к 1837 г., когда один из основателей французской дерматологии Жан-Луи-Марк Алиберт (Jean Louis Marc Alibert) описал церебриформный вид скальпа и дал ему название *cutis sulcata* [2]. Более подробно СПКГ представил Абель Роберт (Abel Robert) в 1843 г. на примере 18-летней девушки с манифестацией заболевания в 14 лет [3]. Далее в 1893 г. Т. McDowall описал сочетание СПКГ с умственной отсталостью [4]. А в 1907 г. Унна (Paul Gerson Unna) описал три новых случая СПКГ и ввел общеизвестный в настоящее время термин — *cutis verticis gyrata* [5].

Распространенность заболевания среди мужского населения несколько выше и составляет 1 случай на 1 млн, в то время как среди женского пола СПКГ встре-

чается с частотой 0,026 на 1 млн [6]. Выявленные различия позволили предположить наличие X-сцепленного типа наследования [7], однако убедительных данных в пользу этой гипотезы на сегодняшний день нет.

В 1953 г. на основании обзора 275 случаев СПКГ, описанных к тому моменту в литературе, S. Polan и T. Butterworth выделили первичную и вторичную пахидермию [8]. Позднее, в 1984 г. J.M. Garden и J.K. Robinson усовершенствовали и расширили классификацию СПКГ [9], разделив первичную СПКГ на изолированную и симптоматическую (см. таблицу).

Подавляющее большинство первичных форм СПКГ начинает развиваться после полового созревания, а полная клиническая картина формируется к 20–30 годам [10]. Врожденные случаи встречаются очень редко и обычно ассоциированы с наследственными синдромами. Так, например, R. Bortone и соавт., а также M.C. Snyder и соавт. описывают сочетание врожденной СПКГ с синдромом Тернера [11, 12], F. Larsen и N. Birchall — сочетание СПКГ с синдромом Нунан у новорожденного мальчика [13]. Среди женщин пер-

**Таблица.** Классификация складчатой пахидермии кожи головы

**Table.** Cutis verticis gyrate classification

Форма СПКГ	Первичная (наследственная)		Вторичная
	Идиопатическая (изолированная)	Симптоматическая	
Половые различия	М > Ж		Не выявлены
Возраст манифестации	Детский и юношеский	Детский и юношеский, возможны врожденные формы	Любой
Этиология	Неизвестна	Неизвестна, может быть на фоне генетических синдромов	Развивается на фоне хронических нарушений обмена веществ, воспалительных заболеваний, болезней дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы, болезней печени и желчных путей или паранеопластического синдрома
Сочетание с генетическими синдромами	Нет	Тернера Нунан Бира – Стивенсона Элерса – Данло Аперта Ломкой X-хромосомы Гипер-IgE	Нет
Сочетание с пороками развития других органов и систем	Нет	Могут наблюдаться патология нервной системы (умственная отсталость, эпилепсия, энцефалопатия), офтальмологические нарушения (врожденная катаракта, пигментная дистрофия сетчатки, стробизм), микроцефалия, а также врожденная недостаточность кровеносной и лимфатической систем	Нет
Форма и направление складок (борозд)	Симметричные, располагаются продольно спереди назад		Борозды асимметричные, располагаются хаотично, часто локализованы в области первичного патологического очага
Гистологическая картина	Гиперплазия соединительной ткани собственно дермы и эпидермиса на фоне лимфостаза и стойкого расширения лимфатических сосудов, может наблюдаться нормальное строение кожи		Соответствует основному патологическому процессу

Примечание. СПКГ — складчатая пахидермия кожи головы.

Note. CVG (СПКГ) — cutis verticis gyrata.

**Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Ekaterina E. Zelenova<sup>1, 2</sup>, Tatiana A. Gassan<sup>3</sup>, Eduard T. Ambarchyan<sup>4</sup>, Malika I. Denieva<sup>5, 6</sup>, Yana V. Vishnevskaya<sup>1</sup>, Tatiana V. Nasedkina<sup>2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>7, 8, 9</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children’s Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Republican Dermatovenerologic Dispensary, Grozny, Russian Federation

<sup>6</sup> Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russian Federation

<sup>7</sup> National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Cutis Verticis Gyrata Differential Diagnosis: Clinical Case

**Background.** Cutis verticis gyrata is rare benign scalp disorder characterized by excessive skin and subcutaneous tissue proliferation and hypertrophy. Nowadays, there are three forms of this disease with various developmental mechanisms and associated manifestations.

**Clinical case description.** This article presents the patient admitted with diagnosis and clinical picture of pachydermia, who underwent surgical excision of scalp abnormal tissues. However, the diagnosis of giant congenital melanocytic nevus was established according to the results of clinical examination. Later it was confirmed by histological and immunohistological studies. Moreover, pathogenic variants in the NRAS gene were not revealed. **Conclusion.** This case demonstrates the complexity of differential diagnosis of pachydermia that leads to careful examination of patients with morphogenetic studies of affected tissues samples.

**Keywords:** clinical case, cutis verticis gyrata, giant congenital melanocytic nevus, immunohistological study, Melan A, p16, NRAS

**For citation:** Belysheva Tatiana S., Zelenova Ekaterina E., Gassan Tatiana A., Ambarchyan Eduard T., Denieva Malika I., Vishnevskaya Yana V., Nasedkina Tatiana V., Murashkin Nikolay N. Cutis Verticis Gyrata Differential Diagnosis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):356–362. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2792>

вичная форма СПКГ представлена не более чем 5 случаями в литературе [3, 13, 14].

Вторичная СПКГ встречается в популяции сравнительно часто [8] и может быть ассоциирована с невоидными аномалиями (меланоцитарные невусы, гамартомы, нейрофибромы, фибромы, цилиндромы) и пороками развития кожи головы (липоматозные невусы, невусы соединительной ткани), а также с воспалительными дерматозами кожи головы (экзема, псориаз и др.). Кроме этого, СПКГ может наблюдаться при первичной гипертрофической остеоартропатии (пахидермопериостоз) — наследственном заболевании, ассоциированном с патогенными вариантами в генах *HPCD* (аутосомно-рецессивный тип наследования) и *SLCO2A1* (аутосомно-доминантный тип наследования) [15, 16]. Для данного заболевания характерно сочетание пахидермии, периостоза, симптома «барабанных палочек».

Как правило, диагноз СПКГ может быть заподозрен после дерматологического осмотра (рис. 1). У большинства пациентов патологическое новообразование локализуется в теменной и затылочной областях или отмечается тотальное вовлечение кожи волосистой части головы. Складки кожи мягкие, губчатые, приподнимающиеся на 1–2 см, обычно расположенные вдоль фронтальноокципитальной линии и формирующие характерный рисунок, напоминающий мозговые извилины [17]. В глубине борозд часто развиваются мацерация и экс-

**Рис. 1.** Внешний вид пациента 18 лет с первичной формой СПКГ. Кожный патологический процесс локализуется в теменной и затылочной областях, над поверхностью складок отмечается характерное разрежение волос

**Fig. 1.** Appearance of 18-year-old patient with primary form of CVG. Cutaneous pathological process is localized in parietal and occipital areas, typical thinning hair can be noted above the folds surface



Источник: Бельшева Т.С., 2023.

Source: Belysheva T.S., 2023.

сурация, сопровождаемые неприятным запахом, а над поверхностью складок может формироваться разрежение волос [18]. При этом, в отличие от синдрома вялой кожи, борозды в случае СПКГ не расправляются при надавливании [19].

При подозрении на СПКГ пациенту требуется комплексное обследование, включающее в себя первичный осмотр, сбор данных семейного анамнеза, лабораторные (исследование гормонального профиля, основных биохимических показателей, маркеров вирусных инфекций) и инструментальные (рентгенография суставов, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография внутренних органов) методы [14]. В ряде случаев для уточнения диагноза рекомендовано выполнить биопсию новообразований кожи головы с последующими гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

В связи с развитием молекулярно-генетических методов диагностики некоторым пациентам может потребоваться ДНК-исследование. Так, например, клиническая картина церебриформного невуса сальных желез очень похожа на СПКГ. Однако в этом случае невус является врожденным, асимметричным, в основном локализуется в височной области и часто ассоциирован с соматической мутацией в гене *FGFR2* [20].

Лечение пациентов с первичной СПКГ, как правило, заключается в гигиенической обработке борозд с целью профилактики инфекционных осложнений. Также возможно хирургическое иссечение пораженных тканей [21]. Кроме этого, пациенты должны находиться под динамическим наблюдением у невролога, офтальмолога и дерматолога с целью выявления сопутствующей патологии других органов и/или наследственных генетических синдромов в случае первичной симптоматической формы.

Для пациентов с вторичной СПКГ дополнительно к вышеперечисленному требуется лечение основного заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациент Б., 17 лет. Со слов отца, патологические изменения кожи волосистой части головы и поясничной области слева присутствовали с рождения и увеличивались пропорционально физиологическому росту ребенка. После пубертатного периода отмечались увеличение новообразования в области волосистой части головы, появление церебриформной структуры, узловых элементов в пределах новообразования (рис. 2А), что стало поводом для обращения к онкодерматологу.

### Физикальная диагностика

На момент осмотра на коже волосистой части головы в теменно-затылочной области справа определялась округлая бляшка темно-серого цвета, с церебриформной поверхностью, диаметром до 10 см. В пределах новообразования визуализировались единичные узлы розового и серого цвета диаметром до 0,7 см. На коже поясничной области слева определялось пятно темно-коричневого цвета, с четкими границами, неправильных очертаний, диаметром около 20 см.

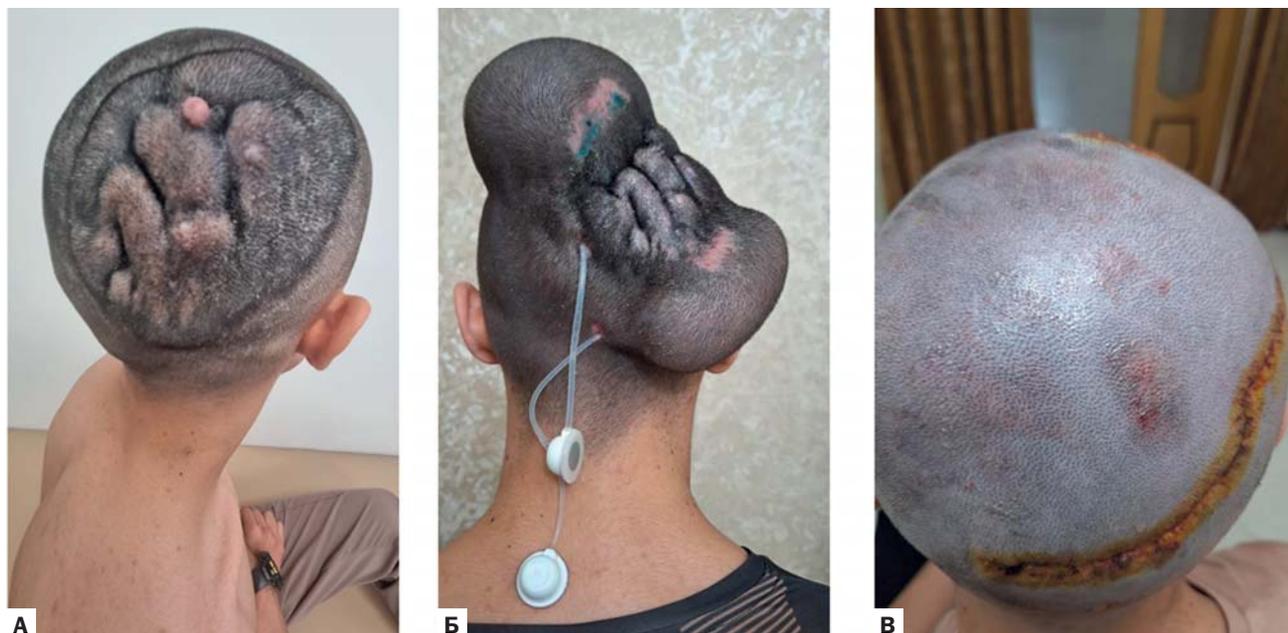
При комплексном обследовании патологии со стороны других органов и систем не выявлено.

### Предварительный диагноз

Ввиду врожденного характера новообразования и динамики изменений был предположен диагноз врожденного гигантского меланоцитарного невуса (ВГМН) кожи головы.

**Рис. 2.** Внешний вид пациента: А — на момент обращения в возрасте 18 лет; Б — на этапе применения тканевых расширителей (экспандеров); В — состояние после хирургического лечения

**Fig. 2.** General appearance: A — admission at the age of 18 years; B — using tissue expanders; C — after surgical treatment



Источник: Бельшева Т.С., 2022.

Source: Belysheva T.S., 2022.

### Динамика и исходы

С целью дифференциальной диагностики с пахидермией пациенту была выполнена биопсия участка кожи волосистой части головы с последующим гистологическим исследованием.

При микроскопии в поверхностных участках новообразования определяются гнездовые скопления однотипных небольших невоидных клеток без митозов (рис. 3Б). В более глубоких отделах ретикулярной дермы, в том числе между придатками кожи, опухолевые клетки становятся более крупными, теряют гнездовое строение, отмечаются их рассеянный рост (рис. 3В) и признаки нейритизации (рис. 3Г). Выбухающий узелок представлен фиброзированной соединительной тканью с небольшими субэпидермальными скоплениями невоидных клеток. Таким образом, новообразование кожи волосистой части головы было расценено как ВГМН с десмопластическим компонентом. Для подтверждения диагноза также было выполнено иммуногистохимическое исследование. Выявлена экспрессия меланочитарных маркеров — Melan A (рис. 4А) и НМВ45, фокальная мозаичная экспрессия p16 (рис. 4Б), отмечается низкая пролиферативная активность Ki67 (рис. 4В).

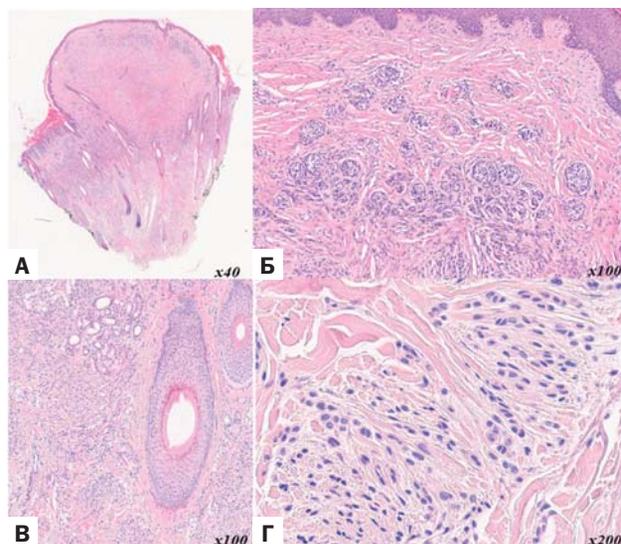
Учитывая размеры и локализацию образования, а также по эстетическим соображениям, в последующем было проведено хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей с использованием технологии экспандерного растяжения тканей (рис. 2Б). Первым этапом под кожу волосистой части головы на прилежащих к образованию зонах были имплантированы 2 силиконовых экспандера. Цель данного вмешательства — получение необходимой площади органотипической покровной ткани для пластики дефекта. После этапа тканевого растяжения проведен второй этап хирургического лечения — иссечение образования с пластикой дефекта перемещенной покровной тканью (рис. 2В).

При макроскопии поверхность кожного лоскута на всем протяжении имеет мелкозернистый вид бледно-

коричневого цвета. В центре лоскута определяется узел размерами 0,8 × 0,7 × 0,5 см серовато-бежевого цвета на разрезах, выбухающий над поверхностью (микроскопический срез на малом увеличении представлен на рис. 3А). Гистологическое исследование соответствует первичному описанию биопсийного материала.

**Рис. 3.** Гистологическое исследование образца иссеченной кожи головы (окрашивание гематоксилином-эозином): А — участок кожи с выбухающим опухолевым узлом; Б — гнездовые скопления невоидных клеток; В — рассеянные невоидные клетки в ретикулярной дерме между придатками кожи; Г — признаки нейритизации в глубоких участках новообразования

**Fig. 3.** Histological study of excised scalp sample (hematoxylin-eosin staining): А — skin area with protruding tumor node; Б — nevoid cells nests; С — diffuse nevoid cells in reticular dermis between dermal appendages; D — signs of neurotization deeper in the lesion

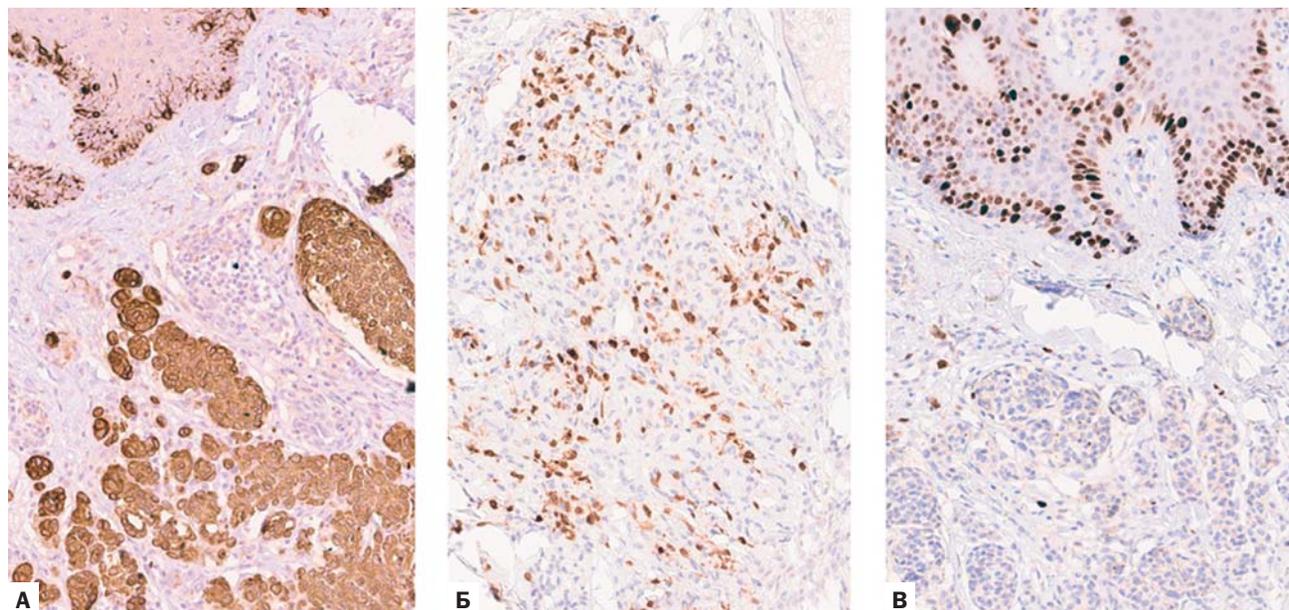


Источник: Вишневская Я.В., 2022.

Source: Vishnevskaya Ya.V., 2022.

**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование образца кожи головы (увеличение  $\times 100$ ): А — диффузная экспрессия Melan A в опухолевых клетках; Б — мозаичная экспрессия p16 в опухолевых клетках; В — Ki67 экспрессия в единичных опухолевых клетках, выраженная экспрессия в базальном слое эпидермиса

**Fig. 4.** Immunohistological study of scalp sample ( $\times 100$ ): А — Melan A diffuse expression in tumor cells; Б — p16 mosaic expression in tumor cells; С — Ki67 expression in single tumor cells, pronounced expression in epidermis basal layer



Источник: Вишневецкая Я.В., 2022.

Source: Vishnevskaya Ya.V., 2022.

Учитывая ассоциацию ВГМН с патогенными вариантами в гене *NRAS*, было выполнено молекулярно-генетическое исследование на платформе NextSeq 2000 Illumina методом парно-концевого чтения ( $2 \times 150$  п.о.) на основе методики гибридного селективного обогащения фрагментами ДНК с использованием панели генов «Меланома». Список генов, входящих в исследуемую таргетную панель: *BRAF*, *LRP1B*, *TP53*, *TERT*, *FAT4*, *GRIN2A*, *PTPRT*, *PTPRD*, *CDKN2A*, *PREX2*, *NF1*, *ROS1*, *NRAS*, *KMT2C*, *NOTCH1*, *ERBB4*, *KDR*, *ARID2*, *FGFR3*, *HRAS*, *ARID1A*, *HDAC9*, *PTEN*, *APC*, *PIK3CA*, *KIT*, *CTNNA1*, *TET2*, *PDGFRB*, *ATRX*, *SETD2*, *TSC2*, *SF3B1*, *TSC1*, *MET*, *GNAQ*, *PPP6C*, *RAC1*, *PDGFRA*, *SYK*, *BAP1*, *KRAS*, *NF2*, *DDX3X*, *MAP2K2*, *GNA1*, *MITF*, *MAP2K1*, *CCND1*. Однако патогенных вариантов в исследуемых генах, включая *NRAS*, не обнаружено.

### Прогноз

Учитывая радикальное удаление ВГМН, риск развития меланомы не превышает общепопуляционного. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный меланоцитарный невус является доброкачественным новообразованием кожи [22]. Гигантским считают невус размером от 20 см или занимающий анатомическую область [23], при этом потенциал злокачественности резко увеличивается. Для волосистой части головы у пациентов детского и подросткового возраста гигантским принято считать невус от 5 см в диаметре. Также ВГМН, как и в случае нашего пациента, обычно присутствует с рождения и может трансформироваться с течением времени с изменением пигментации и развитием выраженной деформации кожи.

В большинстве случаев ВГМН ассоциированы с соматическими мутациями в гене *NRAS* [24]. Однако последние исследования демонстрируют новые генетические

альтерации. Так, например, в исследовании V. Martins da Silva и соавт. патогенные варианты в гене *NRAS* были обнаружены у 9 из 21 пациента, мутации в генах *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* были выявлены по 1 случаю на каждый ген, *fusion*-мутации обнаружены у 2 из 21 пациента, сочетание мутаций в нескольких генах — у 4 из 21 пациента. При этом в 3 из 21 случая мутации не были выявлены ни в одном из исследуемых генов [25].

Для нашего пациента была использована широкая панель генов, однако патогенных вариантов в исследуемом образце не было обнаружено, что ввиду вышесказанного не исключает диагноз ВГМН.

