



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)

2025 / том 24 / № 4



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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp-spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Вашингтон, США);

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 с 2017 г.

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.

Налётов 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., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

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



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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР» 107023, г. Москва, Электровзводская ул., д. 20, стр. 8 Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 29.08.2025. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2025 / ТОМ 24 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 226 Р.В. Епишев, Н.Н. Мурашкин, О.С. Орлова
ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С ДИСТРОФИЧЕСКИМ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ (РЕГИСТРОВОЕ) ИССЛЕДОВАНИЕ
- 235 Р.В. Епишев, Н.Н. Мурашкин, О.С. Орлова, А.А. Куратова, В.С. Поленова
ФИБРОЗНЫЕ ДЕФОРМАЦИИ КИСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ДИСТРОФИЧЕСКИМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ (ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА)
- 241 Е.С. Павлова
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 246 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Н.А. Бакунова, Ю.А. Родина, Р.А. Иванов, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, М.А. Леонова, Е.С. Павлова, А.Я. Аведова
ДЕБЮТ ОСТРОГО ФЕБРИЛЬНОГО НЕЙТРОФИЛЬНОГО ДЕРМАТОЗА СВИТА У РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 255 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, О.Д. Дубенко, Д.В. Федоров, А.А. Савелова
ПРИМЕНЕНИЕ ТРИФАРОТЕНА У ПАЦИЕНТА С КОНГЛОБАТНЫМИ АКНЕ И АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 262 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Я.Ю. Альшевский, Р.В. Епишев, М.А. Леонова, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Е.С. Павлова, О.Р. Катунина, К.А. Куликов
OVERLAP-СИНДРОМ (СОЧЕТАНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ДИСКОИДНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ) У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 267 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.Д. Еремеева, Н.Л. Сычева, Е.С. Павлова, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, М.А. Леонова, Р.А. Иванов, С.А. Борискина
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЛИНЕЙНЫЙ ПОРОКЕРАТОЗ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 273 Н.Н. Мурашкин, М.А. Леонова, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, Е.С. Павлова, Л.А. Опрятин
ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА У РЕБЕНКА С ПИТИРИАЗОМ КРАСНЫМ ВОЛОСЯНЫМ ОТРУБЕВИДНЫМ И ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА CARD14: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 279 Н.Н. Мурашкин, М.А. Леонова, А.Ю. Кулишова, А.В. Скибицкая, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, Е.С. Павлова, Л.А. Опрятин
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА И АДАЛИМУМАБА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПУСТУЛЕЗНОМ ПСОРИАЗЕ У РЕБЕНКА 4 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 285 Н.Н. Мурашкин, М.А. Леонова, Э.А. Григорян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, Е.С. Павлова, Л.А. Опрятин
НОРВЕЖСКАЯ (КОРКОВАЯ) ЧЕСОТКА У ДЕТЕЙ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
- 291 Н.Н. Мурашкин, И.И. Яруллин, Р.В. Епишев
ТЯЖЕЛАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА: ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ
- 299 С.С. Вязанкина, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, М.А. Леонова, А.И. Материкин, О.А. Ерешко, К.А. Куликов
ПРИМЕНЕНИЕ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С T2-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 305 Е.Е. Зеленова, Т.С. Бельшева, П.А. Васильев, Е.В. Шарапова, В.В. Семенова, Е.В. Михайлова, М.Ю. Дорофеева, Т.Т. Валиев, Т.В. Наседкина
ПИГМЕНТНО-КЕРАТОТИЧЕСКИЙ ФАКОМАТОЗ: 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. (Washington, USA)

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 since 2017.

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

Talalaev 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 surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LCC VIVASTAR
20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru
Signed for printing 29/08/2025.

Edition 7000 copies

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



ORIGINAL ARTICLE

- 226 Roman V. Epishev, Nikolay N. Murashkin, Olga S. Orlova
DILATED CARDIOMYOPATHY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA: RETROSPECTIVE, CROSS-SECTIONAL (REGISTRY) STUDY
- 235 Roman V. Epishev, Nikolay N. Murashkin, Olga S. Orlova, Alena A. Kuratova, Victoriya S. Polenova
FIBROUS HANDS DEFORMITIES IN CHILDREN WITH DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA (ACCORDING TO THE NATIONAL REGISTER DATA)
- 241 Ekaterina S. Pavlova
AUTOIMMUNE DISEASES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 246 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Natalia A. Bakunova, Yulia A. Rodina, Roman A. Ivanov, Alexandr I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Mariya A. Leonova, Ekaterina S. Pavlova, Asmik Ya. Avedova
ACUTE FEBRILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS (SWEET SYNDROME) ONSET IN A CHILD AFTER COVID-19: CASE STUDY
- 255 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Olesya D. Dubenko, Dmitriy V. Fedorov, Alena A. Savelova
TRIFAROTENE ADMINISTRATION IN THE PATIENT WITH ACNE CONGLOBATA AND AUTOIMMUNE HEPATITIS: CASE STUDY
- 262 Nikolay N. Murashkin, Alexandr I. Materikin, Yaroslav Yu. Alshevskiy, Roman V. Epishev, Mariya A. Leonova, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Pavlova, Oksana R. Katunina, Kirill A. Kulikov
OVERLAP SYNDROME (LOCALIZED SCLERODERMA AND DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS) IN A CHILD: CASE STUDY
- 267 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Anastasiya D. Ereemeeva, Natalya L. Sycheva, Ekaterina S. Pavlova, Roman V. Epishev, Alexandr I. Materikin, Mariya A. Leonova, Roman A. Ivanov, Sofya A. Boriskina
GENERALIZED LINEAR POROKERATOSIS IN A CHILD: CASE STUDY
- 273 Nikolay N. Murashkin, Mariya A. Leonova, Alexandr I. Materikin, Roman V. Epishev, Dmitry V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Pavlova, Leonid A. Opryatin
USTEKINUMAB EFFICACY IN A CHILD WITH PITYRIASIS RUBRA PILARIS AND PATHOGENIC VARIANT IN THE CARD14 GENE: CASE STUDY
- 279 Nikolay N. Murashkin, Mariya A. Leonova, Alexandra Yu. Kulishova, Anna V. Skibitskaya, Alexandr I. Materikin, Roman V. Epishev, Dmitry V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Pavlova, Leonid A. Opryatin
METHOTREXATE AND ADALIMUMAB COMBINATION EFFICACY IN 4-YEAR-OLD CHILD WITH GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS: CASE STUDY
- 285 Nikolay N. Murashkin, Mariya A. Leonova, Elen A. Grigoryan, Alexandr I. Materikin, Roman V. Epishev, Dmitry V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Ekaterina S. Pavlova, Leonid A. Opryatin
NORWEGIAN (CRUSTED) SCABIES IN CHILDREN WITH COGNITIVE IMPAIRMENTS: CASE STUDIES
- 291 Nikolay N. Murashkin, Ilgiz I. Yarullin, Roman V. Epishev
SEVERE IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN WITH DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA: THREE CASES
- 299 Svetlana S. Vyazankina, Nikolay N. Murashkin, Svetlana G. Makarova, Maksim M. Lokhmatov, Tatyana N. Budkina, Mariya A. Leonova, Aleksandr I. Materikin, Oksana A. Ereshko, Kirill A. Kulikov
DUPILUMAB ADMINISTRATION IN THE PATIENT WITH SEVERE EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS COMBINED WITH T2-ASSOCIATED DISEASES: CASE STUDY
- 305 Ekaterina E. Zelenova, Tatiana S. Belysheva, Peter A. Vasiliev, Elena V. Sharapova, Vera V. Semenova, Elena V. Mikhaylova, Marina Yu. Dorofeeva, Timur T. Valiev, Tatiana V. Nasedkina
PHACOMATOSIS PIGMENTOKERATOTICA: CASE STUDY

Р.В. Епишев¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, О.С. Орлова^{1, 4}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация⁴ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва, Российская Федерация

Дилатационная кардиомиопатия у детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом: ретроспективное одномоментное (регистровое) исследование

Контактная информация:

Епишев Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 27.05.2025, принята к печати: 16.08.2025

226

Обоснование. Одной из наиболее тяжелых форм врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) является его дистрофическая форма (ДБЭ) — заболевание, обусловленное мутациями в гене COL7A1, приводящее к хрупкости кожи и образованию пузырей, характеризующееся чаще тяжелым течением кожного процесса и системными проявлениями. Одним из серьезных системных осложнений у пациентов с ДБЭ является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) или вторичные изменения миокарда, усугубляющие клиническое течение ДБЭ и существенно влияющие на заболеваемость и смертность. Однако данные о корреляции тяжести ДБЭ с антропометрическими, остеоденситометрическими и лабораторными показателями, а также с данными эхокардиографии (ЭхоКГ) среди детского населения с ВБЭ в Российской Федерации отсутствуют. **Цель исследования** — изучить клинко-лабораторный профиль пациентов с ДБЭ и ДКМП, а также выявить возможные маркеры, ассоциированные с высокой степенью тяжести заболевания и риском летального исхода у детей с ДБЭ в Российской Федерации. **Методы.** Оценивались тяжесть течения ВБЭ по Бирмингемскому индексу тяжести BEBS (от 15,0 до 64,0); антропометрические показатели (WAZ, HAZ, BAZ) и состояние минеральной плотности костной ткани (BMD, Z-score); лабораторные показатели (гемоглобин, ферритин, альбумин, железо, витамин D и др.); параметры ЭхоКГ (фракция выброса — ФВ, размеры камер, регургитации); наличие сопутствующих заболеваний и летальный исход. **Результаты.** По состоянию на 2025 г. в Российской Федерации, в соответствии с данными «Регистра генетических и других редких заболеваний» благотворительного фонда «Дети-бабочки», зарегистрирован 491 ребенок с ВБЭ. Из них имеются данные о 7 пациентах (4 девочки и 3 мальчика) с ДБЭ тяжелого течения и сопутствующей ДКМП. Возраст пациентов варьировал от 4 до 17 лет (средний $13,4 \pm 5,1$ года). Среди обследованных пациентов более высокие значения BEBS (> 50) ассоциировались с глубоким дефицитом массы тела (BAZ < -5), низкой минеральной плотностью костей (Z-score до $-5,3$), выраженной анемией ($Hb < 90$ г/л) и тяжелыми изменениями миокарда (снижение ФВ, дилатация камер, множественные регургитации). Из 7 больных 3 (все девочки) умерли; у них регистрировались максимальные показатели BEBS (≥ 46), тяжелая нутритивная недостаточность и наиболее выраженные изменения по данным ЭхоКГ. **Заключение.** Тяжесть ДБЭ (по BEBS) находится в отрицательной корреляции с антропометрическими и остеоденситометрическими показателями (WAZ, BAZ, Z-score) и напрямую связана с риском тяжелой кардиомиопатии и летального исхода. Всем пациентам, страдающим ВБЭ, с подозрением на ДКМП необходима комплексная терапия, включающая нутритивную поддержку, коррекцию анемии, восполнение витамина D и регулярный кардиомониторинг.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, кардиомиопатия, нутритивная недостаточность, дети

Для цитирования: Епишев Р.В., Мурашкин Н.Н., Орлова О.С. Дилатационная кардиомиопатия у детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом: ретроспективное одномоментное (регистровое) исследование. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):226–234. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2943>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся механической уязвимостью кожи и слизистых оболочек и образованием пузырей в ответ на незначительные внешние воздействия [1]. Эти состояния обусловлены мутациями в различных генах, кодирующих

белки, участвующие в структурной и функциональной целостности дермо-эпидермального соединения [2]. Врожденный буллезный эпидермолиз представлен 4 основными формами: простой (ПБЭ), пограничной (ПгрБЭ), дистрофической (ДБЭ) и синдромом Киндлер [1].

По сведениям из различных источников, частота встречаемости ВБЭ — 1 случай на 50–100 тыс. ново-

рожденных. Такие расхождения в численных показателях могут быть обусловлены множеством факторов, влияющих на выявляемость заболевания. В частности, значимую роль играют демографические особенности (например, площадь страны, плотность населения, количество и доступность специализированных медицинских центров) и особенности организации здравоохранения — наличие страхового покрытия, уровень развития диагностических технологий, информированность медицинских работников. Помимо этого, статистические различия между популяциями могут быть связаны с генетическими и социокультурными характеристиками, такими как эффект основателя, распространенность родственных браков, а также традиционные и религиозные установки [3]. Несмотря на редкость данного заболевания, его эпидемиологические показатели в Российской Федерации изучены достаточно подробно. Так, по актуальным данным, распространенность ВБЭ среди детского населения в возрасте от 0 до 17 лет включительно составляет 15,48 случая на 1 млн детей [4].

Следует подчеркнуть, что клиническая картина и степень выраженности симптомов ВБЭ зависят от типа мутаций, их сочетаний, а также уровня экспрессии соответствующих белков-мишеней. В настоящее время выявлено более 20 генов, мутации в которых могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, приводя к формированию различных форм заболевания. При этом мутации в разных генах способны обуславливать сходные клинические фенотипы, что во многом затрудняет понимание патогенетических механизмов. Помимо выявленной ассоциации отдельных

генов с определенными фенотипами, исследования указывают на существование различных вариантов одного и того же гена, сопровождающихся специфическими корреляциями «генотип – фенотип» [5].

Наиболее тяжелая форма заболевания — ДБЭ, связанная с мутациями в гене *COL7A1*, которые приводят к недостаточному или полному отсутствию синтеза коллагена VII. Проявления ВБЭ отличаются выраженной клинической неоднородностью и варьируют как между разными формами, так и среди пациентов с одним подтипом заболевания. Симптоматика может быть практически незаметной либо, напротив, сопровождаться тяжелыми нарушениями со стороны кожи и внутренних органов. Основу патологических изменений составляет дефект в зоне соединения эпидермиса и дермы, что затрагивает как базальную мембрану и клетки эпидермиса, так и компоненты соединительной ткани, расположенные ниже [6, 7]. Клиническая картина ДБЭ включает не только выраженные кожные проявления, но и системные нарушения. Заболевание может осложняться поражением различных органов и систем. Наиболее часто вовлекаются желудочно-кишечный тракт, костно-мышечный аппарат, орган зрения, мочеполовая и сердечно-сосудистая системы [8, 9].

Особую клиническую значимость представляет дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — тяжелое осложнение, развивающееся у части пациентов с ВБЭ. ДКМП может возникать как первичный признак при ПБЭ вследствие мутаций *PLEC*, *JUP*, *DSP1* и *KLHL242* [10] или как вторичное осложнение ДБЭ (аутосомно-рецессивного типа наследования) и ПгрБЭ тяжелого течения [11, 12].

Roman V. Epishev¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Olga S. Orlova^{1, 4}

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

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

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

⁴ Charitable foundation "BELA. Butterfly Children", Moscow, Russian Federation

Dilated Cardiomyopathy in Pediatric Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Retrospective, Cross-Sectional (Registry) Study

Background. One of the most severe forms of epidermolysis bullosa (EB) is its dystrophic form (DEB). This disease is caused by mutations in the *COL7A1* gene, leading to skin fragility and blistering, it is characterized typically by severe course of skin lesions and systemic manifestations. One of the challenging systemic complications in patients with DEB is dilated cardiomyopathy (DCM) aggravating DEB clinical course and significantly affecting morbidity and mortality. However, there is no data on any correlation between DEB severity and anthropometric, osteodensimetry, and laboratory results, as well as with echocardiography (EchoCG) parameters among children with EB in Russian Federation. **Objective.** The aim of the study is to analyze the clinical and laboratory profile of patients with DEB and DCM, as well as to identify possible markers associated with high disease severity and risk of mortality in children with DEB in Russian Federation. **Methods.** The severity of EB course via Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score (BEBS) (from 15.0 to 64.0); anthropometric measures (WAZ, HAZ, BAZ) and bone mineral density status (BMD, Z-score); laboratory parameters (hemoglobin, ferritin, albumin, iron, vitamin D, etc.); EchoCG parameters (ejection fraction (EF), cardiac chambers dimensions, regurgitation); presence of comorbidities and lethal outcomes were evaluated. **Results.** 491 children with EB were registered in Russian Federation according to the data from the "Register of genetic and other rare diseases" of charitable foundation "BELA. Butterfly Children" as at 2025. There is data on 7 patients (4 girls and 3 boys) with severe DEB and comorbid DCM. Patients' age was from 4 to 17 years (mean age 13.4 ± 5.1 years). Higher BEBS values (> 50) were associated with severe weight deficit ($BAZ < -5$), low bone mineral density (Z-score up to -5.3), severe anemia ($Hb < 90$ g/L), and severe myocardial changes (reduced EF, dilated chambers, multiple regurgitations). 3 girls out of these 7 patients died. They had maximum BEBS score (≥ 46), severe malnutrition, and the most significant changes according to EchoCG. **Conclusion.** DEB severity (according to BEBS) has negative correlation with anthropometric and osteodensimetry parameters (WAZ, BAZ, Z-score) and is directly related to the risk of severe cardiomyopathy and death. All patients suffering from EB with suspected DCM require complex management, including nutritional support, anemia correction, vitamin D replacement, and regular cardiac monitoring.

Keywords: epidermolysis bullosa, cardiomyopathy, malnutrition, children

For citation: Epishev Roman V., Murashkin Nikolay N., Orlova Olga S. Dilated Cardiomyopathy in Pediatric Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Retrospective, Cross-Sectional (Registry) Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):226–234. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2943>

Кардиомиопатии у детей представляют собой группу редких тяжелых заболеваний сердечной мышцы, которые сопряжены с высоким риском инвалидизации и наступления смерти [13]. Потенциальными факторами риска развития ДКМП являются нутритивная недостаточность, низкий уровень карнитина, дефицит селена, анемия и длительный прием железосодержащих препаратов, а также хроническая инфекция и системные осложнения, например почечная недостаточность [14]. Стоит отметить, что причинная связь кардиомиопатии с дефицитом селена до сих пор является спорным вопросом, о чем свидетельствуют многие зарубежные статьи [15–17].

Согласно японским исследованиям, которые были проведены на мышах, хроническое повреждение кожи при ВБЭ может приводить к аберрантной секреции цитокинов и, в свою очередь, вызывать ремоделирование сосудов [18]. Так, чрезмерная экспрессия интерлейкина (IL) 1 способна распространяться в большой круг кровообращения и поражать отдаленные органы, что описано в некоторых случаях острого воспаления, обычно вызванного инфекциями (например, цитокиновый шторм при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме, связанном с инфекцией вируса гриппа) [19], а также в случаях хронического воспаления, связанного с онкологическим процессом, приводящего к кахексии [20]. При ВБЭ из-за хронического воспаления уровни IL-1 α и IL-1 β в сыворотке повышаются в несколько раз даже при легких формах [21], что потенциально может являться причиной возникновения сосудистых нарушений, в том числе и ДКМП [22].

Клинические проявления кардиомиопатии у пациентов с ВБЭ могут включать усталость, одышку и усиленное сердцебиение, что часто связано с кожным патологическим процессом и затрудняет своевременную дифференциальную диагностику. У данной группы пациентов наблюдаются различные типы кардиомиопатий, включая ДКМП, гипертрофическую и рестриктивную [12].

Кардиомиопатия характеризуется прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). У детей с ХСН показатели нутритивного статуса, как правило, ниже по сравнению с детьми без признаков гемодинамических нарушений [23]. На фоне ХСН снижение аппетита вплоть до анорексии, а также выраженная утомляемость и общая слабость могут приводить к недополучению необходимого возрастного объема питания [24–26].

Однако признаки дефицита питания выявляются и у пациентов с относительно легкими клиническими проявлениями и, казалось бы, достаточным пищевым обеспечением [23].

Это позволяет предположить, что при кардиомиопатии, сопровождающейся развитием ХСН, риск формирования нутритивной недостаточности у детей увеличивается за счет комплекса факторов: повышенного энергетического расхода, возможной потери нутриентов и/или снижения поступления питательных веществ. При этом признаки нутритивного дефицита могут возникать даже при удовлетворительном общем состоянии.

Повышенные энергозатраты в покое при ХСН обусловлены необходимостью поддержания работы миокарда, дыхательной мускулатуры, базового метаболизма и терморегуляции [27]. Задержка физического развития у таких детей часто связана с хроническими гемодинамическими нарушениями, вызывающими рост метаболических потребностей, снижение аппетита и мальабсорбцию. Длительный дефицит нутриентов может нарушать функции большинства органов и систем [26, 27].

Несмотря на наличие единичных описаний подобных случаев в мировой литературе, систематических данных о взаимосвязи между тяжестью ДБЭ и развитием кардиомиопатии, особенно в детской популяции Российской Федерации, не представлено. Наличие анемии, дефицита нутриентов, нарушения минерального обмена может способствовать ухудшению состояния миокарда. Эти аспекты до настоящего времени не рассматривались комплексно. Таким образом, настоящее исследование было направлено на поиск возможных корреляций между выраженностью кожного синдрома и соматическими параметрами, включая сердечную функцию, что может способствовать выявлению предикторов кардиальных осложнений у пациентов с ДБЭ.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторный профиль пациентов с ДБЭ и ДКМП, а также выявить возможные маркеры, ассоциированные с высокой степенью тяжести заболевания и риском летального исхода у детей с ДБЭ в Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование с использованием данных «Регистра генетических и других редких заболеваний» (далее — Регистр) благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» (<https://deti-bela.ru>).

Настоящее исследование является частью научной работы по оценке клинико-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации [4].

Условия проведения исследования

В 2019 г. благотворительный фонд «Дети-бабочки», специализирующийся на комплексной помощи детям с генодерматозами, при поддержке Фонда президентских грантов инициировал разработку Регистра. Одной из ключевых задач проекта являлась систематизация данных о пациентах, находящихся под опекой фонда.

Основную категорию подопечных составляют лица с врожденным буллезным эпидермолизом, однако Регистр также включает информацию о пациентах с другими редкими дерматологическими патологиями. Регистр представляет собой медицинскую информационную систему, основанную на web-технологиях и предназначенную для сбора и анализа стандартизированных данных о пациентах с генетическими и хроническими заболеваниями, в настоящее время сфокусированную на генодерматозах.

Структура и содержание клинических данных были разработаны с учетом экспертных оценок специалистов, занимающихся ведением пациентов с ВБЭ и другими генными дерматозами. Система включает демографические показатели, широкий спектр клинических параметров, характеризующих основные проявления заболевания, что позволяет дифференцировать типы и подтипы БЭ, оценивать тяжесть течения, возможные осложнения, а также учитывать результаты молекулярно-генетических исследований.

Обработка персональных данных пациентов осуществляется в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

В целях исследования использованы данные Регистра.

В исследование были включены дети со всеми формами ВБЭ из всех регионов Российской Федерации, у которых была установлена любая форма кардиомиопатии. От всех участников, в том числе и их родителей, было

получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В качестве материала для описания были проанализированы данные анамнеза, физикального обследования, инструментальных методов диагностики (электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ)), лабораторных исследований всех пациентов с ВБЭ, проходивших лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с сентября 2014 по январь 2024 г. В исследовании использованы данные аналитики «ПО. Регистр» по состоянию на 1 января 2024 г.

Диагноз ДБЭ у всех включенных пациентов был подтвержден ранее методом молекулярно-генетической диагностики с идентификацией патологических вариантов в гене *COL7A1*. Диагноз ДКМП устанавливался кардиологами и функциональными диагностами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на основании комплексной клиничко-инструментальной оценки, включающей данные ЭхоКГ (конечный диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ), регургитации), ЭКГ, физического осмотра и анамнеза.

В рамках настоящего исследования все данные были верифицированы на базе отделения дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с повторной проверкой клинической документации, протоколов обследований и заключений, внесенных в Регистр. Для обеспечения качества выборки анализу подвергались только случаи с полной клиничко-инструментальной характеристикой.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали детей в возрасте от 0 до 18 лет с ВБЭ (любая форма), сочетанным с кардиомиопатией, рожденных и проживающих на территории Российской Федерации и имеющих соответствующее гражданство.

Критерии невключения

Не запланированы.

Критерии исключения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

1. Тяжесть БЭ: бирмингемский индекс тяжести ВБЭ (BEBS) [28].
2. Антропометрия: WAZ, HAZ, BAZ.
3. Остеоденситометрические данные: BMD (г/см²) и Z-score (норма ± 2).
4. Лабораторные параметры: гемоглобин (48–147 г/л), общий белок (до 92 г/л), альбумин (23–45,3 г/л), ферритин (4,31–129,5 мкг/л), железо (1,6–20,9 мкмоль/л), витамин D (7–31,9 нг/мл) и др.
5. ЭхоКГ: ФВ, КДР левого желудочка (ЛЖ), регургитации клапанов, гипертрофии, расширение предсердий и т.д.
6. Сопутствующие заболевания: анемия, иммунодефицит, аллергии, а также исход (жив/умер).

Дополнительные показатели исследования

Распределение по полу и возрасту; анализ смертности от отдельных причин.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy

(для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения для переменных с нормальным распределением или с указанием медианы (25; 75%), если распределение отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. При $p < 0,05$ принимали верной гипотезу об асимметричном распределении значений количественных признаков. Связь показателей изучали с использованием корреляционного анализа и расчета коэффициентов корреляции r по Пирсону.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 1 от 01.02.2024). Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от законных представителей всех детей (0–17 лет), а также от всех пациентов старше 15 лет. Все данные пациентов были анонимизированы. Исследование является частью научной работы по оценке клиничко-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации, в рамках которой уже были опубликованы статьи [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

На момент завершения сбора данных (январь 2024 г.) в Регистре содержалась информация о 491 ребенке с верифицированным диагнозом ВБЭ, из них 261 пациент имел ДБЭ. Из этой подгруппы ($n = 261$) были отобраны пациенты, у которых в медицинской документации имелось заключение кардиолога о наличии ДКМП, подтвержденное данными ЭхоКГ (снижение ФВ, дилатация камер, клапанные регургитации). Таких пациентов оказалось 7 (2,7%). Все они проходили обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с сентября 2014 по январь 2024 г. Таким образом, выборка исследования была сформирована путем поэтапного фильтрационного отбора по клиничко-генетическому (ДБЭ) и кардиологическому (ДКМП) критериям.

Было установлено, что среди включенных в исследование пациентов было 4 девочки и 3 мальчика, средний возраст — $12,7 \pm 5,5$ лет. На момент съема данных Регистра 3 пациента скончались (средний возраст $7,6 \pm 4,7$ года в сравнении с $16,5 \pm 1,0$ год у выживших). Характеристика пациентов с кардиомиопатией представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что среднее значение уровня гемоглобина у детей с ДБЭ составило $\sim 90,7$ г/л ($\min 48$; $\max 147$), причем при значениях уровня гемоглобина < 90 г/л чаще регистрировали прогрессирование сердечной недостаточности и летальные исходы. Уровень сывороточного альбумина колебался от 23 до 45,3 г/л, причем низкие уровни (23–32 г/л) сочетались с высоким показателем BEBS и системной патологией. Уровень сывороточного ферритина колебался от 4,31 до 129,5 мкг/л, причем при низких значениях этого показателя (4,31–5,5) отмечена железодефицитная анемия у всех пациентов. Большинство пациентов имели дефицит витамина D (7–31,9 нг/мл), что негативно сказывалось на состоянии костной ткани и иммунитета в целом.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые ассоциации между отдельными биохимическими и клиническими показателями пациентов (см. рисунок).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДБЭ и ДКМП ($n = 7$) по состоянию на 1 января 2024 г.
Table 1. Characteristics of patients with DEB and DCM ($n = 7$) as at January 1, 2024

Показатели	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Возраст	12,71	5,49	4,0	17,0
BEBS	48,21	16,23	15,0	64,0
Гемоглобин	90,71	30,51	48,0	147,0
Белок мочи	0,33	0,71	0,0	1,78
Общий белок	68,96	34,26	0,0	92,0
Альбумин	32,99	7,04	23,0	45,29
Холестерин	2,59	1,44	0,0	4,08
Креатинин	30,23	18,38	15,0	69,62
Железо	5,5	6,84	1,6	20,9
Ферритин	34,09	43,76	4,31	129,5
Витамин D	18,46	10,28	7,0	31,9
Z-score остеоденситометрии	-2,46	2,45	-5,3	1,5
BMD	0,44	0,30	0,0	0,839
WAZ	-2,85	2,14	-6,58	-1,23
HAZ	-2,194	1,71	-4,53	0,52
BAZ	-3,72	1,96	-6,32	-1,12
Натрий	136,15	2,98	132,0	141,0
Магний	0,75	0,12	0,58	0,87

На рисунке видно, что BEBS сильно отрицательно коррелирует с гемоглобином ($-0,63$) и железом ($-0,89$), что может свидетельствовать о том, что более тяжелые формы болезни связаны с анемией. Сильная отрицательная связь BEBS с креатинином ($-0,89$) у пациентов

с более тяжелым течением заболевания — возможным предиктором может служить снижение показателей функции почек.

Гемоглобин положительно связан с креатинином ($0,88$) и железом ($0,86$) — это ожидаемая связь, так как железо необходимо для синтеза гемоглобина, а креатинин может быть показателем общего метаболического состояния. Отрицательная корреляция с BEBS ($-0,63$) подтверждает, что тяжелые формы заболевания связаны с низким уровнем гемоглобина (вследствие анемии).

Белок мочи и ферритин сыворотки крови имеют высокую положительную корреляцию ($0,97$) — это может указывать на воспалительный процесс или повреждение почек у пациентов с высоким ферритином.

Общий белок и холестерин коррелируют положительно ($0,75$) — возможно, пациенты с лучшим питанием имеют более высокие уровни этих показателей.

Z-score остеоденситометрии положительно коррелирует с общим белком ($0,42$) и BMD ($0,81$) — это логично, так как плотность костной ткани зависит от белкового обмена.

Натрий сильно положительно коррелирует с гемоглобином ($0,94$) — это может быть связано с общей гидратацией организма.

Магний и натрий отрицательно связаны с BEBS ($-0,11$ и $-0,72$ соответственно) — это может указывать на электролитные нарушения при тяжелом течении заболевания, что играет важную роль при патологии сердечно-сосудистой системы и также может вызывать нарушения ритма.

Данные эхокардиографии

В сводную таблицу (табл. 2) включены индивидуальные показатели КДР ЛЖ и ФВ, а также сводные статистические данные (минимум, максимум, среднее и стандартное отклонение).

Таблица 2. Показатели конечного диастолического размера левого желудочка и фракции выброса у детей с ДБЭ и ДКМП

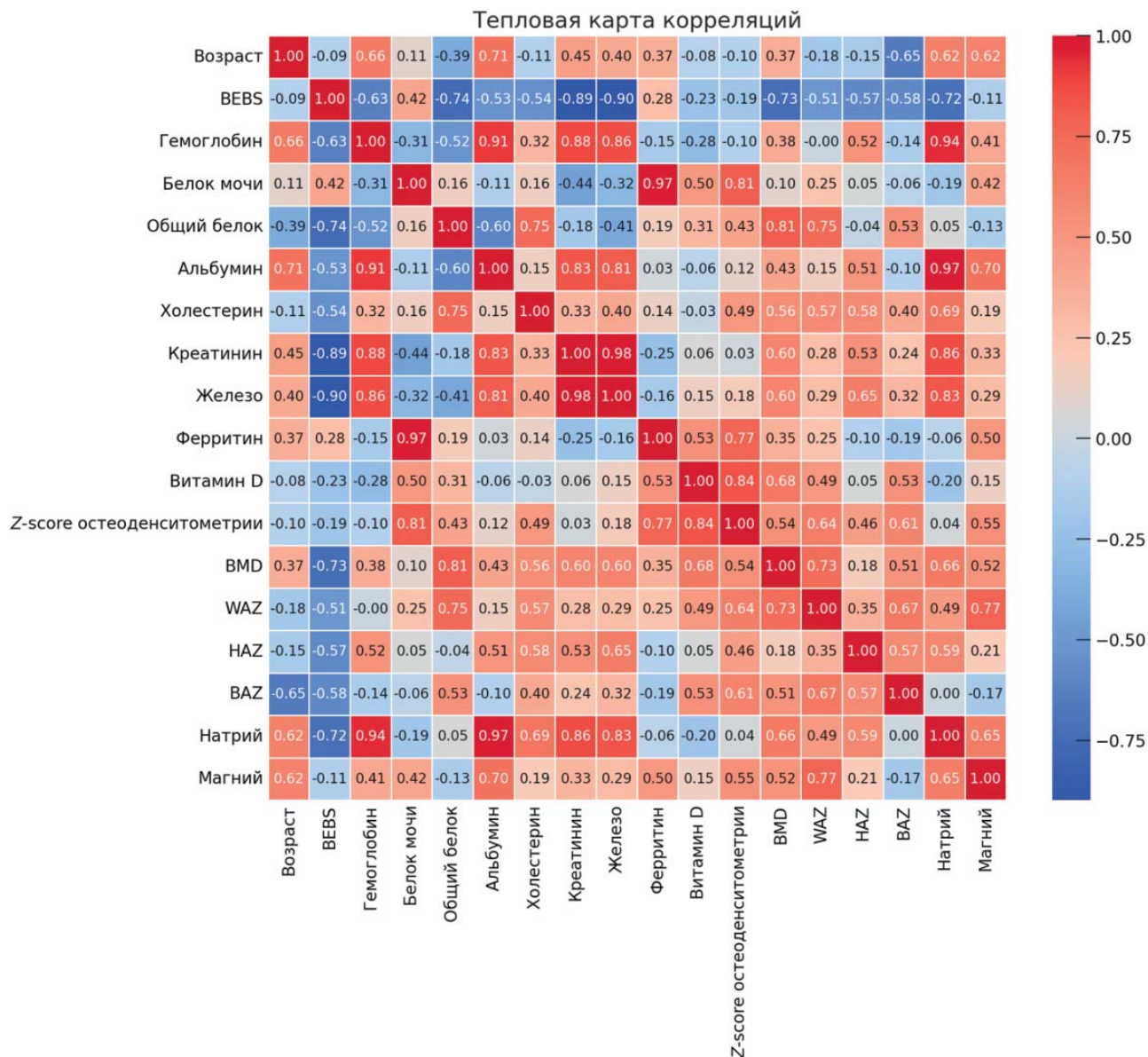
Table 2. Left ventricular end diastolic dimension and ejection fraction in children with DEB and DCM

Пациент	КДР ЛЖ, мм	ФВ ЛЖ, %
1 (С.А., 17 лет, М)	57	62
2 (М.Ю., 15 лет, М)	46	58
3 (А.А., 17 лет, М)	52	58
4 (Р.Д., 17 лет, Ж)	52	58
5 (Д.И., 4 года, Ж)*	43	32
6 (Ф.М., 6 лет, Ж)*	34	69
7 (М.Н., 13 лет, Ж)*	36	67
Min	34	32
Max	57	69
Mean $\pm$ SD	45,7 $\pm$ 8,6	57,7 $\pm$ 12,2

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Для расчета средних значений и стандартного отклонения (Mean $\pm$ SD) взяты данные всех 7 пациентов. У пациентов, отмеченных звездочкой (*), наступил летальный исход.

Note. LVEDD (КДР ЛЖ) — left ventricular end diastolic dimension; LVEF (ФВ ЛЖ) — left ventricular ejection fraction. Data from all 7 patients were used to calculate mean and standard deviation (Mean $\pm$ SD). Patients marked with an asterisk (*) have lethal outcome.

Рисунок. Корреляционная матрица между показателями BEBS и клинико-лабораторными параметрами
Figure. Correlation matrix between BEBS and clinical and laboratory parameters



Данная таблица отражает широкий разброс эхокардиографических показателей у пациентов: КДР варьирует от 34 до 57 мм (*Mean* 45,7 ± 8,6 мм), что в зависимости от возраста указывает на разную степень дилатации ЛЖ (особенно у подростков). ФВ колеблется от 32% (тяжелая дисфункция) до 69% (в пределах нормы), среднее значение — 57,7 ± 12,2%.

Таким образом, часть пациентов демонстрируют умеренное или нормальное состояние сократительной функции, тогда как у одного ребенка (пациент 5) наблюдались серьезная систолическая дисфункция (ФВ — 32%) и выраженная дилатация/регургитации, приведшие к декомпенсации и летальному исходу. В двух случаях (пациенты 6 и 7) показатели ЭхоКГ оставались практически в норме, однако летальный исход наступил вследствие тяжелых внесердечных осложнений.

По результатам исследования показателей ЭхоКГ можно сделать следующие выводы.

Варьирующая степень дилатации: средний КДР составляет 45,7 ± 8,6 мм с разбросом от 34 до 57 мм. У трех подростков КДР превышает возрастные нормы

(Z-score +2...+4), что свидетельствует о ремоделировании ЛЖ в сторону дилатации.

ФВ преимущественно в пограничном/нормальном диапазоне: у 5 из 7 пациентов — 58–69%. Лишь в одном случае (ФВ — 32%) диагностирована тяжелая систолическая дисфункция.

Тяжелая ДКМП и смертность: низкая ФВ (32%) в сочетании с выраженной клапанной регургитацией и легочной гипертензией ассоциировала с летальным исходом у 4-летнего ребенка (пример тяжелой декомпенсации).

Таким образом, у группы пациентов с ВБЭ и ДКМП отмечался широкий спектр эхокардиографических изменений — от почти нормальной структуры и функции сердца до тяжелой декомпенсации (низкая ФВ, многоклапанная регургитация, легочная гипертензия). Средние показатели (КДР — ~45,7 мм, ФВ — ~57,7%) в целом указывают на тенденцию к дилатации и некоторому снижению сократительной способности, особенно у старших подростков, однако итоговая смертность зависит не только от кардиального статуса, но и от системных осложнений (анемия, белково-энергетический дефицит, инфекции) при тяжелом течении ВБЭ.

Так, по данным Регистра была зафиксирована информация о 3 летальных исходах — пациентами оказались 3 девочки (возраста 4, 6 и 13 лет). Все они имели высокий BEBS (≥ 46) и глубокий дефицит массы тела (BAZ от $-2,28$ до $-6,32$), тяжелую степень анемии ($Hb < 90$ г/л) и выраженную кардиальную патологию (снижение ФВ, многоступенчатая регургитация). Основными факторами оказались прогрессирующая сердечная недостаточность, связанная с дилатацией камер и поражением клапанов, а также тяжелая белково-энергетическая недостаточность и вторичные инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Одной из наиболее тяжелых форм ВБЭ является ДБЭ — заболевание, обусловленное мутациями в гене COL7A1, приводящими к хрупкости кожи и образованию пузырей. Вместе с тем, следует помнить, что, помимо тяжелой клинической картины дерматологических поражений, у пациентов с ДБЭ может развиваться и ряд серьезных жизнеугрожающих осложнений, в числе которых особое место занимает кардиомиопатия, что требует проведения регулярного скрининга и мониторинга сопутствующих состояний.

По результатам ретроспективного одномоментного исследования Регистра среди детей от 0 до 17 лет, проходивших лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2019 по 2025 г., количество зарегистрированных случаев тяжелого ДБЭ с ДКМП составило 7, из них 4 девочки и 3 мальчика. Средний возраст — $13,4 \pm 5,1$ года. Стоит отметить, что у детей с ПгрБЭ и ПБЭ в когорте российских пациентов не было зафиксировано случаев ДКМП, несмотря на отдельные сообщения в зарубежных источниках [10].

Интерпретация результатов исследования

Результаты данного исследования демонстрируют выраженную взаимосвязь между тяжестью ДБЭ (по показателю BEBS) и системными нарушениями — нутритивным дефицитом (WAZ, HAZ, BAZ), остеопеничностью (Z-score), анемией и патологией сердца (дилатация камер, регургитация). У пациентов с максимально высокими значениями BEBS регистрировались самый низкий гемоглобин и наиболее тяжелая дисфункция миокарда, сопровождавшаяся высокой смертностью.

Показательно, что все 3 летальных случая пришлось на девочек с экстремально низкими BAZ (до $-6,32$) и тяжелой формой кардиомиопатии. Хроническое воспаление, гипопроотеинемия и дефекты питания (включая низкий уровень витамина D) создают благоприятные условия для прогрессирования сердечной недостаточности [3, 4]. Уменьшение массы тела и снижение уровня альбумина усиливают катаболизм, что может провоцировать дальнейшую декомпенсацию сердечной деятельности и формировать замкнутый круг «системного истощения» и прогрессирующего ВБЭ.

Итоговые клинико-эхокардиографические выводы

Наличие дилатации ЛЖ (а иногда и предсердий), заметной у нескольких подростков, свидетельствует о кардиальной перегрузке и тенденции к формированию ДКМП. У части пациентов при этом отмечено умеренное или пограничное снижение ФВ (58–62%), что указывает на еще компенсированное состояние.

Тяжелые формы ДКМП (низкая ФВ, мног клапанная регургитация, легочная гипертензия) напрямую связаны с высокой смертностью (пример — пациент 5).

Таким образом, анализ результатов ЭхоКГ показывает, что у пациентов с ВБЭ состояние сердечно-сосудистой системы может варьировать от практически нормального до поражения крайне тяжелой степени. При этом тяжелая ДКМП с низкой ФВ и клапанными пороками чаще приводит к летальному исходу, но и при удовлетворительных кардиографических параметрах исход может быть неблагоприятным из-за системных осложнений.

Исходы ДКМП

В группе пациентов с ДБЭ и ДКМП наблюдались следующие нарушения сердечно-сосудистой системы:

- ХСН: степени варьируют от 0 («НК 0», то есть нет клинических признаков сердечной недостаточности) до 2А (выраженные симптомы);
- нарушения ритма и проводимости: у некоторых пациентов зарегистрированы экстрасистолия (единичная), синусовая тахикардия, парциальный феномен преждевременного возбуждения (WPW-подобные изменения), нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- высокая легочная гипертензия: у одной пациентки (4 года, летальный исход) отмечены высокая легочная гипертензия и анасарка, что значительно усугубляло течение ДКМП.

Вывод: сердечно-сосудистая система страдает в части как сократительной функции (дилатация, снижение ФВ), так и проводимости; у отдельных пациентов формируются тяжелая ХСН и легочная гипертензия, повышающие риск летального исхода.

Ограничение исследования

Настоящее исследование обладает рядом ограничений, основным из которых является малая численность выборки пациентов с ДКМП ($n = 7$), что связано с редкостью данной патологии при ВБЭ. Все включенные пациенты являлись детьми в возрасте до 18 лет, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на взрослую когорту с ДБЭ и не позволяет в полной мере судить о возрастной структуре и истинной смертности при данной форме заболевания. Еще одним ограничением является отсутствие возможности проведения полноценного статистического анализа с высокой степенью достоверности, за исключением описательных и корреляционных оценок тенденций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ДБЭ нередко формируется ДКМП, патогенез которой обусловлен целым рядом факторов — хроническим воспалением, белково-энергетической недостаточностью, железодефицитной анемией и другими метаболическими и сосудистыми нарушениями, усиливающими негативное влияние на миокард и повышающими риск сердечной недостаточности. В рамках проведенного исследования удалось определить основные предикторы ДКМП при ДБЭ: высокий показатель тяжести заболевания BEBS, тяжелые нутритивные нарушения, а также снижение минеральной плотности костной ткани.

Пациентам с ДБЭ целесообразно регулярно проводить комплексную оценку нутритивного статуса (WAZ, HAZ, BAZ), а также белково-энергетических показателей, при необходимости корректируя выявленный дефицит специализированными смесями или, в тяжелых случаях, энтеральным и парентеральным питанием. Одновременно следует контролировать уровень гемоглобина, ферритина, витамина D и альбумина, чтобы при обнаружении отклонений своевременно назначать препараты железа,

адекватные дозы витамина D и проводить белковую коррекцию. Важнейшее место в мониторинге занимает кардиологическая оценка, включающая регулярное проведение ЭхоКГ (не реже одного раза в 6–12 мес) и, при наличии признаков нарастающей сердечной недостаточности, дополнительных методов обследования (ЭКГ, суточное мониторирование ритма, определение NT-proBNP). Данные меры требуют мультидисциплинарного взаимодействия специалистов (дерматологов, педиатров, кардиологов, диетологов, эндокринологов и других профильных экспертов), направленного на своевременное выявление кардиопатологии, профилактику прогрессирования ДКМП и улучшение качества жизни пациентов с ВБЭ.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность благотворительному фонду «БЭЛА. Дети-бабочки» и лично его учредителю и руководителю Алене Александровне Куратовой, а также руководителю отдела развития научных проектов фонда Виктории Сергеевне Поленовой за оказанную помощь при проведении данного исследования.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the charitable foundation “BELA. Butterfly Children” and personally to its founder and head Alena Aleksandrovna Kuratova, as well as to the head of the scientific projects development department of the foundation, Victoriya Sergeevna Polenova, for their assistance in conducting the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.В. Епишев — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство исследованием, администрирование проекта, определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

О.С. Орлова — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Roman V. Epishev — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Nikolay N. Murashkin — study management, project administration, study concept, methodology development, conducting the study, manuscript review and editing.

Olga S. Orlova — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Р.В. Епишев

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

О.С. Орлова

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

Н.Н. Мурашкин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>
- du Rand A, Hunt JMT, Feisst V, Sheppard HM. Epidermolysis Bullosa: A Review of the Tissue-Engineered Skin Substitutes Used to Treat Wounds. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(6):627–643. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00613-2>
- 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>
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С. и др. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 316–328. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808> [Murashkin NN, Epishev RV, Orlova OS, et al. 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>]
- 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>
- Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, et al. Inherited epidermolysis bullosa — the spectrum of complications. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19(4):255–263.
- Hon KL, Chu S, Leung AKC. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(3):182–190. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396317666210525161252>
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384; quiz 385–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
- Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, et al. Epidermolysis Bullosa Simplex with KLHL24 Mutations Is Associated with Dilated Cardiomyopathy. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):244–249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.022>
- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
- Fine JD, Hall M, Weiner M, et al. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):677–682. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08697.x>
- Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей — клинические, генетические и морфологические аспекты // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 28. — № 1. — С. 99–110. — doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110> [Saryeva OP, Kulida LV, Protsenko EV, Malysheva MV. Cardiomyopathy in children — clinical, genetic and morphological aspects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological*

- Herald. 2020;28(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>
13. Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(3):238–243. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01127.x>
14. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):311–316. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00359-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00359-5)
15. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit*. 2003;9(1):RA9–RA18.
16. Zhang Z, Chang C, Zhang Y, et al. The association between serum selenium concentration and prognosis in patients with heart failure in a Chinese population. *Sci Rep*. 2021;11(1):14533. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93873-7>
17. Matsushima Y, Mizutani K, Goto H, et al. Emaciation, Congestive Heart Failure, and Systemic Amyloidosis in Severe Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Possible Internal Complications Due to Skin-Derived Inflammatory Cytokines Derived from the Injured Skin. *Dermatopathology (Basel)*. 2020;7(2):41–47. doi: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology7020007>
18. Peiris JS, Cheung CY, Leung CY, Nicholls JM. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? *Trends Immunol*. 2009;30(12):574–584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.004>
19. Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(4):174–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.10.006>
20. Samavedam UK, Kalies K, Scheller J, et al. Recombinant IL-6 treatment protects mice from organ specific autoimmune disease by IL-6 classical signalling-dependent IL-1ra induction. *J Autoimmun*. 2013;40:74–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.08.002>
21. Yamanaka K, Nakanishi T, Saito H, et al. Persistent release of IL-1s from skin is associated with systemic cardio-vascular disease, emaciation and systemic amyloidosis: the potential of anti-IL-1 therapy for systemic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2014;9(8):e104479. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104479>
22. Vichayavilas PE, Skillman HE, Krebs NF. Nutrition in Congenital Heart Disease: Challenges, Guidelines and Nutritional Support. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Da Cruz EM, Ivy D, Jaggars J, eds. Springer London; 2013. Ch. 169. pp. 3201–3212. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4619-3_164
23. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1098–1102. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1995.02170230052007>
24. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, et al. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics*. 1990;86(3):368–373.
25. Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н. и др. Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 699–705. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1479> [Gandaeva LA, Borovik TE, Basargina YeN, et al. The Relevance of Assessment of Nutritional Status in Children with Chronic Heart Failure. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(6):699–705. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1479>]
26. Халилова М.А. Оценка антропометрических показателей больных детей с врожденными пороками сердца с хронической сердечной недостаточностью // *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*. — 2024. — Т. 4. — № 5, ч. 2. — С. 133–140. — doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11408008> [Khalilova MA. Assessment of anthropometric indicators of sick children with congenital heart defects and chronic heart failure. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024; 4(5 Pt 2):133–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11408008>]
27. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и др. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 407–412. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2315> [Pronina IYu, Murashkin NN, Makarova SG, et al. Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):407–412. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2315>]
28. Moss C, Wong A, Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score: development and validation. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1057–1065. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x>

Р.В. Епишев¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, О.С. Орлова^{1, 4}, А.А. Куратова⁴, В.С. Поленова⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация⁴ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва, Российская Федерация

Фиброзные деформации кистей у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом (по данным национального регистра)

Контактная информация:

Епишев Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 09.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) — одна из наиболее распространенных и тяжелых форм врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ). Прогрессирующее фиброзное ремоделирование тканей при ДБЭ характеризуется формированием контрактур и псевдосиндактилий конечностей. Осложнения ДБЭ оказывают значительное негативное влияние на развитие, взросление и качество жизни пациентов. Распространенность ДБЭ, структуру тяжести болезни и ее связь с выраженностью деформаций конечностей в российских исследованиях не изучали. **Цель исследования** — изучить распространенность и структуру фиброзных деформаций кистей среди детей с ДБЭ в России. **Методы.** В исследование включали данные детей с генетически верифицированным ДБЭ (патогенный вариант гена COL7A1) в возрасте до 18 лет, имеющих гражданство России. Источник данных — «Регистр генетических и других редких заболеваний» фонда «БЭЛА. Дети-бабочки». Период сбора данных: сентябрь 2014 — июнь 2025 г. Фиброзные деформации кистей устанавливали у пациентов с псевдосиндактилиями и контрактурами кистей. Выраженность однокистевых деформаций определяли по шкале J. Glicenstein и соавт. (Grade 1–4). **Результаты.** Из 261 пациента с ДБЭ деформации кистей различной степени выраженности выявлены у 39 (14,9%), из них 19 (49%) женского пола. Средний возраст пациентов с деформацией кистей составил 12,2 ± 3,6 года (диапазон от 6 до 18 лет). Степень деформации Grade 1 (начальные деформации) определена у 6 (15%), Grade 2 (умеренные деформации) — у 23 (59%), Grade 3a (прогрессирующая форма) — у 9 (23%), Grade 4b (максимально выраженные изменения) — у 1 (3%) пациента. Средний возраст появления признаков фиброзной деформации кистей составил 4,1 ± 2,9 года. У пациентов с более тяжелыми формами (Grade 3a, 4b) дебют деформаций происходил в среднем на 1,5–2 года раньше, чем у пациентов с Grade 1–2. **Заключение.** В структуре случаев ДБЭ преобладают случаи фиброзных деформаций конечностей (кистей) умеренной выраженности. Выраженность деформаций напрямую определяется возрастом начала фиброзных изменений.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, патологический фиброз, контрактуры, псевдосиндактилии, TGF-β, фибробласты, коллаген VII, дети

Для цитирования: Епишев Р.В., Мурашкин Н.Н., Орлова О.С., Куратова А.А., Поленова В.С. Фиброзные деформации кистей у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом (по данным национального регистра). Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):235–240. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2944>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких генодерматозов, характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие травматизации [1]. Одной из наиболее распространенных и тяжелых форм ВБЭ является дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) — наследственное заболевание кожи, вызванное патологическими вариантами гена COL7A1, кодирующего коллаген VII — белок адгезии внеклеточного матрикса [1].

Синтез дефектного белка приводит к снижению механической прочности кожи, что делает ее уязвимой к повреждениям и, как следствие, образованию множественных пузырных элементов с замедленным заживлением ран после вскрытия пузырей [2, 3]. Постоянная

эпителизация эрозий вследствие частой травматизации кожи кистей способствует формированию плотной фиброзной ткани, что со временем приводит к сращению пальцев верхних и нижних конечностей — псевдосиндактилии (деформации по типу «варежки»), развитию контрактур суставов, генерализованному фиброзу мягких тканей и нарушению функции различных органов [4]. Патологический фиброз является фактором риска опухолевой трансформации клеток эпидермиса с развитием агрессивной плоскоклеточной карциномы — наиболее частой причины преждевременной смерти пациентов с ДБЭ [5, 6].

Несмотря на значительное число публикаций, посвященных ДБЭ в целом, сведения о распространенности и структуре фиброзных деформаций кистей у данной

категории пациентов в доступной литературе крайне ограничены. Подавляющее большинство научных работ посвящено патогенезу заболевания, нутритивным, онкологическим осложнениям и методам терапии, тогда как систематические исследования, направленные на изучение степени выраженности фиброзных изменений, их клинической классификации и влияния на функцию верхних конечностей, единичны и, как правило, носят описательный характер. Аналогичные отечественные исследования на момент подготовки настоящей работы отсутствуют, что обуславливает необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить распространенность и структуру фиброзных деформаций кистей у детей с ДБЭ в России.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Настоящее исследование является частью научной работы по оценке клинко-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации [7].

Условия проведения исследования

В 2019 г. благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки» (<https://deti-bela.ru>), специализирующийся на комплексной помощи детям с генодерматозами, при поддержке Фонда президентских грантов инициировал разработку «Регистра генетических и иных редких заболеваний» (далее — Регистр). Одной из ключевых задач

проекта являлась систематизация данных о пациентах, находящихся под опекой фонда.

Основную категорию подопечных составляют лица с наследственным буллезным эпидермолизом (БЭ), однако Регистр также включает информацию о пациентах с другими редкими дерматологическими патологиями. Регистр представляет собой медицинскую информационную систему, основанную на web-технологиях и предназначенную для сбора и анализа стандартизированных данных о пациентах с генетическими и хроническими заболеваниями, в настоящее время сфокусированную на генодерматозах.

Структура и содержание клинических данных были разработаны с учетом экспертных оценок специалистов, занимающихся ведением пациентов с БЭ и другими генными дерматозами. Система включает демографические показатели, широкий спектр клинических параметров, характеризующих основные проявления заболевания, что позволяет дифференцировать типы и подтипы БЭ, оценивать тяжесть течения, возможные осложнения, а также учитывать результаты молекулярно-генетических исследований.

Обработка персональных данных пациентов осуществляется в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

В целях исследования использованы данные Регистра.

Критерии соответствия

В исследование включали данные детей с генетически верифицированным ДБЭ (патогенный вариант гена COL7A1) в возрасте до 18 лет, имеющих гражданство Российской Федерации. Критерии не включения и исключения не запланированы.