В отличие от приобретенных меланоцитарных невусов, морфологическая картина ВГМН характеризуется повышенным количеством меланоцитов в базальном слое эпидермиса при отсутствии в сосочковом слое дермы. Также часто отмечается гнездное расположение невоидных клеток вокруг придатков кожи. При проведении иммуногистохимического исследования, как правило, обнаруживаются лишь единичные невоидные клетки с положительной экспрессией Ki67, что подтверждает их низкий потенциал пролиферации [26].

В нашем клиническом наблюдении результат морфологического исследования полностью соответствует ВГМН: гнездные скопления однотипных небольших невоидных клеток без митозов, положительная экспрессия Melan A и HMB45, фокальная мозаичная экспрессия p16, низкая пролиферативная активность Ki67.

Несмотря на известные критерии диагностики, в ряде случаев установление диагноза представляет определенную трудность. Так, например, M.E. Cullom и соавт. приводят описание 20-летнего мужчины с клиникой СПКГ [27], однако, как и в нашем наблюдении, после дообследования был верифицирован ВГМН.

Дифференциальная диагностика в этом случае крайне важна, поскольку ВГМН ассоциирован с повышенным риском развития меланомы — 3–11% [28, 29]. Причем

локализация ВГМН на коже головы может сопровождаться нейрокожным меланозом и значительно повышает риск меланомы менингеальных оболочек [30]. В связи с этим тактика ведения пациентов с СПКГ и ВГМН принципиально отличается. В случае СПКГ хирургическое лечение показано с целью эстетической коррекции, при ВГМН волосистой части головы пациенты нуждаются в пожизненном динамическом контроле дерматоонколога, невролога, офтальмолога, а хирургическое лечение, по данным литературы, способно несколько снизить риск малигнизации в пределах новообразования [29, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на характерную клиническую картину СПКГ, пациентам рекомендовано комплексное обследование, поскольку для ряда кожных заболеваний описаны атипичные проявления, напоминающие борозды и извилины. Различный прогноз и подходы к лечению обуславливают необходимость своевременной постановки правильного диагноза.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и фотографий (дата подписания: 17.06.2022).

## INFORMED CONSENT

The patient has signed written informed voluntary consent on case report publication and photographs (signed on 17.06.2022).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

**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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

## FINANCING SOURCE

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

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Т.С. Бельшева** — дерматологический осмотр пациента, разработка концепции статьи, выполнение панч-биопсии, предоставление фотоматериалов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Е.Е. Зеленова** — медико-генетическое консультирование пациента, сбор данных, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Т.А. Гассан** — выполнение хирургического лечения пациента, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Э.Т. Амбарчян** — разработка концепции статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**М.И. Дениева** — сбор данных, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

**Я.В. Вишневская** — выполнение гистологического и иммуногистохимического исследований, предоставление микрофотографий, утверждение окончательного варианта статьи.

**Т.В. Наседкина** — выполнение молекулярно-генетического исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

**Н.Н. Мурашкин** — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Tatiana S. Belysheva** — dermatological examination, manuscript concept preparation, performing punch biopsy, photographic materials provision, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Ekaterina E. Zelenova** — genetic counselling, data collection, manuscript text preparation, approval of manuscript final version.

**Tatiana A. Gassan** — surgical management, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Eduard T. Ambarchyan** — manuscript concept preparation, approval of manuscript final version.

**Malika I. Denieva** — data collection, manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Yana V. Vishnevskaya** — immunohistopathological examination, microphotography provision, approval of manuscript final version.

**Tatiana V. Nasedkina** — molecular genetic testing, approval of manuscript final version.

**Nikolay N. Murashkin** — manuscript editing, approval of manuscript final version.

## ORCID

**Т.С. Бельшева**  
<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Е.Е. Зеленова**  
<https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

**Т.А. Гассан**  
<https://orcid.org/0000-0001-7322-2892>

**Э.Т. Амбарчян**  
<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

**М.И. Дениева**  
<https://orcid.org/0000-0001-6709-808X>

**Я.В. Вишневская**  
<https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

**Т.В. Наседкина**  
<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shareef S, Horowitz D, Kaliyadan F. Cutis Verticis Gyrata. 2023 Jul 10. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Alibert K. Vorlesungen uber die Krankheiten der Haut. Leipzig; 1837.
3. Robert A. Hypertrophie du cuer chevelu, qui a rendu une opération nécessaire. *Journal de Chirurgie*. 1843;(1):125–126.
4. McDowall TW. Case of Abnormal Development of the Scalp. *Journal of Mental Science*. 1893;39(164):62–64. doi: <https://doi.org/10.1192/S0368315X0023137X>
5. Unna PG. Cutis verticis gyrata. *Monatschr Prakt Derm*. 1907;45:227–233.
6. Akesson HO. Cutis verticis gyrata and mental deficiency in Sweden. I. Epidemiologic and clinical aspects. *Acta Med Scand*. 1964;175:115–127.
7. Musumeci SA. Association between cutis verticis gyrata and chromosomal fragile sites: reply to Drs. Dahir et al. (Letter). *Am J Med Genet*. 1992;44:120.
8. Polan S, Butterworth T. Cutis verticis gyrata; a review with report of seven new cases. *Am J Ment Defic*. 1953;57(4):613–631.
9. Garden JM, Robinson JK. Essential primary cutis verticis gyrata. Treatment with the scalp reduction procedure. *Arch Dermatol*. 1984;120(11):1480–1483.
10. Lamelas AM, Taub PJ, Silver L, Kressel A. Congenital Primary Essential Cutis Verticis Gyrata. *Eplasty*. 2016;16:ic13.
11. Bortone R, Bonamonte D, Cazzato G, et al. Congenital Cutis Verticis Gyrata in a Newborn with Turner Syndrome: A Rare Clinical Manifestation of This Chromosomal Disease with Trichoscopic Evaluation. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2574. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152574>
12. Snyder MC, Johnson PJ, Hollins RR. Congenital primary cutis verticis gyrata. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(3):818–821. doi: <https://doi.org/10.1097/00006534-200209010-00015>
13. Larsen F, Birchall N. Cutis verticis gyrata: three cases with different aetiologies that demonstrate the classification system. *Australas J Dermatol*. 2007;48(2):91–94. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2007.00343.x>
14. Sankarapandian J, Palaniappan V, Karthikeyan K. Primary Essential Cutis Verticis Gyrata: A Case Report with a Review of Literature. *Indian Dermatol Online J*. 2023;15(2):313–315. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.idoj\\_210\\_23](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_210_23)
15. Li X, Hao D, Li-Ling J, Jiang X. Complete form of pachydermoperiostosis with cutis verticis gyrata resulting from the SLC02A1 gene mutation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(6):681. doi: [https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL\\_911\\_17](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_911_17)
16. Sandoval AR, Flores-Robles BJ, Llanos JC, et al. Cutis verticis gyrata as a clinical manifestation of Touraine-Solente-Gole' syndrome (pachydermoperiostosis). *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013010047. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010047>
17. Mutlu OO, Colak O, Canli M, Akcay A. Scalp Reconstruction With Free Latissimus Dorsi Flap in a Patient With Giant Cutis Verticis Gyrata. *J Craniofac Surg*. 2016;27(6):e553–e554. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002862>
18. Yang JJ, Sano DT, Martins SR, et al. Primary essential cutis verticis gyrata — case report. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):326–328. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142949>
19. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Радул Е.В., Бочарова С.Д. Складчатая пахидермия кожи волосистой части головы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2015. — Т. 18. — № 2. — С. 28–30. — doi: <https://doi.org/10.17816/dv36949> [Okhlopkov VA, Zubareva EYu, Radul EV, Bocharova SD. Cutis verticis gyrata of the hairy part of the head. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):28–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/dv36949>]
20. Theiler M, Weibel L, Christen-Zaech S, et al. Cerebriform sebaceous nevus: a subtype of organoid nevus due to specific postzygotic FGFR2 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):2085–2090. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17319>
21. Beier JP, Kneser U, Horch RE. Surgical treatment of facial cutis verticis gyrata with direct excision. *J Cutan Med Surg*. 2007;11(1):4–8. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2007.00003>
22. Macneal P, Patel BC. Congenital Melanocytic Nevi. 2023 Apr 3. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
23. Ibrahim OA, Alikhan A, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part II. Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):515.e1–515.e13; quiz 528–530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.06.022>
24. Etchevers HC. Hiding in plain sight: molecular genetics applied to giant congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2014;134:879–882. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.531>
25. Martins da Silva V, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, et al. Genetic Abnormalities in Large to Giant Congenital Nevi: Beyond NRAS Mutations. *J Invest Dermatol*. 2019;139(4):900–908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.045>
26. Баиндурашвили А.Г., Филиппова О.В., Красногорский И.В. и др. Гистологические особенности врожденных больших и гигантских пигментных невусов, хирургическая техника // *Детская хирургия*. — 2012. — № 3. — М. 26–29. [Baindurashvili AG, Fillipova OV, Krasnogorskiy IV, et al. Histological features of large and giant congenital pigmented nevi, surgical techniques for their removal. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2012;(3):26–29. (In Russ).]
27. Cullom ME, Fraga GR, Reeves AR, et al. Giant Congenital Blue Nevus Presenting as Cutis Verticis Gyrata: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130(12):1407–1411. doi: <https://doi.org/10.1177/00034894211007236>
28. Scard C, Aubert H, Wargny M, et al. Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):32–39. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18581>
29. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):1968–1974. doi: <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000122209.10277.2A>
30. Mohta A, Agrawal A, Singh A, et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus of Scalp: A Rare Case with Dermoscopic Findings. *Int J Trichology*. 2019;11(6):253–255. doi: [https://doi.org/10.4103/ijt.ijt\\_105\\_19](https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_105_19)

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>, М.А. Леонова<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<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 УДП РФ, Москва, Российская Федерация

# Эффективность дупилумаба при ладонно-подошвенной экземе у детей

## 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 (499) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, клиническими проявлениями которого являются экзематозные поражения и зуд. Одна из клинических форм заболевания — ладонно-подошвенная экзема. Ввиду вовлечения функционально значимых зон, тяжести симптомов, сложности достижения ремиссии заболевание значительно нарушает качество жизни пациентов, а потому является актуальной и нерешенной проблемой в детской дерматологии. **Описание клинического случая.** В статье представлена серия клинических случаев пациентов с АтД с вовлечением ладоней и подошв, продемонстрировавших положительный результат на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб. **Заключение.** Экзема ладоней и подошв как одна из форм АтД в клинической практике дерматолога тяжело поддается топической терапии, а использование системных вариантов лечения не только ограничено к применению в детском возрасте, но и не является достаточно эффективным. Назначение генно-инженерного биологического препарата дупилумаб представляется одним из эффективных методов лечения данного состояния у таких пациентов.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, экзема ладоней и подошв, диагностика, лечение, дупилумаб

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Леонова М.А., Федоров Д.В., Савелова А.А. Эффективность дупилумаба при ладонно-подошвенной экземе у детей. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):363–369. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2803>

## ОБОСНОВАНИЕ

Поражение ладоней и подошв является распространенным проявлением атопического дерматита (АтД) у детей, при этом более часто отмечается вовлеченность кистей (хроническая экзема кистей), что значительно снижает

качество жизни ребенка и его семьи, негативно влияет на психосоциальную составляющую его развития. Тяжесть заболевания обуславливает частоту обращаемости за медицинской помощью, нетрудоспособность, в том числе родителя, негативную самооценку ребенка и др. [1–3].

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>, Mariya A. Leonova<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<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

## Dupilumab Efficacy in Children with Palmoplantar Eczema

**Background.** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with such clinical manifestations as eczematous lesions and itching. One of its clinical forms is palmoplantar eczema. It is urgent and unresolved issue in pediatric dermatology as this disease significantly affect the patients' quality of life due to involvement of functionally significant areas, symptoms severity, difficult induction of remission. **Clinical case description.** This article presents case series of patients with AD involving palms and soles who have shown positive results to the treatment with genetically engineered biologic drug — dupilumab. **Conclusion.** Palmoplantar eczema, as one of the forms of AD, hardly responds to topical therapy in clinical practice of dermatologist. Moreover, systemic treatment is not only limited in pediatrics, but also is not effective enough. Prescription of the genetically engineered biologic drug, dupilumab, seems to be one of the effective methods for management of this disease in these patients.

**Keywords:** children, atopic dermatitis, palmoplantar eczema, diagnosis, management, dupilumab

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexandr I., Ivanov Roman A., Leonova Mariya A., Fedorov Dmitriy V., Savelova Alena A. Dupilumab Efficacy in Children with Palmoplantar Eczema. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):363–369. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2803>

Этиология экземы кистей сложная, мультифакторная и зачастую зависит от состояния барьерной функции кожи. Известно, что 59% случаев развития экземы кистей можно объяснить экзогенными факторами, тогда как 41% объясняется эндогенными [4]. При нарушении кожного барьера отмечается его повышенная проницаемость, что создает условия для проникновения аллергенов и раздражителей. При АтД наблюдается нарушение кожного барьера, в связи с чем это заболевание является фактором риска развития экземы. Пациенты с АтД с мутациями гена филаггрина особенно подвержены этому риску [5]. Однако следует отметить, что мутация гена филаггрина без сопутствующего АтД не приводит к значимому повышению риска экземы ладоней [6, 7].

Клинические проявления кожного патологического процесса в области ладоней и подошв при АтД у детей переменны. В зависимости от возраста и стадии заболевания в клинической картине могут преобладать признаки дисгидротической и/или тилотической экземы [6]. Зачастую эти состояния могут сменять друг друга либо сосуществовать одновременно на различных участках кожи в указанных анатомических областях [7].

Кроме того, для детского возраста нередкими являются нумулярные поражения, а также экзема кончиков пальцев, характеризующиеся торпидностью к проводимому лечению [7].

В настоящее время общепринятой современной классификации экземы кистей и стоп нет. Вместе с тем, заслуживает внимания классификация, предложенная в руководстве Европейского общества контактного дерматита, в соответствии с которой выделяются два типа экзем: экзогенная и эндогенная [8]. Экзогенные типы экзем включают в себя ирритантный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, белковый контактный дерматит / контактную крапивницу. Эндогенные типы — атопическую, гиперкератотическую, острую рецидивирующую везикулярную, известную российской школе дерматологии как «дисгидротическая» экзема (см. таблицу) [5].

Дифференциальная диагностика между острой и хронической экземой основывается на длительности течения (менее 3 мес) и частоте рецидивов (один раз в год и реже) [8].

Экзогенные подтипы связаны с бытовыми или профессиональными воздействиями или их комбинацией. Так, для ирритантной экземы характерна связь с регулярным контактом с влагой, продуктами питания, маслами и механическим воздействием. Для аллергической (подтверждается положительными патч-тестами) — профессиональное и бытовое воздействие биоцидов, ароматизаторов, резиновых добавок, эпоксидной смолы, никеля. Белковый контактный дерматит провоцируется воздействием натурального каучукового латекса, пищевых продуктов [9, 10].

Атопическая экзема кистей возникает у пациентов с существующим или перенесенным ранее АтД. Данная

группа пациентов имеет повышенный риск ее развития, в том числе и лица с мутациями гена филаггрина. Данный подтип может быть изолированным или сочетаться с ирритантным, аллергическим и интерпретируется как экзема, вызванная нарушением барьерной функции, связанным с атопическим заболеванием кожи. Атопическая экзема начинается в раннем детском возрасте, и средний возраст пациентов значительно ниже, чем для других подтипов [8]. Гиперкератотическая экзема представляет собой ограниченный гиперкератотический дерматит ладоней [11], часто с трещинами, но без везикул [12]. Данный подтип чаще сочетается с экземой на стопах [13]. Подтип острой рецидивирующей везикулярной экземы называется также помфоликсом, или дисгидротической экземой, однако в настоящее время в мировой литературе прослеживается тенденция отказа от такой терминологии. Это рецидивирующая экзема с везикулярными элементами, длящаяся 2–3 нед, без соответствующей контактной аллергии и без очевидного раздражителя, который мог бы ее вызвать. Следует отметить, что микоз на теле и аллергия на пылевых клещей обсуждаются как возможные провоцирующие факторы дисгидротической экземы [14, 15].

Экзема кистей часто сопровождается экземой стоп. Поперечное исследование, включающее пациентов с экземой кистей из девяти различных европейских стран, показало, что у 29% пациентов была сопутствующая экзема на стопах — с самой высокой частотой у пациентов с диагнозом «гиперкератотический подтип экземы» [13]. Однако у 18% пациентов с диагнозом «раздражающий контактный дерматит» также была экзема на ногах, что указывает на то, что совместное возникновение дерматита кистей и стоп не ограничивается эндогенными подтипами [5].

Ладонно-подошвенная экзема легкого течения обычно хорошо поддается лечению эмолентами, а также местными глюкокортикоидами различной степени активности и ингибиторами кальциневрина. Однако при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания такого лечения может быть недостаточно. В подобных случаях показана системная терапия, арсенал которой достаточно мал. Так, высокую эффективность при лечении ладонно-подошвенной экземы в мировой практике показал системный ретиноид алитретиноин, особенно тилотической формы заболевания, однако в России этот препарат не зарегистрирован [16, 17]. Также следует помнить, что системные ретиноиды могут приводить к преждевременному закрытию зон роста костей, что ограничивает их применение в детской практике, а также у беременных и в период лактации. Кроме того, назначая препарат девочкам-подросткам, следует учитывать его тератогенное действие. Другим вариантом системной терапии ладонно-подошвенной экземы может быть циклоспорин, однако в связи с наличием потенциальных побочных эффектов (артериальная гипертензия, нефротоксичность, неоплазии) он не рекомендуется к применению у детей. Как и циклоспорин, к применению у детей не рекомендуются метотрексат и азатиоприн [18].

На представленном опыте было отмечено, что одним из современных средств, демонстрирующих эффективность при хронической форме эндогенных подтипов ладонно-подошвенной экземы, является дупилумаб. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, селективно связывающееся с  $\alpha$ -цепью рецептора интерлейкина (IL) 4, ингибирующее IL-4 и IL-13 — цитокины Th2 воспалительных реакций, лежа-

**Таблица.** Классификация экземы кистей

**Table.** Classification of palms eczema

Экзогенные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ирритантный контактный дерматит</li> <li>• аллергический контактный дерматит</li> <li>• белковый контактный дерматит / контактная крапивница</li> </ul>
Эндогенные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• экзема кистей</li> <li>• гиперкератотическая</li> <li>• острая рецидивирующая везикулярная</li> </ul>

ших в основе патогенеза АтД и ладонно-подошвенной экземы [19]. В настоящий момент существуют ряд проспективных и ретроспективных исследований и серий клинических случаев эффективности дупилумаба у взрослых пациентов с ладонно-подошвенной экземой [20–22].

Вместе с тем, данные об эффективности дупилумаба у детей при этом состоянии скудны.

В представленной серии клинических случаев описывается эффективность дупилумаба у детей с АтД, у которых либо клиническая картина заболевания сопровождается вовлечением в патологический процесс кистей и стоп, либо с течением времени заболевание трансформировалось в форму с преимущественным поражением ладоней и подошв.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

#### О пациенте

Мальчик Ж., впервые поступил в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 13 лет с жалобами на высыпания на коже ладоней и подошв, сопровождающиеся выраженной болезненностью и зудом, а также на сухость кожи.

Со слов мамы, мальчик страдает АтД с 3 лет. Высыпания на ладонях и подошвах появились впервые в возрасте 8 лет. Обратились за медицинской помощью к дерматологу, поставлен диагноз «псориаз», назначена местная терапия мазью бетаметазона пропионата — с недостаточной положительной динамикой в виде сохранения высыпаний. В возрасте 12 лет пациенту по месту жительства была проведена биопсия с последующим патоморфологическим исследованием, которое выявило признаки хронической экземы. В лечении применялись топические глюкокортикоидные препараты, ингибиторы кальциневрина, эмоленты — без значимой динамики. Пациент направлен на лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для определения тактики дальнейшего ведения.

#### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел ограниченный характер, локализовался на коже ладоней и подошв, был представлен эритематозно-сквамозными инфильтративными бляшками с глубокими трещинами, покрытыми геморрагическими корками. Характерна гиперлинейность ладоней. Кожа с умеренной сухостью,

в кубитальных и подколенных ямках визуализируются эритематозно-папулезные элементы. Субъективно отмечались болезненность в области трещин, зуд кожи (рис. 1).

#### Лабораторные исследования

**Общий анализ крови:** повышение эозинофилов  $0,89 \times 10^9 (7,2 \%)$ .

**Биохимический анализ крови:** в крови повышение уровня общего IgE — 780 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

**Клинический анализ мочи:** без патологических изменений.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** без значимых отклонений.

Пациент консультирован эндокринологом по поводу повышенной массы тела — 98 кг при росте 167 см, выставлен диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение».

#### Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, средне-тяжелое течение. Ладонно-подошвенная экзема.

#### Динамика и исходы

Во время стационарного лечения пациент получал эмоленты, высокоактивные топические глюкокортикоидные препараты, локальную узкополосную фототерапию 311 нм. На фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика, вместе с тем, сохранялись инфильтрация бляшек, трещины.

В связи с тяжестью течения кожного процесса и торпидностью к проводимому лечению было принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в иницирующей дозировке 600 мг с последующим введением 300 мг 1 раз в 2 нед, подкожно.

На фоне проводимой терапии в течение 4 мес удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 2). Оценка кожного процесса проводилась при помощи индекса тяжести экземы ладоней (Hand Eczema Severity Index; HECSI). За период наблюдения индекс снизился с 175 до 0.

#### Прогноз

Прогноз благоприятный.

**Рис. 1.** Пациент Ж., 13 лет. Кожный патологический процесс ограничен кожей ладоней и подошв (описание в тексте)

**Fig. 1.** Patient Zh., 13 years old. Skin pathological process is limited to the skin of palms and soles (described in the text)



**Рис. 2.** Пациент Ж., 13 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом. Оценка эффективности через 6 мес  
**Fig. 2.** Patient Zh., 13 years old. Rash regression on dupilumab therapy. Efficacy evaluation after 6 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.  
 Source: Murashkin N.N., 2023.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### О пациенте

Мальчик К., 6 лет. Болеет АтД с 6 мес. Около года назад стали беспокоить рецидивирующие высыпания на ладонях. В лечении в течение длительного времени применяли клобетазол, с положительной динамикой, однако в течение 5–7 дней после отмены наступало обострение кожного процесса.

### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс был представлен поражением в виде эритематозных пятен с везикулами и пустулами на коже обеих ладоней, с шелушением на поверхности, трещин с геморрагическими корками на поверхности. Субъективно отмечались зуд ладоней, болезненность в местах трещин (рис. 3).