Roman V. Epishev¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Olga S. Orlova^{1, 4}, Alena A. Kuratova⁴, Victoriya S. Polenova⁴

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

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

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

⁴ Charitable foundation "BELA. Butterfly Children", Moscow, Russian Federation

Fibrous Hands Deformities in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa (According to the National Register Data)

Background. Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is one of the most common and severe forms of epidermolysis bullosa (EB). Progressive fibrous tissue remodeling in DEB is characterized by development of limbs contractions and pseudosyndactylies. Complications of DEB have significant negative impact on patients development, adulting, and quality of life. DEB prevalence, its severity, and its correlation with limb deformities has not been examined in Russian studies. **Objective.** The aim of the study is to examine fibrous hands deformities prevalence and structure in children with DEB in Russian Federation. **Methods.** The study included data from children with genetically verified DEB (pathogenic variant in the COL7A1 gene) under the age of 18 years with Russian citizenship. Data source is the «Register of genetic and other rare diseases» of Charitable foundation "BELA. Butterfly Children". Data was collected during the period from September 2014 to June 2025. Fibrous hands deformities were diagnosed in patients with hand pseudosyndactylies and contractions. The severity of single-hand deformities was determined via J. Glicenstein et al. scale (Grade 1–4). **Results.** Hands deformities of various severity were revealed in 39 (14.9%) out of 261 patients with DEB; 19 (49%) of them were female. The mean age of patients with hands deformities was 12.2 ± 3.6 years (range from 6 to 18 years). Grade 1 deformity (initial deformities) was revealed in 6 (15%) patients, Grade 2 (moderate deformities) — in 23 (59%) patients, Grade 3a (progressive form) — in 9 (23%) patients, Grade 4b (significant changes) — in 1 (3%) patient. The mean age of fibrous hands deformities onset was 4.1 ± 2.9 years. Moreover, its onset occurred on average 1.5–2 years earlier in patients with more severe forms (Grade 3a, 4b) than in patients with Grade 1–2. **Conclusion.** Moderate fibrous limbs deformities (hands) are the most common in the structure of DEB cases. Deformities severity is directly determined by the age of fibrous changes onset.

Keywords: epidermolysis bullosa, dystrophic epidermolysis bullosa, pathological fibrosis, contractions, pseudosyndactylies, TGF- β , fibroblasts, collagen VII, children

For citation: Epishev Roman V., Murashkin Nikolay N., Orlova Olga S., Kuratova Alena A., Polenova Victoriya S. Fibrous Hands Deformities in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa (According to the National Register Data). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):235–240. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2944>

Целевые показатели

Фиброзные деформации кистей устанавливали у пациентов с псевдосиндактилиями и контрактурами кистей. У пациентов с двусторонним поражением кистей оценка степени деформации проводилась отдельно для каждой кисти по шкале J. Glicenstein и соавт. (табл. 1) [8]. Учитывая то, что при ДБЭ поражение кистей, как правило, носит симметричный и сходный по выраженности характер вследствие системного и прогрессирующего фиброза, для целей сводного анализа использовались наиболее выраженные кистевые деформации.

Статистические методы

Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 1 от 01.02.2024). Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от законных представителей всех детей (0–17 лет), а также от всех пациентов старше 15 лет. Все данные пациентов были обезличены. Исследование является частью научной работы по оценке клинико-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации, в рамках которой уже были опубликованы статьи [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Регистре содержались сведения о 491 пациенте с ВБЭ, из них ДБЭ был диагностирован у 261 (53,2%) ребенка. Деформации кистей (псевдосиндактилии, контрактуры) были обнаружены у 39 (14,8%) пациентов с ДБЭ

(49% — девочки). По шкале J. Glicenstein [8] деформация Grade 1 была определена у 6 (15%), Grade 2 — у 23 (59%), Grade 3a — у 9 (23%), Grade 4b — у 1 (3%) пациента. Деформации Grade 3b и 4a не выявлены. У ребенка с Grade 4b установлены полная синдактилия кисти с контрактурой лучезапястного сустава, полная утрата функции захвата, выполнение бытовых действий возможно только с использованием предплечья.

Возраст анализируемой группы пациентов по состоянию на 1 января 2024 г. варьировал от 6 до 18 лет, средний возраст составил $12,2 \pm 3,6$ года (табл. 2). Средний возраст обнаружения кистевых деформаций у пациентов с наиболее выраженными нарушениями (Grade 3a и 4b, $n = 10$) составил $3,1 \pm 2,5$ года, у пациентов с деформациями Grade 1 и 2 ($n = 29$) — $4,6 \pm 3,0$ года, разница средних значений составила 1,5 года, 95% доверительный интервал — от -0,4 до 3,4 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов по степеням тяжести деформаций кистей, отмеченное в настоящем исследовании, отражает клиническое разнообразие течения ДБЭ. У более половины пациентов (59%) установлена степень Grade 2, характеризующаяся сочетанием сгибательных контрактур и приведения большого пальца при сохранном захвате. На данном этапе деформация уже выражена клинически, но еще не привела к полной потере функции, что делает этот период критически важным для терапевтического вмешательства [9]. Анализ возраста начала деформаций показал, что пациенты с более тяжелыми формами (Grade 3a и 4b) имеют значительно более ранний дебют патологических изменений (в среднем на 1,5–2 года раньше), чем пациенты с начальными степенями (Grade 1–2). Это подчеркивает необходимость

Таблица 1. Классификация деформаций кистей при ДБЭ

Table 1. Classification of hands deformities at DEB

Класс деформации	Характеристики
Grade 1 (начальные деформации)	Отсутствие ногтей, сращение проксимальных фаланг пальцев кистей, без выраженного нарушения захвата
Grade 2 (умеренные деформации)	Приведение большого пальца, сгибательные контрактуры пальцев кистей (укорочение связок проксимальных и дистальных межфаланговых суставов). Ограничение мелкой моторики, функция захвата сохранена
Grade 3a (прогрессирующая форма)	Сращение ладонной поверхности и пальцев кисти, приведение большого пальца. Утрата подвижности пальцев в условиях наличия остаточной анатомической дифференциации. Захват все еще возможен
Grade 3b	Пальцы разделены, но захват невозможен из-за фиброзных сращений на ладонной поверхности
Grade 4a	Полное сращение, запястье подвижно
Grade 4b (максимально выраженные изменения)	Полное сращение с контрактурой запястья

Таблица 2. Пациенты с ДБЭ и фибротическими деформациями кистей: распределение и возраст дебюта деформаций

Table 2. Patients with DEE and fibrous hands deformities: distribution and age of deformities onset

Степень	№, абс.	Возраст, годы*	Возраст дебюта, годы**
Grade 1	6	$13,8 \pm 1,9$	$4,5 \pm 4,3$
Grade 2	23	$11,8 \pm 3,7$	$4,7 \pm 2,8$
Grade 3a	9	$13,1 \pm 4,0$	$2,7 \pm 1,1$
Grade 4b	1	17,0	3,0

Примечание. <*> — средний возраст; <*> — средний возраст обнаружения фиброзных изменений кистей.

Note. <*> — mean age; <*> — mean age of fibrous hands deformities onset.

раннего динамического наблюдения за состоянием кистей у детей с ДБЭ уже в младшем возрасте и проведения первичной хирургической и/или ортопедической коррекции до наступления необратимых контрактур.

Согласно принятой классификации J. Glicenstein и соавт. (2000) [8], выраженность фиброзных изменений определяется переходом от 2-й к 3-й степени тяжести (рис. 1–4). При 3-й степени формируется так называемый «кокон», в котором пальцы могут сохраняться анатомически разделенными, однако при этом теряют подвижность вследствие фиброза окружающих тканей; большой палец может оставаться частично подвижным, что обеспечивает крайне ограниченный захват. Такое состояние сопровождается резко выраженным снижением функциональной способности кисти, несмотря на сохранение суставной подвижности на ранних этапах. Прогрессия фиброзных изменений до

стадии полного сращения кисти (Grade 4) влечет за собой утрату даже остаточного захвата (рис. 5, 6). Пациент утрачивает способность к базовому самообслуживанию, включая прием пищи и гигиену, что отражается на качестве жизни.

В работе J. Glicenstein и соавт. [8] среди обследованных пациентов с ДБЭ деформации кистей отмечались у большинства уже в возрасте 8–10 лет с прогрессированием до стадии псевдосиндактилии и утратой захвата у 100% к подростковому возрасту. В когорте этого исследования степень Grade 3 (а и b) диагностировалась чаще всего, тогда как Grade 1 и Grade 2 были относительно редкими, что объяснялось более поздним включением пациентов в исследование — преимущественно на поздних стадиях заболевания [8]. В противоположность этому в нашем исследовании наибольшее количество пациентов имели степень Grade 2 (59%), тогда как тяжелые

Рис. 1. Grade 1: отсутствие ногтей, сращение проксимальных фаланг пальцев кистей

Fig. 1. Grade 1: no nails, proximal fingers phalanges adhesion



Примечание. Здесь и в отношении рис. 2–4: от родителей пациентов получено информированное добровольное согласие на публикацию медицинских фотографий ребенка (частей его тела) в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 19.05.2025).

Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2024.

Note. Here and for Fig. 2–4: patients' parents have signed written informed voluntary consent on the publication of children photos (parts of body) in medical journal (electronic version included) (signed on 19.05.2025).

Source: Epishev R.V. et al., 2024.

Рис. 3. Grade 3a: сращение ладонной поверхности и пальцев кисти, приведение большого пальца, захват все еще возможен

Fig. 3. Grade 3a: adhesion of palmar surface and fingers, thumb adduction, grip is still possible



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2024.

Source: Epishev R.V. et al., 2024.

Рис. 2. Grade 2: приведение большого пальца, сгибательные контрактуры пальцев кистей (укорочение связок проксимальных и дистальных межфаланговых суставов)

Fig. 2. Grade 2: thumb adduction, flexion contractions of fingers (shortening of proximal and distal interphalangeal joints ligaments)



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2024.

Source: Epishev R.V. et al., 2024.

Рис. 4. Grade 3b: пальцы разделены, но захват невозможен из-за фиброзных сращений на ладонной поверхности

Fig. 4. Grade 3b: fingers are separated, but gripping is impossible due to adhesions on palmar surface



Источник: из семейного архива пациента.

Source: patient's family archive.

Рис. 5. Grade 4a: полное сращение, запястье подвижно
Fig. 5. Grade 4a: complete adhesion, wrist is mobile



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2024.
Source: Epishev R.V. et al., 2024.

степени (Grade 3a–4b) были определены у 26%. Такое распределение может быть обусловлено как более ранним выявлением деформаций, так и активным участием в наблюдении мультидисциплинарных команд, а также внедрением программ реабилитационного сопровождения с младшего возраста. Аналогичную тенденцию демонстрируют и данные регистра EB-CLINET (2022), согласно которым доля пациентов с начальными контрактурами и неполной синдактилией кистей составляла до 60% среди пациентов в возрасте до 12 лет [9].

В нашей когорте средний возраст начала деформаций составил $4,1 \pm 2,9$ года, что сопоставимо с результатами британского национального регистра буллезного эпидермолиза (Great Ormond Street Hospital, UK), где начало деформации кистей у большинства пациентов с тяжелой формой ДБЭ отмечено в возрасте от 3 до 5 лет [6]. В исследовании A. Nyström и соавт. также подчеркивается, что интенсивность фиброзных изменений и скорость потери функции кистей зависят от варианта гена *COL7A1* и степени системной воспалительной активности, что объясняет гетерогенность возрастных интервалов начала деформаций даже в рамках одной степени тяжести [10].

Интересной особенностью нашей выборки стало отсутствие пациентов со степенью Grade 4a при наличии одного пациента со стадией 4b. Аналогичные наблюдения были представлены в работе S.A. Formsma и соавт., которые связывали редкость изолированной полной синдактилии без вовлечения запястья с быстрым переходом к ригидной контрактуре сустава в условиях продолжающегося фиброзного процесса [11]. Это может свидетельствовать о том, что стадия 4a представляет собой кратковременную переходную фазу, в ходе которой сохраняется подвижность запястья при уже полной синдактилии. Прогрессирование фиброза на этой стадии при отсутствии активной ортопедической коррекции может быстро приводить к вовлечению лучезапястного сустава и переходу в стадию 4b. Таким образом, отсутствие Grade 4a может быть обусловлено либо быстрым прогрессирующим ухудшением этой стадии, либо диагностической сложностью в определении степени сохранности движения в запястье в условиях выраженного фиброза.

Таким образом, у пациентов с наиболее тяжелыми степенями деформаций кистей наблюдалось раннее начало формирования нарушений, однако достоверный интервал включает нулевую отметку, что указывает на отсутствие статистически достоверной разницы между группами при данном объеме выборки. Полученные дан-

Рис. 6. Grade 4b: полное сращение с контрактурой запястья
Fig. 6. Grade 4b: complete adhesion with wrist contraction



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2024.
Source: Epishev R.V. et al., 2024.

ные позволяют предположить возможную связь между ранним дебютом кистевых изменений и их последующим прогрессированием, что требует дальнейшего изучения в более масштабных когортных исследованиях.

Ограничение исследования

Ограничением исследования является ретроспективный характер сбора данных, что сужает возможности анализа динамики прогрессирования фиброзных изменений кистей. Также стоит отметить, что, несмотря на проведение оценки тяжести деформаций по принятой шкале J. Glicenstein и соавт. [8], возможны субъективные вариации в интерпретации степени деформации, а оценка между степенями 3a, 3b и переходными формами (например, Grade 4a) может быть затруднена без комплексного функционального обследования.

Исследование не включало анализ патогенных вариантов *COL7A1*, уровня системного воспаления и сведений о проведенной реабилитационной или хирургической терапии, что ограничивает полноту интерпретации влияния данных факторов на формирование кистевых деформаций. Тем не менее, несмотря на обозначенные ограничения, полученные результаты представляют собой значимый вклад в изучение структуры фиброзных изменений при ДБЭ у детей в Российской Федерации и могут служить основой для последующих проспективных исследований с расширенной клинико-генетической характеристикой.

Полнота выборки

В исследование были включены данные из Регистра, который на сегодняшний день охватывает наиболее полную известную популяцию детей с верифицированным диагнозом ДБЭ (261 ребенок) в Российской Федерации.

Ретроспективный дизайн исследования позволил охватить широкий временной диапазон наблюдений и сформировать репрезентативную выборку пациентов. При этом ретроспективный характер исследования ограничивает возможность динамической оценки прогрессирования деформаций кистей и точных временных интервалов между этапами формирования фиброзных изменений. Указанные аспекты следует учитывать при интерпретации результатов и планировании последующих проспективных наблюдательных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологический фиброз кожи и мягких тканей является одним из ключевых звеньев патогенеза кистевых дефор-

маций при ДБЭ. Его формирование начинается в раннем возрасте и тесно связано с хронической травматизацией, персистирующим воспалением и нарушением регенерации тканей. Прогрессирующее фиброзное ремоделирование тканей кистей приводит к развитию псевдосиндактилии, контрактурам, утрате функции захвата и резкому снижению качества жизни пациентов. Представленные в исследовании данные подтверждают, что выраженность деформаций коррелирует с возрастом начала фиброзных изменений, — это подчеркивает важность их своевременного выявления. Отсутствие активной терапии и реабилитации на ранних этапах фиброза значительно увеличивает риск формирования необратимых деформаций.

Таким образом, фиброз должен рассматриваться не только как следствие заболевания, но и как самостоятельная терапевтическая мишень. Своевременное мультидисциплинарное вмешательство, направленное на замедление фиброзного процесса, представляет собой ключевую стратегию в профилактике тяжелых деформаций опорно-двигательного аппарата и сохранении функции кистей у пациентов с ДБЭ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.В. Епишев — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство исследованием, администрирование проекта, определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

О.С. Орлова — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи.

А.А. Куратова — работа с данными, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

В.С. Поленова — работа с данными, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Roman V. Epishev — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Nikolay N. Murashkin — study management, project administration, study concept, methodology development, conducting the study, manuscript review and editing.

Olga S. Orlova — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Alena A. Kuratova — data processing, visualization, manuscript review and editing.

Victoriya S. Polenova — data processing, visualization, manuscript review and editing.

ORCID

Р.В. Епишев

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

Н.Н. Мурашкин

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

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. 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>
2. Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, et al. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3498–3509. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68127>
3. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и др. Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 36–41. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1/2385> [Pronina IYu, Murashkin NN, Makarova SG, et al. Phosphorus-Calcium and Bone Metabolism in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1): 36–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2385>]
4. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet*. 2007;44(3):181–192. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045302>
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
6. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part II. Other

organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>

7. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С. и др. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 316–328. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808> [Murashkin NN, Epishev RV, Orlova OS, et al. 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>]

8. Glicenstein J, Mariani D, Haddad R. The hand in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hand Clin*. 2000;16(4):637–645. doi: [https://doi.org/10.1016/S0749-0712\(21\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0749-0712(21)00223-7)

9. Box R, Bernardis C, Pleshkov A, et al. Hand surgery and hand therapy clinical practice guideline for epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):406. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02282-0>

10. Nyström A, Pattaroni C, Kern JS. The Role of Fibroblasts in Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pathogenesis and Current Treatment Approaches. *JID Innov*. 2025;5(3):100353. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2025.100353>

11. Formsma SA, Maathuis CB, Robinson PH, Jonkman MF. Postoperative hand treatment in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Hand Ther*. 2008;21(1):80–85; quiz 85. doi: <https://doi.org/10.1197/j.jht.2007.10.001>

Е.С. Павлова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Аутоиммунные заболевания у детей с атопическим дерматитом: ретроспективное одномоментное исследование

Контактная информация:

Павлова Екатерина Станиславовна, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 15.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, развивающееся на фоне генетически обусловленных нарушений кожного барьера и нарушений функционирования иммунной системы. В последние годы в структуре случаев АтД отмечено увеличение доли больных с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). **Цель исследования** — изучить частоту случаев АИЗ среди детей, госпитализированных с АтД. **Методы.** В исследование включали пациентов с АтД средней или тяжелой степени течения, госпитализированных в специализированное отделение стационара в период с ноября 2015 по апрель 2025 г. Наличие АИЗ и аллергических заболеваний определяли по данным медицинской документации. **Результаты.** В исследование включены 10 239 пациентов с АтД. Сопутствующее заболевание (≥ 1) диагностировано у 8103 (79,1%) детей, у 6475 (63,2%) пациентов — аллергические заболевания. Хотя бы одно АИЗ диагностировано у 1628 детей (15,9%; 95% ДИ 15,3–16,7%), чаще всего устанавливали наличие гнездной алопеции, целиакии и витилиго. **Заключение.** Обследование пациентов с АтД средней или тяжелой степени должно включать в себя оценку симптомов и иммунологических маркеров АИЗ. Общие патогенетические механизмы позволяют формировать единую стратегию раннего выявления АтД и АИЗ и наблюдения за пациентами из группы высокого риска.

Ключевые слова: атопический дерматит, аутоиммунное заболевание, коморбидность, патогенез

Для цитирования: Павлова Е.С. Аутоиммунные заболевания у детей с атопическим дерматитом: ретроспективное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(4):241–245.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2947>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у детей [1]. АтД все чаще рассматривается как системное заболевание, ассоциированное с другими иммунологическими нарушениями — как аллергического [2], так и аутоим-

мунного характера [3], в том числе с очаговой алопецией, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника, ювенильным идиопатическим артритом [4]. По данным крупномасштабного исследования (Великобритания, > 100 тыс. детей), при АтД значительно повышен риск развития

Ekaterina S. Pavlova

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

Autoimmune Diseases in Children with Atopic Dermatitis: Retrospective Cross-Sectional Study

Background. Atopic dermatitis (AD) chronic inflammatory skin disease developing associated with genetically determined skin barrier disorders and immune system impairment. In recent years, there is an increase in the proportion of patients with autoimmune diseases (AIDs) among AD cases. **Objective. The aim of the study is to examine AIDs incidence among children hospitalized with AD.** **Methods.** The study included patients with moderate or severe AD hospitalized in specialized hospital department from November 2015 to April 2025. AIDs and allergic diseases presence was determined according to medical records. **Results.** The study included 10,239 patients with AD. Comorbidities (≥ 1) were diagnosed in 8103 (79.1%) children, allergic diseases — in 6475 (63.2%). At least one AID was diagnosed in 1,628 children (15.9%; 95% CI 15.3–16.7%). The most common were alopecia areata, celiac disease, and vitiligo. **Conclusion.** Examination of patients with moderate or severe AD should include evaluation of AIDs symptoms and immunological markers. Common pathogenetic mechanisms allow us to develop united strategy for AD and AIDs early diagnosis and for further follow-up of patients at high-risk group.

Keywords: atopic dermatitis, autoimmune disease, comorbidity, pathogenesis

For citation: Pavlova Ekaterina S. Autoimmune Diseases in Children with Atopic Dermatitis: Retrospective Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):241–245. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2947>

псориазического артрита, синдрома Шегрена, болезни Крона, витилиго, гнездовой алопеции, пернициозной анемии, язвенного колита, ревматоидного артрита и гипотиреоза, но не других аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [5]. В исследовании более 1 млн пациентов с АтД из Южной Кореи была обнаружена связь atopического заболевания с высоким риском различных болезней, в том числе аутоиммунного характера: тиреоидита, сахарного диабета 1-го типа и целиакии [6].

Патогенетические механизмы связи между АИЗ и АтД остаются неясными [7, 8]. Предполагается, что дисфункция кожного барьера и формирование трансэпидермальной сенсибилизации к ингаляционным, пищевым и микробным антигенам при АтД приводит к дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, образованию аутоантител IgE и активации Т-клеток, распознающих аутоантигены [9]. Некоторые авторы выдвигают гипотезу о существовании фенотипа «атопо-аутоиммунного перекреста», при котором длительная стимуляция иммунной системы аллергенами на фоне генетической предрасположенности может вызывать нарушение центральной и периферической иммунной толерантности. Обсуждается также и роль аутоантител против эпидермальных белков в патогенезе тяжелых форм АтД [10].

У пациентов с АтД наблюдаются доминирование Th2-ответа на ранних стадиях и активация Th1/Th17-оси при хроническом течении заболевания [11, 12], что указывает на гетерогенность воспалительного процесса и возможную связь с другими иммунными нарушениями [13]. Такая иммунная поляризация характерна и для многих АИЗ, где преобладают Th1/Th17-клетки, продукция интерлейкинов (IL) 17, интерферона гамма и других провоспалительных цитокинов. Патогенетическим «мостом» между АтД и аутоиммунной патологией выступает нарушение функции регуляторных Т-лимфоцитов, ведущее к снижению толерантности к собственным антигенам [14]. Выявлены также и общие для АтД и АИЗ генетические факторы (16 генов), участвующие в иммунных реакциях как 1-го, так 2-го типа посредством экспрессии IL-1, -4, -8, -17, -22, -18, -33 [15]. Патогенетические связи между Th1/Th2-дисбалансом, нарушением иммунной регуляции и экспозицией к окружающим антигенам создают условия для перекрестной активации иммунной системы, которая может переходить от гиперчувствительности к аутоагрессии. Как следствие, развитие АтД у ребенка может свидетельствовать о склонности к более широкому иммунным нарушениям и быть одним из первых звеньев в каскаде аутоиммунной агрессии.

Цель исследования

Изучить частоту АИЗ среди детей, госпитализированных с АтД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное одномоментное исследование.

Условия проведения

В исследование включали данные детей, госпитализированных в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва) в период с ноября 2015 по апрель 2025 г. Данные (анамнестические сведения, результаты лабораторных и инструментальных обследований) отобраны вручную из первичной медицинской документации (история болезни). При этом повторные госпитализации одного и того же

пациента в анализируемый период включали в выборку исследования и рассматривали как отдельные эпизоды. Такой подход был использован для динамической оценки процесса раннего выявления аутоиммунной патологии, а также для отслеживания изменений клинических и лабораторных показателей в ходе наблюдения.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с установленным диагнозом АтД средней или тяжелой степени течения в возрасте от 6 мес до 18 лет. **Критерии не включения:** не запланированы. **Критерии исключения:** не запланированы.

Целевой показатель исследования

На основании записей первичной медицинской документации регистрировали случаи АИЗ среди пациентов с АтД. Дополнительно регистрировали возраст начала АтД, отягощенность семейного анамнеза (наличие случаев atopических заболеваний и АИЗ у близких родственников пациента, наличие аллергического заболевания). Целевой показатель оценивался в трех относительно равных возрастных категориях: с 6 мес до 5 лет 11 мес, с 6 лет до 11 лет 11 мес, с 12 лет до 17 лет 11 мес соответственно. Указанные возрастные периоды выбраны для удобства оценки сопутствующей аутоиммунной патологии среди детей с АтД. Все данные заносили в единую электронную форму с последующей проверкой.

Статистические процедуры

Размер выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки точности частоты случаев АИЗ рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ) с использованием онлайн-калькулятора (<https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 12 от 05.12.2024). От пациентов в возрасте старше 15 лет и законных представителей всех детей в момент госпитализации получали подписанное информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 10 239 пациентов с АтД средней (67,6%) и тяжелой степени (32,4%) течения, средний возраст — 7,7 года (стандартное отклонение — 4,1 года), женского пола — более половины. На момент нахождения в стационаре сопутствующее заболевание (≥ 1) диагностировано у 8103 (79,1%) детей, у 6475 (63,2%) пациентов — аллергические заболевания (см. таблицу).

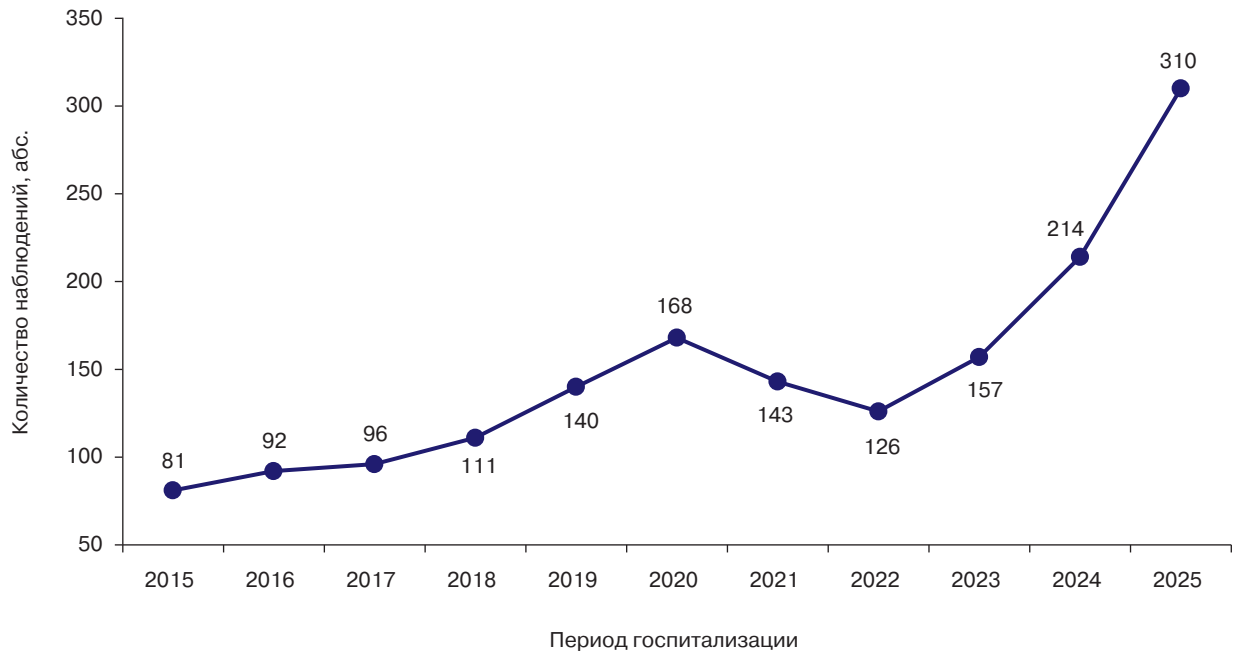
Хотя бы одно АИЗ диагностировано у 1628 (15,9%) детей (95% ДИ 15,3–16,7%), чаще всего устанавливали наличие гнездовой алопеции, целиакии и витилиго (см. таблицу). Количество случаев АИЗ выросло с 81 пациента (5,0%) в 2015 г. до 310 пациентов (19,0%) в 2025 г. от общего количества выявленных АИЗ за весь период оценки. Наиболее выраженный рост числа случаев АИЗ отмечен в 2019–2021 гг. и после 2023 г. (см. рисунок).

Таблица. Характеристика пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени течения
Table. Characteristics of patients with moderate and severe atopic dermatitis

Показатели	Всего (n = 10239)	6 мес – 5 лет 11 мес (n = 3786)		6 лет – 11 лет 11 мес (n = 4870)		12 лет – 17 лет 11 мес (n = 1583)		p
		n, абс	% (95% ДИ)	n, абс	% (95% ДИ)	n, абс	% (95% ДИ)	
Женский пол	5517	2035	53,7 (52,1–55,3)	2750	56,5 (55,1–57,9)	732	46,3 (43,8–48,9)	< 0,001
Отягощенный семейный анамнез	1467	544	14,4 (13,3–15,5)	670	13,8 (12,8–14,9)	253	16,0 (14,2–18,0)	< 0,001
Любое аллергическое заболевание	6475	1450	24,0 (22,6–25,4)	3811	54,5 (53,0–55,9)	1214	53,4 (50,9–55,9)	< 0,001
Хроническая крапивница	143	0	0 (0–0,2)	0	0 (0–0,2)	143	9,0 (7,6–10,6)	< 0,001
Любое аутоиммунное заболевание	1628	258	6,8 (6,0–7,6)	903	18,5 (17,4–19,6)	467	29,5 (27,2–31,8)	< 0,001
Гнездная алопеция	1074	397	10,5 (9,6–11,6)	304	6,2 (5,5–6,9)	373	23,6 (21,4–25,9)	< 0,001
Витилиго	184	0	0 (0–0,2)	69	1,4 (1,1–1,8)	115	7,3 (6,0–8,7)	< 0,001
Целиакия	276	91	2,4 (1,9–2,9)	116	2,4 (2,0–2,9)	69	4,4 (3,4–5,5)	< 0,001
АИТ	143	0	0 (0–0,2)	24	0,5 (0,3–0,7)	119	7,5 (6,2–8,9)	< 0,001
Ревматоидный артрит	64	0	0 (0–0,2)	24	0,5 (0,3–0,7)	40	7,5 (6,2–8,9)	< 0,001

Примечание. ДИ — доверительный интервал; АИТ — аутоиммунный тиреоидит.
Note. CI (ДИ) — confidence interval; AIT (АИТ) — autoimmune thyroiditis.

Рисунок. Динамика случаев аутоиммунных заболеваний у детей, госпитализированных с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени течения в период 2015–2025 гг.
Figure. Dynamics of autoimmune disease cases in children hospitalized with moderate and severe atopic dermatitis during the period of 2015–2025



Распределенные пациенты в возрастных группах отличались по полу и семейному анамнезу атопических заболеваний и АИЗ (см. таблицу). Частота сопутствующих аллергических заболеваний увеличивалась с возрастом, при этом хроническая крапивница выявлялась только у подростков ($p < 0,001$). АИЗ зарегистрированы во всех возрастных группах с максимальной частотой у пациентов подросткового возраста (частота почти в 4 раза выше, чем в группе пациентов в возрасте

до 6 лет). Наибольшие различия между возрастными группами отмечены для гнездной алопеции, витилиго, аутоиммунного тиреоидита и ревматоидного артрита.

ОБСУЖДЕНИЕ
Резюме результатов исследования

Описана частота случаев АИЗ и аллергических заболеваний среди детей с АТД. Отмечены выраженные возрастные различия в структуре сопутствующей патологии.

В частности, обнаружено, что у детей подросткового возраста в сравнении с детьми младшего возраста заметно выше частота и АИЗ, и аллергических заболеваний. В отношении случаев АИЗ в подростковом возрасте максимальной была частота гнездной алопеции, витилиго, аутоиммунного тиреоидита и ревматоидного артрита. Частота аутоиммунной патологии среди детей с АтД заметно выросла после пандемии COVID-19.

Интерпретация результатов исследования

Согласно полученным нами данным, у детей с АтД средней и тяжелой степени течения наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были аллергические, что согласуется с результатами метаанализа, согласно которому аллергические заболевания (бронхиальная астма, ринит, пищевая аллергия) диагностируют у почти 70% детей с АтД [16]. Частота АИЗ в нашей выборке была относительно высокой, что также согласуется с данными крупного метаанализа, согласно результатам которого у детей с АтД риск развития любых АИЗ (особенно алопеции и витилиго) значительно выше популяционного [17]. Эти результаты указывают на необходимость комплексного подхода к диагностике и ведению детей с АтД, включая активный скрининг на наличие аутоиммунной патологии.

Накапливающиеся доказательства подтверждают, что АтД может выступать не только как проявление аллергического континуума [18], но и как ранний иммунологический маркер высокого риска развития АИЗ. Это особенно актуально в педиатрической популяции, когда раннее выявление и мониторинг аутоиммунной патологии могут существенно повлиять на прогноз и качество жизни.

До 2002 г. считалось, что коронавирусы вызывают нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей [19]. Однако после начала пандемии COVID-19 значимое влияние коронавирусной инфекции на риск развития заболеваний других органов и систем не вызывает сомнений. Более того, в начале пандемии было принято считать, что дети болеют значительно реже и легче взрослых [20]. В 2020–2021 гг. на фоне распространения SARS-CoV-2 и последующего постинфекционного наблюдения детей с хроническими заболеваниями кожи увеличилось количество направлений на углубленное обследование, в том числе с оценкой аутоиммунных маркеров. В литературе описывается возможная роль вирусных инфекций, включая COVID-19, как потенциальных триггеров дебюта или обострения АИЗ у генетически предрасположенных лиц. После 2023 г. рост количества случаев АИЗ в выборке настоящего исследования может быть связан с отложенным выявлением случаев, которые не были диагностированы в период ограничений, а также с расширением программ скрининга в постпандемийный период.

Рост частоты случаев АИЗ среди детей с АтД за 10-летний период в проведенном исследовании подтверждает необходимость регулярного серологического мониторинга (на антитела к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, тканевой трансглутаминазе) у данной категории пациентов, учета факторов риска (женский пол, подростковый возраст, тяжелое течение АтД), разработки протоколов междисциплинарного ведения с участием педиатров, дерматологов, эндокринологов, ревматологов и гастроэнтерологов. При этом следует учитывать, что риск аутоиммунных нарушений положительно кор-

релирует с тяжестью и длительностью анамнеза АтД. В настоящее время нами ведется изучение связи риска развития АИЗ с концентрацией IgE, патогенными изменениями гена филаггрина, маркерами аутоиммунной активности (антинуклеарные антитела, антитела к тиреопероксидазе).

Ограничения исследования

Оценка случаев с АтД проводилась только среди пациентов, госпитализированных для лечения в условиях стационара. В исследование могли быть не включены пациенты, имеющие сопутствующую аутоиммунную патологию, по поводу которой наблюдаются в профильном отделении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД у детей следует рассматривать как потенциальный системный иммунный маркер, ассоциированный с риском развития аутоиммунной патологии. Высокая доля сопутствующих АИЗ среди пациентов с АтД подчеркивает важность комплексного клинического подхода к ведению таких больных, особенно при тяжелом, длительном и рецидивирующем течении заболевания. В связи с этим представляется целесообразным включение в стандартное клиническое обследование пациентов с АтД оценки иммунного статуса, в том числе лабораторных показателей аутоиммунной активности. Особое внимание следует уделять пациентам с отягощенным семейным анамнезом по АИЗ, а также с клиническими признаками, выходящими за рамки типичного течения АтД, — такими как системные воспалительные проявления, атипичная локализация высыпаний, резистентность к терапии. Актуальной остается разработка алгоритмов раннего выявления аутоиммунной патологии у детей с АтД, что позволит не только своевременно диагностировать сопутствующие заболевания, но и оптимизировать терапевтические подходы, снижая риски хронического течения АтД и развития осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Павлова — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina S. Pavlova — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Е.С. Павлова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000370220>
2. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В. и др. Роль эмо-
лентов в предотвращении развития аллергических заболеваний
на фоне атопического дерматита у детей // *Педиатрическая
фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 334–339. —
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2160> [Murashkin NN,
Ivanov RA, Fedorov DV, et al. Role of Emollients in Prevention of
Atopic Dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric
pharmacology.* 2020;17(4):334–339. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2160>]
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
4. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other
disorders. *F1000Res.* 2018;7:303. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12975.1>
5. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Atopic dermatitis
and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):709–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.030>
6. Shin S, Lee JY, Cho H, et al. Prevalence of Severe Atopic
Dermatitis and Comorbid Chronic Systemic Diseases Is Increasing
in Korean Children and Adolescents. *Allergy Asthma Immunol
Res.* 2024;16(3):300–307. doi: <https://doi.org/10.4168/aair.2024.16.3.300>
7. Oyoshi MK, He R, Kumar L, et al. Cellular and
molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol.* 2009;102:135–226. doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(09\)01203-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(09)01203-6)
8. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms
leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6
Suppl):S128–S139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.032>
9. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic
paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine.* 2015;73(2):311–318.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.023>
10. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between
atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-
based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335–342.
doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>
11. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic
Dermatitis — part I: clinical and pathologic concepts. *J Clin Cell
Immunol.* 2011;2(3):110. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110>
12. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting
pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy Clin
Immunol.* 2011;127(5):1110–1118 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.053>
13. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic
Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of
a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA
Dermatol.* 2022;158(5):523–532. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0455>
14. Pellerin L, Henry J, Hsu CY. Defects of filaggrin-like proteins in
both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1094–1102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566>
15. Ahn J, Shin S, Lee GC, et al. Unraveling the link between atopic
dermatitis and autoimmune diseases in children: Insights from
a large-scale cohort study with 15-year follow-up and shared gene
ontology analysis. *Allergol Int.* 2024;73(2):243–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.12.005>
16. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, et al. Atopic dermatitis and risk of
autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00597-4>
17. Wang H, Chen M, Wang T, et al. Atopic dermatitis and risk of
autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2025;16:1539997. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1539997>
18. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. и др.
Современные представления о возможностях вторичной про-
филактики «атопического марша» у детей с атопическим дерма-
титом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. —
№ 6. — С. 514–519. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2142> [Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Ivanov RA,
et al. Modern Outlooks on “Atopic March” Secondary Prevention
Capabilities in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi
pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(6):514–519. (In Russ).
doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2142>]
19. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М. и др. Новая
коронавирусная инфекция: особенности клинического течения,
возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции
у взрослых и детей // *Вопросы современной педиатрии.* —
2020. — Т. 19. — № 2. — С. 123–131. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105> [Starshinova AA, Kushnareva EA,
Malkova AM, et al. New Coronaviral Infection: Features of Clinical
Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in
Adults and Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current
Pediatrics.* 2020;19(2):123–131. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>]
20. Кобзева Е.А., Левина Ю.Г. Заболеваемость COVID-19
у детей с астмой и аллергией // *Педиатрическая фармаколо-
гия.* — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 78–81. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2378> [Kobzeva EA, Levina YG. COVID-19
Morbidity in Children with Bronchial Asthma and Allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):78–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2378>]

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, Н.А. Бакунова³, Ю.А. Родина⁴, Р.А. Иванов¹, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, М.А. Леонова¹, Е.С. Павлова¹, А.Я. Аведова⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Российская Федерация

Дебют острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита у ребенка после перенесенного COVID-19: клинический случай

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (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: 09.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Синдром Свита — редкое воспалительное заболевание из группы нейтрофильных дерматозов, характеризующееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. **Описание клинического случая.** У ребенка, возраст 1 год 3 мес, с направительным диагнозом «Гангренозная пиодермия» установлен клинический диагноз: «Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз Свита». С целью уточнения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование — полногеномное секвенирование венозной крови пациента и его матери, в результате которого у обоих в экзоне 26 гена UBA1 был выявлен нуклеотидный вариант с.3061C>T. В связи с тяжестью патологического кожного процесса, высокой концентрацией интерлейкинов 1 и 6, а также в соответствии с опытом ведения таких пациентов, описанным в медицинской литературе, поэтапно проведена терапия препаратами метилпреднизолон, дапсон, тофацитиниб, анакинра, руксолитиниб. На фоне лечения отмечалась стойкая ремиссия кожного патологического процесса. **Заключение.** Представлен клинический случай острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита. Продемонстрированы результаты успешной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: синдром Свита, нейтрофильный дерматоз, аутовоспалительные заболевания, метилпреднизолон, анакинра, тофацитиниб, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Бакунова Н.А., Родина Ю.А., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Леонова М.А., Павлова Е.С., Аведова А.Я. Дебют острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита у ребенка после перенесенного COVID-19: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(4):246–254. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2946>

ОБОСНОВАНИЕ

Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз Свита (далее — синдром Свита) — редкое многофакторное воспалительное заболевание. Впервые описано в 1964 г. группой врачей под руководством Роберта Дугласа Свита [1]. Согласно данным литературы, синдром Свита диагностируют преимущественно у женщин в возрасте 30–60 лет [2]. Частота случаев синдрома среди детей достоверно неизвестна.

Развитие синдрома Свита ассоциировано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона гамма (IFN-γ)), индуцирующей хемотаксис зрелых нейтрофилов в дерму и формирование инфильтрированных папул [3, 4]. Синдром Свита характеризуется многообразной клинической симптоматикой, что определяет сложность дифференциаль-

ной диагностики с другими заболеваниями из группы нейтрофильных дерматозов. Для синдрома характерны нейтрофильный дерматоз с феноменом патергии [5], проявления панникулита [6], признаки системного воспалительного ответа — рецидивирующая лихорадка, повышение концентрации в крови маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка, ферритина) [4], провоспалительных цитокинов [3], а также развитие миелодиспластического синдрома [7] и манифестация острого лейкоза [8]. Консенсус в отношении диагностики и лечения пациентов с синдромом Свита не сформирован. Все представления о ведении таких больных основаны на клинических наблюдениях.

Манифестация синдрома Свита может иметь идиопатический характер, однако чаще дебют заболевания ассоциирован с перенесенными инфекционными заболеваниями и паранеопластическим процессом [9].

К ранним проявлениям синдрома относят острое начало с подъемом температуры до фебрильных цифр, болезненные высыпания в виде инфильтрированных папул, узелков, бляшек, локализованных в большинстве случаев в области лица, туловища и верхних конечностей, реже — артралгии [10]. По данным лабораторных исследований отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение концентрации маркеров воспаления [4].

Как правило, применение системных глюкокортикоидов при синдроме Свита без отягощенной коморбидной патологии позволяет добиться клинического улучшения. Патогенетическая терапия нейтрофильных дерматозов включает применение генно-инженерной биологической терапии ингибиторами IL-1 (анакинра, канакинумаб) и IL-6 (тоцилизумаб), в некоторых случаях возможно применение ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус), а также проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11, 12]. Описано применение азациитидина у взрослых пациентов с сочетанным миелодиспластическим синдромом [13, 14]. Тем не менее, в связи с тяжестью нейтрофильных дерматозов клинический ответ в некоторых случаях бывает недостаточным, что обуславливает необходимость проведения клинических исследований для поиска новых мишеней таргетной терапии больных.

Несмотря на разнообразие терапевтических подходов, лечение пациентов с рецидивирующими формами синдрома Свита, а также при наличии гематологических нарушений зачастую проблематично. В данном контексте представляет интерес применение системных ингибиторов янус-киназ (JAK), воздействующих на патогенетически значимые провоспалительные сигнальные пути.

В данной статье впервые в литературе описан случай успешного применения руксолитиниба — селективного ингибитора JAK-1 и JAK-2 — у пациента с синдромом Свита. Препарат продемонстрировал высокий клинический эффект с купированием лихорадки и кожных

проявлений, а также стойкой ремиссией при отсутствии выраженных побочных явлений.

Таким образом, представленный клинический пример подчеркивает потенциальную роль JAK-ингибиторов в терапии синдрома Свита, особенно в рефрактерных к стандартной терапии случаях, и открывает перспективы для дальнейших исследований по изучению эффективности и безопасности данного класса препаратов в рамках контролируемых клинических исследований.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, возраст 1 год 3 мес, впервые поступила в отделение дерматологии НМИЦ здоровья детей (г. Москва) с жалобами на распространенные высыпания в виде очагов эрозивно-язвенного характера, повышение температуры тела, беспокойство, раздражительность, нарушение сна.

Анамнез болезни. Со слов матери, ребенок болен с возраста 1 года 2 мес, когда после ранее перенесенного COVID-19 (в возрасте 1 года 1 мес) впервые отметили появление узелка на задней поверхности правого бедра. Хирургом по месту жительства установлен диагноз: «Фурункул», проведено вскрытие и дренирование узелка. Однако рана в течение последующих 2 мес не заживала. Ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: «Вялогранулирующая рана задней поверхности правого бедра, состояние после вскрытия гнойника». Выполнено дополнительное иссечение гранулирующей раны, назначена антибиотикотерапия. За время госпитализации со стороны кожного процесса отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения в размере имеющихся очагов, появления новых высыпаний, в том числе в местах проведения инъекций антибиотиков и взятия крови (феномен патергии). Пациентка консультирована дерматологом, предположен диагноз: «Гангренозная пиодермия». Назначена терапия преднизолоном в дозировке 10 мг внутривенно 1 раз в сутки

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Natalia A. Bakunova³, Yulia A. Rodina⁴, Roman A. Ivanov¹, Alexandr I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Mariya A. Leonova¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Asmik Ya. Avedova⁴

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

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

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

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet Syndrome) Onset in a Child After COVID-19: Case Study

Background. Sweet syndrome is a rare inflammatory disease from the group of neutrophilic dermatoses, characterized by proinflammatory cytokines hyperproduction. **Case description.** A child, 1 year 3 months old, with referral diagnosis of "Pyoderma gangrenosum" was diagnosed: «Acute febrile neutrophilic dermatitis. Sweet syndrome». Molecular genetic testing was carried out to clarify the diagnosis: whole-exome sequencing of venous blood from the patient and his mother. As a result both of them had nucleotide variant c.3061C>T in exon 26 of the UBA1 gene. Step-up therapy with methylprednisolone, dapsone, tofacitinib, anakinra, and ruxolitinib was administered due to pathological skin process severity, high interleukins 1 and 6 levels, and according to the experience in management of such patients described in medical literature. Sustained remission of the skin pathological process was noted on treatment. **Conclusion.** Case study of acute febrile neutrophilic dermatitis (Sweet syndrome) is presented. Results of successful drug therapy are shown.

Keywords: Sweet syndrome, neutrophilic dermatitis, autoinflammatory diseases, methylprednisolone, anakinra, tofacitinib, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Bakunova Natalia A., Rodina Yulia A., Ivanov Roman A., Materikin Alexandr I., Opryatin Leonid A., Leonova Mariya A., Pavlova Ekaterina S., Avedova Asmik Ya. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet Syndrome) Onset in a Child After COVID-19: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):246–254. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2946>

в течение 10 сут, топическими кортикостероидами. На фоне лечения отмечалась временная положительная динамика. По окончании курса системных глюкокортикоидов было отмечено обострение кожного патологического процесса. Далее была проведена телемедицинская консультация с сотрудниками отделения дерматологии НМИЦ здоровья детей, установлен клинический диагноз: «Нейтрофильный дерматоз (L98.2)». Пациентка экстренно госпитализирована в отделение дерматологии НМИЦ здоровья детей.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности (без осложнений), первых естественных родов. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственный анамнез: у матери ребенка — себорейный дерматит. Аллергологический анамнез: не отягощен.

Физикальная диагностика

При осмотре общее состояние тяжелое, температура тела — 37,3 °C, масса тела — 10 кг, рост — 80 см. *Status localis*: кожный патологический процесс распространенный, островоспалительного характера, представлен папулами, эрозиями, язвами, локализован на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже лица в области лба и над верхней губой инфильтрированные эритематозные папулы до 0,5 см в диаметре с мелкими эрозиями на поверхности с серозно-геморрагическим отделяемым, на поверхности скудное количество некротизированных корочек. На коже туловища в области груди справа и живота снизу слева инфильтрированные эритематозные папулы до 1 см в диаметре с мелкими эрозиями на поверхности с серозно-геморрагическим отделяемым, на поверхности скудное количество некротизированных корочек. На коже верхних конечностей

в области кубитальных ямок, области кистей, в местах проведения внутривенных инъекций (феномен патергии) отмечаются язвенные поражения до 3–4 см в диаметре, возвышающиеся над уровнем кожи, с подрытыми валикообразными краями ярко-красного цвета, в центре очагов серозно-геморрагическое отделяемое (рис. 1). На коже правой ягодицы отмечается гигантская округлая язва размером до 7 см в диаметре, возвышающаяся над уровнем кожи, с подрытыми валикообразными краями ярко-красного цвета, в центре очагов серозно-геморрагическое отделяемое. На коже правого бедра сзади имеется аналогичная язва овальной формы размером до 10 × 15 см (рис. 2).

Предварительный диагноз

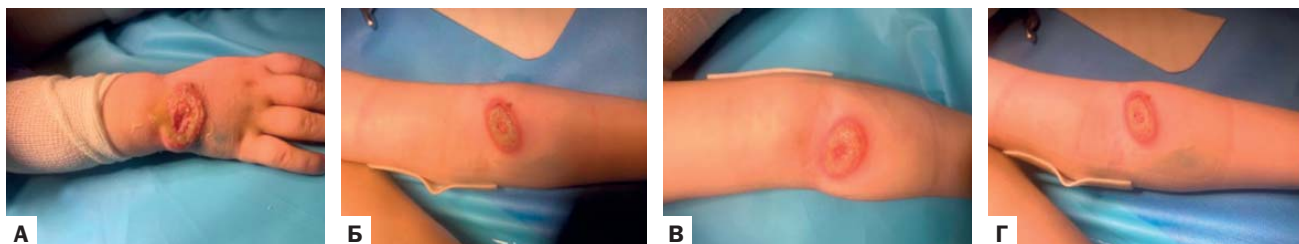
Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз Свита.

Лабораторные исследования при поступлении

Клинический анализ крови: гемоглобин — 90 г/л (норма 110–135 г/л), лейкоциты — $38,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма $6\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы — $32,9 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,1\text{--}5,8 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы — 86,5% (норма 30–33%), тромбоциты $724 \times 10^9/\text{л}$ (норма $150\text{--}580 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 48 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), гематокрит — 27,7% (норма 33–39%), лимфоциты $3,24 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты — 8,5% (норма 45–70%), эозинофилы — 0,3% (норма 1–5%), незрелые гранулоциты — $0,93 \times 10^9/\text{л}$ (норма $< 0,05 \times 10^9/\text{л}$), незрелые гранулоциты — 2,4% (норма $< 1\%$).

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок — 63,4 мг/л (норма < 5 мг/л), IL-6 — 20,6 пг/мл (норма 0–7 пг/мл), ферритин — 110,5 нг/мл (норма 12–67 нг/мл), железо — 1,51 мкмоль/л (норма 7,2–17,9 мкмоль/л).

Рис. 1. Ребенок, возраст 1 год 3 мес. Язвенные поражения в области кисти (А) и локтевых сгибов (Б, В, Г) (феномен патергии)
Fig. 1. Child, 1 year 3 months old. Ulcerative lesions on the hand (А) and elbows bends (Б, В, Г) (pathergy phenomenon)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 2. Ребенок, возраст 1 год 3 мес. Гигантские округлые язвы на коже правого бедра (А, Б) и правой ягодицы (В)
Fig. 2. Child, 1 year 3 months old. Giant round ulcers on the right thigh (А, Б) and right buttock (В) skin



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Коагулограмма: фибриноген — 6,97 г/л (норма 1,62–4,01 г/л), D-димер — 0,7 мкг/мл (норма 0,09–0,53 мкг/мл).

Антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 — 3371 BAU/мл (норма < 0,8 BAU/мл).

Проведено генетическое исследование венозной крови пациентки методом полноэкзомного секвенирования с последующей интерпретацией полученных данных врачом-генетиком. В экзоне 26 гена *UBA1* (убиквитин-активирующий белок; OMIM *314370) выявлен нуклеотидный вариант *c.3061C>T* (*chrX:47214813C>T*, NM_003334.4; rs1423910714) в гетерозиготном состоянии с неизвестным клиническим значением, приводящий к аминокислотному варианту *p.R1021C*.

Согласно базе данных OMIM, изменения в гене *UBA1* описаны у пациентов с синдромом VEXAS (OMIM #301054), возникающим в результате соматических мутаций, а также у пациентов с X-сцепленной спинальной мышечной атрофией, тип 2 (OMIM #301830), наследуемой по X-сцепленному рецессивному типу. Патогенных, вероятно-патогенных и нуклеотидных вариантов с неизвестным клиническим значением в гене *MEFV* (кодирует белок маренострин (пирин)) не выявлено.

Инструментальные исследования

Для подтверждения диагноза синдрома Свита была проведена диагностическая биопсия кожи. По данным морфологического исследования биоптата кожи отмечено нарушение целостности эпидермиса с формированием глубоких язвенных дефектов. В дерме на фоне выраженного отека и экстравазации эритроцитов наблюдалась диффузная полиморфноклеточная инфильтрация, в составе которой преобладали нейтрофильные гранулоциты, местами выявлялась примесь гигантских многоядерных клеток. На отдельных участках обнаружены поля лимфоцитарной инфильтрации (рис. 3).

При иммуногистохимическом исследовании в воспалительном инфильтрате многочисленные CD3- и CD68-

позитивные клетки, в меньшей степени — CD20 и CD79a. Отмечались CD38- и многочисленные CD10-позитивные клетки. Воспалительные клетки проникли в дерму и гиподерму и сформировали скопления вокруг адипоцитов. Отмечались многочисленные bcl2-позитивные клетки. Индекс пролиферации Ki67 высокий в участках выраженной продуктивной инфильтрации. Tdt-реакция отрицательная, при отрицательном контроле (рис. 4). Заключение: выявленные изменения не противоречат клиническому диагнозу синдрома Свита.

С целью исключения миелодиспластических и миело-пролиферативных заболеваний были проведены следующие исследования: магнитно-резонансная томография всего тела, компьютерная томография органов грудной клетки, ангиография сосудов шеи, грудной и брюшной полостей, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, сосудов нижних конечностей, почек и мочевого пузыря, эхокардиография, трепанобиопсия костного мозга. По результатам исследований миелодиспластические и миело-пролиферативные заболевания были исключены.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Синдром VEXAS с дебютом острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита».

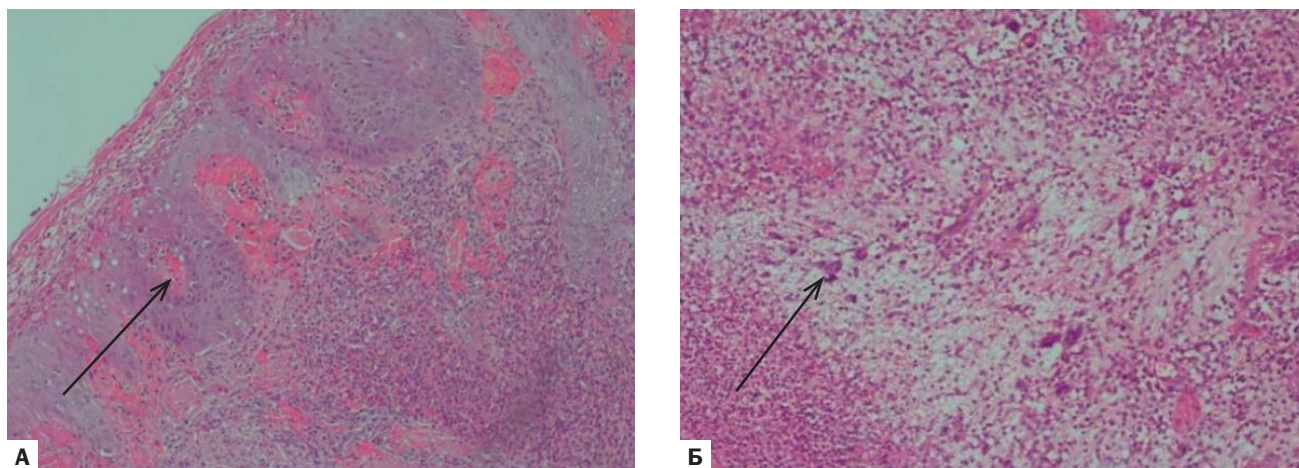
Сопутствующий диагноз: «Железододефицитная анемия средней степени тяжести».