### Лабораторные исследования

**Общий анализ крови:** повышение эозинофилов  $1,2 \times 10^9$  (7,6 %).

**Биохимический анализ крови:** в крови повышение уровня общего IgE — 754 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

**Рис. 3.** Пациент К., 6 лет. Кожный патологический процесс с поражением ладоней (описание в тексте)

**Fig. 3.** Patient K., 6 years old. Skin pathological process with involvement of palms (described in the text)



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.  
 Source: Murashkin N.N., 2023.

**Клинический анализ мочи:** без патологических изменений.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** без значимых отклонений.

Пациент консультирован диетологом и аллергологом, выставлен диагноз «аллергический ринит».

### Предварительный диагноз

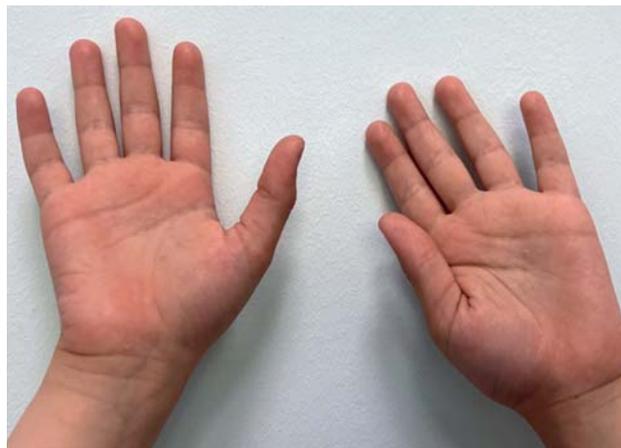
Атопический дерматит (детская форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Дисгидротическая экзема кистей.

### Динамика и исходы

На основании тяжелого течения заболевания, отсутствия положительной динамики на фоне применяемого лечения местными кортикостероидами высокой потенции было принято решение об инициации пациенту терапии генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозировке 300 мг с дальнейшим приемом препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед, подкожно. На фоне проводимой терапии удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 4).

**Рис. 4.** Пациент К., 6 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом в течение 4 мес

**Fig. 4.** Patient K., 6 years old. Rash regression on dupilumab therapy for 4 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.  
 Source: Murashkin N.N., 2023.

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

### О пациенте

Мальчик Е., 15 лет, поступил в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на высыпания на стопах.

Мальчик страдает АтД с раннего детства. Изначально кожный процесс локализовался на коже туловища, предплечий, подколенных ямок, однако в возрасте 9 лет появились признаки поражения стоп. Ранее неоднократно проходил стационарное лечение с получением топических кортикостероидов, фототерапии — с положительной, но кратковременной динамикой. Настоящая госпитализация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» повторная.

### Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел ограниченный характер, локализовался на коже подошв, был представлен эритематозно-сквамозными инфильтративными бляшками, явлениями лихенификации (рис. 5).

### Лабораторные исследования

*Общий анализ крови:* без значимых отклонений от референсных значений.

*Биохимический анализ крови:* в крови повышение уровня общего IgE — 277 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

*Клинический анализ мочи:* без патологических изменений.

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:* без значимых отклонений.

### Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, среднетяжелое течение. Ладонно-подошвенная экзема

### Динамика и исходы

Во время стационарного лечения пациент получал эмоленты, высокоактивные топические глюкокортико-

идные препараты (клобетазол), локальную узкополосную фототерапию 311 нм. На фоне лечения отмечалась положительная динамика.

В связи с тяжестью течения кожного процесса, торпидностью течения, высокой вероятностью обострения заболевания было принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в иницирующей дозировке 400 мг, с последующим введением 200 мг 1 раз в 2 нед, подкожно.

На фоне проводимой терапии в течение 6 мес удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 6).

## Прогноз

Прогноз благоприятный.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дисфункция кожного барьера как при АтД, так и при ладонно-подошвенной экземе связана с уменьшением содержания керамидов и экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме липидов рогового слоя [23], а также с иммунологической дисфункцией, обусловленной Th2-типом иммунного ответа, что определяет изменения содержания липидов и белков, подавление структурно-функциональной целостности области плотных контактов эпидермиса и ингибирование уровня экспрессии антимикробных пептидов, регулирующих гомеостаз кожного барьера [23]. Характерной чертой экземы кистей является тот факт, что значительно снижается экспрессия структурных барьерных белков филагрина и хорнерина [24]. Клетки Th2 и Th22 продуцируют ряд цитокинов, таких как IL-1, IL-5 и IL-13, обуславливающих активацию пролиферации кератиноцитов и снижение уровня ферментов, регулирующих процессы десквамации, что клинически выражается гиперкератозом при ладонно-подошвенной экземе [24, 25]. Одним из ключевых симптомов при экземе кистей является зуд, связанный с цитокином IL-31, высвобождаемым клетками Th2 [23].

Патогенетическая терапия экземы ладоней и подошв должна оказывать специфическое ингибирующее действие на медиаторы Th2-воспаления и в то же время обладать

**Рис. 5.** Пациент Е., 15 лет. Кожный патологический процесс ограничен кожей подошв (описание в тексте)

**Fig. 5.** Patient E., 15 years old. Skin pathological process is limited to the skin of soles (described in the text)



Источник: Мурашкин Н.Н., 2022.  
Source: Murashkin N.N., 2022.

**Рис. 6.** Пациент Е., 15 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом. Оценка эффективности через 6 мес

**Fig. 6.** Patient E., 15 years old. Rash regression on dupilumab therapy, efficacy evaluation after 6 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.  
Source: Murashkin N.N., 2023.

адекватным профилем эффективности и безопасности. Несмотря на то, что в патогенез АТД и экземы вовлечены многие сигнальные пути, активация Th2-опосредованных иммунных механизмов с последующей продукцией IL-4 и IL-13 представляет собой доминирующий патогенетический механизм [26]. Именно дупилумаб является двойным ингибитором передачи сигнала IL-4 и IL-13.

В представленных клинических случаях продемонстрирована эффективность дупилумаба у детей с экземой ладоней и подошв, ранее не поддававшейся топической терапии. У всех пациентов наблюдалась стойкая ремиссия заболевания: разрешение кожного патологического процесса и отсутствие зуда и болезненности в области высыпаний. Отмечалось значимое улучшение качества жизни детей. Во время лечения дупилумабом возможно развитие таких нежелательных явлений, как реакция в месте инъекции, аллергический конъюнктивит, герпетическая инфекция, эозинофилия и др. Среди описанных нами пациентов нежелательных явлений не наблюдалось.

Ладонно-подошвенная экзема у пациентов детского возраста с АТД не является редкостью и ставит непростую задачу в достижении ремиссии кожного процесса. И если при лечении легкой формы можно обойтись эмолентами, топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, то среднетяжелая и тяжелая формы требуют назначения системной терапии.

Представленные в данном сообщении клинические случаи демонстрируют значимую положительную динамику течения ладонно-подошвенной экземы среднетяжелой и тяжелой степени у детей на фоне лечения дупилумабом в долгосрочной клинической перспективе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинических исследований, наш личный опыт применения генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в лечении ладонно-подошвенной экземы демонстрируют, что освещенный в статье вариант системной терапии эффективен в достижении ремиссии заболевания, ее продлении, а также повышении качества жизни пациентов.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие (для клинического случая № 1 — 06.02.2024, для клинического случая № 2 — 09.04.2024, для клинического случая № 3 — 23.05.2024) на публикацию описания клинических случаев и изображений пациентов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

### INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed written voluntary informed consent (for clinical case № 1 — 06.02.2024, for clinical case № 2 — 09.04.2024, for clinical case № 3 — 23.05.2024) on publication of clinical case description and their photos in medical journal, on-line version included.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not declared.

### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B. Braun, Swixx BioPharma.

**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 Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B. Braun, Swixx BioPharma.

**Alexander 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.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Н.Н. Мурашкин** — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

**Л.А. Опрятин** — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

**Е.С. Павлова** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**Р.В. Епишев** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**А.И. Материкин** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**Р.А. Иванов** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**М.А. Леонова** — участие в редактировании рукописи.

**Д.В. Федоров** — участие в редактировании рукописи.

**А.А. Савелова** — участие в редактировании рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Nikolay N. Murashkin** — manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Leonid A. Opryatin** — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

**Ekaterina S. Pavlova** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Roman V. Epishev** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Alexandr I. Materikin** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Roman A. Ivanov** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Mariya A. Leonova** — manuscript editing.

**Dmitriy V. Fedorov** — manuscript editing.

**Alena A. Savelova** — manuscript editing.

### 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>

**М.А. Леонова**

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

**Д.В. Федоров**

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

**А.А. Савелова**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmed A, Shah R, Papadopoulos L, Bewley A. An ethnographic study into the psychological impact and adaptive mechanisms of living with hand eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(5):495–501. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12619>
2. Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, et al. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):628–637. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13479>
3. Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, et al. Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):287–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00669-6>
4. Lerbaek A, Kyvik KO, Mortensen J, et al. Heritability of hand eczema is not explained by comorbidity with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(7):1632–1640. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700750>
5. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl 1):4–12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16061>
6. Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, et al. Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1199–1204. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08252.x>
7. Visser MJ, Verberk MM, Campbell LE, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and atopic dermatitis as risk factors for hand eczema in apprentice nurses: part II of a prospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2014;70(3):139–150. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12139>
8. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(1):e1–e22. doi: [https://doi.org/10.1111/ddg.12510\\_1](https://doi.org/10.1111/ddg.12510_1)
9. Caroe TK, Ebbelohj N, Agner T. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis*. 2014;70(1):56–62. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12134>
10. Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 2015;73(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12386>
11. Hersle K, Mobacken H. Hyperkeratotic dermatitis of the palms. *Br J Dermatol*. 1982;107(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00338.x>
12. Johansen JD, Hald M, Andersen BL, et al. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01911.x>
13. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, et al. Factors associated with combined hand and foot eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):828–832. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14016>
14. Bryld LE, Agner T, Menne T. Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(3):186–188. doi: <https://doi.org/10.1080/00015550310007184>
15. Schuttelaar ML, Coenraads PJ, Huizinga J, et al. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis*. 2013;68(2):76–85. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02172.x>
16. Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, et al. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses — a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1037–1042. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16088>
17. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):808–817. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08487.x>
18. Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Oral Immunosuppressive Drugs. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):724–730. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2637>
19. Halling AS, Zachariae C, Thyssen JP. Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):37–38. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.13501>
20. Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2021;84(2):124–127. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.13693>
21. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, et al. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019;46(8):680–685. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14982>
22. Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis—52 week results from the Dutch BioDay Registry. *Contact Dermatitis*. 2022;87(2):185–191. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.14104>
23. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AK, et al. Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12840. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12840>
24. Molin S, Merl J, Dietrich KA, et al. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):994–1001. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13418>
25. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DYM. New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(4):549–561. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758708>
26. 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>

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

# Эффективность устекинумаба при ладонно-подошвенном псориазе у детей: серия клинических случаев

## Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 15.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Пациентам с ладонно-подошвенным псориазом при недостаточной эффективности стандартной наружной терапии, физиотерапевтического лечения, терапии классическими иммуносупрессорами рекомендовано лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Нами представлены результаты лечения устекинумабом резистентного к стандартным методам терапии ладонно-подошвенного псориаза у детей. **Описание клинического случая.** Представлены результаты лечения устекинумабом 12 случаев ладонно-подошвенного псориаза у детей. При проведении дообследования данных за наличие коморбидных патологий у описываемых пациентов выявлено не было, и в связи с отсутствием противопоказаний им была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом устекинумаб в дозе 45 мг подкожно согласно рекомендуемой схеме лечения. Через 12 нед после начала терапии устекинумабом у 58,33% детей отмечалось достижение показателя индекса PASI 90. **Заключение.** Пациентам с ладонно-подошвенным псориазом ввиду системного хронического патологического процесса и поражения функционально значимых зон при недостаточной эффективности стандартной наружной терапии, физиотерапевтического лечения, терапии классическими иммуносупрессорами при отсутствии противопоказаний может быть рекомендовано лечение генно-инженерными биологическими препаратами, в частности устекинумабом, согласно рекомендуемой схеме.

**Ключевые слова:** вульгарный псориаз, ладонно-подошвенный псориаз, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия, устекинумаб

**Для цитирования:** Леонова М.А., Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Павлова Е.С. Эффективность устекинумаба при ладонно-подошвенном псориазе у детей: серия клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):370–375. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2806>

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

## Ustekinumab Efficacy in Children with Palmoplantar Psoriasis: Case Series

**Background.** Management with genetically engineered biologic drugs is recommended for patients with palmoplantar psoriasis when standard external therapy, physical therapy, and classical immunosuppressants lack efficacy. We present the results of ustekinumab administration in children with palmoplantar psoriasis resistant to standard therapy. **Clinical case description.** The results of ustekinumab administration in 12 children with palmoplantar psoriasis are presented. No comorbid pathologies were revealed in these patients during further examination. Thus, genetically engineered biologic therapy with ustekinumab (45 mg subcutaneously according to the recommended treatment regimen) was initiated due to the absence of any contraindications. 58.33% of all patients have achieved lower scores of PASI 90 index 12 weeks after therapy initiation. **Conclusion.** Management with genetically engineered biologic drugs such as ustekinumab (according to recommended regimen) may be suggested for patients with palmoplantar psoriasis due to its systemic chronic pathological process and lesions of functionally significant areas and in cases when standard external therapy, physical therapy, and classical immunosuppressants lack efficacy, in the absence of contraindications.

**Keywords:** psoriasis vulgaris, palmoplantar psoriasis, methotrexate, genetically engineered biologic therapy, ustekinumab

**For citation:** Leonova Maria A., Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Fedorov Dmitriy V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S. Ustekinumab Efficacy in Children with Palmoplantar Psoriasis: Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):370–375. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2806>

## ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является системным мультифакторным хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием с генетической предрасположенностью [1], при котором наблюдается поражение кожи, ногтей, пластин кистей, а также в ряде случаев — других органов и тканей [2, 3]. В мире распространенность псориаза составляет до 8,5% среди взрослого и до 2% среди детского населения [4, 5], а заболеваемость псориазом у детей за последние 50 лет возросла более чем в два раза [6, 7].

Под наблюдением в отделении дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» находились 12 детей мужского и женского пола, страдающих ладонно-подошвенным псориазом, резистентных к стандартным методам лечения (комбинация наружной и узкополосной средневолновой терапии), средний возраст которых составил  $13,9 \pm 3,06$  года. У всех пациентов отсутствовали противопоказания к применению генно-инженерных биологических препаратов и при дообследовании не было выявлено сопутствующих заболеваний. К 12-й нед лечения устекинумабом достижение показателя PASI 75 наблюдалось у 83,33% пациентов, а PASI 90 — у 58,33%.

Далее приводится клинический пример лечения ладонно-подошвенного псориаза устекинумабом у ребенка 13 лет.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

В отделение дерматологии и аллергологии поступил пациент С., 13 лет, с жалобами на высыпания, преимущественно на коже ладоней и подошв, а также туловища, припухание суставов кистей и стоп, боль в указанных суставах, умеренный зуд.

Мальчик родился от пятой беременности, протекавшей без особенностей, вторых родов в срок путем планового кесарева сечения, без осложнений, масса тела при рождении — 3900 г, длина тела — 54 см. Исход первой беременности — роды на 39-й нед без осложнений, ребенок здоров. Из анамнеза известно, что отец ребенка страдает вульгарным псориазом. Первые высыпания появились в возрасте 10 лет на коже ладонной поверхности обеих кистей, в возрасте 11 лет распространились на кожу обеих подошв. Пациент консультирован врачом-дерматовенерологом по месту жительства, проводилась терапия эмолентами и топическими глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. С сентября 2022 г. высыпания распространились на кожу обеих стоп и ладоней с появлением мокнутия и глубоких трещин. В возрасте 11 лет года консультирован врачом-дерматовенерологом по месту жительства, назначена топическая терапия комбинированными глюкокортикостероидами и метилурациловой мазью 1 раз в день на высыпания в течение 2 нед, далее проводилась топическая терапия мазью такролимуса 0,1% 2 раза в день на высыпания в течение месяца без динамики. В возрасте 12 лет консультирован врачом-дерматовенерологом по месту жительства, установлен диагноз «ладонно-подошвенный псориаз», назначена топическая терапия: мазь такролимуса 0,1% 1–2 раза в день на высыпания в течение месяца, далее крем цинк пиритион 0,2% на высыпания 1–2 раза в день в течение месяца, отмечался незначительный положительный эффект. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии врачом-дерматовенерологом по месту жительства в возрасте 12 лет назначена терапия метотрексатом в дозе 10 мг

подкожно 1 раз в неделю в течение 5 нед, фолиевой кислотой 1 мг внутрь, кроме дня инъекции метотрексата и следующего дня. Первая инъекция метотрексата в дозе 10 мг подкожно была проведена 18.02.2023, последняя инъекция — 18.03.2023. В возрасте 12 лет на фоне терапии метотрексатом отмечалась отрицательная динамика в виде распространения высыпаний на кожу туловища, верхних и нижних конечностей. В связи с неэффективностью проводимой ранее терапии и тяжестью кожного патологического процесса пациент в возрасте 13 лет был госпитализирован в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей для обследования и лечения.

### Физикальная диагностика

При осмотре у пациента кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, был представлен эритематозными папулами и бляшками, чешуйками и локализовался на коже туловища, верхних и нижних конечностей. На коже обеих ладоней (рис. 1) и подошв (рис. 2) наблюдались папулы и бляшки с выраженной инфильтрацией, глубокие трещины. Оценка степени тяжести течения псориаза проводилась с использованием индекса PASI, его значение составило 21 [8]. Субъективно беспокоил умеренный зуд.

### Предварительный диагноз

Пациенту установлен предварительный диагноз: «Ладонно-подошвенный псориаз».

### Результаты обследования

При поступлении рост пациента составлял 167 см, масса тела — 60 кг.

**Рис. 1.** Папулы и бляшки с выраженной инфильтрацией, глубокие трещины на коже обеих ладоней у пациента 13 лет с ладонно-подошвенным псориазом

**Fig. 1.** Papules and plaques with severe infiltration, deep fissures on the skin of both hands in a 13-year-old patient with palmoplantar psoriasis



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

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

**Рис. 2.** Папулы и бляшки с выраженной инфильтрацией, глубокие трещины на коже стоп у пациента 13 лет с ладонно-подошвенным псориазом

**Fig. 2.** Papules and plaques with severe infiltration, deep fissures on the skin of both feet in a 13-year-old patient with palmoplantar psoriasis



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

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

В результате лабораторных исследований сыворотки крови обнаружены повышенные значения уровней билирубина общего — 30,47 мкмоль/л (референсные значения 3,7–20,5 мкмоль/л), триглицеридов — 2,44 ммоль/л (референсные значения 0,41–1,56 ммоль/л), остальные показатели (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, расширенный биохимический анализ крови и липидный профиль, клинический анализ мочи, фекальный каль-протектин) в пределах нормальных значений.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены признаки увеличения желчного пузыря, вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, мезаденита.

Пациент консультирован врачом-ревматологом, по результатам ему было рекомендовано проведение дообследования в объеме УЗИ мелких суставов кистей и голеностопных суставов, рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов для исключения псориатического артрита с последующей повторной консультацией.

По данным УЗИ мелких суставов кистей: полость пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов не расширена, синовиальная оболочка с обеих сторон не утолщена, контуры суставных поверхностей ровные, сухожилия на уровне суставов без видимых изменений.

По данным УЗИ голеностопных суставов: полость суставов не расширена, синовиальная оболочка с обеих сторон не утолщена, контуры суставных поверхностей ровные, сухожилия на уровне суставов без видимых изменений.

Таким образом, по данным УЗИ мелких суставов кистей и голеностопных суставов данных за синовит не выявлено.

При рентгенологическом исследовании кистей установлено, что рентгенологические признаки (выявленные уплотнение мягких тканей, околоуставное умеренное повышение прозрачности костных структур слева и справа, незначительный субхондральный остеосклероз)

могут соответствовать артриту, рентгенологическая стадия I при сопоставлении с клинической картиной, также наблюдается умеренный остеопороз.

Наличие выявленных изменений недостаточно для постановки диагноза псориатического артрита.

При исследовании на наличие аллеля 27 локуса В главного комплекса гистосовместимости HLA (HLA-B27) аллель HLA-B27 не обнаружен.

По результатам дообследования пациент повторно консультирован врачом-ревматологом. Заключение: в настоящее время данных за наличие артрита нет, однако необходим контроль, болевой синдром преимущественно за счет сгибательной контрактуры пальцев кистей вследствие тяжести течения основного заболевания.

### Клинический диагноз

Пациенту был установлен диагноз: «Ладонно-подошвенный псориаз».

### Динамика и исходы

Пациенту в период госпитализации в стационаре проведено следующее лечение: хлоропирамин 20 мг/мл 1 мл в разведении с NaCl 0,9% — 200,0 мл внутривенно капельно № 7, наружная терапия, включающая в себя увлажнение кожи эмолянтами 2 раза в сутки, на высыпания на коже кистей и стоп мазь бетаметазон 0,05% + салициловая кислота 3% на ночь под окклюзию, мазь ретинола пальмитат 0,5% на очаги на коже ладоней и подошв 1 раз в день под сетчатую повязку, на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей мазь бетаметазон 0,05%, салициловая кислота 3% 2 раза в сутки. Проведено физиотерапевтическое лечение: узкополосная средневолновая УФ-терапия (УФВ 311 нм) в количестве 8 процедур, лекарственные лечебные ванны с серным концентратом в объеме 80 мл при температуре воды 36–37 °C в количестве 7 процедур.

В связи с недостаточным эффектом от проводимой терапии, отсутствием эффекта от терапии метотрексатом по месту жительства, тяжестью кожного патологического процесса, поражением функционально значимых зон (ладони и подошвы), отсутствием противопоказаний и коморбидных состояний в возрасте 13 лет пациенту начата генно-инженерная биологическая терапия препаратом устекинумаб 45 мг подкожно по следующей схеме: 1-я инъекция в возрасте 13 лет, 2-е введение через 4 нед, затем каждое последующее введение с временным промежутком в 12 нед в дозировке 45 мг подкожно.

На момент выписки у пациента отмечена положительная динамика в виде достижения показателя индекса PASI 49.

Спустя 12 нед после начала терапии устекинумабом при контрольном осмотре наблюдались полное очищение кожного покрова от высыпаний и достижение пациентом показателя индекса PASI 90 (рис. 3, 4).

### Прогноз

У пациента прогноз благоприятный, рекомендовано динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и продолжение терапии препаратом устекинумаб в дозе 45 мг подкожно 1 раз в 12 нед длительно.

### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента представлены на рис. 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При установлении тяжелого течения псориаза у детей требуется назначение эффективного лечения с благоприятным профилем безопасности на длительный срок [9]. В настоящее время такой терапией являются генно-инженерные биологические препараты, применение которых позволяет в большей части случаев значительно снизить степень тяжести течения заболевания с достижением полного очищения кожи, а также нивелировать риск развития коморбидных патологий [10–12].

Иммунопатогенез псориаза указывает на ведущую роль Т-клеточного звена иммунитета, а также синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL) 1, IL-8, IL-17, IL-12/23 и IL-36, вызывающих aberrантный иммунный ответ, что приводит к типичной клинической картине болезни [13]. Ключевое значение в патогенезе псориаза имеют IL-17 и IL-12/23, образующие так называемую «IL-23/Th-17 сигнальную ось» [10, 14, 15].

Учитывая данные аспекты иммунопатогенеза псориаза, основными мишенями для воздействия генно-инженерных биологических препаратов являются TNF- $\alpha$ , IL12/23 и IL-17 [16].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения пациентов детского возраста, страдающих псориазом, разрешены следующие биологические препараты [10, 17, 18]:

- 1) ингибиторы TNF- $\alpha$  этанерцепт (разрешен с 6 лет) и адалимумаб (разрешен с 4 лет);
- 2) ингибитор IL12/23 устекинумаб (разрешен с 6 лет);
- 3) ингибитор IL-17A секукинумаб (разрешен с 6 лет).

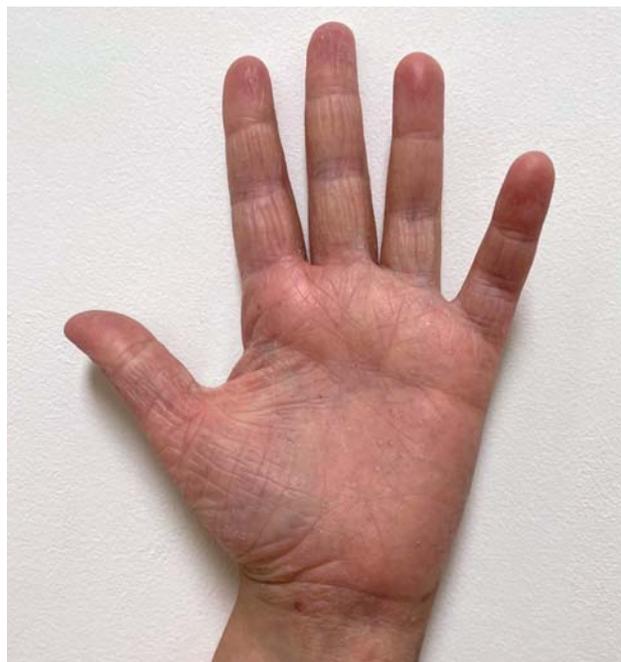
Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует субъединицу p40, подавляет биологическую активность IL 12/23, активацию иммунных клеток и выработку провоспалительных цитокинов [12].

Недавно были опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования фазы III применения устекинумаба в лечении детей, страдающих среднетяжелым и тяжелым псориазом в возрасте от 6 до 11 лет, — CADMUS Junior. Исследование продемонстрировало, что к 12-й нед лечения устекинумабом достижение показателя PASI 75 наблюдалось у 84,1% пациентов, а PASI 90 — у 63,6 %, а к 52-й нед терапии у пациентов 6–11 лет показатель PASI 75 был достигнут в 87,8% случаев, а PASI 90 — в 70,7% [18].

Представленные данные оказались статистически значимо выше в сравнении с данными исследования эффективности устекинумаба у подростков в возрасте

**Рис. 3.** Папулы и бляшки на коже обеих ладоней у пациента 13 лет с ладонно-подошвенным псориазом спустя 12 нед после начала терапии устекинумабом

**Fig. 3.** Papules and plaques on the skin of both hands in a 13-year-old patient with palmoplantar psoriasis 12 weeks after ustekinumab therapy initiation



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

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

**Рис. 4.** Папулы и бляшки на коже подошв пациента 13 лет с ладонно-подошвенным псориазом спустя 12 нед после начала терапии устекинумабом

**Fig. 4.** Papules and plaques on the skin of both feet in a 13-year-old patient with palmoplantar psoriasis 12 weeks after ustekinumab therapy initiation



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

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

**Рис. 5.** Хронология развития болезни и ключевые события для пациента С., 13 лет

**Fig. 5.** Disease progression chronology and key events, patient S., 13 years old



12–17 лет (CADMUS), что говорит в пользу эффективности более раннего назначения лечения тяжелого псориаза у детей [19, 20].

В представленном нами клиническом случае ладонно-подошвенного псориаза у ребенка отсутствовали коморбидные заболевания и противопоказания к назначению устекинумаба, в связи с чем ему была инициирована терапия по вышеописанной схеме. Устекинумаб показал высокую эффективность лечения с достижением у 58,33% детей индекса PASI 90 в течение 12 нед после инициации терапии, что сопоставимо с мировыми исследованиями.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз — системное воспалительное многофакторное хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся синтезом ряда провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в его развитии.

При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза, в том числе ладонно-подошвенного, у детей применяют узкополосную фототерапию 311 нм, системные иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин), ароматические ретиноиды (ацитретин), однако данные методы лечения имеют ограниченное применение ввиду частого развития нежелательных явлений и наличия противопоказаний, резистентности к проводимой терапии [12].

При установлении псориаза тяжелого течения у детей, недостаточной эффективности предшествующей терапии классическими иммуносупрессорами и/или при развитии нежелательных явлений, установлении дебюта псориазического артрита, болезни Крона и т.д. требуется назначение генно-инженерных биологических препаратов в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями. Выбор генно-инженерного биологического препарата зависит от конкретного клинического случая и наличия коморбидных патологий. Из представленных 12 случаев лечения тяжелого ладонно-подошвенного псориаза у пациентов детского возраста устекинумаб показал высокую эффективность с достижением у 58,33% пациентов индекса PASI 90 в течение 12 нед от начала терапии, в связи с чем может быть рекомендован к применению у данной когорты.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациента, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 28.03.2023).

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and patient's photos in medical journal, on-line version included (signed on 28.03.2023).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not declared.

### 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

**М.А. Леонова** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Н.Н. Мурашкин** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

**А.И. Материкин** — работа с данными, анализ данных.

**Р.В. Епишев** — работа с данными, анализ данных.

**Д.В. Федоров** — работа с данными, анализ данных.

**Л.А. Опрятин** — работа с данными, анализ данных.

**Е.С. Павлова** — работа с данными, анализ данных.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Maria A. Leonova** — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Nikolay N. Murashkin** — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

**Alexander I. Materikin** — data processing, data analysis.

**Roman V. Epishev** — data processing, data analysis.

**Dmitriy V. Fedorov** — data processing, data analysis.

**Leonid A. Opryatin** — data processing, data analysis.

**Ekaterina S. Pavlova** — data processing, data analysis.

### ORCID

**М.А. Леонова**

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

**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>

**Д.В. Федоров**

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

**Л.А. Опрятин**

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

**Р.А. Иванов**

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

**Е.С. Павлова**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gunter NV, Yap BJM, Chua CLL, Yap WH. Combining Understanding of Immunological Mechanisms and Genetic Variants Toward Development of Personalized Medicine for Psoriasis Patients. *Front Genet.* 2019;10:395. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00395>
2. Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А. и др. Коморбидности псориаза в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149> [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, et al. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):460–467. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2149>]
3. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(3):290–297. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13772>
4. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743180. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>
5. Kang BY, O'Haver J, Andrews ID. Pediatric Psoriasis Comorbidities: Screening Recommendations for the Primary Care Provider. *J Pediatr Health Care.* 2021;35(3):337–350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.12.006>
6. Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, et al. Management of psoriasis in children (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1429. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10864>
7. Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *Open Acc J Bio Sci.* 2020;1(5):207–209. doi: <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
8. Montes de Oca Pedrosa A, Oakley A, Rogers J, Rangaitaha Epiha M. PASI vs PO-PASI: Patient-Oriented PASI (PO-PASI) is comparable to clinician score PASI. *Australas J Dermatol.* 2022;63(1):e67–e70. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13738>
9. Torrelo A. The use of biologics for childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1816. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15855>. PMID: 31617632
10. 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>]
11. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 455–463. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1983> [Murashkin NN, Ambarchian ET. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNFα and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018;15(6):455–463. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1983>]
12. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 531–537. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153> [Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV, et al. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):531–537. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2153>]
13. Chovatiya R, Silverberg JL. Pathophysiology of Atopic Dermatitis and Psoriasis: Implications for Management in Children. *Children (Basel).* 2019;6(10):108. doi: <https://doi.org/10.3390/children6100108>
14. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278(3):1910–1914. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M207577200>
15. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–130. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20030451>
16. Sun HY, Phan K, Paller AS, Sebaratnam DF. Biologics for pediatric psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14870>
17. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280–287.e1–e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.056>
18. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab Every Other Week versus Methotrexate Once Weekly in Children and Adolescents with Severe Chronic Plaque Psoriasis: a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2017;390(10089):40–49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31189-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31189-3)
19. 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>
20. Magnolo N, Kingo K, Laquer V, et al. A phase III open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):122–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.066>

Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, А.Д. Кузьмина<sup>1</sup>, В.В. Иванчиков<sup>1</sup>, А.А. Рогова<sup>2</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Лечение тофацитинибом подростка с генерализованной формой витилиго: клинический случай

## 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, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: +7 (915) 400-00-02, e-mail: edo\_amb@mail.ru

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Витилиго — депигментирующее заболевание кожи, характеризующееся избирательной потерей меланоцитов, что приводит к образованию типичных белых пятен. Существует большое количество теорий этиологии витилиго, среди которых генетическая, аутоиммунная, нейрогенная, аутовоспалительная, теория окислительного стресса и многие другие. Общеизвестная доминирующая роль отводится концепции аутоиммунной природы витилиго. В терапии витилиго традиционно применяются различные методы фототерапии, топические и системные глюкокортикоиды (ГК), ингибиторы кальциневрина. В последнее время свою эффективность в лечении витилиго демонстрируют ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase; JAK). **Описание клинического случая.** У подростка мужского пола, возраста 13 лет, жалобы на участки гипопигментации на коже лица, туловища и конечностей, возникшие после активной солнечной инсоляции во время отдыха летом. На основании клинической картины дерматологом был установлен диагноз «витилиго». В лечении применялись топические ГК 3-го класса активности, а также курс локальной узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм № 30 без значимого эффекта. Пациент поступил в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где в связи с неэффективностью применяемого ранее лечения и генерализованной формой заболевания была инициирована терапия ингибитором JAK тофацитинибом. **Заключение.** Лечение витилиго ингибиторами JAK, в частности тофацитинибом, является перспективной методикой и может привести к достижению значимого клинического эффекта с профилем безопасности, сопоставимым с традиционными методами терапии данной патологии.

**Ключевые слова:** витилиго, ингибиторы JAK, тофацитиниб, дети, подростки

**Для цитирования:** Амбарчян Э.Т., Кузьмина А.Д., Иванчиков В.В., Рогова А.А. Лечение тофацитинибом подростка с генерализованной формой витилиго: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):376–383. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2807>

Eduard T. Ambarchyan<sup>1</sup>, Anastasiya D. Kuzminova<sup>1</sup>, Vladislav V. Ivanchikov<sup>1</sup>, Aleksandra A. Rogova<sup>2</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Management of Generalized Vitiligo in Adolescent with Tofacitinib: Clinical Case

**Background.** Vitiligo is a depigmenting skin disease characterized by selective loss of melanocytes leading to development of typical white spots. There are various theories on vitiligo etiology: genetic, autoimmune, neurogenic, autoinflammatory, oxidative stress theory, and many others. Generally accepted dominant role is given to the concept of its autoimmune nature. Vitiligo management traditionally includes different methods of phototherapy, topical and systemic glucocorticoids (GC), and calcineurin inhibitors. Recently, Janus kinase inhibitors (JAK) have shown its efficacy in treatment of vitiligo. **Clinical case description.** 13-year-old male adolescent has complaints of hypopigmentation areas on the skin of face, trunk and limbs that appeared after active solar insolation during summer vacation. Dermatologist has determined a diagnosis of vitiligo according to clinical picture. Topical GC of the 3rd activity class were used for treatment, as well as course of local narrow-band medium-wave photodynamic therapy (311 nm, No. 30) with no significant effect. The patient was admitted to the dermatology department of Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery where therapy with JAK inhibitor, tofacitinib, was initiated due to inefficacy of previous treatment and the generalized form of the disease. **Conclusion.** Management of vitiligo with JAK inhibitors, in particular tofacitinib, is a promising method and it can lead to significant clinical effect with safety profile comparable to conventional therapies for this pathology.

**Keywords:** vitiligo, JAK inhibitors, tofacitinib, children, adolescents

**For citation:** Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V., Rogova Aleksandra A. Management of Generalized Vitiligo in Adolescent with Tofacitinib: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(5):376–383. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2807>

## ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — это распространенное заболевание кожи неизвестной этиологии, характеризующееся идиопатическим прогрессирующим разрушением меланоцитов и клинически проявляющееся депигментированными пятнами [1]. В редких случаях можно наблюдать поражение слизистых оболочек [2]. По различным оценкам, данная патология встречается у 0,5–2% населения во всем мире [3]. Дифференциальную диагностику витилиго проводят с псевбальдизмом, разноцветным лишаем, анемическим невусом, склеротическим и атрофическим лишаем. Некоторые редкие генетически обусловленные заболевания, например туберозный склероз, могут быть также связаны с гипопигментацией. Также при появлении белых пятен на коже исключают поствоспалительную гипопигментацию и воздействие на кожу депигментирующих веществ [4].

Патогенез витилиго включает комбинацию внешних факторов, дефектов врожденного иммунного воспаления и разрушения меланоцитов, опосредованного Т-клетками [5]. Считается, что интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) и CD8<sup>+</sup> Т-клетки играют ключевую роль в разрушении меланоцитов: CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты продуцируют IFN- $\gamma$ , который индуцирует экспрессию хемокинов CXCL9 и CXCL10 кератиноцитами, что привлекает большое количество CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и приводит к разрушению меланоцитов под действием IFN- $\gamma$  [6]. Передача же сигналов IFN- $\gamma$  происходит через путь JAK-STAT, в связи с чем витилиго может быть восприимчивым к лечению ингибиторами Янус-киназы (Janus kinase; JAK) [7].

Согласно исследованию А. Kussainova и соавт., уровень тревожности у пациентов с витилиго сопоставим с таковым у пациентов, страдающих от таких заболеваний, как псориаз, экзема и акне [8]. Наличие у пациентов с витилиго повышенного риска развития психологических проблем, тревожных расстройств и возможной стигматизации, особенно в детском возрасте, обуславливает необходимость поиска причин развития витилиго и новых способов эффективного лечения данного заболевания. Одним из таких способов может стать применение в лечении ингибиторов JAK.

В работе М. Komnitski и соавт. представлен клинический случай репигментации очагов после длительного системного применения тофацитиниба в качестве монотерапии у взрослого пациента, страдающего витилиго [6]. Другие публикации зарубежных авторов демонстрируют успешные случаи применения тофацитиниба при лечении гнездной алопеции у детей в возрасте от 4 лет, при этом все нежелательные явления от применения препарата были легкими и предсказуемыми и ни один из пациентов не прекратил прием препарата до окончания курса лечения [9, 10]. Также описано применение тофацитиниба для лечения тяжелых форм псориаза у детей в возрасте от 8 до 17 лет. Пациенты получали препарат в течение минимум 36 нед со значимым положительным эффектом, нежелательных реакций не наблюдалось [11]. Вместе с тем, применение топической формы тофацитиниба описано у 17-летнего подростка с фокальной формой витилиго. В течение 9 мес отмечалась практически полная репигментация очагов [12]. Еще одним препаратом, применяемым в лечении витилиго, может стать топический руксолитиниб. Он является ингибитором JAK1 и JAK2, а его механизм действия направлен на подавление передачи сигналов IFN- $\gamma$  через путь JAK-STAT. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), но в России на данный момент не зарегистрирован [13].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациент мужского пола, 13 лет 5 мес, госпитализирован в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с жалобами на распространенные белые пятна на коже лица, туловища и конечностей, а также очаговое обесцвечивание волос на коже волосяной части головы.

### Анамнез заболевания

Со слов законного представителя, у пациента в возрасте 6 лет на коже в области правого колена после активной солнечной инсоляции появился единичный очаг в виде пятна белого цвета. Затем отметили постепенное распространение участков гипопигментации на кожу лица, туловища и конечностей. Впервые обратились на консультацию к врачу-дерматологу по месту жительства, где и был установлен диагноз «витилиго». В лечении применяли препараты для приема внутрь: витамин А и цинк, наружно — такролимус 0,03% в течение 1 мес в режиме 1 раз в сутки.

В возрасте 12 лет 8 мес находился на стационарном лечении в отделении дерматологии в одном из федеральных центров, где получал узкополосную средневолновую фототерапию 311 нм и топические глюкокортикоиды (ГК), однако значимой положительной динамики не наблюдалось.

В возрасте 13 лет первичная госпитализация в отделение дерматологии стационара круглосуточного типа НИИ педиатрии и охраны здоровья детей. В терапии применялись топические ГК и топические ингибиторы кальциневрина в сочетании с узкополосной средневолновой фототерапией 311 нм. Далее фототерапия была продолжена сроком на 6 мес.

В возрасте 13 лет 7 мес повторно находился на госпитализации в отделении дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где в связи с отсутствием эффективности ранее применяемых методик терапии была проведена врачебная комиссия и инициирована терапия ингибитором JAK препаратом тофацитиниб off label в дозе 10 мг.

### Физикальная диагностика

Физическое развитие соответствует возрасту, гармоничное. Рост — 156,5 см; масса тела — 46,56 кг. Состояние больного по основному заболеванию — тяжелое за счет распространенности кожного патологического процесса.

*Status localis.* Кожный патологический процесс носит распространенный характер, представлен множественными депигментированными и гипопигментированными пятнами различного размера и локализован на коже волосистой части головы, лица, туловища, конечностей. На коже волосистой части головы встречаются единичные очаги депигментации с обесцвеченными волосами (лейкотрихия). На коже лица определяются множественные депигментированные пятна молочно-белого цвета, четко визуализируемые под длинноволновым ультрафиолетовым светом лампы Вуда, различной формы и величины, имеющие четкие границы. На коже туловища, преимущественно в области груди, в очагах депигментации наблюдаются участки остаточной пигментации. Депигментированные пятна на коже конечностей локализируются преимущественно на коже тыльной поверхности кистей в области пальцев, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, симметричны, склонны к слиянию (рис. 1). Субъективных ощущений не отмечает.

**Рис. 1.** Мальчик, 13 лет, до начала терапии тофацитинибом. Наблюдаются многочисленные гипопигментированные очаги, сливающиеся друг с другом

**Fig. 1.** Boy, 13 years old, before initiating tofacitinib therapy. Multiple hypopigmented areas fusing together



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.  
Source: Ambarchyan E.T., 2023.

*Лимфоузлы не увеличены.*

*Опорно-двигательный аппарат без особенностей.*

*Органы дыхания:* частота дыхательных движений — 21/мин. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая.

*Сердечно-сосудистая система:* частота сердечных сокращений — 84 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные.

*Органы пищеварения:* язык влажный, без налета, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень у края

реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей.

**Мочеполовая система:** мочеиспускание свободное, безболезненное.

**Наружные половые органы** сформированы правильно, по мужскому типу.

**Нервно-психическое развитие** соответствует возрасту, контактен, ориентирован правильно, в сознании. Обращенную речь понимает, в диалог вступает.

### Предварительный диагноз

На основании данных клинической картины и анамнеза заболевания установлен диагноз: «Витилиго, генерализованная форма».

### Динамика и исходы

В клинических анализах крови и мочи все показатели в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови признаки цитолиза и холестаза не обнаружены, белково-синтетическая функция печени, а также экскреторная функция почек не нарушены, липидный профиль без отклонений, лабораторных признаков воспаления не выявлено.

По данным ультразвукового исследования признаки структурных изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не определены.

Пациент консультирован физиотерапевтом, рекомендована общая узкополосная фототерапия (UVB 311 нм) не менее 8 процедур.

За межгоспитальный период отмечается положительная динамика по кожному процессу в виде уменьшения очагов на лице, шее, верхних конечностях.

В возрасте 14 лет пациент поступил на плановую госпитализацию в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где отмечена положительная клиническая динамика в виде снижения индекса выраженности витилиго VES (Vitiligo Extent Score). На фоне системного применения тофацитиниба в суточной дозе 10 мг индекс тяжести витилиго снизился с 34,64 до 21,64 за период 6 мес (рис. 2, 3). Учитывая результаты обследований, удовлетворительную переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений, было принято решение продолжить терапию препаратом тофацитиниб под контролем врача-дерматолога в дозе 10 мг в сутки.

### Прогноз

Прогноз заболевания — благоприятный.

### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента представлены на рис. 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Витилиго — это хроническое заболевание кожи, в основе которого лежит аутоиммунная агрессия против меланоцитов, что приводит к прогрессирующей потере пигмента и появлению гипохромных или ахромных пятен на коже и слизистых оболочках с возможным вовлечением волосных фолликулов на различных участках кожи [14]. Клинически витилиго проявляется белыми пятнами, распространенность и локализация которых зависит от клинической формы. Так, выделяют сегментарное и несегментарное витилиго. Несегментарное, в свою очередь, включает генерализованную, акрофациальную и универсальную формы витилиго [15].

Витилиго часто ассоциировано с коморбидными состояниями, наиболее распространенными из которых являются заболевания щитовидной железы, локализованная склеродермия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, атопический дерматит, сахарный диабет, очаговая алопеция, псориаз, ревматоидный артрит и др. [1, 16, 17]. Также в одной из работ описано у 12 из 35 пациентов с витилиго впервые выявленное нарушения слуха, особенно на высоких частотах, в сравнении с контрольной группой. Регистрация вестибулярных вызванных миогенных потенциалов продемонстрировала следующее: 5 пациентов с витилиго имели одностороннее расстройство слуха, 3 пациента — двустороннее расстройство [18]. В другом исследовании в сравнении с контрольной группой у пациентов с витилиго была значительно более высокая распространенность потери слуха и аномалий органа зрения, при этом значительной разницы в остроте зрения не выявлено [19]. У представленного пациента нарушений со стороны органов зрения и слуха выявлено не было. Пациенты проходят обследование органов зрения и слуха, планируется представить данные выборки в последующих публикациях.