Динамика и исходы

В связи с тем, что синдром Свита является редким заболеванием с торпидным течением, а также в связи с неэффективностью примененных в отделении дерматологии НМИЦ здоровья детей препаратов первой линии терапии (системные глюкокортикоиды) было принято решение о назначении по показанию off-label (в этом случае и в последующем решение о назначении по этому

Рис. 3. Ребенок, возраст 1 год 3 мес, с синдромом Свита. Гистологическое исследование биопсийного материала кожи

Fig. 3. Child, 1 year 3 months old, with Sweet syndrome. Histological examination of skin biopsy material



Примечание. В дерме на фоне выраженного отека и экстравазации эритроцитов отмечается диффузная полиморфноклеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов (А; отмечено стрелкой), местами выявляется примесь гигантских многоядерных клеток (Б; отмечено стрелкой). На отдельных участках обнаруживаются поля лимфоцитарной инфильтрации.

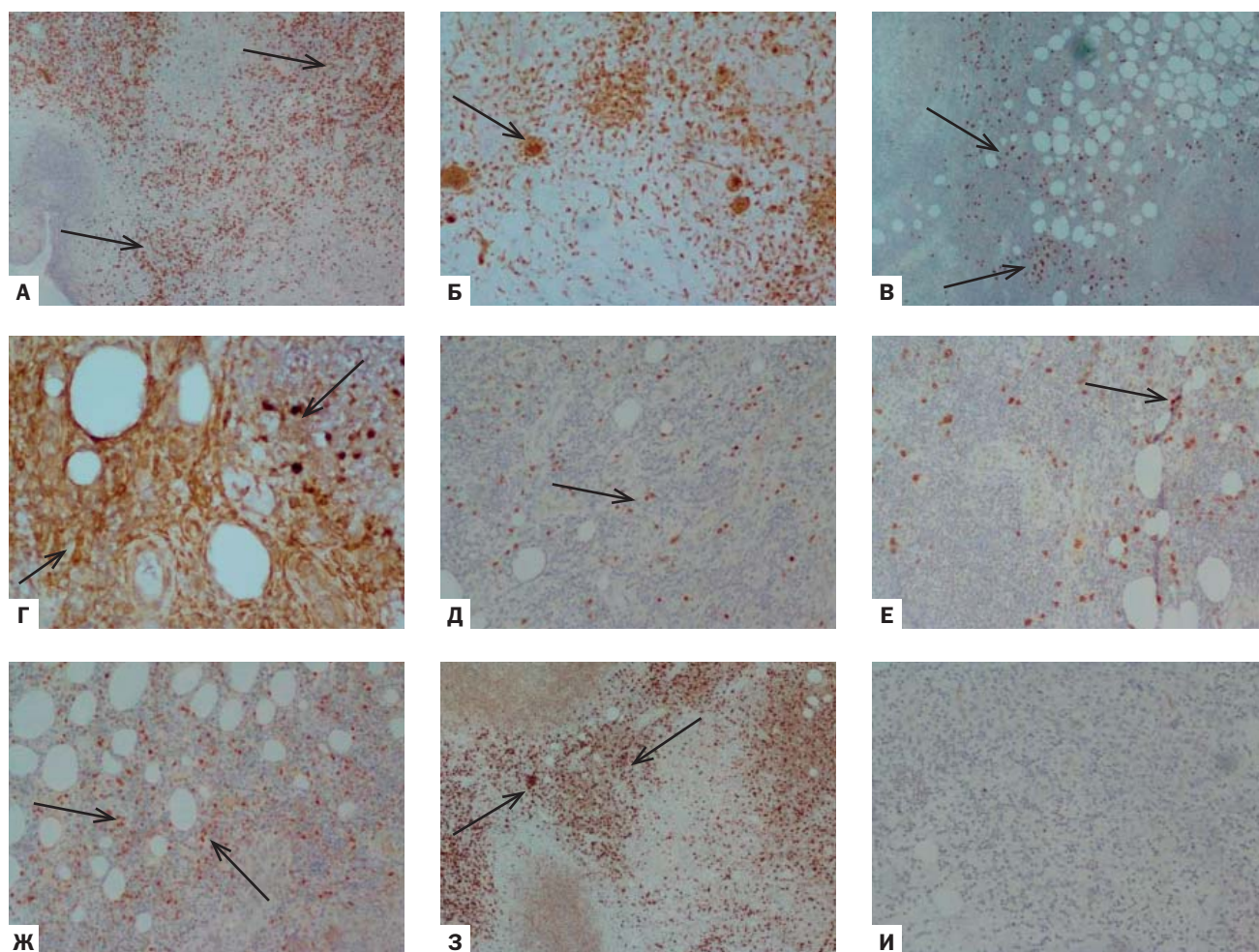
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$

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

Note. Diffuse polymorphocellular infiltration with predominance of neutrophilic granulocytes (A; marked with arrow), with single giant multinucleated cells (B; marked with arrow) can be revealed in dermis against profound edema. Lymphocytic infiltration can be revealed in some areas. Hematoxylin and eosin staining, phf $\times 10$

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

Рис. 4. Ребенок, возраст 1 год 3 мес, с синдромом Свита. Иммуногистохимическое исследование
Fig. 4. Child, 1 year 3 months old, with Sweet syndrome. Immunohistochemical study



Примечание. А — CD3-клетки; Б — CD68-клетки; В — CD20-клетки; Г — CD79a-клетки; Д — CD38-клетки; Е — CD10-клетки; Ж — bcl2-позитивные клетки; З — индекс пролиферации Ki67; И — Tdt-реакция отрицательная. Ув. $\times 10$
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. А — CD3 cells; Б — CD68 cells; В — CD20 cells; Г — CD79a cells; Д — CD38 cells; Е — CD10 cells; Ж — bcl2-positive cells; З — Ki67 proliferation index; И — Tdt reaction is negative. phf $\times 10$
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

показанию принимала врачебная комиссия) ингибитора янус-киназы тофацитиниба в дозировке 5 мг по 2,5 мг 2 раза в сутки. В течение недели на фоне этой терапии отмечено кратковременное клиническое улучшение, однако сохранялся подъем температуры до фебрильных значений, отмечено появление новых изъязвленных папул. В связи с этим дозировка тофацитиниба была увеличена до 7,5 мг/сут. Помимо системной терапии, проводили наружную терапию топическими кортикостероидами с атравматичными перевязками под седацией.

На фоне повышенной дозировки тофацитиниба существенной положительной динамики добиться не удалось. Принято решение снизить дозу тофацитиниба до 5 мг/сут и начать прием противомикробного препарата с иммуносупрессивным эффектом дапсона (также по показанию off-label) в дозировке 25 мг/сут. С учетом неэффективности терапии системными глюкокортикоидами в течение 2 нед преднизолон был отменен.

В течение недели комбинированной терапии (тофацитиниб + дапсон) положительной динамики не отмечено, что было расценено как неэффективность второй линии терапии. Было решено по жизненным показаниям отме-

нить дапсон и начать сочетанную терапию генно-инженерным биологическим препаратом из группы ингибиторов IL-1 анакинра (off-label) внутривенно в дозировке 100 мг/мл (из расчета 10 мг на кг массы тела пациента) + тофацитинибом в дозировке 5 мг.

В результате через неделю от начала сочетанной терапии удалось стабилизировать кожный процесс: отмечены нормализация температуры тела, эпителизация всех очагов без появления новых высыпаний (рис. 5). Ребенок выписан на 39-е сут госпитализации в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по пожизненному применению настоящей схемы лечения.

В 2-летнем возрасте у ребенка отмечено развитие рецидива кожного синдрома с появлением инфильтративно-язвенных элементов по всему телу по типу гангренозной пиодермии с признаками вторичного инфицирования и системной воспалительной реакции (лихорадка, высокая концентрация маркеров воспаления в крови). Пациентка проходила обследование и лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (Москва). В лабораторных тестах: нейтрофилы — $29 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,1\text{--}5,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты — $555 \times 10^9/\text{л}$

Рис. 5. Результаты сочетанной терапии (анакинра + тофацитиниб) у ребенка с синдромом Свита в день выписки из отделения дерматологии НМИЦ здоровья детей

Fig. 5. Results of combined therapy (anakinra + tofacitinib) in a child with Sweet syndrome at discharge from the dermatology department of the National Medical Research Center for Children's Health



Примечание. Наблюдается эпителизация всех очагов, кожный патологический процесс с положительной динамикой в виде отсутствия отделяемого в ранее имеющихся очагах и наличия активной грануляционной ткани на дне язв и эрозивных дефектов. Отмечается рубцовая атрофия.

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

Note. There is epithelization of all foci, skin pathological process has positive dynamics: no exudate in previously existing foci, robust granulation tissue at ulcers and erosive defects. Scarring atrophy is noted.

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

(норма $150-580 \times 10^9/\text{л}$); С-реактивный белок — 34,9 мг/л (норма 1–6 мг/л); IgG — 11,7 г/л (на фоне заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, норма 4–12 г/л), IgM — 1,9 г/л (норма 0,4–1,8 г/л), IgA — 0,59 г/л (норма 0,2–1 г/л); CD3⁺ — 880 кл/мкл (норма 1460–5440 кл/мкл), CD3⁺CD4⁺ — 560 кл/мкл (норма 1020–3600 кл/мкл), CD3⁺CD8⁺ — 300 кл/мкл (норма 570–2230 кл/мкл), CD19⁺ — 490 кл/мкл (норма 500–1500 кл/мкл). По данным повторного гистологического исследования биоптата кожи — признаки спонгиозного дерматита. По результатам инструментального обследования (мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансной томографии головы) исключены другие очаги инфекции и специфические изменения. Проводилась комбинированная противомикробная терапия. В рамках патогенетической терапии синдрома Свита была инициирована следующая иммуносупрессивная терапия: глюкокортикоиды из расчета 0,4–1 мг/кг/сут, анакинра из расчета 10–20 мг/кг/сут внутривенно, ингибитор JAK-киназ руксолитиниб из расчета 1 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды и анакинра были отменены. На 17-е сут проводимой монотерапии руксолитинибом — положительная динамика с полной эпителизацией язвенных дефектов, нормализация концентраций маркеров воспаления в крови. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, даны рекомендации по продолжению монотерапии препаратом руксолитиниб 1 мг/кг/сут, на фоне которой отмечается длительная стойкая ремиссия

в течение двух лет со стороны кожного синдрома и системной воспалительной активности.

Через 3 мес после выписки пациентки из НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева было проведено прямое секвенирование по Сенгеру с исследованием клеток венозной крови матери пациентки. В экзоне 26 гена *UBA1* обнаружена замена нуклеотида с.3061C>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты *p.Arg1021Cys* (R1021C), NM_153280.3.

На основании полученных лабораторных данных, с учетом отсутствия у матери пациентки клинических проявлений аутовоспалительных заболеваний результат генетического исследования венозной крови пациентки и ее матери расценен врачом-генетиком как патологический аллель, не имеющий клинического значения и не требующий проведения полногеномного секвенирования. Соматическая мутация в гемопоэтических клетках-предшественниках пациентки была исключена, в качестве окончательного клинического диагноза установлен «Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз Свита».

Прогноз

При отсутствии сопутствующих миелопролиферативных и миелодиспластических заболеваний, соблюдении приверженности предписанному режиму иммуносупрессивной терапии прогноз острого фебрильного дерматоза Свита является благоприятным [12]. Следует проявлять настороженность в отношении паранеопластического процесса и принимать во внимание случаи сопутствующей

щего миелодиспластического синдрома, острого лейкоза, значительно осложняющие течение основного заболевания и требующие специфических, зачастую экспериментальных методов лечения.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни для пациентки с диагнозом: «Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз Свита» представлены на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье описан случай острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита, развившегося после COVID-19 у ребенка. Новая коронавирусная инфекция может быть этиологическим фактором различных кожных заболеваний: папулезных, везикулезных, уртикарных элементов; мультисистемных воспалительных реакций — в том числе и у детей [13]. Предполагается, что манифестация острого фебрильного нейтрофильного дерматоза Свита в представленном случае ассоциирована именно с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Затруднения в определении диагноза синдрома Свита объясняются его сходной клинической картиной с другими нейтрофильными дерматозами, аутовоспалительными заболеваниями.

Обнаруженный у ребенка нуклеотидный вариант гена *UBA1* был описан врачом-генетиком как клинически незначимый. Однако патогенетическая роль изменений гена *UBA1* остается предметом дискуссии. Так, по данным С. Gurnari и соавт. [15], вариант гена *UBA1* был обнаружен у 3 из 19 пациентов с синдромом Свита (у одного пациента — вариант *c.167C>T (p.S56F)*, у двух других — *c.122T>C (p.M41)*).

Патогенные варианты гена *UBA1*, согласно базе данных OMIM, приводят к нарушению процессов убиквитинирования, наиболее часто возникающему при новом моногенном аутовоспалительном заболевании — синдроме VEXAS, описанном у мужчин старше 50 лет [16, 17].

Причиной синдрома VEXAS является соматическая мутация в гене *UBA1*, локализованном на X-хромосоме, приводящая к снижению деградации белков и неконтролируемой активации системы врожденного иммунитета с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием нейтрофильного дерматоза [17]. Последний при синдроме VEXAS имеет схожую клиническую картину с синдромом Свита: наиболее часто характеризуется локализацией в области нижних конечностей, реже — верхних конечностей и туловища. Первично возникающий элемент — папула либо узелок, в динамике быстро изъязвляющийся и увеличивающийся в размерах. В особенности характерно быстро прогрессирующее образование язвенных элементов на фоне инъекционных вмешательств (феномен патергии), сопутствующее возникновение синдрома системного воспалительного ответа. В этой связи синдром VEXAS должен быть рассмотрен в ряду других аутовоспалительных заболеваний для дифференциальной диагностики даже при отсутствии соматической мутации в гемопоэтических клетках-предшественниках, как отмечено в описанном нами клиническом случае [18].

Основными целями терапии синдрома Свита являются купирование синдрома системного воспалительного ответа, болезненности высыпаний, эпителизация очагов поражения, предотвращение появления новых очагов, улучшение качества жизни пациентов. Первой линией терапии, воздействующей на перечисленные клинические проявления, являются системные глюкокортикоиды [19]. Однако в представленном нами клиническом случае эффективность системных кортикостероидов в качестве монотерапии была недостаточной либо способствовала кратковременной положительной динамике. Второй линией терапии являются генно-инженерные биологические препараты [20, 21], препараты малых молекул (ингибиторы янус-киназ) [22], дапсон [20]. Терапия системными кортикостероидами и дапсоном приводила к стойкой положительной динамике при син-

Рис. 6. Ребенок с синдромом Свита: хронология развития болезни и ее ключевые события

Fig. 6. A child with Sweet's syndrome: chronology of the disease development and its key events



дроме Свита без сочетанной патологии [23], в отличие от синдрома VEXAS, для которого при лечении данными препаратами характерно ухудшение кожного патологического процесса [24].

Препарат тофацитиниб показал длительный клинический эффект у описанной нами пациентки. Однако в последующем был отмечен рецидив кожного патологического процесса, обусловленный ускользанием терапевтического эффекта. В этой связи системная иммуносупрессивная терапия тофацитинибом была пересмотрена и заменена на монотерапию препаратом руксолитиниб в дозировке 1 мг/кг/сут. Руксолитиниб — селективный ингибитор тирозинкиназ JAK-1 и JAK-2, избыточная активация которых приводит к неконтролируемой пролиферации миелоидных клеток [25]. Применяется при лечении миелопролиферативных заболеваний. И хотя клинические данные о результатах применения руксолитиниба при остром фебрильном нейтрофильном дерматозе (синдроме Свита) отсутствуют, использование препарата в данном контексте может быть патогенетически обоснованным и назначаться по показаниям off-label при синдроме Свита, ассоциированном с паранеопластическими процессами. Тофацитиниб, в свою очередь, ингибирует преимущественно JAK-1 и JAK-3, проявляя менее выраженное воздействие на JAK-2 [26]. Такая селективность определяет его эффективность при аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном и псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, а также язвенном колите. Различные мишени для руксолитиниба и тофацитиниба имеют критическое значение при выборе терапии для редких воспалительных заболеваний, таких как острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита). На сегодняшний день применение руксолитиниба при синдроме Свита может быть признано патогенетически более обоснованным, особенно в случаях, связанных с миелопролиферативными заболеваниями или паранеопластическими процессами. Это обусловлено его выраженным ингибированием JAK-2, участвующего в передаче сигналов от факторов роста, таких как G-CSF и GM-CSF, играющих ключевую роль в активации и миграции нейтрофилов — клеток, лежащих в основе патоморфологии дерматоза Свита [27].

В контексте терапии синдрома Свита интерес представляет также и барицитиниб — другой представитель группы ингибиторов JAK, эффективность которого была описана в клиническом наблюдении [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Свита — тяжелое мультисистемное заболевание с патологическим кожным процессом, многофакторным иммунопатогенезом, многообразным клиническим течением, представляющее высокую сложность дифференциальной диагностики в дерматологии и требующее особого подхода в выборе системной терапии. Повышение осведомленности о патогенезе и вариантах течения синдрома необходимо для улучшения качества жизни пациентов, в том числе за счет своевременного начала терапии с применением селективных иммуносупрессантов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Родителями пациента было подписано информированное добровольное согласие на публикацию описания ребенка и его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 16.06.2023).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on the publication of case description, patient's photos (face included) in medical journal (electronic version included) (signed on 16.06.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nor declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.В. Епишев — администрирование проекта.
Н.Н. Мурашкин — администрирование проекта.
Н.А. Бакунова — написание черновика рукописи.
Ю.А. Родина — проведение исследования.
Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.
А.И. Материкин — пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Опрятин — пересмотр и редактирование рукописи.
М.А. Леонова — пересмотр и редактирование рукописи.
Е.С. Павлова — пересмотр и редактирование рукописи.
А.Я. Аведова — проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — project administration.
Roman V. Epishev — project administration.
Natalia A. Bakunova — manuscript draft writing.
Yulia A. Rodina — study management.
Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.
Alexandr I. Materikin — manuscript review and editing.
Leonid A. Opryatin — manuscript review and editing.
Mariya A. Leonova — manuscript review and editing.
Ekaterina S. Pavlova — manuscript review and editing.
Asmik Ya. Avedova — study management.

ORCID

Н.Н. Мурашкин
<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
Р.В. Епишев
<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>
Н.А. Бакунова
<https://orcid.org/0009-0004-6841-6173>
Ю.А. Родина
<https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Р.А. Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>
А.И. Материкин
<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>
Л.А. Опрятин
<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>
М.А. Леонова
<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>
Е.С. Павлова
<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>
А.Я. Аведова
<https://orcid.org/0000-0002-9399-6534>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol*. 1964;76:349–356. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1964.tb14541.x>
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):761–778. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x>
3. Calabrese L, Romagnuolo M, D'Onghia M, et al. Molecular Characteristics of Sweet Syndrome: A Systematic Review. *Exp Dermatol*. 2024;33(12):e70022. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.70022>
4. Takano Y, Fujino H, Yachie A, et al. Serum cytokine profile in pediatric Sweet's syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):178. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1317-0>
5. Halpern J, Salim A. Pediatric sweet syndrome: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):452–457. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00952.x>
6. Guhl G, García-Díez A. Subcutaneous sweet syndrome. *Dermatol Clin*. 2008;26(4):541–551, viii–ix. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2008.06.003>
7. Reina D, Cerdà D, Roig D, et al. Sweet syndrome associated with myelodysplastic syndrome: report of a case. Review of the literature. *Reumatol Clin*. 2013;9(4):246–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.01.014>
8. Ferea CR, Mihai SN, Balan G, et al. Sweet Syndrome Associated with Myelodysplastic Syndrome-A Review of a Multidisciplinary Approach. *Life (Basel)*. 2023;13(3):809. doi: <https://doi.org/10.3390/life13030809>
9. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(2):51–80. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1309>
10. Wojcik AS, Nishimori FS, Santamaría JR. Sweet's syndrome: a study of 23 cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):265–271. doi: <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000200009>
11. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, et al. How to treat VEXAS syndrome: a systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3518–3525. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead240>
12. Ceccardi A, Dameri M, Ravera F, et al. JAK2 is a critical therapeutic target in VEXAS syndrome treated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2025;206(2):758–762. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.19979>
13. Sockel K, Götze K, Ganster C, et al. VEXAS syndrome: complete molecular remission after hypomethylating therapy. *Ann Hematol*. 2024;103(3):993–997. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05611-w>
14. Comont T, Heiblig M, Rivière E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196(4):969–974. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17893>
15. Gurnari C, Mannion P, Pandit I, et al. UBA1 Screening in Sweet Syndrome With Hematological Neoplasms Reveals a Novel Association Between VEXAS and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Hemasphere*. 2022;6(10):e775. doi: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000775>
16. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628–2638. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834>
17. Чальцев Б.Д., Торгашина А.В., Лила А.М. и др. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях // *Современная ревматология*. — 2023. — Т. 17. — № 6. — С. 92–101. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-6-92-101> [Chaltsev BD, Torgashina AV, Lila AM, et al. VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):92–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-6-92-101>]
18. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848–861. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-1209>
19. Calabrese L, Satoh TK, Aoki R, et al. Sweet syndrome: an update on clinical aspects, pathophysiology, and treatment. *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(6):645–662. doi: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.24.07956-8>
20. Shahid Z, Kalayanamitra R, Patel R, et al. Refractory Sweet Syndrome Treated with Anakinra. *Cureus*. 2019;11(4):e4536. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.4536>
21. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, et al. New Practical Aspects of Sweet Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):301–318. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00673-4>
22. Nousari Y, Wu BC, Valenzuela G. Successful use of baricitinib in the treatment of refractory rheumatoid arthritis-associated Sweet syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1330–1332. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14712>
23. Shibata K, Tateishi T, Yamasaki R, et al. Successful treatment of a case of steroid-dependent neuro-Sweet disease with dapsone. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010;50(4):257–261. doi: <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.50.257>
24. Mizes A, Ash MM, Richardson CT. VEXAS syndrome with p.Met41Leu UBA1 gene mutation misdiagnosed as tumid lupus: A series of 3 cases. *JAAD Case Rep*. 2025;57:78–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2025.01.001>
25. Habbel J, Arnold L, Chen Y, et al. Inflammation-driven activation of JAK/STAT signaling reversibly accelerates acute myeloid leukemia in vitro. *Blood Adv*. 2020;4(13):3000–3010. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001292>
26. Çınar SL, Aba FC. PAN-JAK Inhibitors/Non-selective JAK Inhibitors. In: *Jak-Inhibitors in Dermatology*. Türsen Ü, Karadağ AS, eds. Cham: Springer; 2025. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-84274-0_5
27. Yong KL. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) increases neutrophil migration across vascular endothelium independent of an effect on adhesion: comparison with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Br J Haematol*. 1996;94(1):40–47. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1752.x>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, О.Д. Дубенко⁴, Д.В. Федоров¹, А.А. Савелова¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация⁴ Клиника «Будь Здоров», Москва, Российская Федерация

Применение трифаротена у пациента с конглобатными акне и аутоиммунным гепатитом: клинический случай

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

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

Статья поступила: 11.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Сложность терапии тяжелых форм акне (конглобатные, узловые) у пациентов с сопутствующей патологией печени обусловлена высоким риском гепатотоксичности системных ретиноидов. В таких случаях альтернативой может быть применение топического ретиноида трифаротена как селективного агониста RAR-γ (retinoic acid receptor — ядерный рецептор ретиноевой кислоты). **Описание клинического случая.** Пациент, возраст 17 лет, с конглобатными акне, поражением кожи лица и туловища, а также сопутствующим аутоиммунным гепатитом 1-го типа (АНФ-позитивный). Применение системного изотретиноина на фоне иммуносупрессивной терапии (преднизолон, азатиоприн) признано нецелесообразным в связи с высоким риском гепатотоксичности. Назначен крем трифаротен (50 мкг/г) 1 раз в сутки на 3 мес с последующим переходом на схему через день. После 3 мес наружной терапии достигнут полный регресс высыпаний на коже лица, туловища и конечностей без появления новых элементов. На фоне терапии отмечены умеренные побочные эффекты (эритема, сухость и шелушение кожи), которые успешно купированы применением дерматологической косметики. Рекомендовано продолжить терапию трифаротеном по схеме через день для поддержания ремиссии и в дальнейшем провести коррекцию рубцов (лазер, дермабразия). **Заключение.** Отмечены высокая эффективность и безопасность топического трифаротена у пациента с тяжелыми акне и сопутствующим аутоиммунным гепатитом с сохранением ремиссии последнего (нормальные показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина) и умеренными побочными эффектами. Препарат может рассматриваться как альтернатива системному ретиноиду изотретиноину у пациентов с патологией печени.

Ключевые слова: конглобатные акне, топические ретиноиды, ретиноид четвертого поколения, трифаротен, аутоиммунный гепатит, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Дубенко О.Д., Федоров Д.В., Савелова А.А. Применение трифаротена у пациента с конглобатными акне и аутоиммунным гепатитом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):255–261. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2932>

ОБОСНОВАНИЕ

Акне — многофакторное хроническое генетически обусловленное воспалительное заболевание сально-волосяного аппарата кожи, которое проявляется открытыми и закрытыми комедонами, воспалительными высыпаниями в виде папул, пустул, узлов и симптомами постакне [1–3]. Как правило, постановка диагноза акне не вызывает затруднений: в большинстве случаев дерматоз затрагивает кожу лица, в 50–60% случаев в процесс вовлекается кожа туловища [2, 4]. Одним из осложнений акне является симптомокомплекс постакне с развитием стойкой поствоспалительной эритемы, нарушением пигментации кожи и формированием рубцов [1, 2]. Высыпания на коже лица, а в особенности рубцовые изменения, которые формируются у 30–40% пациентов [2], значительно снижают качество их жизни и напрямую влияют на самооценку и социальную адаптацию [5]. Акне только на лице вызывает менее

негативное влияние на качество жизни и самооценку пациентов, чем высыпания, локализованные, помимо лица, и на коже туловища [6]. Качество жизни у таких пациентов выражено снижается в связи с косметическими дефектами кожи и необходимостью подбирать одежду, которая будет скрывать высыпания и рубцовые изменения [5, 7].

Патогенез акне определяется гиперпродукцией кожного сала, или гиперсебореей, фолликулярным гиперкератозом с окклюзией устья сально-волосяного фолликула, повышенной колонизацией *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспалением [1, 2, 8]. К настоящему моменту подробно изучена роль экспозом-факторов, которые влияют на течение и тяжесть акне: продукты с высоким гликемическим индексом [1], молоко и молочные продукты [3, 9], лекарственные препараты, в особенности гормональные средства [9], и пищевые добавки [1, 3], курение [3, 10], косметические декоративные продук-

ты [1], использование комедоэкстракции в домашних условиях [1, 10], сочетание высокой влажности и высокой температуры воздуха [1, 3], загрязнение воздуха [1] и интенсивное ультрафиолетовое излучение [1, 3, 10]. Патогенетическое значение имеет и нарушение барьера кожи, в том числе за счет действия экспозом-факторов [1, 2]. Нарушение барьера приводит к изменению липидной составляющей, делая кожное сало более вязким за счет снижения количества линолевой кислоты, что приводит к более выраженной и быстрой окклюзии устьев сально-волосных фолликулов и нарушению десквамации клеток [1]. В свою очередь, по мере нарастания воспаления усиливается активность *S. acnes* и формируется «порочный круг», в рамках которого *S. acnes* индуцирует выработку цитокинов посредством активации Toll-подобных рецепторов, провоцируя еще большее усиление воспаления [1, 2, 11].

Антигены *S. acnes* привлекают фагоциты (дермальные макрофаги и клетки Лангерганса) в сально-волосной фолликул, что приводит к активации локальной секреции интерлейкинов (IL) и активации системы комплемента. Под действием провоспалительных цитокинов усиливается активность циклооксигеназы, которая преобразует арахидоновую кислоту в лейкотриен B₄ — основной медиатор воспаления. Лейкотриен B₄, в свою очередь, активирует Т-лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы и моноциты, провоцируя выделение гидролитических ферментов. В ходе воспалительной реакции нейтрофилы высвобождают лизосомальные ферменты, повреждающие эпителий сально-волосного фолликула [1, 12]. Кроме того, из-за повышенной проницаемости эпителия содержимое фолликула попадает в дерму, усугубляя воспаление [1], которое может быть поверхностным или глубоким, что определяет вариабельность клинических проявлений акне. Интенсивное воспаление вокруг сально-волосного фолликула развивается вследствие массивной продукции цитокинов моноцитами и последующей миграции нейтрофилов и лимфоцитов [1].

Ключевым этапом является взаимодействие компонентов клеточной стенки *S. acnes* с Toll-подобными рецепторами на мембране тканевых макрофагов, что индуцирует секрецию IL-1 β , фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1). Последний привлекает моноциты, усиливая выработку провоспалительных цитокинов. Дальнейшая активация Toll-подобных рецепторов, а также высокие локальные концентрации IL-1 β и TNF- α стимулируют синтез IL-8 (фактор хемотаксиса нейтрофилов) и IL-12 (способствует дифференцировке Th0 в Th1-клетки, запускающие специфический иммунный ответ) [1].

Выделяют легкую, умеренную (среднюю), тяжелую и очень тяжелую степени течения акне [1]. Легкая степень подразумевает комедональную форму акне и единичные папуло-пустулезные элементы. Папуло-пустулезное акне в зависимости от количества высыпаний, открытых и закрытых комедонов, выраженности воспалительного компонента может быть от умеренной до тяжелой степени. К тяжелой степени относят проявления акне на коже туловища. Очень тяжелая степень включает в себя узловые, конглобатные акне, поражение кожи туловища и фульминантную форму акне [1–3].

В терапии акне используются топические, системные препараты и дерматологическая косметика. При легкой степени и комедональной форме назначается наружная терапия, при средней — наружная в сочетании при необходимости с системной, а при тяжелых формах основной линией терапии выступает системная.

Во время лечения всех клинических форм акне независимо от тяжести лекарственную терапию дополняют специализированной дерматологической косметикой, применяемой с целью восстановления барьера кожи и содержащей противовоспалительные и противорецидивные компоненты, направленные против формирования новых высыпаний [13, 14].

Первая линия терапии всех форм акне представлена топическими ретиноидами, обладающими комедонолити-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Olesya D. Dubenko⁴, Dmitriy V. Fedorov¹, Alena A. Savelova¹

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

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

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

⁴ "Be Healthy" Clinic, Moscow, Russian Federation

Trifarotene Administration in the Patient with Acne Conglobata and Autoimmune Hepatitis: Case Study

Background. Challenge in management of severe acne (conglobata, nodular) in patients with comorbid hepatopathy is associated to the high risk of systemic retinoids hepatotoxicity. Topical retinoid, trifarotene, as a selective RAR- γ (retinoic acid receptor) agonist, may be used as an alternative in these cases. **Case description.** Patient, 17 years old, with acne conglobata, facial and body skin lesions and comorbid autoimmune hepatitis type 1 (ANF-positive). Systemic isotretinoin administration along with immunosuppressive therapy (prednisolone, azathioprine) was considered unreasonable due to high risk of hepatotoxicity. Trifarotene cream (50 mcg/g) was prescribed once per day for 3 months with following switch to alternate days regimen. Complete regression of face, body and limbs rashes with no new eruptions was achieved after 3 months of external therapy. Moderate side effects (erythema, skin dryness and peeling) were noted on treatment, however, they were successfully relieved via dermatological cosmetics. It was recommended to continue trifarotene administration according to the alternate days regimen to maintain remission and to perform subsequently scar revision (laser, dermabrasion). **Conclusion.** High efficacy and safety of topical trifarotene has been noted in the patient with severe acne and comorbid autoimmune hepatitis, maintaining its remission (normal alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin levels), and moderate side effects. This medication can be considered as an alternative to the systemic retinoid isotretinoin in patients with hepatopathy.

Keywords: acne conglobata, topical retinoids, fourth generation retinoid, trifarotene, autoimmune hepatitis, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Dubenko Olesya D., Fedorov Dmitriy V., Savelova Alena A. Trifarotene Administration in the Patient with Acne Conglobata and Autoimmune Hepatitis: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):255–261. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2932>

ческим и противовоспалительным действием непосредственно в сально-волосяном фолликуле через связывание с RAR-рецепторами (retinoic acid receptor — ядерный рецептор ретиноевой кислоты) [15]. Последнее ведет к активации генов, регулирующих процессы кератинизации и пролиферации клеток [15], что, в свою очередь, подавляет воспаление и процесс формирования микрокомедонов [15, 16]. Противовоспалительное действие топических ретиноидов при акне объясняется и их способностью подавлять экспрессию Toll-подобных рецепторов и IL [12].

В настоящее время применяется несколько лекарственных молекул ретиноидов: третиноин, адапален, тазаротен и трифаротен, в Российской Федерации доступны адапален и трифаротен. Молекула третиноина связывается с RAR α -, β - и γ -рецепторами, тазаротена и адапалена — с β - и γ -, трифаротена — с γ -рецепторами, преобладающим типом в ядрах кератиноцитов [15–18].

Трифаротен представляет собой ретиноид четвертого поколения, характеризующийся высокой селективностью в отношении рецептора RAR- γ [15–18]. Трифаротен в форме топического крема (50 мкг/г) стал первым за два десятилетия новым ретиноидом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения вульгарных акне. Рекомендованная схема применения — один раз в день [15, 19, 20]. Высокая активность и стабильность трифаротена в кератиноцитах сочетается с быстрым расщеплением и выведением из организма. Как следствие, профиль безопасности препарата характеризуется как благоприятный. Фармакокинетическое исследование ($n = 19$) продемонстрировало минимальную системную абсорбцию трифаротена при топическом применении в дозах 1,5–2 г/сут на кожу лица, груди, плеч и спины в течение 29 сут, что подтверждает возможность его нанесения на обширную по площади поверхность тела [15, 20]. Дополнительное исследование ($n = 60$) с применением сверхтерапевтической дозы (12 г трифаротена 100 мкг/г) в течение 14 дней не выявило изменений электрофизиологических параметров сердца у взрослых [21, 22]. Эффективность и безопасность трифаротена в форме крема для наружного применения (50 мкг/г) подтверждена результатами международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III PERFECT 1 ($n = 1524$) [19] и PERFECT 2 ($n = 1293$) [23], в которых участвовали пациенты в возрасте ≥ 9 лет с акне средней степени тяжести на лице и туловище. Прогрессирующее улучшение кожного процесса отмечено при длительном применении препарата (до 52 нед) с оценкой эффективности по шкалам оценки тяжести кожных заболеваний IGA (Investigator's Global Assessment) / PGA (Physician's Global Assessment) и без клинически значимых нежелательных изменений лабораторных и физикальных показателей в течение всего исследования [19, 23]. В настоящее время на международном фармацевтическом рынке, а также в России трифаротен зарегистрирован в форме крема (Акциф, Galderma, Франция), 50 мкг/г, для терапии акне средней и тяжелой степени, характеризующихся множественными комедонами, папулами и пустулами с локализацией на коже лица и/или туловища у пациентов старше 12 лет [24, 25].

Ниже представлено клиническое наблюдение результатов применения крема, содержащего трифаротен 50 мкг/г, у пациента с конглобатной формой акне и сопутствующим аутоиммунным гепатитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент М. (из Московской области), мужского пола, возраст 17 лет, госпитализирован в плановом порядке в отделение гастроэнтерологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (г. Москва) в феврале 2025 г. для обследования и лечения по поводу аутоиммунного гепатита с сопутствующими жалобами на болезненные высыпания на коже лица и туловища.

Анамнез болезни

В июле 2022 г. появились первые высыпания акне на лице. К сентябрю 2022 г. процесс прогрессировал с формированием множества воспалительных элементов акне, было характерно снижение аппетита, появление слабости. После консультации дерматолога по месту жительства был установлен диагноз: «Юношеские угри (папуло-пустулезная форма, обострение)». Назначен доксициклин в дозировке 100 мг 1 раз в сутки в течение месяца, на фоне чего отмечалось незначительное уменьшение количества воспалительных элементов. В ноябре 2022 г. выявлены признаки цитолиза и холестаза, поставлен диагноз: «Аутоиммунный гепатит, 1-й тип (АНФ-позитивный), высокой активности, впервые выявленный; хронический гастрит; реактивные изменения поджелудочной железы; синдром Жильбера; акне конглобатные». Были проведены терапия глюкокортикоидами в/в с последующим переходом на пероральный прием с постепенной отменой до поддерживающей дозы 10 мг по преднизолону, иммуносупрессивная терапия азатиоприном, курс приема урсодезоксихолевой кислоты. На фоне проводимого лечения гастроэнтерологической патологии сохранялись жалобы на высыпания на лице, туловище и конечностях.

Анамнез жизни

Пациент рожден от первой беременности, протекавшей на фоне гиперандрогении и приема гормональных препаратов, роды плановые, кесарево сечение. Масса тела ребенка при рождении — 3740 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Приложен к груди сразу, прикорм с 1 года 1 мес. Аллергологический анамнез не отягощен. *Наследственный анамнез*: у отца акне, у бабушки рак внутрипеченочных желчных протоков нейроэндокринной формы.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние средней тяжести, физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет избыточной массы тела. Кожный патологический процесс носил распространенный характер, локализован на коже волосистой части головы, лица, туловища (рис. 1). На коже лица многочисленные пустулы, узлы, эрозии, также и в заушной области, на коже спины, груди, задней поверхности верхних конечностей. Визуализировались эрозии на стадии эпителизации, гипертрофические рубцы. На коже поясничной области имели место линейные атрофические рубцы (стрии) (рис. 2). При пальпации живота нижний край печени выступал из-под правой реберной дуги, чувствительный. При перкуссии увеличена печеночная тупость.

Предварительный диагноз

Основной: акне, конглобатная форма, тяжелое течение. Сопутствующий: аутоиммунный гепатит, 1-й тип (АНФ-позитивный), клиничко-лабораторная ремиссия; хронический гастрит; реактивные изменения поджелудочной железы; синдром Жильбера.

Рис. 1. Пациент М., возраст 17 лет, до начала терапии трифаротеном
Fig. 1. Patient M., 17 years old, before trifarotene therapy onset



Примечание. А — единичные пустулезные и преобладающие воспалительные элементы в зоне переносицы, периорально и периназально; Б — поствоспалительные элементы на коже височной зоны, щек, нижнечелюстной линии и ушных раковин; В, Г — на коже шеи и заушных зон высыпания представлены единичными поствоспалительными элементами, на коже волосистой части головы визуализируются участки рубцовой алопеции на месте регрессирующих узловых высыпаний, в заушных складках ближе к мочкам ушей — гипертрофические рубцы.
 Источник: Мурашкин Н.Н., 2025.

Note. А — single pustular and predominant inflammatory lesions at the nasal bridge, perioral and perinasal; Б — post-inflammatory skin lesions on the temporal area, cheeks, mandibular line and auricles; В, Г — there are rashes on the neck and postauricular areas skin represented by single postinflammatory lesions, areas of cicatricial alopecia are visualized at the site of regressive nodular rashes, there are hypertrophic scars at postauricular folds near the earlobes.
 Source: Murashkin N.N., 2025.

Рис. 2. Пациент М., возраст 17 лет, до начала терапии трифаротеном (продолжение)
Fig. 2. Patient M., 17 years old, before trifarotene therapy onset (continuation)



Примечание. А — множество поствоспалительных высыпаний на коже спины, плеч и задней поверхности верхних конечностей; Б — на коже верхних конечностей и груди; В — на коже спины с наличием язвенных дефектов в стадии эпителизации и стриями в нижней трети спины.
 Источник: Мурашкин Н.Н., 2025.

Note. А — multiple post-inflammatory rashes on the skin of back, shoulders and posterior surfaces of upper limbs; Б — on the skin of upper limbs and chest; В — on the skin of back with ulcerative defects on epithelization stage and striae in the lower third of the back.
 Source: Murashkin N.N., 2025.

Диагностические процедуры

При поступлении в клиническом анализе крови относительная лимфопения — 16,1% (норма 30–45%), относительный нейтрофилез — 77,8% (норма 43–65%), остальные показатели (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, базофилы, нейтрофилы) в пределах нормы. Биохимический анализ крови: гиперлиппротеинемия, липопротеины высокой плотности — 1,76 ммоль/л (норма 0,78–1,68 ммоль/л), гиперальбуминемия — 50 г/л (норма

32–45 г/л); остальные показатели (общий белок, мочевина, мочевиная кислота, билирубин прямой, билирубин общий, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза, натрий, калий, кальций общий, фосфор) в пределах нормы.

Общий анализ мочи: без патологии.

Кoproграмма: без патологии.

Рентгенография кистей с оценкой костного возраста: костный возраст соответствует календарному, примерно 17 годам; отмечено синостозирование в I пястной кости,

в концевых фалангах, в основных фалангах, в средних фалангах, во II–V пястных костях. Денситометрия: без патологии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: ультразвуковые признаки увеличения размеров и диффузных паренхиматозных изменений печени. Метеоризм.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией: эрозивный дистальный рефлюкс-эзофагит, степень тяжести А по Лос-Анджелесской классификации с очаговой реактивной гиперплазией эпителия в области кардиоэзофагеального перехода. Эндоскопическая картина хронического неатрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Множественные полные эрозии антрального отдела желудка. Фиброэластометрия печени: F1 по шкале METAVIR, отсутствие цитолиза.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: картина диффузной неоднородности паренхимы печени за счет признаков фиброзных изменений с увеличением ее размеров. Признаки первичного склерозирующего холангита не обнаружены. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: без патологии.

Фиброэластография печени: признаки слабого фиброза печени; рекомендации CAP 324 dB/m IQR 28 — стеатоз печени S1.

Рис. 3. Пациент М., 17 лет, спустя 3 мес после начала терапии, включавшей наружное применение ретиноида четвертого поколения трифаротена

Fig. 3. Patient M., 17 years old, 3 months after therapy onset (including external application of the fourth generation retinoid trifarotene)



Примечание. А, Б — на коже лица и шеи отмечаются полный регресс высыпаний, формирование симптомокомплекса постакне в виде атрофических (закругленных и сколотых) рубцов в височных, щечных зонах и зоне переносицы. Визуализируется одутловатость лица; В — на коже груди и плеч высыпания представлены сформированными нормо- и гипертрофическими рубцами; Г, Д — на коже спины выраженный симптомокомплекс постакне в виде единичных элементов поствоспалительной гиперпигментации и множества изменений от атрофических до гипертрофических рубцов.

Источник: Мурашкин Н.Н., 2025.

Note. A, B — there is complete regression of rashes on the face and neck skin, development of post-acne symptom complex with atrophic (rounded and chipped) scars in temporal, buccal zones and nasal bridge. Puffy face is visualized; B — rashes are represented by normo- and hypertrophic scars on the chest and shoulders skin; Г, Д — significant post-acne symptom complex on the back skin represented by single elements of post-inflammatory hyperpigmentation and multiple changes from atrophic to hypertrophic scars.

Source: Murashkin N.N., 2025.

Динамика и исходы

В связи с тяжестью кожного процесса, а также сопутствующим аутоиммунным гепатитом принято решение о назначении топического ретиноида — крема трифаротен 50 мкг/г один раз в день вечером на сухую чистую кожу в течение 3 мес, далее через день 3 мес, а также увлажняющих средств для пациентов с акне, получающих терапию ретиноидами. Проводить диспансерный учет у дерматолога, гастроэнтеролога по поводу сопутствующей патологии по месту жительства.

Учитывая отсутствие отрицательной динамики на фоне проводимой в стационаре терапии (преднизолон 7,5 мг утром во время завтрака, азатиоприн 100 мг в обед, урсодезоксихолевая кислота 750 мг на ночь, алюминия фосфат по 1 пак 3 раза в сутки через час после еды, эзомерпазол по 40 мг утром за 30 мин до завтрака, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки), лечащим врачом-гастроэнтерологом рекомендовано продолжить прием преднизолона, азатиоприна и урсодезоксихолевой кислоты под контролем лабораторных показателей. В связи с изменениями в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (эрозивный дистальный рефлюкс-эзофагит с очаговой реактивной гиперплазией эпителия в области кардиоэзофагеального перехода; хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; множественные полные эрозии антрального отдела желудка) назначена гастропротективная и эрадикационная терапия.

Пациент прошел стационарный этап обследования и лечения. Выписан в стабильном состоянии под наблюдение специалистами по месту жительства. За время нахождения в стационаре побочных эффектов, связанных с проводимой терапией, не отмечено.

Спустя 3 мес от начала терапии кремом трифаротен 1 раз в сутки на ночь отмечена отчетливая положительная динамика — полный регресс высыпаний на коже лица и шеи (рис. 3), новые элементы на фоне лечения не появлялись. Пациентом были отмечены появление умеренной эритемы кожи лица, груди и верхней трети спины, а также умеренная сухость и шелушение кожи лица. Для успешного купирования вышеуказанных побочных эффектов наружного ретиноида пациент использовал увлажняющую дерматологическую косметику для пациентов с акне, получающих системные ретиноиды.

Рекомендовано продолжить топическую терапию наружным ретиноидом трифаротеном с переходом на схему через день для поддержания ремиссии акне с планированием коррекции рубцовых изменений (лазерная терапия, дермабразия).

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, для выздоровления — благоприятный (ожидаются стабилизация и/или улучшение состояния здоровья). Планируется терапия рубцов постакне.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом случае интерес представляет сочетание тяжелой конглобатной формы акне с тяжелой сопутствующей патологией — аутоиммунным гепатитом. Селективность к рецепторам RAR-γ обеспечивает высокую эффективность трифаротена при минимальных побочных эффектах — раздражении и шелушении кожи в месте нанесения препарата [15]. Топические ретиноиды являются безопасной альтернативой системным ретиноидам, которые назначаются с осторожностью при печеночной патологии и высокой активности ферментов печени и концентрации липидов в крови [26–28]. Печень играет ключевую роль в метаболизме витамина А и его производных — ретиноидов. При заболеваниях печени (фиброз, цирроз, аутоиммунный гепатит) нарушается депонирование ретиноидов, что приводит к нарушению системы регуляции процесса в виде усиления пролиферации кератиноцитов (формирование гиперкератоза устьев сально-волосяных фолликулов), повышению концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α) и усилению токсичности ретиноидов [8, 29]. В обзоре R.A. Kunyetz (2004) приводятся следующие цифры: у 15–20% пациентов, принимающих системный изотретиноин, отмечается транзиторное повышение активности АЛТ/АСТ. При аутоиммунных гепатитах риск гепатотоксичности ретиноидов возрастает на фоне приема иммуносупрессивной терапии [30]. Отсутствие негативного влияния на функции печени согласуется с фармакокинетикой трифаротена, и в частности минимальной абсорбцией лекарственного средства [25]. Таким образом, на основании опубликованных данных и показаний к применению, упомянутых в инструкции к препарату, можно констатировать, что трифаротен является эффективным и безопасным вариантом терапии пациентов с тяжелыми формами акне и сопутствующими заболеваниями печени, а также пациентов, получающих гепатотоксичную иммуносупрессивную терапию по поводу сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай демонстрирует успешное применение топического ретиноида трифаротена у пациента в возрасте 17 лет с тяжелой конглобатной формой акне на фоне сопутствующего аутоиммунного гепатита 1-го типа (АНФ-позитивный). Через 3 мес терапии трифаротеном удалось добиться полного регресса воспалительных элементов на коже лица и шеи без появления новых воспалительных элементов при минимальных побочных эффектах (умеренная сухость и эритема), купированных дерматологической косметикой. В период применения препарата не отмечено негативного влияния на функции печени (активность АЛТ и АСТ, а также концентрация билирубина в крови в пределах референсных значений) на фоне иммуносупрессивной терапии (преднизолон, азатиоприн) аутоиммунного гепатита в фазе ремиссии (фиброз F1 по шкале METAVIR, отсутствие цитолиза). Таким образом, терапия топическим ретиноидом

четвертого поколения трифаротеном в ряде случаев может быть эффективной альтернативой системному применению изотретиноина в лечении тяжелых форм акне с вовлечением в патологический процесс кожи туловища.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента и его законного представителя (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений, в том числе лица, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 14.02.2025).

INFORMED CONSENT

Patient and his legal representative (mother) have signed written informed voluntary consent on the publication of photos with the face in medical journal (electronic version included) (signed on 14.02.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием.

Л.А. Опрятин — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

О.Д. Дубенко — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, работа с данными, анализ данных.

Д.В. Федоров — написание черновика рукописи.

А.А. Савелова — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, project administration, study management.

Leonid A. Opryatin — study concept, project administration, study management, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Olesya D. Dubenko — manuscript draft writing, manuscript review and editing, data processing, data analysis.

Dmitriy V. Fedorov — manuscript draft writing.

Alena A. Savelova — manuscript draft writing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Л.А. Опрятин

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

О.Д. Дубенко

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

Д.В. Федоров

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

А.А. Савелова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. — М.: ООО «ФАРМТЕК»; 2021. — 400 с. [Samtsov AV, Araviiskaya ER. *Akne i rozatsea*. Moscow: OOO "FARMTEK"; 2021. 400 p. (In Russ).]
2. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева и др.; под ред. Л.С. Кругловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. — 208 с. [Akne i rozatsea. *Klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie*. Kruglova LS, Sten'ko AG, Gryazeva NV, et al; Kruglova LS, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 208 p. (In Russ).]
3. Уильям Дэнби Ф. Акне / пер. с англ. под ред. В.И. Альбановой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — 448 с. [William Danby F. *Acne*. Albanova VI, English transl. ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 448 p. (In Russ).]
4. Tan JK, Bhate 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>
5. Tuğrul B, Demirdağ HG, Aslan C, Muştu Koryürek Ö. An overlooked burden of acne in adolescents: the psychosocial well-being of their families. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(1):37–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.06.009>
6. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
7. Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, et al. Impact of facial and truncal acne on quality of life: A multi-country population-based survey. *JAAD Int*. 2021;3:102–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.03.002>
8. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8–12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>
9. Conforti C, Agozzino M, Emendato G, et al. Acne and diet: a review. *Int J Dermatol*. 2022;61(8):930–934. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15862>
10. Yang J, Yang H, Xu A, He L. A Review of Advancement on Influencing Factors of Acne: An Emphasis on Environment Characteristics. *Front Public Health*. 2020;8:450. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00450>
11. Dréno B, Pécaustings 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>
12. 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. — Т. 23. — № 5. — С. 285–294. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2801> [Araviyskaya ER, Murashkin NN, Ivanov RA. 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>]
13. Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):926–935. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13579>
14. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1409–1417. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12497>
15. Aubert J, Piwnicka D, Bertino B, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):442–456. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16719>
16. Thiboutot DM. The role of follicular hyperkeratinization in acne. *J Dermatol Treat*. 2000;11(2):5–8. doi: <https://doi.org/10.1080/095466300750163645>
17. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684–696. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>
18. Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1736–1741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.036>
19. Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1691–1699. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.044>
20. Wagner N, Benkali K, Alió Sáenz A, et al. Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR γ -Selective Topical Retinoid. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(5):660–668. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1566>
21. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol*. 2007;16(6):500–506. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x>
22. Del Rosso JQ, Johnson SM, Schlesinger T, et al. A Randomized, Controlled Trial of Trifarotene Plus Doxycycline for Severe Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(7):E53–E59.
23. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):166–173. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15794>
24. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Пер. уд. ЛП-№(001233)-(РГ-РУ) от 19.09.2022 // Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС: официальный сайт. [General characteristics of the drug Akliel. Registration certificate ЛП-№(001233)-(РГ-РУ) dated September 19, 2022. In: *Register of general characteristics of medicinal products (GCHP) and package leaflets (PL) of the EAEU*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Ссылка активна на 14.07.2025.
25. Аклиф: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Пер. уд. ЛП-№(001233)-(РГ-РУ). Дата регистрации: 19.09.2022 // *ЗдравМедИнформ: онлайн справочник здравоохранения и медицины*. [Akliel: drug label. Registration certificate ЛП-№(001233)-(РГ-РУ). Registration date: September 19, 2022. In: *ZdravMedInform: Online directory of health and medicine*. (In Russ).] Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-001233-rg-ru.html>. Ссылка активна на 14.07.2025.
26. Сотрет: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Пер. уд. ЛП-№(002409)-(РГ-РУ). Дата регистрации: 25.05.2023 // *ЗдравМедИнформ: онлайн справочник здравоохранения и медицины*. [Sotret: drug label. Registration certificate ЛП-№(002409)-(РГ-РУ). Registration date: May 25, 2023. In: *ZdravMedInform: Online directory of health and medicine*. (In Russ).] Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-002409-rg-ru.html>. Ссылка активна на 14.07.2025.
27. Акнекутан: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Пер. уд. ЛП-№(005673)-(РГ-РУ). Дата регистрации: 10.06.2024 // *ЗдравМедИнформ: онлайн справочник здравоохранения и медицины*. [Acnecutan: drug label. Registration certificate ЛП-№(005673)-(РГ-РУ). Registration date: June 10, 2024. In: *ZdravMedInform: Online directory of health and medicine*. (In Russ).] Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-005673-rg-ru.html>. Ссылка активна на 14.07.2025.
28. Роаккутан: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Пер. уд. ЛП-№(009746)-(РГ-РУ). Дата регистрации: 14.04.2025 // *ЗдравМедИнформ: онлайн справочник здравоохранения и медицины*. [Roaccutane: drug label. Registration certificate ЛП-№(009746)-(РГ-РУ). Registration date: April 14, 2025. In: *ZdravMedInform: Online directory of health and medicine*. (In Russ).] Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-009746-rg-ru.html>. Ссылка активна на 14.07.2025.
29. Shirakami Y, Lee SA, Clugston RD, Blaner WS. Hepatic metabolism of retinoids and disease associations. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(1):124–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.06.023>
30. Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett*. 2004;9(3):1–4.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Я.Ю. Альшевский³, Р.В. Епишев¹, М.А. Леонова¹, Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, Е.С. Павлова¹, О.Р. Катунина¹, К.А. Куликов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Overlap-синдром (сочетание локализованной склеродермии и дискоидной красной волчанки) у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

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

Статья поступила: 12.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Сочетание системной склеродермии и системной красной волчанки описано в литературе достаточно подробно. Перекрест локализованных форм склеродермии и дискоидной красной волчанки у детей описан в единичных клинических наблюдениях. **Описание клинического случая.** Представлен редкий клинический случай overlap-синдрома, продемонстрированы результаты медикаментозной терапии, освещаются вопросы дифференциальной диагностики и патогенетические особенности патологии. **Заключение.** Диагностика overlap-синдромов представляет значительные трудности. Несвоевременная верификация диагноза приводит к назначению малоэффективной терапии. В результате развиваются стойкие функциональные и косметические дефекты кожи, оказывающие негативное влияние на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: клинический случай, overlap-синдром, локализованная склеродермия, дискоидная красная волчанка, цитокины

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Альшевский Я.Ю., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Павлова Е.С., Катунина О.Р., Куликов К.А. Overlap-синдром (сочетание локализованной склеродермии и дискоидной красной волчанки) у ребенка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(4):262–266. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2935>

ОБОСНОВАНИЕ

Overlap-синдром — редкое клиническое состояние, при котором у одного пациента одновременно наблюдаются признаки двух и более диффузных заболеваний соединительной ткани, причем каждое из них диагностически представлено не полностью, но с наличием специфических клинических, иммунологических или морфологических проявлений [1]. Перекрестные аутоиммунные

кожные заболевания у детей составляют менее 2% от всех случаев болезней кожи [1]. При этом описаны единичные случаи сочетания локализованной склеродермии (morphea en coup de sabre) и дискоидной красной волчанки (ДКВ) [1, 2]. Представленное ниже наблюдение редкого варианта overlap-синдрома у ребенка позволяет рассматривать заболевание как уникальную модель перекрестных механизмов поражения соедини-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexandr I. Materikin¹, Yaroslav Yu. Alshevskiy³, Roman V. Epishev¹, Mariya A. Leonova¹, Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Oksana R. Katunina¹, Kirill A. Kulikov¹

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

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

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

Overlap Syndrome (Localized Scleroderma and Discoid Lupus Erythematosus) in a Child: Case Study

Background. The combination of systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus is described sufficiently detailed in the literature. However, overlap of localized forms of scleroderma and discoid lupus erythematosus in children is described only in single clinical observations. **Case description.** Rare case study of overlap syndrome is presented, the results of drug treatment are demonstrated, differential diagnosis issues and disease pathogenetic features are highlighted. **Conclusion.** Diagnosis of overlap syndromes presents significant difficulties. Its untimely verification leads to ineffective management. As a result, persistent functional and cosmetic skin defects develop, leading to negative impact on patients' quality of life.