Как уже упоминалось, витилиго проявляется белыми пятнами, распространенность и локализация которых зависит от клинической формы. Клиническая оценка площади поражения при витилиго относительно площади поверхности тела, как правило, производится с помощью индекса VES.

В последнее время получают все больше доказательств ведущей роли окислительного стресса в патогенезе витилиго. Стрессогенные факторы при наличии генетического фона вызывают дисфункцию антиоксидантной системы, нарушается функция мембранных липидов и клеточных белков, и синтез биоптерина приводит к дальнейшему окислительному стрессу и повреждению клеток. Перепроизводство активных форм кислорода активизирует развернутый белковый ответ и стимулирует меланоциты секретировать экзосомы, которые содержат меланоцит-специфические антигены, микроРНК, белки теплового шока и другие молекулярные структуры. Эти экзосомы доставляют антигены-мишени витилиго к ближайшим дендритным клеткам и вызывают их созревание в эффективные антигенпрезентирующие клетки. Активация развернутого белкового ответа также индуцирует продукцию хемокиновых лигандов стрессовыми кератиноцитами, приводя к привлечению CXCR6 CD8<sup>+</sup> Т-клеток; стрессированные меланоциты высвобождают CXCL12 и CCL5. При эндогенном или экзогенном стрессе NK-клетки и ILC1 (innate lymphoid cell — лимфоидные клетки врожденного иммунитета) продуцируют IFN- $\gamma$ , который индуцирует продукцию хемокинов посредством кератиноцитов. IFN- $\gamma$  регулирует базальную экспрессию CXCR3B в меланоцитах. CD8<sup>+</sup> Т-клетки из пораженных витилиго производят несколько цитокинов, таких как IFN- $\gamma$ . Связывание IFN- $\gamma$  с его рецептором активирует путь JAK-STAT и приводит к секреции CXCL9 и CXCL10 в коже. Через родственный рецептор CXCR3 CXCL9 способствует массовому привлечению меланоцит-специфичных CD8<sup>+</sup> Т-клеток к коже, тогда как CXCL10 способствует их локализации в эпидермисе и их эффекторной функции, что увеличивает воспаление за счет положительной обратной связи, с механизмами, приводящими к апоптозу меланоцитов. Витилиго сохраняется реактивными меланоцитами — резидентными Т-клетками памяти в тканях, которые остаются долгоживущими в коже благодаря IL-15-индуцируемой передаче сигналов [20].

Тофацитиниб — ингибитор JAK 1/3, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством

**Рис. 2.** Мальчик, 13 лет 6 мес, во время терапии тофациитинибом. Отмечаются прекращение появления новых очагов и медленная репигментация

**Fig. 2.** Boy, 13 years 6 months old, during tofacitinib therapy. There are no new areas and slow repigmentation



Источник: Амбарчян Э.Т., 2024.  
Source: Ambarchyan E.T., 2024.

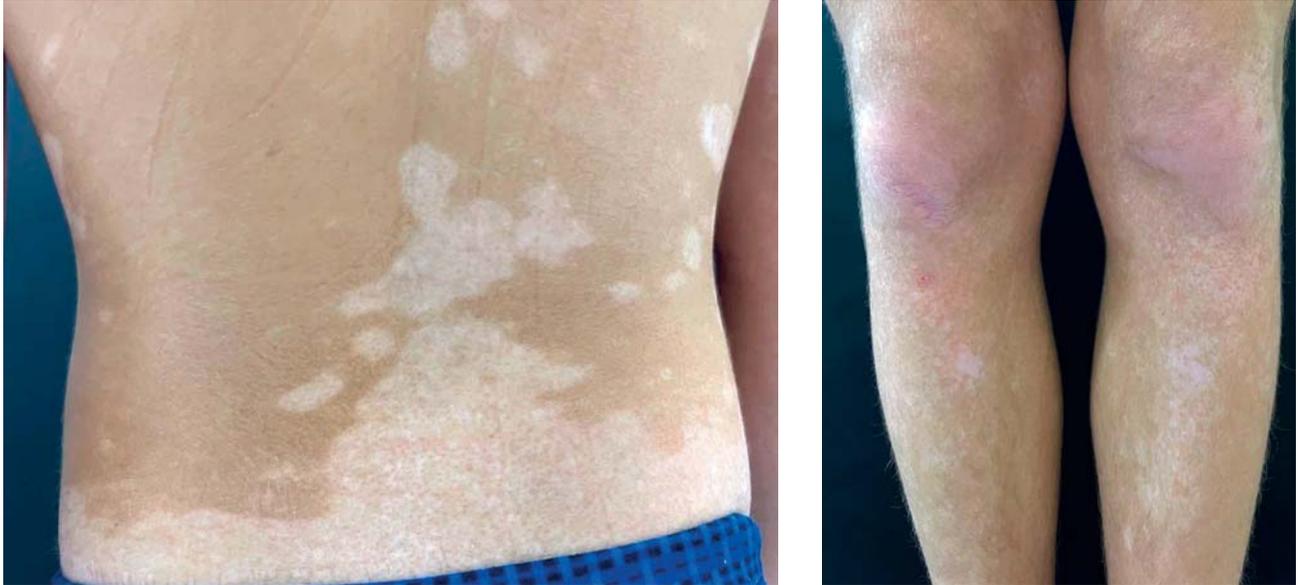
пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита средней и тяжелой степени [21]. Для большинства патологий в детском возрасте используются дозировки 5 мг два раза в сутки при массе пациента более 40 кг и 5 мг один раз в сутки, если масса пациента  $\leq 40$  кг [10]. Механизм его действия

заключается в подавлении пути JAK-STAT, что снижает уровень IFN- $\gamma$  [22], блокирует выработку провоспалительных белков и цитокинов, подавляя воспалительную реакцию и останавливая активность витилиго [6].

Избирательное блокирование передачи сигналов цитокиновых групп является отличительной чертой имму-

**Рис. 3.** Четко визуализируемые очаги репигментации кожи в центре и по периферии прежних участков депигментации на фоне терапии тофацитинибом

**Fig. 3.** Clearly visualized skin repigmentation sites in the center and periphery of previous depigmentation areas during tofacitinib therapy



Источник: Амбарчян Э.Т., 2024.  
Source: Ambarchyan E.T., 2024.

**Рис. 4.** Хронология развития заболевания пациента с генерализованной формой витилиго

**Fig. 4.** Disease chronology of the patient with generalized vitiligo



Примечание. ГК — глюкокортикоиды.

Note. GC (ГК) — glucocorticoids.

номодулирующего эффекта ингибиторов JAK по сравнению с обычными иммунодепрессантами. Ингибиторы JAK представляют собой малые молекулы (< 500 Да), что способствует их всасыванию в кишечнике и проникновению в кожу. Поскольку они являются конечными лекарственными средствами, их фармакологический эффект не зависит от метаболизма, а быстрая абсорбция приводит к раннему клиническому эффекту [23].

Существует ряд побочных явлений, отмечаемых при системном применении ингибиторов JAK. Общие из них включают в себя инфекции верхних дыхательных путей, головную боль или диарею. Отмечались также случаи с легким повышением уровня трансаминаз печени, сни-

жением уровня гемоглобина, фолликулитом и повышением уровня мочевой кислоты [10].

Стоит отметить, что безопасность препарата тофацитиниб преимущественно оценивалась во взрослой популяции, и в частности в исследованиях, посвященных его применению при таких нозологиях, как язвенный колит, ревматоидный артрит. Данные работы отражали наличие проблем, связанных с тромбозами, тромбоемболиями и другими сердечно-сосудистыми патологиями [24, 25]. Однако было сделано заключение о том, что повышенный риск сердечно-сосудистых исходов нельзя исключить у пациентов с другими независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Вместе с тем, риск возникновения туберкулезной инфекции на фоне применения ингибиторов JAK остается актуальной проблемой для всех возрастных групп пациентов. В отношении пациентов детского возраста исследования показывают низкую частоту активации туберкулеза на фоне применения тофацитиниба в терапии различных заболеваний. Тем не менее, у всех пациентов до начала применения препарата должен проводиться обязательный скрининг на туберкулезную инфекцию [26]. В большинстве случаев все нежелательные явления от приема препарата не требуют прекращения лечения и могут быть купированы консервативными методами. Другие серьезные нежелательные явления встречаются крайне редко [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витилиго является серьезной медико-социальной проблемой. Вопросы этиологии и патогенеза заболевания остаются не до конца изученными. Новые теории развития витилиго открывают возможности для применения препаратов, ранее не использовавшихся для этого заболевания. Такой потенциал наблюдается у ингибитора JAK тофацитиниба, который успешно себя зарекомендовал при многих других аутоиммунных состояниях.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия: 23.01.2024).

### INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written voluntary informed consent on publication of examination and treatment results and medical photos of the child in medical journal, on-line version included (signed on 23.01.2024).

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка.

### ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for their consent to publish examination and treatment results and medical photos of the child.

### 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, 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 companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

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

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Э.Т. Амбарчян** — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

**А.Д. Кузьмина** — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

**В.В. Иванчиков** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

**А.А. Рогова** — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных, написание текста рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Eduard T. Ambarchyan** — manuscript editing, approval of manuscript final version.

**Anastasiya D. Kuzminova** — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

**Vladislav V. Ivanchikov** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

**Aleksandra A. Rogova** — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing, manuscript writing.

### 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>

**А.А. Рогова**

<https://orcid.org/0000-0002-2063-6351>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А. и др. Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 452–459. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2147> [Murashkin NN, Savelova AA, Ivanov RA, et al. Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):452–459. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2147>]
2. Chellapandian N, Boopathi D. Oral vitiligo: a predominant spread from oral mucosa. *BMJ Case Rep*. 2023;16(10):e257609. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-257609>
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7)
4. Sitek JC. Vitiligo — loss of cutaneous pigmentation. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126(18):2370–2372.
5. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):257–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.014>
6. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):473–476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.032>

7. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>
8. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241445. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241445>
9. Behrang E, Barough MS, Khoramdad M, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(12):6644–6652. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15425>
10. Huang J, Li T, Tan Z, et al. Effectiveness of Tofacitinib in Pre-adolescent Alopecia Areata: A Retrospective Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv13418. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.103.13418>
11. AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in Pediatric Psoriasis: An Open-Label Trial to Study Its Safety and Efficacy in Children. *Dermatology.* 2020;236(3):191–198. doi: <https://doi.org/10.1159/000503062>
12. Berbert Ferreira S, Berbert Ferreira R, Neves Neto AC, et al. Topical Tofacitinib: A Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Vitiligo in an Adolescent Patient. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(1):190–194. doi: <https://doi.org/10.1159/000513938>
13. Sheikh A, Rafique W, Owais R, et al. FDA approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A breakthrough in the field of dermatology. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;81:104499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104499>
14. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, et al. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2022;97(4):478–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>
15. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1–E13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>
16. Ezzedine K, Soliman AM, Li C, et al. Comorbidity Burden Among Patients with Vitiligo in the United States: A Large-Scale Retrospective Claims Database Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(10):2265–2277. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01001-2>
17. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):18–29. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20596>
18. Lasheen RM, Elsheitk MN, Fawzy MM, Tomoum MO. Audio-vestibular Abnormalities in Patients With Vitiligo: A Prospective Case-control Study. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):e514–e520. doi: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003044>
19. Genedy R, Assal S, Gomaa A, et al. Ocular and auditory abnormalities in patients with vitiligo: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14649>
20. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021;48(3):252–270. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15743>
21. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1110–1112. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1520>
22. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):797. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10229>
23. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, et al. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023;98(5):656–677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>
24. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D, et al. Efficacy and Safety of Extended Induction With Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1821–1830.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.038>
25. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):798–804. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>
26. Lima LM, Aurilio RB, Fonseca AR, et al. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. *Rev Paul Pediatr.* 2023;42:e2022084. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022084>
27. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02847>

Т.Т. Валиев<sup>1, 2, 3</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 4, 5</sup>, Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, З.Г. Мисикова<sup>3</sup>, Д.А. Пронина<sup>5</sup>, Р.В. Епишев<sup>4</sup>, Р.А. Иванов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

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

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

<sup>4</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ЦГМА, Москва, Российская Федерация

# Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт

## Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (499) 444-24-24, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Статья поступила: 26.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Мастоцитоз является весьма редким заболеванием с большим клиническим разнообразием проявлений, в основе которых лежит аномальная клональная пролиферация тучных клеток в органах и тканях, включая кожу, костный мозг, лимфатические узлы, печень, селезенку и желудочно-кишечный тракт. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Особую роль в постановке диагноза «мастоцитоз» играют симптом Дарье – Унны и гистологическое исследование. Представленный клинический случай описывает весьма редкую кожную форму мастоцитоза. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 2,5 года, госпитализирована с множественными эритематозными папулами на теле, лице и конечностях. Комплексное обследование, включая трепанобиопсию костного мозга и позитронно-эмиссионную томографию, позволило исключить системные проявления мастоцитоза. **Заключение.** Несмотря на то, что мастоцитоз у детей в основном представлен кожной формой, необходимо проводить тщательное обследование пациента на предмет системного поражения. Антигистаминные препараты в сочетании с топической и/или системной терапией глюкокортикоидами часто эффективны, но полный регресс патологических проявлений заболевания происходит не всегда. При отсутствии или недостаточном терапевтическом эффекте показано использование иных терапевтических опций — таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ).

**Ключевые слова:** мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз, терапия, ингибиторы тирозинкиназ

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н., Бельшева Т.С., Мисикова З.Г., Пронина Д.А., Епишев Р.В., Иванов Р.А. Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):384–390. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2794>

## ОБОСНОВАНИЕ

Мастоцитоз представляет собой гетерогенную по клинико-лабораторным характеристикам редкую группу заболеваний системы крови, для которых характерна клональная пролиферация тучных клеток в различных органах и тканях. Другими органами, которые поражаются при мастоцитозе, являются костный мозг, лимфатические узлы, печень, селезенка и желудочно-кишечный тракт [1]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют следующие формы [2]:

- 1) мастоцитоз кожи;
- 2) системный мастоцитоз, характеризующийся преимущественным поражением внутренних органов;
- 3) опухоли из тучных клеток (тучноклеточные саркомы, лейкозы).

Кожный мастоцитоз является наиболее частой формой мастоцитоза, а у детей зачастую единственной и в 75% случаев возникает в возрасте до 2 лет [3–5]. Системный мастоцитоз в детском возрасте диагности-

руется весьма редко [6]. Ежегодная заболеваемость кожной формой мастоцитоза (КФМ) составляет 0,2 на 100 тыс. населения [7]. КФМ у детей имеет благоприятный прогноз [8, 9] и в большинстве случаев регрессирует без лечения к пубертатному возрасту [10].

КФМ включает три основных подтипа [6]:

- а) макулопапулезный, или пигментная крапивница;
- б) диффузный кожный мастоцитоз;
- в) одиночная мастоцитомы.

Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) является редким вариантом кожного мастоцитоза и составляет 1–5% всех случаев заболевания [8–9]. ДКМ может быть как врожденным, так и приобретенным в раннем детском возрасте. Заболевание характеризуется инфильтрацией тучными клетками большей площади кожного покрова и проявляется кожными патологическими элементами по типу “peau d’orange” («апельсиновая корка») с вариательной гиперпигментацией и гиперемией [9–11]. ДКМ проявляется появлением повторных эпизодов генерализованных высыпаний

в виде множественных пузырей на коже [12]. Кожные проявления ДКМ объясняются тем, что при физическом воздействии на пораженную кожу происходит высвобождение большого количества медиаторов воспаления, таких как триптаза, гистамин, простагландины и лейкотриены, из гранул тучных клеток [10, 13]. В течение 3–4 лет после начала болезни отмечается тенденция к снижению частоты появлений волдырей и пузырей. Дифференциальную диагностику буллезного ДКМ проводят с врожденным буллезным эпидермолизом, стафилококковым синдромом обожженной кожи, неонатальной вирусной инфекцией простого герпеса, эпидермолитическим гиперкератозом [5, 14].

Системный мастоцитоз (СМ), напротив, в основном развивается во взрослом возрасте. При этой форме отмечается мультифокальная инфильтрация мастоцитами различных внутренних органов, в том числе и костного мозга [4]. В соответствии с классификацией ВОЗ (2022), СМ подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз (или тучноклеточная саркома) и системный мастоцитоз, ассоциированный с иной опухолью гемопоэтической природы [2]. Для определения вероятности поражения органов и систем при СМ все пациенты проходят клинико-лабораторное обследование, включающее в себя клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, альфа-триптазы, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [15].

Обязательным при мастоцитозе является проведение гистологического исследования кожи, при котором в базальном слое эпидермиса определяется пигментация, а в дерме — периваскулярный и интерстициальный инфильтрат, представленный лимфоцитами и тучными клетками [13, 15].

Для терапии КФМ используются антигистаминные препараты, местные или системные глюкокортикостероиды, а также ингибиторы кальциневрина [16, 17].

Терапия системного мастоцитоза может включать таргетные препараты: моноклональное антитело омализумаб, мультикиназный ингибитор мидостаурин, а также ингибитор тирозинкиназы иматиниб [18–20].

В данной статье мы рассмотрим клинический пример ДКМ, ошибки диагностики и сложности выбора терапии. Понимание этого редкого заболевания поможет врачам более эффективно диагностировать и вовремя назначать необходимую терапию пациентам.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка А., возраст 2,5 года. При поступлении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва) мать предъявляла жалобы на распространенные высыпания, беспокойство ребенка.

### Анамнез болезни

Со слов матери, первые проявления заболевания отмечены в 3-месячном возрасте и характеризовались появлением единичных высыпаний на коже туловища. В течение 2 лет происходило медленное увеличение высыпаний в размерах и количестве. В возрасте 1 года по месту жительства (Республика Узбекистан) была проведена биопсия патологического элемента кожи, по заключению с места жительства: ювенильная ксантогранулема. Дополнительное обследование не проводилось, лечения ребенок не получал.

### Анамнез жизни

На момент обращения родители пациентки были соматически здоровы. Пациентка была рождена от третьей беременности, вторых срочных родов на сроке

Timur T. Valiev<sup>1, 2, 3</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 4, 5</sup>, Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Zarina G. Misikova<sup>3</sup>, Daria A. Pronina<sup>5</sup>, Roman V. Epishev<sup>4</sup>, Roman A. Ivanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## Treatment Approaches for Diffuse Cutaneous Mastocytosis in Children: Literature Review and Actual Clinical Experience

**Background.** Mastocytosis is a very rare disease with various manifestations, based on abnormal clonal proliferation of mast cells in organs and tissues, such as: skin, bone marrow, lymph nodes, liver, spleen, and gastrointestinal tract. The diagnosis can be established according to clinical manifestations, laboratory, and instrumental data. Darier's sign and histological examination are crucial for mastocytosis diagnosis. The presented clinical case describes very rare cutaneous form of mastocytosis. **Clinical case description.** The girl, 2.5 years old, was hospitalized with multiple erythematous papules on her body, face, and limbs. Comprehensive examination, including bone marrow biopsy and positron-emission tomography, allowed us to exclude mastocytosis systemic manifestations.

**Conclusion.** Despite the fact that mastocytosis in children is mostly represented by skin form, it is necessary to perform complex patient examination on any systemic damage. Antihistamines in combination with topical and/or systemic glucocorticoids are often effective, but complete response does not always occur. Implementation of other therapeutic options, such as targeted drugs (tyrosine kinase inhibitors), is suggested in case of no or insufficient therapeutic effect.

**Keywords:** mastocytosis, diffuse cutaneous mastocytosis, therapy, tyrosine kinase inhibitors

**For citation:** Valiev Timur T., Murashkin Nikolay N., Belysheva Tatiana S., Misikova Zarina G., Pronina Daria A., Epishev Roman V., Ivanov Roman A. Treatment Approaches for Diffuse Cutaneous Mastocytosis in Children: Literature Review and Actual Clinical Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):384–390. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2794>

39–40 нед. Течение беременности без особенностей. Масса тела ребенка при рождении — 3470 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Приложена к груди сразу. Наследственный анамнез: брак неродственный, онкологический анамнез не отягощен, atopические заболевания кожи у родственников первой линии не отмечены.

### Физикальная диагностика

Во время первичного осмотра состояние ребенка средней тяжести. Сон нарушен. Дыхание в легких пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Аппетит удовлетворительный. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Кожный патологический процесс имеет распространенный, симметричный характер, высыпания локализируются преимущественно на коже лица, туловища, конечностей. На коже вышеперечисленных областей наблюдаются множественные эритематозные папулы с четкими границами, округлых или неправильных очертаний, диаметром до 0,7 см, некото-

**Рис. 1.** Пациентка А., возраст 2,5 года, состояние при поступлении. Кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер и локализовался на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже вышеперечисленных областей наблюдались множественные эритематозные папулы с четкими границами, некоторые с тенденцией к слиянию

**Fig. 1.** Patient A., age 2,5 years old, condition at admission. The skin pathological process was widespread, symmetrical, and localized on the skin of the scalp, face, body, upper and lower limbs. Multiple erythematous papules with clear boundaries, some with tendency to merge were observed on the skin of the mentioned areas



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.  
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

рые из которых склонны к слиянию. В местах трения кожи одеждой или при выраженном плаче у части элементов отмечается положительный симптом Дарье — Унны (выраженная отечность, гиперемия). При пальпации отмечаются зуд и болезненность (рис. 1).

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнестических данных и клинических проявлений заболевания был поставлен предварительный основной диагноз: «Мастоцитоз, кожная форма?».

Для проведения дифференциальной диагностики с другими пузырьными дерматозами и системными (в том числе опухолевыми) заболеваниями были выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования, а также позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

### Динамика и исходы

На следующие сутки после поступления в клиническом анализе крови: гемоглобин — 121 г/л, эрит-

роциты —  $4,79 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 36,3%, тромбоциты —  $387 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови: трансаминазы, мочевины, мочевая кислота, билирубин и его фракции, липопротеиды в пределах референсных значений. Показатели свертывающей системы крови без значимых отклонений.

В эти же сутки выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании определялись фокусы истончения эпидермиса, акантоз и гиперкератоз. В дерме прослеживалась инфильтрация мономорфными клетками, округлой формы, со скудной эозинофильной цитоплазмой. Ядра клеток овоидные, с глыбчатым хроматином. При проведении иммуногистохимического исследования в клетках патологического образования определялась экспрессия CD117.

Уровень триптазы сыворотки крови был нормальным и составлял 8 мкг/л.

Для исключения поражения других органов и систем была выполнена ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -FDG, по результатам которой очагов патологического гиперметаболизма не отмечено.

По результатам трепанобиопсии костного мозга признаков его поражения не было.

Таким образом, на основании анамнеза, клинического осмотра, результатов ПЭТ-КТ и морфо-иммуногистохимического исследования очагов пораженной кожи выставлен основной диагноз: «Диффузный кожный мастоцитоз».

В течение недели пациентка получала цетиризин, преднизолон, однако положительная динамика от лечения отсутствовала: патологические элементы продолжали медленно увеличиваться в размерах.

С учетом отсутствия терапевтического эффекта на антигистаминные препараты и глюкокортикоиды было принято решение об использовании иматиниба мезилата. Назначение данного препарата вне зарегистрированных показаний (off label) было проведено по решению консилиума врачей. В первые несколько дней терапии пузыри стали более гиперемизированными (рис. 2).

Последующая терапия иматинибом мезилатом привела к полному регрессу клинических проявлений мастоцитоза (рис. 3). Длительность лечения составила 6 мес.

### Прогноз

Для большинства детей с кожными формами мастоцитоза прогноз благоприятный и болезнь регрессирует к наступлению пубертатного возраста [1, 21]. Но у 3–5% пациентов с диагнозом ДКМ клиническая картина атипична: диффузный тип поражения кожи, ранний дебют системных проявлений. В подобных клинических случаях развивается СМ, в том числе во взрослом возрасте. Прогноз зависит от формы СМ и способов проводимого лечения [15].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Среди трех форм кожного мастоцитоза — пигментной крапивницы, диффузного мастоцитоза (ДМ) и мастоцитомы — ДМ встречается реже всего и имеет худший прогноз. В систематическом обзоре 1747 случаев мастоцитоза у детей только 5% случаев были ДМ [10].

ДКМ определяется генерализованным утолщением большей поверхности кожного покрова при отсутствии отдельных очагов гиперпигментации [11]. Внешний вид пораженных участков кожи при данном заболевании

**Рис. 2.** Пациентка А., возраст 2,5 года. В первые дни терапии иматинибом мезилатом отмечаются гиперемия, отечность высыпаний. Наблюдается формирование пузырей с серозным содержимым, напряженной покрывкой в пределах ранее имеющихся папулезных элементов

**Fig. 2.** Patient A., age 2,5 years old. Rashes hyperemia and swelling are observed in the first days of imatinib mesylate therapy. There is the formation of bubbles with serous content, strained cap within the previously existing papular elements



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.  
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

традиционно называют «апельсиновой коркой» или «слоновой кожей». Из-за высокого числа мастоцитов в коже при данной форме не рекомендуется проверять наличие симптома Дарье – Унны, чтобы избежать потенциально массивной дегрануляции мастоцитов, которая может привести к проявлению внекожных симптомов. Несмотря на степень поражения кожи и тяжесть клинических симптомов в начале заболевания, ДМ обычно регрессирует к подростковому возрасту, часто оставляя после себя рубцовоподобные изменения, хотя у некоторых пациентов заболевание сохраняется и во взрослом возрасте [12].

Как и при всех типах мастоцитоза, для ДМ характерен синдром активации тучных клеток. Он проявляется кратковременными эпизодами высвобождения медиаторов воспаления без идентифицированного антигенного стимула, которые, в свою очередь, запускают приступ анафилаксии, сопровождающийся гиперемией кожи, крапивницей, зудом и гипотензией. Наличие внекожных симптомов не обязательно свидетельствует о системном типе заболевания, так как мастоциты кожи способны высвобождать медиаторы, оказывающие системное действие [22].

Патофизиологической основой данного заболевания является патогенный вариант в гене *c-KIT*, который нахо-

**Рис. 3.** Через 2 мес от начала терапии иматинибом мезилатом высыпания полностью разрешились с исходом в поствоспалительные гипо- и депигментированные пятна округлых очертаний, с четкими границами, диаметром до 0,7 см

**Fig. 3.** Two months after imatinib mesylate therapy initiation, rashes were completely resolved with outcome in post-inflammatory hypo- and depigmented rounded spots, with clear boundaries, up to 0.7 cm in diameter



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.  
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

дится в длинном плече 4-й хромосомы [22]. Ген кодирует КИТ — трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью и плеiotропными эффектами на различные виды клеток [22]. Большинство гемопоэтических клеток перестают экспрессировать КИТ после дифференцировки, тогда как мастоциты сохраняют способность кодировать данный рецептор на протяжении всего своего жизненного цикла [23]. При связывании с фактором стволовых клеток (SCF) происходит димеризация рецептора КИТ, которая приводит к активации внутриклеточной тирозинкиназы, что влечет за собой высвобождение из тучных клеток гистамина, протеогликанов, нейтральных протеаз, простагландинов, тромбосанов и лейкотриенов, а также интерлейкинов (IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8), фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма и определяет клиническую и патоморфологическую картину мастоцитоза [6].

Существуют различия в клинических особенностях мастоцитоза, а также в локализации патогенного варианта гена при манифестации заболевания у детей и взрослых [23]. Мастоцитоз взрослых обычно персистирует на протяжении всей их жизни и более чем в 90% случаев вызван патогенным вариантом в гене *c-KIT* с заменой аспарагина на валин в кодоне 816 [23, 24]. Мастоцитоз

у детей часто спонтанно регрессирует, а также отличается и обнаружением патогенных вариантов не в кодоне D816V экзона 17, а в других экзонах в 44% случаев, поэтому при отсутствии патогенного варианта D816V рекомендовано секвенирование всего гена *c-KIT* [24]. При этом не было найдено корреляции между фенотипом и генотипом заболевания, а также нет четкой связи локализации патогенных вариантов гена при наследовании мастоцитоза с появлением генетических изменений *de novo* [24].

Возникновение трудностей в постановке диагноза кожного мастоцитоза обусловлено сложностями в дифференциальной диагностике широкого спектра заболеваний, проявляющихся схожими клиническими проявлениями. В постановке диагноза помогают клинические признаки, лабораторные, инструментальные и гистологическое исследования, каковые и были проведены для подтверждения диагноза в нашем случае. При гистологическом исследовании при ДКМ отмечаются мастоциты, инфильтрирующие дерму, и субэпидермальный отек, вызывающий везикулобуллезные поражения [14]. Повышенные уровни триптазы коррелируют с количеством мастоцитов, степенью поражения кожи и тяжестью симптомов активации тучных клеток. Отдельно следует отметить, что уровень триптазы может быть нормальным [14]. Чтобы исключить системное поражение, пациентам с рецидивирующими симптомами или признаками поражения органов показаны диагностические исследования: биопсия костного мозга, УЗИ брюшной полости, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, органов таза или ПЭТ-КТ, а также поиск патогенного варианта мутации в гене *KIT* [14].

Тактика ведения детей с КФМ направлена на контроль симптомов, ассоциированных с дегрануляцией тучных клеток [6, 25]. Вариабельность триггеров у пациентов высока и может включать как механические и физические воздействия, так и инфекции, медикаментозные и алиментарные факторы [6, 25]. Необходимо избегать чрезмерных физических нагрузок, резких колебаний температур, повреждения кожного покрова [16, 25]. Стоит также упомянуть, что различные продукты, содержащие гистамин (например, вяленое мясо, копченая рыба, выдержанные сыры, ферментированные продукты, баклажаны), а также влияющие на усиление выработки гистамина (клубника, цитрусовые, ананасы, орехи, моллюски, шоколад), считаются триггерами [26].

Согласно недавнему исследованию, частота анафилактических реакций на вакцинацию у детей с мастоцитозом несколько выше, чем в общей популяции [27]. В клиническом случае L.G. Bankova и соавт. описана острая анафилактическая реакция с возникновением пузырей на коже после введения вакцины у пятилетнего ребенка с ДКМ [28]. Поскольку лекарственные препараты, обычно используемые при общей анестезии, могут дегранулировать мастоциты, рекомендуется выбирать анестетики с низкой способностью вызывать активацию МК и назначать антигистаминное лечение до и после процедур [29].

Симптоматическое лечение может быть проведено с использованием топических глюкокортикоидов, однако их длительное применение запрещено из-за побочных эффектов [6]. Поэтому в педиатрической практике рекомендовано использовать ингибиторы кальциневрина,

например пимекролимус, который показал отличные результаты в лечении заболеваний и имеет высокий профиль безопасности [17].

В качестве средств системной терапии используются препараты кромоглициевой кислоты, которые направлены на облегчение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и абдоминальная боль) [6]. Кроме кромоглициевой кислоты используются и антигистаминные препараты. Предпочтение отдается антигистаминным препаратам II поколения из-за отсутствия седативного действия [6, 30].

Среди генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с мастоцитозом исследовался омализумаб, который продемонстрировал быструю и долгосрочную эффективность в борьбе с тяжелыми симптомами, связанными с КФМ, у подростка с частыми эпизодами анафилаксии [18]. Также для лечения системного мастоцитоза у взрослых применялся ингибитор янусной киназы мидостаурин [19]. Данный препарат был использован *off label* у младенца с СМ, сопровождавшимся образованием пузырей, который ранее не поддавался традиционному лечению. После 12 нед лечения у ребенка наблюдалось значительное клиническое улучшение с полным регрессом буллезных элементов и снижением уровня триптазы сыворотки до близкого к нормальному [19]. Среди ингибиторов тирозинкиназ для лечения детей *off label* используется иматиниб. Так, он был применен в лечении двухлетнего ребенка с прогрессирующей формой кожного мастоцитоза и показал отличные результаты в виде полного регресса высыпаний в течение 2 мес терапии [20]. Также препарат был использован у детей с ДКМ в возрасте 3 и 11 мес. При приеме иматиниба наблюдался быстрый положительный эффект без побочных реакций, а после отмены отмечалась стойкая ремиссия в течение 2 лет наблюдений [31]. Выбор данного препарата объясняется неизвестным мутационным статусом *KIT* и его направленным действием в отношении патогенного варианта D816V (вне 17 экзона) [32]. Поскольку в 44% случаев патогенный вариант у детей обнаруживается вне кодона 816, было принято решение использовать иматиниба мезилат [24, 32].

В нашей работе продемонстрирована клиническая эффективность иматиниба мезилата, который позволил достичь полного регресса кожных проявлений у ребенка с ДКМ [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективные клинко-лабораторные трудности в диагностике ДКМ обусловлены редкостью данной патологии у детей и сходством клинической картины с другими дерматозами. Малое количество научных публикаций свидетельствует о необходимости повышать настороженность врачей в отношении мастоцитоза. С целью постановки правильного диагноза следует выполнить реакцию непрямо́й иммунофлуоресценции и/или патогистологическое исследование биопсийного материала. Большинство случаев имеют доброкачественное клиническое течение и разрешаются в период полового созревания. В других случаях антигистаминные препараты в сочетании с глюкокортикоидной терапией часто приводят к ремиссии, однако при неэффективном лечении возможно использование ингибиторов тирозинкиназ.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 19.12.2023).

**INFORMED CONSENT**

Patient's mother has signed informed voluntary consent on publication of child's photos in medical journal, on-line version included (signed on 19.12.2023).

**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.

**Р.В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, 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. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene.

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

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

**ВКЛАД АВТОРОВ**

**Т.Т. Валиев** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Н.Н. Мурашкин** — руководство, выработка концепции, редактирование рукописи.

**Т.С. Бельшева** — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

**З.Г. Мисикова** — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

**Д.А. Пронина** — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

**Р.В. Епишев** — анализ данных, написание черновика рукописи.

**Р.А. Иванов** — анализ данных, написание черновика рукописи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

**Timur T. Valiev** — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Nikolay N. Murashkin** — academic advising, concept development, manuscript editing.

**Tatiana S. Belysheva** — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

**Zarina G. Misikova** — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

**Daria A. Pronina** — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

**Roman V. Epishev** — data analysis, manuscript draft writing.

**Roman A. Ivanov** — data analysis, manuscript draft writing.

**ORCID**

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Т.С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**З.Г. Мисикова**

<https://orcid.org/0009-0009-4243-3887>

**Д.А. Пронина**

<https://orcid.org/0000-0002-6548-569X>

**Р.В. Епишев**

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

**Р.А. Иванов**

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4): 521–528. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Lee HJ, Jang MJ, Bae EY, et al. Bullous cutaneous mastocytosis, a rarely reported disease in Asian children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(4):354–357. doi: <https://doi.org/10.12932/AP0471.32.4.2014>
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 update WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–1427. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>

- Koga H, Kokubo T, Akaishi M, et al. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(5):542–546. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x>
- Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Reports*. 2017;17(11):80. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0748-4>
- Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шувяев В.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза // *Гематология и трансфузиология*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 280–311. — doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311> [Melikyan AL, Subortseva IN, Shuvaev VA, et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2021;66(2):280–311. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311>]

8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
9. Schaffer JV. Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):205–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00581-5>
10. Meni C, Bruneau J, Gerogin-Lavialle S, et al. Pediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Dr J Dermatolog*. 2015;172(3):642–651. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>
11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>
12. Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.001>
13. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001;42(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00466.x>
14. Hosking AM, Makdisi J, Ortenzio F, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):348–352. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13651>
15. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1146–1159. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24553>
16. Azan JM, Torrelo A, Matito A. Update on mastocytosis (part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2015.11.002>
17. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, et al. Topical pimecrolimus for pediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):559–565. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.13339>
18. Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):425–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.014>
19. Liu M, Kohn L, Roach G, et al. Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2929–2931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.032>
20. Hoffmann KM, Moser A, Lohse P, et al. Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood*. 2008;112(5):1655–1657. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147785>
21. Lange M, Hartmann K, Carter MC, et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>
22. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):349–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.007>
23. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):648–650. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.291>
24. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):804–815. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.281>
25. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1097–1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.002>
26. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–1196. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
27. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: a group report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):880–893. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.063>
28. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, et al. Castells. Generalized Bullous Eruption after Routine Vaccination in a Child with Diffuse Cutaneous Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):94–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.08.008>
29. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, et al. Management around invasive procedures in mas-tocytosis: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):304–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.022>
30. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):602–612. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2325>
31. Morren MA, Hoppé A, Renard M, et al. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162(1):205–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.035>
32. Sciumè M, De Magistris C, Galli N, et al. Target Therapies for Systemic Mastocytosis: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(6):738. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15060738>

К.О. Аветисян<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, Е.С. Павлова<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, С.В. Петричук<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, Д.С. Демьянов<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<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

# Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врожденного ихтиоза у ребенка: редкий клинический случай

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 13.08.2024, принята к печати: 16.10.2024

**Обоснование.** Врожденный ихтиоз (ВИ) относится к группе клинико-генетически гетерогенных форм тяжелых генодерматозов. Синдром SAM входит в классификацию синдромальных форм ВИ. Причиной заболевания являются генетические дефекты в генах десмоплакина (DSP) и десмоглеина 1 (DSG1). Нарушение функции кодируемых белков приводит к десмосомальным аномалиям и симптомам заболевания. Сопутствующий атопический синдром становится основной причиной диагностических ошибок. Больные длительное время наблюдаются с диагнозом: «Атопический дерматит (АтД), торпидный к стандартным методам лечения». **Описание клинического случая.** В статье представлено описание редкого случая мальчика с тяжелой формой АтД. В ходе исследований у пациента, помимо хронического дерматоза, были выявлены системные нарушения: низкорослость, белково-энергетическая недостаточность, надпочечниковая недостаточность, юношеский полиартрит, дефицит витамина D, ониходистрофия, дисморфические изменения. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное методом высокопроизводительного секвенирования с последующей валидацией с помощью секвенирования по Сенгеру, позволило обнаружить два генетических варианта: не описанный ранее вариант chr18:28934543G>T в гене DSG1 в гетерозиготном состоянии и патогенный вариант chr5:157468728C>A в гене NIPAL4 в гомозиготном состоянии. В результате был установлен окончательный диагноз: «Синдром SAM. Врожденная ихтиозиформная эритродермия». Иммунологическое исследование по методу проточной цитометрии показало доминирующий иммунологический профиль в виде пролиферации Th17-, Thact-лимфоцитов. Пациенту была инициирована иммунобиологическая терапия ингибитором IL-17A секукинумабом. Клиническая эффективность оценена с помощью шкалы ISS (индекс тяжести ихтиоза), CDLQI (дерматологический индекс качества жизни детей), нумерологической шкалы зуда. На старте терапии ISS составил 5,8 балла, шкала зуда — 9, CDLQI — 24. Уже через месяц получено улучшение состояния кожи. Через 6 мес после начала терапии: ISS — 1,2 балла, зуд — 2, CDLQI — 4. **Заключение.** Постановка диагноза ребенку с комбинированной формой ВИ позволила изменить стратегию лечения, назначить патогенетически обоснованную таргетную иммунобиологическую терапию, добиться значительного улучшения состояния здоровья и качества жизни ребенка, не отличающегося от такового у его здоровых сверстников.

**Ключевые слова:** врожденный ихтиоз, синдром SAM, ARCI, атопический дерматит, DSG1, DSP, NIPAL4, таргетная иммунобиологическая терапия

**Для цитирования:** Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Петричук С.С., Купцова Д.Г., Демьянов Д.С., Савостьянов К.В. Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врожденного ихтиоза у ребенка: редкий клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):391–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2804>

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный ихтиоз (ВИ) возникает в результате дефектов более чем 70 генов, приводя к высокой степени клинико-генетической и фенотипической гетерогенности в группе больных [1, 2]. Генетические дефекты ассоциированы с нарушениями функции кодируемых белков, которые участвуют в процессах метаболизма, сборки, транспорта межклеточных липидов и терминальной дифференцировки кератиноцитов. Нарушение молекулярных взаимодействий приводит к потере структурной стабильности и целостности рогового слоя, снижению барьерных свойств эпидермиса, повышению трансэпидермальной потери воды, вызывая у больных воспалительные изменения в эпидермисе и гиперкер-

ратоз прогрессирующего характера [3, 4]. Клинические симптомы заболевания характеризуются, в первую очередь, кожным синдромом: диффузная эритродермия, генерализованное шелушение, сухость кожи, интенсивный зуд, изменение внешнего вида по причине кожного дефекта. Современная классификация разделяет ВИ на две большие группы: синдромальные и несиндромальные. Каждая группа имеет свои подгруппы и клинико-генетические подтипы. В условиях такой высокой гетерогенности возникают трудности при дифференциальной диагностике как внутри группы заболевания, так и с другими хроническими болезнями кожи, и нередко без результатов молекулярно-генетической диагностики сложно бывает установить окончательный диагноз.

В статье дано описание редкого клинического случая мальчика, который до 7,5 лет наблюдался с диагнозом: «Вульгарный ихтиоз. Атопический дерматит (АтД), непрерывно рецидивирующее течение». Болезнь протекала в тяжелой форме, с отсутствием ответа на стандартную терапию. Перед клиницистами и экспертами стояла сложная задача дифференциальной диагностики заболевания ребенка, даже после получения результатов молекулярно-генетической диагностики. Генетический анализ выявил дефекты в двух генах: *DSG1* и *NIPAL4*. Дефекты в гене *DSG1* часто обуславливают редкую синдромальную форму ВИ — синдром SAM (severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting — синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения; OMIM #615508) [5]. А дефекты в гене *NIPAL4* являются частой причиной врожденной ихтиозоформной эритродермии, которая входит в подгруппу несиндромальной формы ВИ — аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза (autosomal recessive congenital ichthyosis; ARCI) [6]. Данная подгруппа ВИ гетерогенная, имеет свои подтипы, и для них нехарактерны нарушения системного характера.

Синдром SAM впервые подробно был описан L. Samuelov и соавт. в 2013 г. [5]. В настоящее время в литературе описано более 16 клинических случаев. Болезнь вызывается генетическими дефектами в генах десмоглеина 1 (*DSG1*) и десмоплакина (*DSP*). Десмоплакин и десмоглеины образуют структурные части десмосом, которые являются адгезивными межклеточными соединениями, имеющими решающее значение в поддержании структурной целостности различных органов и тканей, таких как кожа, сердце, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и другие органы [7, 8]. Генетические дефекты приводят к потере функции кодируемых белков, десмосомальной дисфункции в тканях, в том числе в верхних слоях эпидермиса, вызывая

поверхностный акантолиз [9, 10]. В литературе ранее встречалось другое название заболевания — врожденная эритродермия с ладонно-подошвенной кератодермией, гипотрихозом и гипериммуноглобулинемией E (IgE).

Предположение о том, что синдром SAM является результатом биаллельной мутации в гене *DSG1*, а гетерозиготные мутации вызывают аутосомно-доминантную полосатую ладонно-подошвенную кератодермию [11], не получило подтверждения в поздних работах. Были выявлены пациенты с гетерозиготными мутациями генов *DSG1* [12, 13] и *DSP* [14] с клиническими проявлениями заболевания, что привело ученых к выводу, что синдром SAM может быть вызван гетерозиготными мутациями в этих генах [15]. Изучение первых пациентов создало мнение, что биаллельная мутация в гене *DSG1*, приводящая к полному отсутствию или глубокому дефициту десмоглеина, индуцирует более тяжелые клинические проявления заболевания [5], в отличие от мутаций сайта сплайсинга, приводящих лишь к неправильной локализации белков и более мягкому фенотипу [16]. Однако дальнейшее наблюдение показало, что фенотипическая тяжесть заболевания может варьировать и в группе больных с биаллельными мутациями. Были описаны клинические случаи с более легкими проявлениями, связанными с полным дефицитом *DSG1*, по сравнению с ранее изученными случаями с тяжелой формой заболевания при аналогичном генетическом дефекте [17, 18]. В литературе описан пациент с легким клиническим фенотипом с двумя гетерозиготными мутациями в гене *DSG1* и с гетерозиготной мутацией в гене *DSP* [19].