Keywords: case study, overlap syndrome, localized scleroderma, discoid lupus erythematosus, cytokines

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexandr I., Alshevskiy Yaroslav Yu., Epishev Roman V., Leonova Mariya A., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A. Overlap Syndrome (Localized Scleroderma and Discoid Lupus Erythematosus) in a Child: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):262–266. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2935>

тельной ткани в детском возрасте, связанных с участием в развитии кожного аутоиммунного воспаления и фиброза общих цитокиновых каскадов — интерлейкина (IL) 6, IL-17 [3–5]. Отмечается также роль трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) [6–8].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик N., возраст 9 лет, поступил в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с жалобами на распространенные высыпания, субъективно не беспокоящие.

Анамнез болезни. Родителями пациента было сообщено, что первые высыпания появились около 2,5 лет назад. Обращались к дерматологу по месту жительства, установлен диагноз: «Аллергический дерматит». Спустя 4 мес ребенок был повторно консультирован дерматологом, выставлен диагноз: «Локализованная склеродермия». В последующем пациент наблюдался по месту жительства с периодичностью один раз в 6 мес — без динамики. Пациент применял местно мазь депротенинизированного диализата из крови здоровых молочных телят, стандартизированного химически и биологически, — без выраженной положительной динамики.

Анамнез жизни. Без особенностей.

Семейный анамнез. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям родства неотягощена (не отмечены у родственников первой и второй степени родства).

Физикальная диагностика

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное, по основному заболеванию — тяжелое. Температура тела, пульс, частота дыхательных движений и массо-ростовые показатели пациента соответствуют варианту нормы. Патологии со стороны основных органов и систем не выявлено.

Кожный патологический процесс носил ограниченный, асимметричный характер, был представлен очагами атрофии мягких тканей и пятнами застойно-синюшного оттенка, окруженными фиолетовым венчиком, на коже правой и левой половин лица, а также в височной области. На коже в заушной области слева свежий блестящий очаг с фиолетовым венчиком. На коже лица наблюдались единичные папулы розового цвета диаметром около 0,5 см. В лобно-теменной области имелся подковообразный очаг атрофии с выраженным западением по периферии. Кожа в очаге бледная, морщинистая, напоминала смятую папиросную бумагу (рис. 1).

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический и биохимический анализ крови: без патологии.

УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

Компьютерная томография органов грудной клетки: острых очаговых и инфильтративных изменений в органах грудной полости не выявлено.

Прижизненное морфологическое патологоанатомическое исследование биоптата, полученного из индуративного очага: патологические изменения соответствуют дискоидной волчанке, рекомендовано клинически исключить смешанный характер системного поражения соединительной ткани (mixt connective tissue disease) (рис. 2).

Предварительный диагноз

Локализованная склеродермия, прогрессирующая стадия, тяжелое течение.

Рис. 1. Пациент N., возраст 9 лет, с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка), стадия индукции»

Fig. 1. Patient N., 9 years old, with diagnosis of “Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus), induration stage”



Источник: Архив НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей, 2025.

Source: Archive of the Research Institute of Pediatric Dermatology of National Medical Research Center of Children's Health, 2025.

Динамика и исходы

На основании данных физикальной диагностики, клинических, лабораторных и морфологических исследований установлен диагноз: «Overlap-синдром (дискоидная красная волчанка + локализованная склеродермия), кожная форма, хроническое течение, активная стадия, фаза индукции, очаговая атрофия». В этой связи в стационаре назначено лечение, нацеленное на предотвращение новых высыпаний и их регресс. В качестве препарата выбора был назначен метотрексат в дозировке 7,5 мг (из расчета 11 мг/м² площади поверхности тела) 1 раз в 7 сут. Наружная терапия включала в себя топические глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. Однако по причине недостаточного терапевтического эффекта при повторной госпитализации дополнительно к метотрексату был назначен метилпреднизолон в дозировке 0,5 мг/кг/сут в течение 2 мес с постепенной отменой препарата. В результате проведенной терапии у пациента отмечено уменьшение выраженности эритемы и инфильтрации в очагах ДКВ, произошла стабилизация очагов склеродермии: новые очаги не появлялись, старые не увеличивались по площади. Также уменьшилась активность очагов поражения, выразившаяся в регрессе перифокального розово-фиолетового венчика (рис. 3).

Прогноз

При продолжении назначенной терапии — прогноз благоприятный, ожидается достижение стойкой клинической ремиссии.

Временная шкала

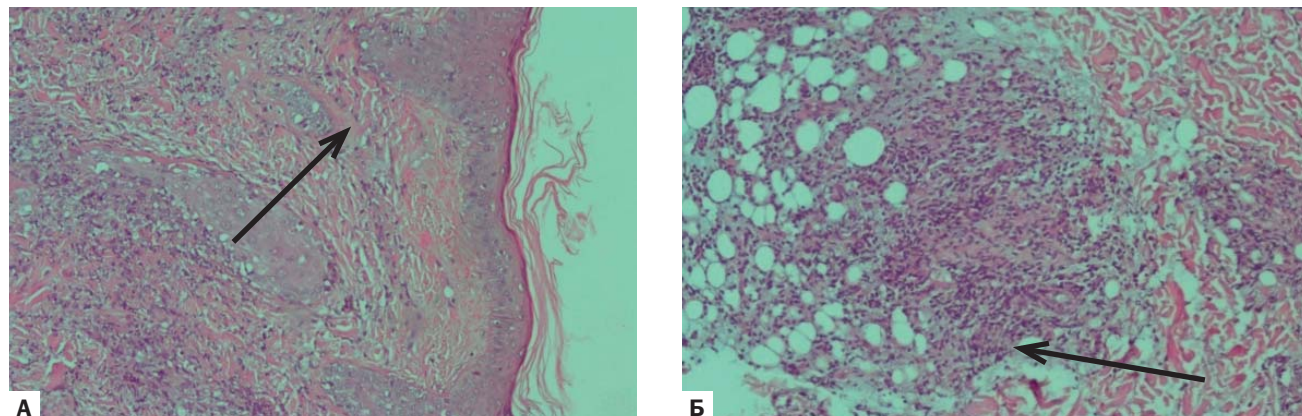
Хронология развития, ключевые события болезни и прогноз для пациента N. с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка)» представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Overlap-синдром, сочетающий локализованную склеродермию и ДКВ, может вызвать следующие затруднения в дифференциальной диагностике. Во-первых, эти патологии способны выражаться исключительно ограниченными (очаговыми) изменениями, что не

Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата кожи (А) с участком подкожной жировой клетчатки (Б) пациента N. с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка), стадия индурации»

Fig. 2. Morphological examination of skin biopsy material (A) with subcutaneous fat (Б) of patient N. with diagnosis of "Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus), induration stage"



Примечание. А — эпидермис атрофичен, его слои дифференцированы, небольшой рыхлый кератоз с формированием роговых пробок в устьях фолликулов; вокруг сосудов поверхностного сплетения и периаднексально (вокруг волосяных фолликулов и потовых желез) плотные муфтообразные лимфогистиоцитарные инфильтраты (белая стрелка); Б — в отдельных срезах воспалительный инфильтрат распространяется в подкожную жировую клетчатку; в глубоких отделах дермы между коллагеновыми волокнами обнаруживаются отложения аморфных базофильно окрашенных масс (белая стрелка). Место взятия биоптата — индуративный очаг. Окраска — гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$.
Источник: Куликов К.А., Катунина О.Р., 2025.

Note. А — epidermis is atrophic, its layers are differentiated, small loose keratosis with formation of keratic plugs in the follicles' openings; cuff lymphohysteocytic infiltrates around the superficial plexus vessels and around hair follicles and sweat glands (white arrow); Б — inflammatory infiltrate spreads to the subcutaneous fat in several cuts; amorphous basophilic colored masses deposits (white arrow) can be revealed in deep parts of the dermis between collagen fibers. The place where the biopsy sample was taken presents indurative focus. Staining — hematoxylin-eosin, phf $\times 100$.
Source: Kulikov K.A., Katunina O.R., 2025.

Рис. 3. Пациент N., возраст 9 лет, с диагнозом: «Overlap-синдром (локализованная склеродермия + дискоидная красная волчанка)» на фоне терапии системными и топическими глюкокортикоидами в сочетании с метотрексатом

Fig. 3. Patient N., 9 years old, with diagnosis of "Overlap syndrome (localized scleroderma and discoid lupus erythematosus)" on treatment with systemic and topical glucocorticoids in combination with methotrexate



Источник: Архив НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей, 2025.

Source: Archive of the Research Institute of Pediatric Dermatology of National Medical Research Center of Children's Health, 2025.

является типичным для аутоиммунного процесса [1, 4]. Во-вторых, ДКВ и локализованная склеродермия, особенно в фазе индурации и рубцевания, характеризуются схожими клиническими признаками — эритематозные очаги с фиолетовым венчиком, атрофия кожи, гипо- и гиперпигментация, телеангиэктазии. Это нередко приводит к диагностике исключительно одной нозологии, особенно на амбулаторном этапе наблюдения [3, 9]. Гистологическое описание кожного процесса также может демонстрировать элементы обеих патологий одновременно, что усиливает диагностическую дилемму. Например, наличие плотного муфтообразного лимфогистиоцитарного инфильтрата вокруг придатков кожи, атрофии эпидермиса и роговых пробок в фолликулах (характерных для ДКВ) наряду с выраженным отложением аморфного коллагена и глубоким дермальным фиброзом (свой-

ственным локализованной склеродермии) создает морфологическую зону перекрытия [1, 5, 9]. В этих условиях необходима поэтапная дифференциальная диагностика с исключением других дерматозов: кожных проявлений системной красной волчанки, хронического радиационного дерматита, красного плоского лишая и атрофодермии. Дополнительные затруднения возникают в случаях, когда биопсия выполнена в поздней стадии каждого из описанных заболеваний — при уже сформировавшемся рубце, когда воспалительный компонент минимален [3]. Ценным клинко-морфологическим ориентиром является модель, описанная С. Magro и Z. Schwartz (2020). В их работе был представлен случай overlap-синдрома, реализующегося в пределах одного очага с одновременным присутствием признаков склеродермической формы ДКВ и волчаночного панникулита. Авторы подчеркивают, что такие формы представляют собой не просто совпадение двух заболеваний, а последовательное клинко-патогенетическое развитие аутоиммунного кожного процесса. В этом случае воспаление и фиброз развиваются параллельно и взаимно усиливают друг друга [1]. Это требует расширения диагностического мышления у дерматологов и педиатров, проведения анализа морфологических, иммуногистохимических и серологических критериев в совокупности, а также ведения пациента с позиции динамического синдромального наблюдения, а не изолированной нозологической модели.

Проявления ДКВ и локализованной склеродермии в составе overlap-синдрома объясняются общими патогенетическими механизмами этих заболеваний, обусловленными гиперпродукцией IL-6, IL-17 и TGF- β [10–12]. Последние действуют как перекрестные медиаторы воспаления и фиброза [13]. IL-6 усиливает выработку провоспалительных белков в кератиноцитах и фибробластах [13, 14], стимулирует экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) на клетках эндотелия и кожи [13, 15]. В присутствии TGF- β

Рис. 4. Пациент N.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 4. Patient N.: disease course, key events, and prognosis



IL-6 способствует созреванию Th17-клеток [14], которые при ДКВ усиливают хроническое воспаление, повреждению базальной мембраны [15], при локализованной склеродермии — участвуют в формировании начального воспалительного инфильтрата и запускают фиброз [14]. Помимо этого, IL-17 нарушает целостность эпидермально-дермального соединения, способствуя апоптозу кератиноцитов [16], характерному для гиперкератоза, атрофии и рубцевания при ДКВ, а также для аналогичных изменений при локализованной склеродермии [4]. Увеличение под действием IL-17 продукции оксида азота клетками эндотелия обостряет хроническую ишемию в очагах поражения и приводит к трофическим изменениям [17]. TGF- β стимулирует трансформацию фибробластов в активные миофибробласты, которые продуцируют коллаген I, III и фибронектин [6]. Вместе с тем, TGF- β ингибирует разрушение внеклеточного матрикса, подавляя экспрессию металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3), а также активирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP-1). TGF- β стимулирует пролиферацию перicytes и сужение капиллярного русла, может индуцировать апоптоз эпидермальных клеток, что является важным патогенетическим звеном как ДКВ, так и локализованной склеродермии [4, 9, 18].

Терапия метотрексатом при аутоиммунных заболеваниях направлена на снижение продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), и подавление активности T- и B-клеток. Кроме того, метотрексат способствует восстановлению иммунной толерантности, блокируя аутоиммунную реакцию, лежащую в основе воспалительно-фиброзного каскада. Его применение позволяет стабилизировать течение болезни, замедлить прогрессирование фиброза и уменьшить воспалительный компонент как при ДКВ, так и при локализованной склеродермии [8–18]. Глюкокортикоиды, в частности метилпреднизолон, занимают важное место в терапии воспалительно-активных кожных аутоиммунных процессов. При ДКВ метилпреднизолон подавляет лимфоцитарную инфильтрацию, снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α) и стабилизирует базальную мембрану, предотвращая апоптоз кератиноцитов и последующее рубцевание [5, 9, 18]. При локализованной склеродермии метилпреднизолон эффективен на ранней стадии индукции: он снижает воспалительную активность, тормозит трансформацию фибробластов в миофибробласты и способствует обратному развитию фиброзных изменений [3, 4]. В условиях overlap-синдрома, когда воспаление и фиброз развиваются одновременно,

но, использование метилпреднизолона — как в виде наружных форм (метилпреднизолон ацепонат 0,1%), так и системно при тяжелом течении — позволяет эффективно подавить активность Th17-ассоциированного каскада, опосредованного IL-6 и IL-17, и тем самым предотвратить переход очага в атрофическую фазу [4, 19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай подчеркивает важность раннего выявления overlap-синдромов у детей и необходимость длительного наблюдения в динамике. Комбинированный подход, включающий системную и местную терапию, позволяет сдерживать прогрессирование патологии. Данный пациент нуждается в продолжении терапии, социальной поддержке и наблюдении в условиях специализированной клиники.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено письменное информированное согласие законного представителя (родителя) пациента на публикацию его изображений, в том числе лица, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.07.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (parent) has signed written informed voluntary consent on the publication patient's photos (face included) in medical journal (electronic version included) (signed on 04.07.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний

Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — администрирование проекта.

А.И. Материкин — работа с данными.

Я.Ю. Альшевский — написание черновика рукописи.

Л.А. Опрятин — работа с данными.

Р.В. Епишев — пересмотр и редактирование рукописи.

М.А. Леонова — пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Павлова — пересмотр и редактирование рукописи.

Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.

О.Р. Катунина — обеспечение исследования.

К.А. Куликов — обеспечение исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Magro CM, Schwartz Z. Intralesional overlap syndrome: Sclerodermic lupus panniculitis and sclerodermic discoid lupus erythematosus. *JAAD Case Rep.* 2020;6(2):146–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.12.006>
2. Batu ED, Günlalp A, Şahin S, et al. Pediatric mixed connective tissue disease versus other overlap syndromes: a retrospective multicenter cohort study. *Rheumatol Int.* 2023;43(8):1485–1495. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05300-x>
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–1699. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
4. Scherlinger M, Guillotin V, Truchet ME, et al. Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: All roads lead to platelets. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):625–635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.012>
5. Sády M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(2):93–98. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0894-6>
6. Lu J, Liu Q, Wang L, et al. Increased expression of latent TGF- β -binding protein 4 affects the fibrotic process in scleroderma by TGF- β /SMAD signaling. *Lab Invest.* 2017;97(9):1121. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.43>
7. Man XY, Finnson KW, Baron M, Philip A. CD109, a TGF- β co-receptor, attenuates extracellular matrix production in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R144. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3877>
8. Robinson ES, Werth VP. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine.* 2015;73(2):326–334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.031>
9. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(9):519–532. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0272-0>
10. Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, et al. Targeting systemic sclerosis from pathogenic mechanisms to clinical manifestations: Why IL-6? *Biomedicines.* 2022;10(2):318. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020318>
11. Piroozmand A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR, et al. Serum interleukin-6 level and its association with pulmonary involvement in

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — project administration.

Alexandr I. Materikin — data processing.

Yaroslav Yu. Alshevskiy — manuscript draft writing.

Leonid A. Opryatin — data processing.

Roman V. Epishev — manuscript review and editing.

Mariya A. Leonova — manuscript review and editing.

Ekaterina S. Pavlova — manuscript review and editing.

Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.

Oksana R. Katunina — study management.

Kirill A. Kulikov — study management.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

М.А. Леонова

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

Л.А. Опрятин

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

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

Р.А. Иванов

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

Е.С. Павлова

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

Я.Ю. Альшевский

<https://orcid.org/0009-0001-9498-8990>

К.А. Куликов

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

О.Р. Катунина

<https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>

- progressive systemic sclerosis: a case-control study. *Clin Mol Allergy.* 2023;21(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s12948-023-00188-1>
12. Shima Y. Cytokines involved in the pathogenesis of systemic sclerosis: potential therapeutic targets. *Cells.* 2021;10(5):1104. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051104>
13. Al-Ghuri S, Moizadeh P, Krieg T. Pathophysiology in Systemic Sclerosis: Current Insights and Future Perspectives. *Sclerosis.* 2025;3(2):17. doi: <https://doi.org/10.3390/sclerosis3020017>
14. Bellando-Randone S, Della-Torre E, Balanescu A. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of systemic sclerosis: Pro-fibrotic or anti-fibrotic? *J Scleroderma Relat Disord.* 2021;6(3):227–235. doi: <https://doi.org/10.1177/23971983211039421>
15. Xing X, Yang J, Yang X, et al. IL-17A induces endothelial inflammation in systemic sclerosis via the ERK signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(12):e85032. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085032>
16. Shima Y. Interleukin-6 in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. In: Systemic Sclerosis. Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M, eds. Tokyo: Springer; 2016. pp. 103–115. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55708-1_7
17. Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):402. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01620-3>
18. Chasset F, Frances C. Current concepts and future approaches in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive. *Drugs.* 2019;79(11):1199–1215. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01151-8>
19. Inamo Y, Ochiai T. Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):e191–e193. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01882.x>
20. Qayoom S, Rather S, Manzoor S, Sameen F. Evaluation of corticosteroid and methotrexate therapy in the treatment of moderate to severe localized scleroderma (morphea) — A 5 year study in a teaching hospital of North India. *Int J Contemp Med Res.* 2019;6(5):E1–E4. doi: <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2019.6.5.11>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, А.Д. Еремеева⁴, Н.Л. Сычева⁵, Е.С. Павлова¹, Р.В. Епишев¹,
А.И. Материкин¹, М.А. Леонова¹, Р.А. Иванов¹, С.А. Борискина²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Генерализованный линейный порокератоз у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

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

Статья поступила: 12.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Линейный порокератоз — редкий тип порокератоза, генетически детерминированное нарушение мевалонатного пути в кератиноцитах. Характеризуется высоким риском развития злокачественных новообразований (плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, меланома). Патогенетическое лечение не разработано. **Описание клинического случая.** Пациент К., возраст 8 лет, высыпания с первых дней жизни. С возрастом высыпания распространились по всему телу. На фоне приема ацитретина в дозировке 10 мг/сут спустя 3 мес отмечен положительный эффект в виде регресса части высыпаний. **Заключение.** Показан положительный эффект лечения линейного порокератоза ацитретином. Однако по-прежнему актуальным остается определение стандартных схем лечения порокератоза.

Ключевые слова: дети, линейный порокератоз, лечение, системные ретиноиды, клинический случай

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Еремеева А.Д., Сычева Н.Л., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Леонова М.А., Иванов Р.А., Борискина С.А. Генерализованный линейный порокератоз у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):267–272. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2929>

ОБОСНОВАНИЕ

Порокератоз — редкое заболевание аутосомно-доминантного типа, протекающее с нарушением кератинизации [1, 2]. Различают диссеминированный поверхностный актинический порокератоз, диссеми-

нированный поверхностный порокератоз, порокератоз Мибелли, линейный порокератоз, эруптивный диссеминированный порокератоз, ладонно-подошвенный диссеминированный порокератоз, точечный порокератоз [3, 4].

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Anastasiya D. Eremeeva⁴, Natalya L. Sycheva⁵, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman V. Epishev¹, Alexandr I. Materikin¹, Mariya A. Leonova¹, Roman A. Ivanov¹, Sofya A. Boriskina²

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

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

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Generalized Linear Porokeratosis in a Child: Case Study

Background. Linear porokeratosis is a rare type of porokeratosis, genetically determined disorder of mevalonate pathway in keratinocytes. It is characterized by high risk of malignant neoplasms (squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, Bowen's disease, melanoma). There is no pathogenetic treatment. **Case description.** Patient K., 8 years old, had rashes from the first days of life. The rashes have spread all over the body with age. Positive effect in partial regression of rashes was noted after 3 months on acitretin administration at dosage of 10 mg/day. **Conclusion.** The positive effect of linear porokeratosis management via acitretin has been shown. However, the definition of standard treatment regimens for porokeratosis remains relevant.

Keywords: children, linear porokeratosis, management, systemic retinoids, case study

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Eremeeva Anastasiya D., Sycheva Natalya L., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexandr I., Leonova Mariya A., Ivanov Roman A., Boriskina Sofya A. Generalized Linear Porokeratosis in a Child: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):267–272. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2929>

Линейный порокератоз является одним из наиболее редких типов порокератоза, его распространенность составляет 1 случай на 200 тыс. человек [4]. Часто заболевание дебютирует именно в детском возрасте [5–7]. Однако описаны и случаи развития линейного порокератоза в старшем возрасте [3, 4]. Патогенез линейного порокератоза обусловлен генетически детерминированным нарушением мевалонатного пути в кератиноцитах [8, 9]. Триггерами развития болезни выступают ультрафиолетовое облучение [10], иммуносупрессия, некоторые лекарственные препараты, вирусные инфекции [11–13]. Для линейного порокератоза характерен высокий (у 11–19% больных) риск развития злокачественных новообразований (плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, болезнь Боуэна, меланома) [14, 15].

Линейный порокератоз развивается на коже конечностей и обычно имеет локализованный характер. Лицо и гениталии поражаются редко [4]. Нетипичным вариантом болезни является генерализованная форма [3, 4]. При дерматоскопическом исследовании выявляются кератиновый ободок с двойным краем [16, 17], точечные или линейные сосуды, светло-коричневая пигментация, иногда наблюдается центральная белая область рубцевания [2, 12, 18]. Важный гистологический паттерн — роговая пластинка, представленная паракератотическим столбиком, сопровождающимся атрофичным зернистым слоем [19]. С учетом клинической картины необходимо проводить дифференциальную диагностику с воспалительным линейным веррукозным эпидермальным невусом (ILVEN), дискератозом Дарье, псориазом, линейным поражением при синдроме недержания пигмента [20].

Ниже представлено описание клинического случая линейного порокератоза с целью демонстрации особенностей клиники, патогенеза и тактики ведения больных с данной патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент К., возраст 8 лет, госпитализирован с жалобами на распространенные высыпания.

Анамнез болезни. Со слов родителей и согласно медицинской документации, высыпания на туловище и конечностях наблюдаются с первых дней жизни, пациент лечения не получал. С возрастом количество элементов увеличивалось, в связи с чем родители обратились в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва), где в возрасте 7 лет ребенку был установлен диагноз: «Линейный порокератоз, генерализованный». В связи с тяжестью заболевания и неэффективностью терапии было рекомендовано стационарное лечение с последующей инициацией системной терапии ретиноидами. До госпитализации пациенту была назначена терапия местным ретиноидом (адапален, крем 0,1%) — без эффекта.

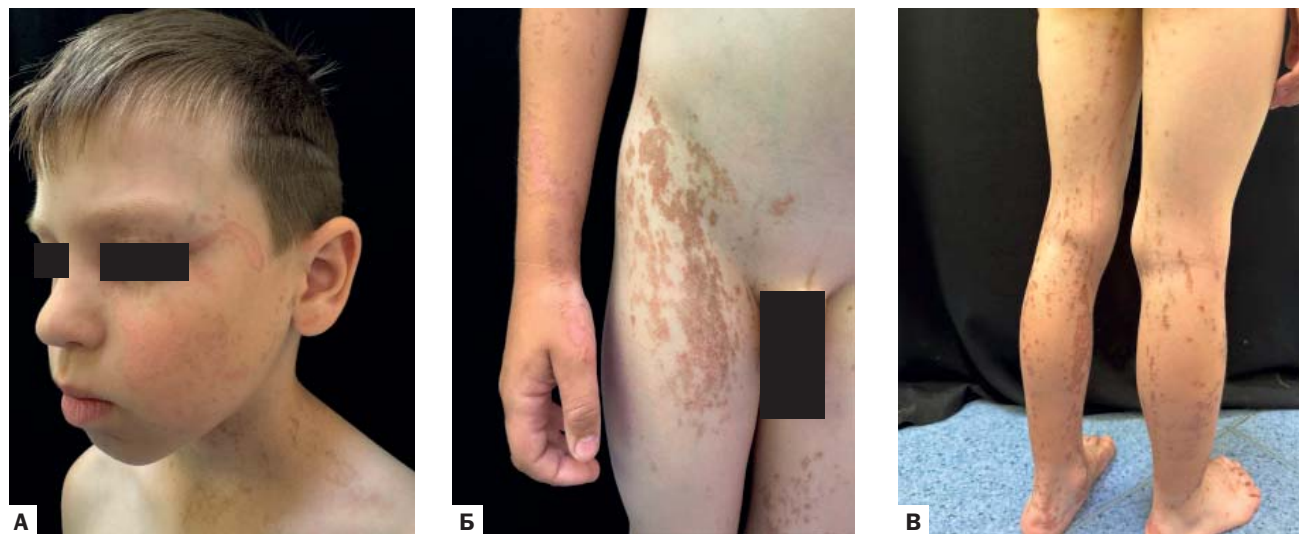
Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Родоразрешение естественным путем. При рождении масса тела — 3450 г, длина тела — 51 см, по шкале APGAR — 7/8 баллов. Аллергические реакции, со слов родителей, не наблюдались. Лекарственную непереносимость родители не отмечали. Профилактические прививки — по возрасту. Рос и развивался в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез. Оба родителя кожными заболеваниями не страдают. Ближайшие родственники (бабушки, дедушки), со слов родителей пациента, дерматологических патологий не имели.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел распространенный характер, был представлен множественными очагами поражения в виде небольших бляшек серовато-коричневого и медно-красного цвета неправильной формы, расположенными по линиям Блашко, в центральной части бляшек — атрофия. По краям бляшек отмечался коричневатый роговой валик, заключенный в желобок, выступающий в виде гребешка. Некоторые из очагов имели округлые и линейные очертания. Локализовались на коже лица, туловища и конечностей. Субъективные симптомы отсутствовали. BSA (body surface area — площадь пораженной поверхности тела) — 39% (рис. 1).