Синдром SAM клинически характеризуется стойкой ихтиозоформной эритродермией, ладонно-подошвенной кератодермией, метаболическими нарушениями, мальабсорбцией, белково-энергетической недостаточностью (БЭН), множественной аллергией с различными ее кли-

Karine O. Avetisyan<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Ekaterina S. Pavlova<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Svetlana V. Petrichuk<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Dmitrii S. Demyanov<sup>1</sup>, Kirill V. Savostyanov<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

## Success of Immunopathogenetic Therapy for Management of Congenital Ichthyosis, Combined Form, in a Child: Rare Clinical Case

**Background.** Congenital ichthyosis (CI) is relating to the group of clinical and genetically heterogeneous severe genodermatoses. SAM syndrome is included in classification of CI syndromic forms. Defects in the desmoplakin (DSP) and desmoglein 1 (DSG1) genes are the prime cause of disease. Impaired function of encoded proteins leads to desmosomal anomalies and disease symptoms. Comorbid atopic syndrome becomes the major cause of diagnostic mistakes. Patients are observed continuously with diagnosis "Atopic dermatitis (AD) torpid to standard treatment methods". **Clinical case description.** This article describes a rare case of a boy with severe AD. Despite the chronic dermatosis several systemic disorders were revealed during examination: short stature, protein-energy malnutrition, adrenal insufficiency, juvenile polyarthritis, vitamin D deficiency, onychodystrophy, dysmorphic disorders. Molecular genetic study conducted via high-throughput sequencing followed by validation with Sanger sequencing has revealed two genetic variants: novel variant chr18:28934543G>T in the *DSG1* gene in the heterozygous state and pathogenic variant chr5:157468728C>A in the *NIPAL4* gene in the homozygous state. As a result, the final diagnosis was established: "SAM syndrome. Congenital ichthyosiform erythroderma". Flow cytometry immunology study has shown dominant immunological profile of Th17-, and Thact-lymphocyte proliferation. The immunobiological therapy with IL-17A inhibitor, secukinumab, was initiated. Clinical efficacy was evaluated via ISS (Ichthyosis Severity Index), CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), pruritus numerical rating scale. ISS was 5.8 points, pruritus scale — 9, CDLQI — 24 at therapy initiation. Improvement in the skin condition was observed after a month of therapy. ISS was 1.2 points, pruritus scale — 2, CDLQI — 4 6 months after the therapy initiation. **Conclusion.** The diagnosis of a child with combined form of CI made it possible to change the management strategy, to prescribe pathogenetically justified targeted immunobiological therapy, and to achieve significant improvement in the child's health and quality of life, which does not differ from healthy peers.

**Keywords:** congenital ichthyosis, SAM syndrome, ARCI, atopic dermatitis, *DSG1*, *DSP*, *NIPAL4*, targeted immunotherapy

**For citation:** Avetisyan Karine O., Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Ivanov Roman A., Petrichuk Svetlana S., Kuptsova Daria G., Demyanov Dmitrii S., Savostyanov Kirill V. Success of Immunopathogenetic Therapy for Management of Congenital Ichthyosis, Combined Form, in a Child: Rare Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):391–401. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2804>

ническими проявлениями. Также у пациентов наблюдаются различные нарушения со стороны других органов и систем: задержка физического развития, гипотрихоз, заболевания пищевода, в том числе эозинофильный эзофагит, пороки сердца, кардиомиопатия, ониходистрофия, алопеция, дефицит витамина D, рахит, рецидивирующие инфекции, надпочечниковая недостаточность, повышенный уровень сывороточного IgE, стоматологические проблемы и др. Кроме того, имеют место различные врожденные дисморфические аномалии: микроцефалия, макроцефалия, стоматологические проблемы, синдактилия, брадактилия, дисморфизм лица, нарушение осанки и др. Разнообразие клинических проявлений создает фенотипическую вариабельность в группе пациентов [1, 3] и трудности в диагностике. Стоит отметить, что повышенный уровень IgE и пищевая аллергия часто встречаются у пациентов с дефектами в гене *DSG1*, кардиомиопатии — при дефекте *DSP* [14, 20, 21].

Также в литературе есть описание клинического примера двухлетней девочки с синдромом SAM с дефектом в гене *DSP*, которой был поставлен ошибочный диагноз генерализованного пустулезного псориаза по результатам гистологического описания биоптата кожи: «гнойные озерки» в областях эритемы с большими скоплениями внутриэпидермальных нейтрофилов [22].

Таким образом, существует большая клинико-генетическая гетерогенность как в группе ВИ, так и в отдельных его формах, в том числе в группе пациентов с синдромом SAM и ARCI [1, 16, 18], и, как показал наш клинический случай, у пациентов могут быть комбинированные формы ВИ с сочетанием разных фенотипов заболевания.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Мальчик К., 7 лет 6 мес (рис. 1).

#### Анамнез жизни

Родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, роды физиологические, в срок, на 40-й нед, масса тела при рождении — 2964 г, длина тела — 51 см. Состояние после рождения удовлетворительное, был приложен к груди в родильном зале. Вскармливание грудью — до 7 мес. Кожный покров в неонатальном периоде — повышенная сухость, с умеренно выраженным эритематозным компонентом, физиологическая желтушность. Дома животных нет, были частичные контакты с животными у друзей и родственников, которые были сокращены после выявления аллергии. Наследственность по atopическим, хроническим кожным заболеваниям не отягощена. В анамнезе задержка физического развития, БЭН, кариес, артралгии, частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, фарингитов, бронхитов.

#### Динамика кожного процесса до поступления в стационар

После выписки из роддома наблюдалось динамическое ухудшение состояния кожного покрова в виде усиления сухости, гиперкератоза, стойкой прогрессирующей эритродермии, которое сопровождалось зудом. Педиатром был поставлен диагноз АтД. В возрасте 1 мес дерматологом по месту жительства был выставлен диагноз: «Вульгарный ихтиоз. АтД».

Аллергологическое исследование выявило сенсibilизацию к пыльце злаков, эпителию кошки. Мальчик стал наблюдаться у аллерголога-иммунолога с диагнозом АтД.

Отмечалось непрерывно рецидивирующее течение дерматита с выраженным зудом, без ремиссии. На фоне

**Рис. 1.** Пациент К., 7 лет 6 мес, при поступлении в НИИ дерматологии

**Fig. 1.** Patient K., 7 years 6 months old, at admission to Dermatology Research Institute



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.  
Source: Murashkin N.N., 2023.

постоянных симптомов в весенне-летний период, после употребления кондитерских продуктов, во время респираторных заболеваний (ОРИ), а также без провоцирующих факторов наблюдалось усиление кожного синдрома в виде интенсивной генерализованной эритродермии, гиперкератоза, усиления зуда на фоне постоянных воспалительных элементов, сыпи, для купирования которых требовались системные глюкокортикоиды (ГК).

Стандартная элиминационная и симптоматическая терапия АтД не обеспечивали контроль над симптомами заболевания.

В 7,5 лет ребенок был госпитализирован в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике терапии с диагнозом: «Вульгарный ихтиоз. АтД, непрерывно рецидивирующее течение, тяжелой степени тяжести».

#### Физикальная диагностика

**Дерматологическая оценка** (см. рис. 1) — кожный патологический процесс был представлен состоянием эритродермии с явлениями мелкопластинчатого шелушения, формированием корок и трещин. На коже туловища и конечностей имели место обширные очаги лихенификации, гиперкератотические бляшки ярко-красного цвета. В области ладоней и подошв выраженное усиление дерматоглифического рисунка, сухость, эритема и шелушение. Наблюдалось изменения придатков кожи — ногтей пластин (ониходистрофия) и волос (сухие, жесткие, редкие волосы).

**Дисморфическая характеристика** — легкий монголоидный разрез глаз, уплощенная переносица, широкое основание носа, нарушение осанки (приподнятые плечи),

гипертонус конечностей, плоский и широкий лоб, брадидактилия V пальцев обеих кистей, низкорослость, БЭН. Масса тела — 16 кг, рост — 110 см. Z-score масса тела / возраст (WAZ) — -3,19; z-score длина тела (рост) / возраст (HAZ) — -2,61; z-score индекс массы тела / возраст (BAZ) — -1,99. Оценка дерматологического индекса качества жизни детей (CDLQI) — 22 балла. Оценка по шкале интенсивности зуда — 8 баллов.

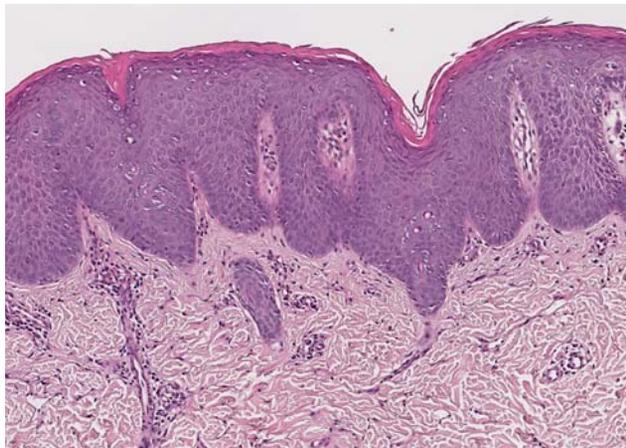
Пациент был осмотрен специалистами — гастроэнтерологом, ревматологом, эндокринологом, диетологом, аллергологом-иммунологом, оториноларингологом.

### Результаты лабораторных исследований

Клинический/общий анализ крови (ОАК): эозинофилия в крови — 5,7% (1–5%) / 540 кл/мкл (до 200 кл/мкл).

**Рис. 2.** Гистологическое исследование биоптата пораженной кожи (ув.  $\times 100$ , окраска — гематоксилин и эозин)

**Fig. 2.** Histological examination of affected skin biopsy ( $\times 100$ , hematoxylin and eosin stain)



Источник: патологоанатомическая лаборатория ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Source: pathological laboratory of National Medical Research Center of Children's Health.

Биохимический анализ крови (стандартная расширенная панель) — в норме.

Общий IgE — 4140 Ед/мл (норма < 100).

Общий IgA — 2,39 Ед/мл (0,34–3,05).

Общий IgM — 0,57 Ед/мл (0,32–2,08).

Общий IgG — 7,42 Ед/мл (5,72–14,34).

Кортизол — 4,99 нмоль/л (64–536).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 1,48 нмоль/л (1,6–13,9).

25(OH) вит. D — 23,3 Ед/мл (30–100).

Результаты аллергологического исследования по методу ImmunoCAP представлены в таблице.

**Имунофенотипирование** — исследование основных и малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> (активированные Т-хелперы) (абс.) — 366 (57–104); активированные Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>) (% от всех Т-хелперов) — 45,3% (норма 7,1–11,3%); Т-хелперы 17 (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>) (абс.) — 290 (норма 87–141).

**Закключение иммунолога:** повышенное содержание Thact-, Th17-лимфоцитов. Иммунологический фенотип представлен Thact- и Th17-типами иммунного ответа.

**Гистопатологическое исследование** (рис. 2): фрагмент кожи с небольшим участком подкожной жировой клетчатки; умеренный акантоз эпидермиса с гипер-, паракератозом; зернистый слой неравномерной толщины, на отдельных участках отмечается его истончение; слабый межклеточный отек в шиповатом слое эпидермиса; вокруг сосудов поверхностного сплетения слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация.

### Результаты инструментальных исследований

**Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости:** признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатомегалии, изменений паренхимы печени, мезаденит.

**УЗИ почек:** признаки умеренного увеличения линейных размеров почек, структурных изменений не выявлено.

**Рентгенография кистей:** костный возраст по программе Auhology соответствует 6 годам 3 мес; вынуж-

**Таблица.** Аллергологическое исследование по методу ImmunoCAP (от 27.03.2023)

**Table.** Allergological study via ImmunoCAP method (date from 27.03.2023)

Тест	Результат	Единица
<i>D. pteronyssinus</i>	0,36 Низкий (I)	кМЕ/л
<i>D. farinae</i>	0,38 Низкий (I)	кМЕ/л
Кошка, эпителий и перхоть	4,6 Умеренно высокий (III)	кМЕ/л
Собака, перхоть	0,35 Низкий (I)	кМЕ/л
Арахис	0,15 Недетектируемый	кМЕ/л
Пшеница	0,48 Низкий (I)	кМЕ/л
Рожь	0,58 Низкий (I)	кМЕ/л
Овес	0,15 Недетектируемый	кМЕ/л
Яичный белок	0,11 Недетектируемый	кМЕ/л
Коровье молоко	0,38 Низкий (I)	кМЕ/л
Банан	2,02 Средний (II)	кМЕ/л
Смесь пыльцы злаковых трав gх1	Положительный (II-класс)	кМЕ/л
<i>Candida albicans</i> (дрожжи)	0,11 Недетектируемый (0)	кМЕ/л
Смесь грибковых аллергенов mх2	Отрицательный	кМЕ/л
Смесь пыльцы деревьев tx9	Отрицательный	кМЕ/л
Смесь пыльцы сорных трав wx5	Положительный (II-класс)	кМЕ/л

денное положение межфаланговых суставов кисти, сгибательные контрактуры в дистальных межфаланговых суставах, наиболее выражены в V пальцах (суставные щели просматриваются); концевые фаланги укорочены.

**Магнитно-резонансная томография кисти:** МР-признаки выпота в правом лучезапястном суставе; теносиновит сухожилия сгибателя II и IV пальцев правой кисти на уровне запястья; теносиновит сухожилий длинного и короткого разгибателей запястья справа, длинного разгибателя запястья слева.

**Эндогастродуоденоскопия:** поверхностный гастрит; дуоденит.

### Результаты консультаций специалистов

Специалистами были выявлены патологии и установлены перечисленные ниже диагнозы:

- АтД, тяжелой степени тяжести, непрерывно рецидивирующее течение; аллергический персистирующий и сезонный ринит; сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым (луговых трав) аллергенам;
- пищевая аллергия (кожно-гастроинтестинальная форма);
- вторичная надпочечниковая недостаточность;
- задержка роста смешанной этиологии (SDS  $-2,0$ ), дефицит массы тела (SDS ИМТ  $-2,0$ );
- БЭН средней степени тяжести;
- юношеский полиартрит (серонегативный), активность 2-й степени. ФК 2;
- поверхностный гастродуоденит, не ассоциированный с *H. pylori*;
- гиповитаминоз D;
- серная пробка; ониходистрофия; гипотрихоз;
- иммунная дисрегуляция.

### Предварительный диагноз

На основании детальной оценки клинического фенотипа ребенка, дерматологического статуса, комплексной оценки состояния здоровья и выявленных системных нару-

шений, отсутствия ответа на стандартную терапию АтД был выставлен предварительный диагноз: «Генодерматоз, синдромальная форма — синдром SAM / синдром Нетертона».

Биоматериал был направлен в лабораторию медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения молекулярно-генетической диагностики.

### Динамика и исходы

Назначены элиминационная и симптоматическая стандартная терапия (элиминационная терапия, диетотерапия, заместительная терапия витамином D, ферментные препараты, пробиотики, наружная терапия, антигистаминные средства) и динамический мониторинг всех симптомов. Ребенок выписан с запланированной повторной госпитализацией через 6–9 мес.

### Повторная госпитализация через 9 мес

Состояние с ухудшением кожного синдрома, общее состояние пациента оставалось тяжелым и неконтролируемым (рис. 3).

**Повторное иммунофенотипирование** выявило повышенное содержание Thact- и Th17-лимфоцитов с отрицательной динамикой на фоне отрицательной динамики состояния кожного покрова: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> (Thact) (абс.) — 384; CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> (Th17) (абс.) — 308.

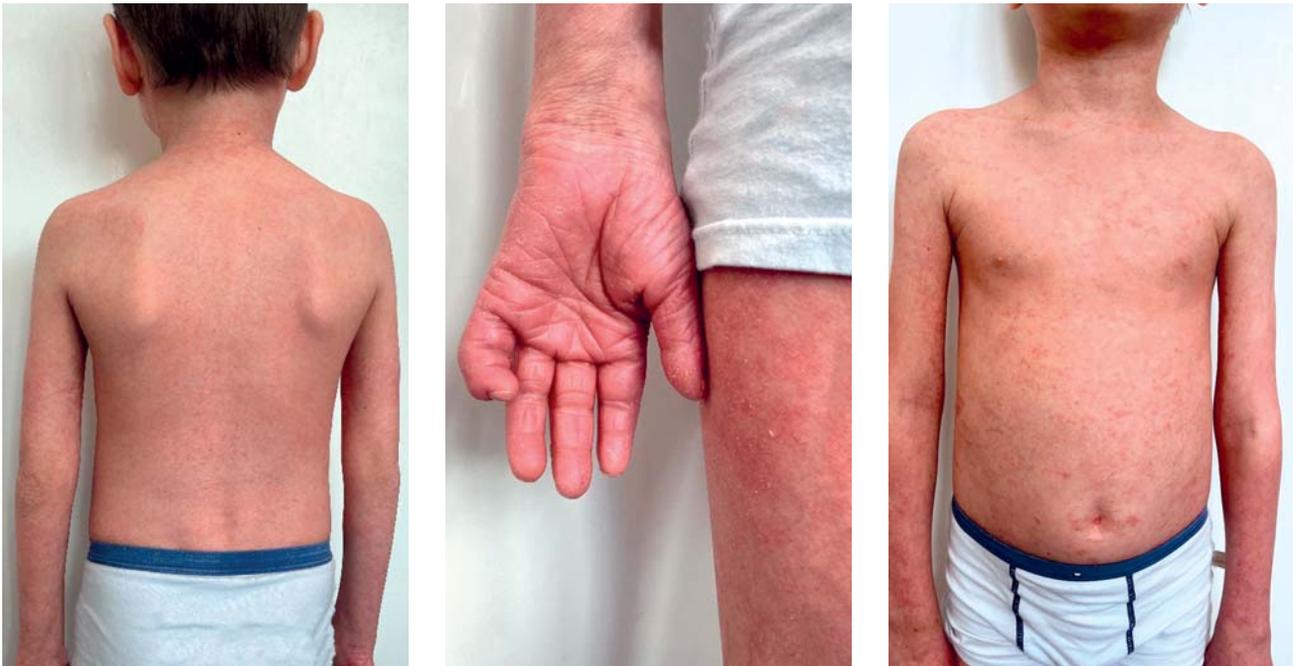
### Молекулярно-генетическое исследование

На первом этапе исследования проводился поиск генетических вариантов в целевых областях генов, патогенные варианты которых описаны у лиц с разными генодерматозами, с помощью использования технологии высокопроизводительного секвенирования и панели, включающей 177 генов. Результаты использования данного метода были описаны ранее [23].

На втором этапе исследования выявленные генетические варианты были валидированы с помощью метода

**Рис. 3.** Пациент К., 8 лет 3 мес, при повторной госпитализации, до инициации терапии ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб (Коззентикс)

**Fig. 3.** Patient K., 8 years 3 months, readmission before initiation of immunobiological therapy with IL-17A inhibitor, secukinumab (Cosentyx)



Источник: Мурашкин Н.Н., 2024.  
Source: Murashkin N.N., 2024.

секвенирования по Сенгеру. В результате молекулярно-генетического исследования у пациента были обнаружены два патогенных варианта: ранее не описанный вариант *chr18:28934543G>T (GRCh37) c.2384G>T, p.Gly795Val* в гене *DSG1* в гетерозиготном состоянии и патогенный вариант *chr5:157468728C>A (GRCh38) c.527C>A, p.Ala176Asp* в гене *NIPAL4* в гомозиготном состоянии.

На основании совокупности анамнестических и клинических данных, с учетом результата генетического исследования ребенку был установлен окончательный диагноз: «Комбинированная форма врожденного ихтиоза: синдром SAM — синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения — дефект в гене *DSG1*. Врожденная ихтиозиформная эритродермия — дефект в гене *NIPAL4*».

**Проведена оценка тяжести врожденного ихтиоза по валидированной шкале ISS:** ISS составил 5,8 балла — соответствует тяжелой степени тяжести клинических проявлений; CDLQI — 24 балла; интенсивность зуда — 9 баллов.

На фоне окончательного клинико-генетического фенотипирования, оценки иммунологического профиля, анализа данных мировой литературы о новой стратегии иммунобиологической терапии больных с ВИ [19–21] нами была иницирована таргетная терапия ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб (Козэнтикс) 150 мг в виде подкожных (п/к) инъекций 0, 1, 2, 3, 4-я нед № 5, далее — продолжение терапии по месту жительства в режиме 1 раз в 4 нед.

Уже через месяц от начала терапии отмечалось значимое улучшение состояния кожного покрова.

#### Повторная госпитализация через 6 мес после инициации иммунобиологической терапии

Состояние пациента со значительным улучшением: на лице, туловище высыпания разрешились, сохранялись небольшое шелушение, сухость, легкая эритема в области ладоней и стоп, которые хорошо контролировались эмолентами (рис. 4).

**Рис. 4.** Пациент К., 8 лет 9 мес, после 6 мес терапии препаратом секукинумаб (Козэнтикс)  
**Fig. 4.** Patient K., 8 years 9 months, 6 months on secukinumab (Cosentyx) therapy



ISS — 1,2 балла. CDLQI — 4 балла. Шкала зуда — 2 балла.

Масса тела — 21 кг, рост — 120 см.

WAZ — -1,95; HAZ — -1,92; BAZ — -0,99.

**Результаты лабораторных исследований:** ОАК — незначительная эозинофилия (270 кл/мкл / 4,7%); кортизол — 154,20 нмоль/л (64–536); АКТГ — 2,01 нмоль/л (1,6–13,9); общий IgE — 1041 Ед/мл.

Получены значимое улучшение лабораторных показателей, состояния кожного покрова, нормализация антропометрических данных за 6 мес терапии, что указывает на иммунологическую основу нарушений функции органов и систем.

Терапия в настоящее время продолжается. Сохраняется контроль над симптомами генодерматоза. Наблюдается значительное повышение качества жизни пациента и его семьи.

### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

### Временная шкала

Хронология развития болезни пациента К. с синдромом SAM, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 5.

### ОБСУЖДЕНИЕ

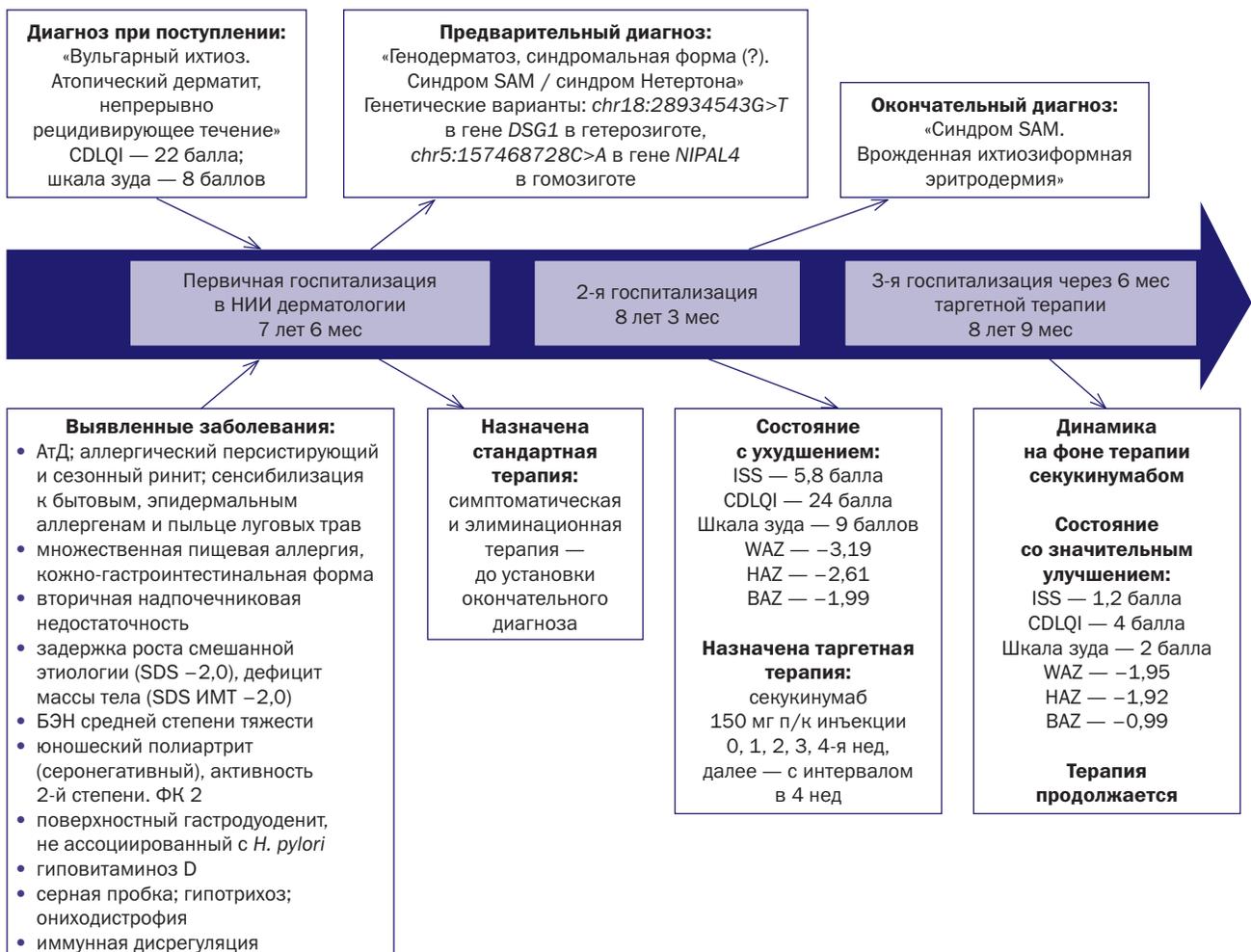
Представлен редкий клинический случай, когда у одного пациента было выявлено два разных генетических

дефекта в генах, ответственных за развитие ВИ: *DSG1* в гетерозиготном и *NIPAL4* в гомозиготном состояниях. Перед врачами стояла сложная задача постановки окончательного диагноза. После проведения расширенных исследований, комплексной оценки состояния здоровья ребенка, анализа анамнестических данных, эволюции кожного синдрома, морфологической и гистологической характеристик кожных элементов синдромальная форма ВИ не вызывала сомнений. После сопоставления всех данных ребенку был установлен диагноз: «Синдром SAM. Врожденная ихтиозиформная эритродермия». Таким образом, представленный пример показал разнообразие клинико-генетических и фенотипических вариантов ВИ в клинической практике и возможность комбинации разных форм ВИ, когда у пациента имеются синдромальная и несиндромальная формы заболевания по причине наличия дефектов в разных генах.

В последние годы внимание ученых сосредоточено на изучении патогенетических механизмов генодерматозов с целью получения новых знаний об иммунопатогенезе заболеваний и поиска новых методов терапии. Потребность в исследованиях мотивирована высокой клинико-генетической гетерогенностью заболевания, диагностическими трудностями и отсутствием эффективных методов терапии пациентов данной категории [1, 2]. Развитие современной генетики, выявление новых генетических дефектов ВИ дают более глубокое понимание патогенеза для каждого клинико-генетического фенотипа

Рис. 5. Хронология развития болезни у пациента с синдромом SAM, ключевые события и прогноз

Fig. 5. Timeline of disease progression in a patient with SAM syndrome, key events and prognosis



заболевания на молекулярном уровне. Четыре клинико-генетические формы ВИ — вульгарный ихтиоз (ген *FLG*), синдром Нетертона (ген *SPINK5*), синдром SAM (гены *DSP/DSG1*), синдром отслаивающейся кожи, или пилинг-синдром типа В (ген *CDSN*) — характеризуются атопическим синдромом [1, 16]. С самого начала нашего наблюдения на основании клинико-анамнестических данных, характеристики кожного процесса вероятность дефекта в гене *FLG* и ассоциированного с ним вульгарного ихтиоза оценена как низкая. Была выдвинута идея диагностического поиска по пути дифференциальной диагностики в группе синдромальных форм ВИ с сочетанным АтД — синдрома Нетертона / синдрома SAM. Последняя форма недавно включена в группу ВИ, встречается редко и недостаточно известна клиницистам. Наличие АтД отвлекает внимание врачей от других системных проявлений заболевания и вместе с недостатком осведомленности служит основой для диагностических ошибок и гиподиагностики. Однако более глубокая оценка состояния здоровья пациентов, анализ характеристики и эволюции кожного синдрома, как было представлено в описанном нами примере, направляют диагностический поиск по верному пути. Молекулярно-генетические методы завершают дифференциальную диагностику. Нередко диагностические трудности могут возникать и после генетической верификации. Результаты генетического исследования необходимы для завершения диагностики, однако установление окончательного диагноза и клинико-генетического фенотипа у больных возможно только после анализа данных генотипа и фенотипа, через все ассоциации «генотип – фенотип» [1]. В конечном итоге у пациента были обнаружены комбинированные генетические дефекты, характерные для синдромальной и несиндромальной форм ВИ.

Несиндромальная форма ВИ объединяет четыре группы заболевания: кератинопатический ихтиоз, ARCI, вульгарный ихтиоз, X-сцепленный рецессивный ихтиоз. ARCI представляет гетерогенную подгруппу несиндромального типа ихтиоза и имеет несколько подтипов [24, 25].

Ген *NIPAL4* (Nipa-Like Domain-Containing 4 — NIPAL-подобный домен 4) является одним из частых причинных генов аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза [26]. Ген кодирует транспортный белок жирных кислот 4 (*FATP4*), который является мембранным транспортером для липидов. Дефекты в гене приводят к нарушению транспорта и дальнейшего метаболизма липидов кожи [1]. Часто больные с дефектами в данном гене рождаются недоношенными и в коллоидной мембране, что отсутствовало у представленного пациента. Вместе с тем, в литературе описана пятнистая эритема при генетических вариантах *NIPAL4* [1], данный симптом был отмечен у ребенка.

Специфическое электронно-микроскопическое исследование биоптата у больных с *NIPAL4* показывает аномальные пластинчатые тела и удлинённые перинуклеарные мембраны в зернистом слое [26].

В представленном случае микроскопическая картина (см. рис. 2) биоптата кожи была морфологически гетерогенна, что подтвердило значимость выявленных двух генетических дефектов у ребенка.

Таким образом, полученные данные в совокупности позволили ребенку поставить два диагноза: «синдром SAM» и «врожденная ихтиозиформная эритродермия».

В литературе описание разными авторами клинических случаев пациентов с синдромом SAM демонстрирует фенотипическое разнообразие больных. Их объединяют особенности кожного процесса, отличающегося от классического течения АтД, с наличием гиперкератотических бляшек, уртикарных элементов, а также гипотрихоза,

БЭН, задержки роста и других нарушений системного характера [5, 15, 16]. Описаны пациенты с различными формами поражения пищевода, в том числе с эозинофильным эзофагитом [15]. У части пациентов с дефектом гена *DSP* встречается кардиомиопатия [14, 20]. Пациенты характеризуются разными дисморфическими особенностями. У упомянутого в статье пациента широкий лоб, брадидактилия V пальцев рук, нарушение осанки. Нарушения со стороны других органов и систем, помимо поражения кожи, являются основой для проведения дифференциальной диагностики. В статье S.M. Srinivas и соавт. дано подробное описание дифференциальной диагностики синдрома SAM [18]. В описанном нами клиническом примере представлен сложный и долгий путь ребенка с синдромом SAM до установления окончательного диагноза.

Дефекты в генах *DSG1* и *DSP* приводят к десмосомальным аномалиям, как упоминалось ранее. Десмосомы — это межклеточные соединения, обеспечивающие прочную адгезию между клетками путем прикрепления промежуточных филаментов к плазматической мембране. Они в избытке присутствуют в сердце, эпидермисе, волосных фолликулах, в эпителии желудочно-кишечного тракта, в структуре разных органов [7, 9, 21]. Перечисленные генетические дефекты приводят к накоплению аномальных цитоплазматических белков, нарушению их транспортировки на поверхность клеток эпидермиса, волосных фолликулов и в структурах других органов. В результате нарушений механизмов молекулярных взаимодействий в эпидермисе формируются грубые нарушения структуры и функции кожного барьера. Барьерные аномалии, в свою очередь, индуцируют цитокинную активность в коже с участием периферической лимфоидной системы эпидермиса [27].

В исследованиях последнего десятилетия изучен иммунопатогенез ВИ и выделены иммунофенотипы больных при разных формах ихтиоза. Выявлена высокая экспрессия тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) в коже и периферической крови пациентов [3]. Данный цитокин играет важную роль в активации эффекторных Т-лимфоцитов, терминальной дифференцировке нативных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в клетки памяти 1/или Thact-, Treg-, Th1-, Th2-, Th17-, Th22-лимфоциты [19, 28]. Перечисленные малые субпопуляции CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов имеют высокий тропизм к вторичным лимфоидным структурам эпителия кожи, в процессе активации и пролиферации повышается их миграция в эпидермис, что сопровождается экспрессией провоспалительных цитокинов. Цитокины в конечном итоге индуцируют каскад иммунного воспаления и усугубляют ассоциированные с ним клинические симптомы ВИ местного и/или системного характера [1] в зависимости от формы заболевания.

Развитие атопических заболеваний у больных ВИ обусловлено, с одной стороны, нарушением барьера, десквамацией рогового слоя и в результате повышенной проницаемостью для аллергенов, с другой стороны — высокой экспрессией цитокинов, впоследствии нарушением функции белков в составе кожи по причине генетических дефектов. Доказан доминирующий иммунологический Th2-фенотип у больных с АтД [29, 30]. Исследования последних лет показывают иммунологическую гетерогенность в группе больных с АтД [31].

В работах по изучению иммунопатогенеза у больных с разными формами ВИ показана значимость малых субпопуляций Th-лимфоцитов и ассоциируемой ими цитокинной активности в патогенезе заболевания [13, 32]. A.S. Paller и соавт. демонстрируют доминирующий имму-

нологический Th17-профиль и повышенную экспрессию IL-17A в крови у пациентов с ВИ и псориазом [33] и предлагают «перепрофилирование» препаратов для таргетной терапии псориаза [34, 35] на лечение больных с ВИ. В последующих работах ученые показывают успешные терапевтические результаты применения данной стратегии в терапии больных с ВИ [36], в том числе у пациентов с синдромом SAM с патогенным вариантом дефекта в гене *DSP* региона SR6.

В работе R.W. Körner и соавт. сообщается также и об эффективности дупилумаба у младенца с синдромом SAM. В возрасте двух лет аллергия у пациента на соевые бобы и коровье молоко была подтверждена оральным пищевым провокационным тестом. АтД тяжелого течения: SCORAD — 64, CDLQI — 21. Сильный зуд и нарушение сна были рефрактерны к высоким дозам антигистаминных препаратов и мелатонина. Уровень IgE достигал 24 000 кЕ/л. Терапия препаратом дупилумаб в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед в течение месяца, затем 200 мг подкожно каждые 3 нед показала свою эффективность со снижением SCORAD до 35 на 54-й нед лечения [10].

В исследовании L.M. Godsel и соавт. изучены цитокиновые профили на мышиных моделях и у пациентов с синдромом SAM. Были выделены цитокины IL-17A, IL-36A, IL-36G, IL-12/IL-23, IL-13 и IL-4 [37]. Изучение иммунологических профилей четырех пациентов (по двое братьев и сестер) с синдромом SAM, вызванным мутацией *p.Arg887 DSG1*, показало повышенное содержание Th17-лимфоцитов и высокую экспрессию IL-12/IL-23. Проведена терапия ингибитором IL-12/IL-23 препаратом устекинумаб. Значительный регресс кожного патологического процесса наблюдался на 12-й нед терапии [37].

В литературе описана клиническая эффективность лечения пациентов с синдромом SAM, вызванным дефектами в гене *DSG1*, препаратом секукинумаб у двух детей в возрасте 18 [38] и 16 мес [39] и молодой женщины [40]. Через 4 и 16 нед терапии высыпания и кожный зуд значительно уменьшились.

Анализ клинических случаев, описанных в литературе, показывает, что пациенты с синдромом SAM, вызванным патогенными вариантами *DSP*, хорошо отвечают на устекинумаб, а пациенты с патогенными вариантами *DSG1* — на секукинумаб. Наш клинический пример дополнил данное наблюдение.

Имунофенотипирование у нашего пациента выявило доминирующий иммунологический профиль пролиферации Th17- и Thact-лимфоцитов. На основании выявленного иммунофенотипа, анализа данных мировой литературы нами была инициирована терапия препаратом секукинумаб и получен значимый терапевтический ответ. На фоне лечения у ребенка через 6 мес терапии улучшилось состояние кожи, а также функционирование других органов и систем. Нормализовались многие лабораторные показатели, антропометрические данные, рост и масса тела ребенка достигли возрастной нормы, улучшились аппетит, настроение, уровень физической активности, качество жизни ребенка.

Таким образом, в реальной клинической практике доказаны эффективность и безопасность иммунобиологической терапии препаратом секукинумаб у ребенка с редкой комбинированной формой ВИ в сочетании с атопическим синдромом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знания о многообразии и гетерогенности клинико-генетических фенотипов ВИ необходимы для оптими-

зации, усовершенствования терапевтических стратегий и оказания персонализированной помощи больным. АтД может входить в симптомокомплекс синдромальных форм ВИ — как при синдроме SAM. Основу диагностики составляют особенности течения АтД, торпидность к стандартным методам лечения, низкий рост, метаболические нарушения, патологии других органов и систем. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет установить окончательный диагноз и не исключает наличия разных форм ВИ у одного пациента, как было описано в клиническом примере.

Имунофенотипирование больного с синдромом SAM выявило иммунологические профили Thact и Th17, открывая возможности для новой стратегии терапии, основанной на иммунопатогенезе заболевания.

Постановка окончательного диагноза у ребенка с комбинированной редкой формой ВИ (сочетание синдрома SAM и врожденной ихтиозиформной эритродермии) позволила изменить тактику терапии, назначить научно обоснованную таргетную иммунопатогенетическую терапию ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб. В результате лечения за короткий период удалось оценить терапевтическую эффективность. В настоящее время кожный процесс у ребенка контролируется применением эмолентов и качество жизни не отличается от такового у здоровых сверстников.

Таргетная генно-инженерная биологическая терапия пациентов с разными формами ВИ показывает свое преимущество над методами стандартного лечения и обеспечивает снижение степени тяжести заболевания и достижение контроля над симптомами.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая с результатами его обследования и лечения, изображений в медицинском журнале (дата подписания согласия 12.04.2024).

## INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, treatment and examination results, and photos in medical journal (signed on 12.04.2024).

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность благотворительному фонду «Дети-бабочки» за оказанную помощь; пациенту и его родителям — за доверие и публикацию истории заболевания, результатов терапии и изображений.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the “Butterfly Children” charitable foundation for its assistance; patient and parents for their trust and case history, treatment results and images publication.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not declared.

## 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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

#### DISCLOSURE OF INTEREST

**N.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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**К.О. Аветисян** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

**Н.Н. Мурашкин** — руководство, выработка концепции.

**Е.С. Павлова** — работа с данными, анализ данных.

**Р.А. Иванов** — работа с данными, анализ данных.

**С.В. Петричук** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных.

**Д.Г. Купцова** — работа с данными, анализ данных.

**Д.С. Демьянов** — работа с данными, анализ данных.

**К.В. Савостьянов** — выработка концепции, работа с данными, анализ данных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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>]
2. Oji V, Tadani 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>
3. Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и др. Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 415–424. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645> [Avetisyan KO, Murashkin NN, Makarova SG, et al. Features of Cell-Mediated Immunity in Children with Congenital Ichthyosis and Their Role in the Pathogenetic Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):415–424. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645>]
4. Vahlquist A, Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00097. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>
5. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2739>
6. Ballin N, Hotz A, Bourrat E, et al. Genetical, clinical, and functional analysis of a large international cohort of patients with

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Karine O. Avetisyan** — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

**Nikolay N. Murashkin** — guidance, concept development.

**Ekaterina S. Pavlova** — data processing, data analysis.

**Roman A. Ivanov** — data processing, data analysis.

**Svetlana S. Petrichuk** — concept development, data processing, data analysis.

**Daria G. Kuptsova** — data processing, data analysis.

**Dmitrii S. Demyanov** — data processing, data analysis.

**Kirill V. Savostyanov** — concept development, data processing, data analysis.

#### ORCID

**К.О. Аветисян**

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

**Н.Н. Мурашкин**

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

**Е.С. Павлова**

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

**Р.А. Иванов**

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

**С.В. Петричук**

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

**Д.Г. Купцова**

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

**Д.С. Демьянов**

<https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>

**К.В. Савостьянов**

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

autosomal recessive congenital ichthyosis due to mutations in NIPAL4. *Hum Mutat*. 2019;40(12):2318–2333. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23883>

7. McGrath JA. Inherited disorders of desmosomes. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):221–229. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2005.00188.x>

8. Vakkilainen S, Puhakka L, Klemetti P, et al. Novel DSP Spectrin 6 Region Variant Causes Neonatal Erythroderma, Failure to Thrive, Severe Herpes Simplex Infections and Brain Lesions. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(9):789–796. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3203>

9. Cohen-Barak E, Godsel LM, Koetsier JL, et al. The Role of Desmoglein 1 in Gap Junction Turnover Revealed through the Study of SAM Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):556–567.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.433>

10. Körner RW, Velmans C, Dücker G, Tantcheva-Poór I. First observation of dupilumab efficacy in an infant with SAM (severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting) syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1200–e1202. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19185>

11. Keren H, Bergman R, Mizrachi M, et al. Diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma caused by a recurrent nonsense mutation in DSG1. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):625–628. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.5.625>

12. Pan C, Cheng R, Li Y, et al. Deep-intronic and frameshift DSG1 variants associated with atypical severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome in a Chinese family. *Eur J Dermatol*. 2021;31(2):239–244. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4012>

13. Singh S, Singh S, Mehta H, et al. Unravelling the mystery: severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome with a novel homozygous mutation in DSG1. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(6):624–626. doi: <https://doi.org/10.1093/ced/llae026>

14. 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>
15. McAleer MA, Pohler E, Smith FJ, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plaklin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1268–1276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.002>
16. Taiber S, Samuelov L, Mohamad J, et al. SAM syndrome is characterized by extensive phenotypic heterogeneity. *Exp Dermatol*. 2018;27(7):787–790. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13551>
17. Cheng R, Yan M, Ni C, et al. Report of Chinese family with severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting syndrome caused by novel homozygous desmoglein-1 gene mutation. *J Dermatol*. 2016;43(10):1201–1204. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13431>
18. Srinivas SM, Basavanaik P, Gowdra A. A novel homozygous frameshift mutation in DSG1 gene in an Indian consanguineous family with severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(3):410–416. doi: [https://doi.org/10.25259/IJDVL\\_374\\_19](https://doi.org/10.25259/IJDVL_374_19)
19. Dănescu S, Leppert J, Cosgarea R, et al. Compound heterozygosity for dominant and recessive DSG1 mutations in a patient with atypical SAM syndrome (severe dermatitis, multiple allergies, metabolic wasting). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):e144–e146. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13967>
20. Pigors M, Schwieger-Briel A, Cosgarea R, et al. Desmoplakin mutations with palmoplantar keratoderma, woolly hair and cardiomyopathy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):337–340. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1974>
21. Polivka L, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Combination of palmoplantar keratoderma and hair shaft anomalies, the warning signal of severe arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on genetic desmosomal diseases. *J Med Genet*. 2016;53(5):289–295. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103403>
22. Liang J, Li C, Zhang Z, et al. Severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome caused by de novo mutation in the DSP gene misdiagnosed as generalized pustular psoriasis and treatment of acitretin with gabapentin. *J Dermatol*. 2019;46(7):622–625. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14925>
23. Savostyanov K, Murashkin N, Pushkov A, et al. Targeted NGS in Diagnostics of Genodermatosis Characterized by the Epidermolysis Bullosa Symptom Complex in 268 Russian Children. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14343. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214343>
24. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. 2001 Jan 10 [updated 2023 Apr 20]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
25. 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>
26. Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, et al. Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation. *J Dermatol Sci*. 2020;97(1):50–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.12.001>
27. 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).]
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. 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>
30. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Новая эра в лечении atopического 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, Opryatyn LA, Epishev 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>]
31. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62(2):151–161. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0564>
32. 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>
33. 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>
34. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Курбатова О.В. и др. Содержание субпопуляций CD4+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+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>]
35. Tausend W, Downing C, Tyring 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>
36. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Бридан-Ростовская А.С. и др. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Неттертона: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 433–442. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621> [Murashkin NN, Opryatyn LA, Bridan-Rostovskaya AS, et al. Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):433–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>]
37. Godsel LM, Roth-Carter QR, Koetsier JL, et al. Translational implications of Th17-skewed inflammation due to genetic deficiency of a cadherin stress sensor. *J Clin Invest*. 2022;132(3):e144363. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI144363>
38. Hernández-Martín A, Kennedy-Batalla R, Cañedo E, et al. Imbalance in T-Helper 17 Cells and Targeted Therapy in an Infant with SAM-like Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2176–2178. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1908531>
39. Cao Q, Hou J, Pan C, et al. Successful Treatment of SAM Syndrome With Secukinumab Monotherapy: A Case Report of a 16-Month-Old Infant. *Dermatitis*. 2024;35(4):400–402. doi: <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0222>
40. Frommherz LH, Schempp CM, Has C. Secukinumab for the treatment of SAM syndrome associated with desmoglein-1 deficiency. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):770–772. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19684>