Рис. 1. Пациент К. Кожный патологический процесс при поступлении
Fig. 1. Patient K. Skin lesions at admission



Примечание. Кожный процесс генерализованный, представлен гиперкератотическими бляшками, расположенными линейно вдоль линий Блашко на коже лица (А), туловища (Б) и конечностей (В).

Источник: Мурашкин Н.Н., 2025.

Note. Skin lesions are generalized represented by hyperkeratotic plaques located linearly along Blaschko lines on the skin of the skin (A), body (B), and limbs (B).

Source: Murashkin N.N., 2025.

При проведении дерматоскопии обнаружен кератиновый ободок (роговая пластинка), имеющий 2 каймы, атрофичный центр поражения демонстрировал белую область с клубочковыми и точечными сосудами (рис. 2).

Проведена биопсия с последующим гистологическим исследованием. Отмечены гиперкератоз, фолликулярный гиперкератоз, папилломатоз (рис. 3). Фолликулярный гиперкератоз по типу «роговой пробки» представлен паракератотическими столбиками. У основания роговой пластинки наблюдаются вакуо-

Рис. 2. Пациент К. Дерматоскопическое исследование при поступлении

Fig. 2. Patient K. Dermatoscopic examination at admission



Примечание. Наблюдаются кератиновый ободок (роговая пластинка), глобулы, пигментная сеть. Атрофический центр поражения демонстрирует белую область с клубочковыми, точечными и извилистыми сосудами.
Источник: Мурашкин Н.Н., 2025.

Note. Keratin rim (keratin plate), globules, and pigmentation are observed. The atrophic lesion center shows white area with glomerular, dotted, and tortuous vessels.
Source: Murashkin N.N., 2025.

лизованные дискератотические клетки. Утолщение шиповатого слоя выражено умеренно. В базальном слое эпидермиса отмечаются внутриклеточный отек кератиноцитов, повышенное содержание меланина. Под базальным слоем — периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью меланофагов. В сосочковом слое дермы базофилия коллагеновых волокон. Сосуды расширены, стенки некоторых утолщены. Заключение: морфологическая картина может соответствовать порокератозу.

Предварительный диагноз

Линейный порокератоз, генерализованный.

Динамика и исходы

В условиях стационара на основании анамнестических и клинических данных был выставлен клинический диагноз: «Линейный порокератоз, распространенный», назначены системная терапия препаратом ацитретин в дозировке 10 мг/сут в течение 10 сут и наружная терапия эмолентами. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика в виде уплощения высыпаний и регресса некоторых из них (BSA — 27%).

При выписке рекомендовано продолжить терапию ацитретином в дозировке 10 мг/сут не менее 1 года; регулярное использование эмолентов и увлажняющих стиков для губ для профилактики развития ксероза кожи, хейлита на фоне приема системных ретиноидов, при развитии сухости глаз — офтальмологические препараты с гиалуроновой кислотой или глазные капли искусственная слеза 0,5%.

Прогноз

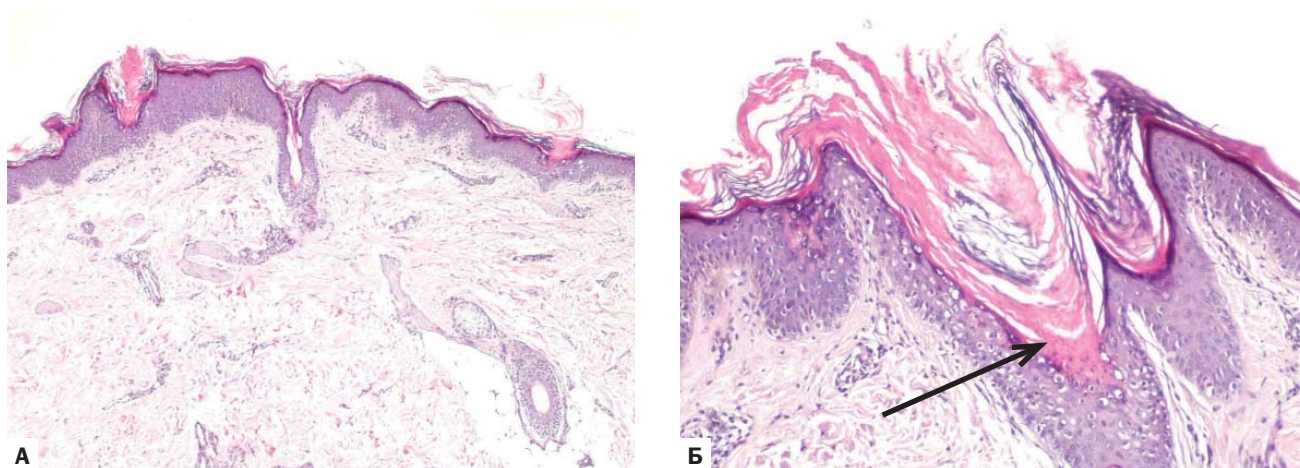
Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Заболевание характеризуется высоким риском малигнизации.

Временная шкала

Ключевые события развития болезни у пациента с линейным порокератозом представлены на рис. 4.

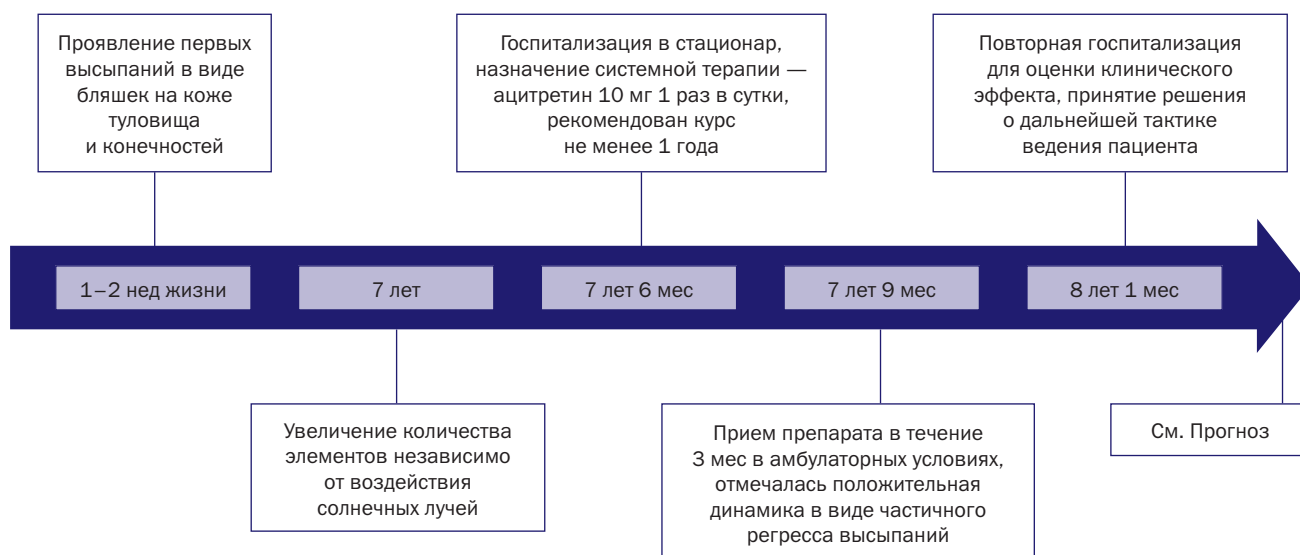
Рис. 3. Патоморфологические проявления линейного порокератоза. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Pathomorphological signs of linear porokeratosis. Hematoxylin and eosin staining



Примечание. А (×40) — фолликулярный гиперкератоз по типу «роговой пробки», умеренно выраженный акантоз и папилломатоз, в сосочковом слое дермы скудные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты; Б (×100) — фолликулярный гиперкератоз по типу «роговой пробки» (обозначено стрелкой), под ним — вакуолизированные дискератотические кератиноциты.

Note. А (×40) — follicular hyperkeratosis, “keratin plug” type, moderate acanthosis and papillomatosis, slight perivascular histiolympocytic infiltrates in papillary dermis; Б (×100) — follicular hyperkeratosis, “keratin plug” type, (indicated by arrow), vacuolized dyskeratotic keratinocytes under it.

Рис. 4. Пациент К.: хронология развития болезни, ключевые события**Fig. 4.** Patient K.: disease course, key events

ОБСУЖДЕНИЕ

При пороке кератозе отмечаются мутации в локусах, идентифицируемых на 12, 15, 16 и 18-й хромосомах, а также феномен мозаицизма [3, 8]. С изменениями в указанных локусах связаны болезнь Дарье, псориаз и другие заболевания, протекающие с нарушением кератинизации [3]. Фенотипические проявления пороке кератоза могут затруднить постановку диагноза, в связи с чем показано генетическое тестирование.

Нарушение кератинизации при пороке кератозе связано с герминальными и/или соматическими мутациями в генах мевалонатного пути (*MVK*, *PMVK*, *MVD* и *FDPS*) [21, 22]. При изменениях в гене *MVK* поражения кожи более обширные, нежели при изменениях в генах *PMVK*, *MVD* и *FDPS* [8]. Мевалонат-киназы и другие ферменты мевалонатного пути участвуют в биосинтезе изопrenoидов, конечным продуктом которых является холестерин [10]. Вследствие снижения продукции холестерина и накопления токсичных метаболитов наблюдаются ускорение пролиферации и атипичный апоптоз кератиноцитов [10].

Патогенез линейного пороке кератоза объясняют гипотезой Кнудсона о двух «ударах», или двух последовательных мутациях: первая — в клетках зародышевой линии, вторая — в соматических клетках под воздействием различных факторов в эмбриональном или постнатальном периоде [10, 23]. Указанная гипотеза имеет ограничения, связанные с недостаточным количеством данных о генетических факторах, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области [9].

Факторами риска (триггерами) развития линейного пороке кератоза являются ультрафиолетовое излучение [10], иммуносупрессия [11, 13], некоторые лекарственные препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, гидроксимочевина, преднизолон, фуросемид, флуклоксациллин, гентамицин, темозоломид, сурамин, бензол) [10, 12, 13], вирусные инфекции (вирусы папилломы человека, простого герпеса, гепатита С, иммунодефицита человека) [12].

При лечении пороке кератоза полный регресс высыпаний в результате терапии достигается в 16% случаев [3]. В ходе систематического обзора, включавшего оценку 504 исследований, проанализированы варианты

терапии различных форм пороке кератоза [24]. У больных с линейным пороке кератозом препаратами выбора являются системные и местные ретиноиды для стабилизации процессов кератинизации. Также положительный эффект был продемонстрирован при местном применении кальципотриола, имиквимода и лазеротерапии [23, 24]. Помимо этого, обязательным является защита кожи от ультрафиолета путем применения косметологических средств с солнцезащитным фактором [25]. В описанном нами клиническом случае показан положительный эффект лечения линейного пороке кератоза ацитретином. Исследования в этой области не имеют высокого уровня доказательности. По-прежнему отсутствуют стандарты лечения таких больных, в том числе и по причине отсутствия результатов рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности используемых в настоящее время лекарственных средств [15].

Прогноз при пороке кератозе остается неблагоприятным. Чаще всего дебют злокачественных новообразований наблюдается при линейной форме заболевания [3, 12]. В сочетании с генерализованным поражением, длительным и тяжелым течением заболевания риск малигнизации возрастает [3, 12]. По некоторым данным, при линейном пороке кератозе риск варьирует от 11 до 19% [14, 16]. Однако нельзя исключать, что приведенные оценки риска подвержены систематической ошибке в связи с ретроспективным характером выполненных исследований и небольшими выборками. В этой связи пациентам с линейным пороке кератозом показаны ежегодные осмотры с целью раннего выявления малигнизации [14, 16, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Линейный пороке кератоз — редкое заболевание с уникальными клиническими и дерматоскопическими признаками. Патогенез заболевания связан с генетическими нарушениями мевалонатного пути и высоким риском развития злокачественных новообразований. Высокий риск малигнизации при данной патологии требует от врачей повышенного внимания в отношении диагностики опухолей кожи. Необходимы рандомизированные контролируемые исследования для определения тактики терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 13.03.2025). Объем изображений (публикация фотографий лица и паховой области) с законным представителем согласован.

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written informed voluntary consent on the publication of case description and patient's photos in medical journal (electronic version included) (signed on 13.03.2025). The images content (publication of the face and groin area photos) has been acknowledged with the legal representative.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, привлечение финансирования, администрирование проекта, руководство исследованием.

Л.А. Опрятин — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, напи-

сание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Д. Еремеева — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, работа с данными, анализ данных.

Н.Л. Сычева — написание черновика рукописи, работа с данными, анализ данных.

Е.С. Павлова — написание черновика рукописи, работа с данными, анализ данных.

Р.В. Епишев — написание черновика рукописи.

А.И. Материкин — написание черновика рукописи.

М.А. Леонова — написание черновика рукописи.

Р.А. Иванов — написание черновика рукописи.

С.А. Борискина — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, fund raising, project administration, study management.

Leonid A. Opryatin — study concept, project administration, study management, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anastasiya D. Eremeeva — manuscript draft writing, manuscript review and editing, data processing, data analysis.

Natalya L. Sycheva — manuscript draft writing, data processing, data analysis.

Ekaterina S. Pavlova — manuscript draft writing, data processing, data analysis.

Roman V. Epishev — manuscript draft writing.

Alexandr I. Materikin — manuscript draft writing.

Mariya A. Leonova — manuscript draft writing.

Roman A. Ivanov — manuscript draft writing.

Sofya A. Boriskina — manuscript draft writing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Л.А. Опрятин

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

А.Д. Еремеева

<https://orcid.org/0009-0002-4991-4279>

Н.Л. Сычева

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

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>

М.А. Леонова

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

Р.А. Иванов

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

С.А. Борискина

<https://orcid.org/0009-0001-0142-9090>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saleva-Stateva M, Hess M, Technau-Hafsi K, et al. Molecular characterization and natural history of linear porokeratosis: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(6):1603–1606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.061>
2. Yang J, Du YQ, Fang XY, et al. Linear porokeratosis of the foot with dermoscopic manifestations: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(31):11585–11589. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11585>
3. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis,

and Treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(7):545–560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.03.005>

- 4. Pietkiewicz P, Korecka K, Salwowska N, et al. Porokeratoses — A Comprehensive Review on the Genetics and Metabolomics, Imaging Methods and Management of Common Clinical Variants. *Metabolites*. 2023;13(12):1176. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13121176>
- 5. Yadav P, Sanke S, Mendiratta V, Chander R. Generalized Linear Porokeratosis in a Bilateral Distribution: An Unusual Presentation. *Skinmed*. 2022;20(3):220–223.

6. Atzmony L, Khan HM, Lim YH, et al. Second-Hit, Postzygotic PMVK and MVD Mutations in Linear Porokeratosis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):548–555. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0016>
7. Ansari F, Mudugal R, Singh S, et al. Hystrix-like linear porokeratosis: a clinicopathological challenge. *Int J Dermatol*. 2022;61(2):e76–e79. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15711>
8. Zhang Z, Li C, Wu F, et al. Genomic variations of the mevalonate pathway in porokeratosis. *Elife*. 2015;4:e06322. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.06322>
9. Touitou I. Twists and turns of the genetic story of mevalonate kinase-associated diseases: A review. *Genes Dis*. 2021;9(4):1000–1007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.05.002>
10. Kostopoulos-Kanitakis KA, Kanitakis J. Porokeratoses: an update on pathogenesis and treatment. *Int J Dermatol*. 2025;64(1):62–71. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.17411>
11. Tappel AC, Tiwari N, Zlotoff B. Linear porokeratosis associated with Bardet-Biedl syndrome: A case report. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):346–348. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13776>
12. Anderska A, Kaczmarska-Such A, Mazur E, Reich A. Porokeratoses-A Rare Group of Dermatoses. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(11):1876. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60111876>
13. Lu JD, Mufti A, Sachdeva M, et al. Drugs associated with development of porokeratosis: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14560. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14560>
14. Novice T, Nakamura M, Helfrich Y. The Malignancy Potential of Porokeratosis: A Single-Center Retrospective Study. *Cureus*. 2021;13(2):e13083. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13083>
15. Williams GM, Dreyer MA, Fillman EP. Porokeratosis. 2024 Mar 1. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
16. Inci R, Zagoras T, Kantere D, et al. Porokeratosis is one of the most common genodermatoses and is associated with an increased risk of keratinocyte cancer and melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):420–427. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18587>
17. Shirahatti T, Bangaru H, Sathish S. A Clinico-Epidemiological Study on Porokeratosis. *Indian J Dermatol*. 2024;69(4):365. doi: https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_131_24
18. Zaar O, Polesie S, Navarrete-Dechent C, et al. Dermoscopy of porokeratosis: results from a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):2091–2096. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17439>
19. Noble CA, Bhate C, Duong BT, et al. Clinical-pathologic correlation: The impact of grossing at the bedside. *Semin Diagn Pathol*. 2025;42(2):150836. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2024.01.007>
20. Atzmony L, Ugwu N, Hamilton C, et al. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) encompasses a spectrum of inflammatory mosaic disorders. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(6):903–907. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15094>
21. Shiya C, Aoki S, Nakabayashi K, et al. Linear and disseminated porokeratosis in one family showing identical and independent second hits in MVD among skin lesions, respectively: a proof-of-concept study. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1209–1212. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19824>
22. Zhang W, Nie X, Shi L, et al. A Novel PMVK Variant Associated with Familial Porokeratosis. *Hum Hered*. 2023;88(1):50–57. doi: <https://doi.org/10.1159/000531120>
23. Kubo A, Sasaki T, Suzuki H, et al. Clonal Expansion of Second-Hit Cells with Somatic Recombinations or C>T Transitions Form Porokeratosis in MVD or MVK Mutant Heterozygotes. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2458–2466.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.020>
24. Weidner T, Illing T, Miguel D, Elsner P. Treatment of Porokeratosis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):435–449. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0271-3>
25. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С. Фотодерматозы в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):360–369. doi: [10.15690/vsp.v20i5.2308](https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2308) [Murashkin N.N., Ambarchian E.T., Epishev R.V., Materikin A.I., Opryatin L.A., Ivanov R.A., Kukoleva D.S. Photodermatoses in Childhood. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):360–369. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2308>]
26. Abbott-Frey AM, Coromilas AJ, Niedt GW, Lewin JM. Recurrent Squamous Cell Carcinoma Arising Within a Linear Porokeratosis. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(2):205–206. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4640>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, М.А. Леонова¹, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, Д.В. Федоров¹, Р.А. Иванов¹, Е.С. Павлова¹, Л.А. Опрятин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Эффективность устекинумаба у ребенка с питириазом красным волосяным отрубевидным и патогенным вариантом гена *CARD14*: клинический случай

Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 16.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. В литературе описано мало случаев питириаза красного волосяного отрубевидного (ПКВО), ассоциированного с изменениями гена *CARD14*, у пациентов детского возраста. Неэффективность стандартных методов терапии заболевания вынуждает проводить лечение с использованием генно-инженерной биологической терапии по показаниям off-label. **Описание клинического случая.** У ребенка, возраст 5 лет, с ПКВО и патогенным вариантом гена *CARD14* по причине неэффективности ранее проводимой терапии топическими глюкокортикоидами, метотрексатом и ацитретином по показанию off-label назначен генно-инженерный биологический препарат устекинумаб. Отмечена высокая эффективность терапии. Побочные эффекты при применении устекинумаба не зарегистрированы. **Заключение.** Пациентам с ПКВО и патогенным вариантом гена *CARD14* при недостаточной эффективности терапии топическими глюкокортикоидами, метотрексатом, пероральными ретиноидами и ингибиторами фактора некроза опухоли альфа может быть назначена генно-инженерная биологическая терапия препаратом устекинумаб согласно рекомендованной схеме.

Ключевые слова: *CARD14*, питириаз красный волосяной отрубевидный, болезнь Девержи, псориаз, устекинумаб

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Леонова М.А., Материкин А.И., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Павлова Е.С., Опрятин Л.А. Эффективность устекинумаба у ребенка с питириазом красным волосяным отрубевидным и патогенным вариантом гена *CARD14*: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):273–278. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2936>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Mariya A. Leonova¹, Alexandr I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Dmitry V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Leonid A. Opryatin¹

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

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

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

Ustekinumab Efficacy in a Child with Pityriasis Rubra Pilaris and Pathogenic Variant in the *CARD14* Gene: Case Study

Background. Few cases of pityriasis rubra pilaris (PRP) associated with *CARD14* gene variants have been reported among pediatric patients in the literature. The inefficacy of standard treatment methods necessitates management with genetically engineered biologic drugs for off-label indications. **Case description.** 5-year-old child with PRP and pathogenic variant in the *CARD14* gene was administered with ustekinumab, genetically engineered biologic drug, for off-label indication due to inefficacy of previous therapy with topical glucocorticoids (methotrexate and acitretin). High efficacy of this therapy was noted. No side effects have been reported. **Conclusion.** Genetically engineered biologic therapy with ustekinumab can be suggested in the recommended regimen in patients with PRP and pathogenic variant in the *CARD14* gene in case of inefficacy of topical glucocorticoids, methotrexate, oral retinoids, and tumor necrosis factor alpha inhibitors.

Keywords: *CARD14*, pityriasis rubra pilaris, Devergie disease, psoriasis, ustekinumab

For citation: Murashkin Nikolay N., Leonova Mariya A., Materikin Alexandr I., Epishev Roman V., Fedorov Dmitry V., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S., Opryatin Leonid A. Ustekinumab Efficacy in a Child with Pityriasis Rubra Pilaris and Pathogenic Variant in the *CARD14* Gene: Case Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(4):273–278. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2936>

ОБОСНОВАНИЕ

Питириаз красный волосяной отрубевидный (ПКВО; син. красный волосяной отрубевидный лишай, красный волосяной лишай, болезнь Девержи) — редкое папуло-сквамозное воспалительное заболевание кожи, которое может быть ассоциировано с изменениями в гене *CARD14* [1, 2]. У пациентов с патогенным вариантом гена *CARD14* стандартные методы терапии (топические глюкокортикоиды, метотрексат, пероральные ретиноиды) могут быть неэффективны и не оказывать значимого положительного влияния на течение кожного патологического процесса [1, 2]. В таких случаях оправданно назначение устекинумаба (ингибитора интерлейкинов (IL) 12/23) [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка М., возраст 5 лет, поступила в отделение дерматологии и аллергологии с жалобами на распространенные по всему кожному покрову высыпания, выраженный зуд, изменение ногтевых пластин кистей и стоп.

Анамнез болезни. Первые высыпания появились в возрасте 3 лет 11 мес на коже в области лица, волосистой части головы, туловища и конечностей. Пациентка консультирована врачом-дерматологом в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, установлен диагноз: «Вульгарный псориаз». В течение 4 мес проводилась терапия топическими глюкокортикоидами с отрицательной динамикой кожного процесса — распространением высыпаний, в том числе в виде появления инфильтрации и трещин в области ладоней и подошв, обильного шелушения на коже волосистой части головы, изменения ногтевых пластин кистей и стоп. В связи с ухудшением состояния здоровья в детской областной больнице по месту жительства была инициирована терапия метотрексатом в дозировке 10 мг подкожно 1 раз в неделю, назначена терапия фолиевой кислотой в дозировке 1 мг/сут внутрь, кроме дня инъекции метотрексата и следующего дня, наружная терапия мазью бетаметазона дипропионата 0,05% 2 раза в сутки. Ребенок получал лечение в течение 6 мес без положительной динамики. В связи с неэффективностью терапии и тяжестью кожного патологического процесса пациентка была госпитализирована в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва) для обследования и лечения.

Анамнез жизни. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых родов в срок естественным путем, без осложнений, масса тела при рождении — 3200 г, рост — 52 см.

Семейный анамнез по кожным заболеваниям не отягощен, мать и отец ребенка без соматической патологии.

Физикальная диагностика

При поступлении рост пациентки составлял 110 см, масса тела — 16 кг.

При осмотре кожный патологический процесс имел генерализованный характер. По всему кожному покрову отмечались распространенные папулезные элементы, сливающиеся в обширные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхности, на фоне которых наблюдались «островки» визуально неизменной кожи (рис. 1). На коже волосистой части головы корки и обильное крупнопластинчатое шелушение, на коже ладоней

Рис. 1. Ребенок М., возраст 5 лет, с питириазом красным волосяным отрубевидным. Признаки генерализованного кожного процесса

Fig. 1. Patient M., 5 years old, with pityriasis rubra pilaris. Signs of generalized skin lesions



Примечание. Визуализируются распространенные папулезные элементы, сливающиеся в обширные бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхности, «островки» визуально неизменной кожи.

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

Note. Generalized papular elements merging into extensive plaques with silver-white scales on the surface with sites of visually unchanged skin can be visualized.

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

и подошв — выраженная инфильтрация с линейными трещинами и серозно-геморрагическими корочками (рис. 2), ногтевые пластины кистей и стоп дистрофически изменены (рис. 3).

Предварительный диагноз

Питириаз красный волосяной отрубевидный.

Результаты обследования

В клиническом анализе крови с лейкоцитарной формулой, биохимическом анализе крови, клиническом анализе мочи отклонений от референсных значений не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки периваскулярной реакции печени.

При компьютерной томографии органов грудной клетки признаки очаговых и инфильтративных изменений не выявлены.

По данным полноэкзомного секвенирования обнаружен патогенный вариант гена *CARD14* (вариант c.1805C>T в экзоне 13, p.Ser602Leu, Chr17:78172344), с которым связано развитие питириаза красного волосяного отрубевидного.

Пациентке установлен клинический диагноз: «Питириаз красный волосяной отрубевидный».

Динамика и исходы

Во время первичной госпитализации в отделение дерматологии и аллергологии до получения результатов полноэкзомного секвенирования начата терапия ацитретином в дозировке 10 мг внутрь по 1 капсуле ежедневно, однако спустя 3 мес приема при повторной госпитализации положительный эффект терапии определен как незначительный с минимальным уменьшением

Рис. 2. Ребенок М., возраст 5 лет, с пситириазом красным волосяным отрубевидным. Изменения в области ладоней и стоп
Fig. 2. Patient M., 5 years old, with pityriasis rubra pilaris. Changes on the palms and feet



Примечание. Визуализируются инфильтрация и эритема в области ладоней, а также линейные трещины и корочки в области стоп.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. Palms infiltration and erythema as well as linear cracks and crusts on the feet can be visualized.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 3. Ребенок М., возраст 5 лет, с пситириазом красным волосяным отрубевидным. Дистрофические изменения ногтевых пластин пальцев кистей и стоп
Fig. 3. Patient M., 5 years old, with pityriasis rubra pilaris. Dystrophic changes of fingers and toes' nail plates



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

выраженности шелушения и инфильтрации высыпаний на коже ладоней и подошв (рис. 4).

В связи с недостаточным эффектом от проводимой терапии и выявлением при полноэкзомном секвенировании патогенного варианта гена *CARD14* решением врачебной комиссии по показанию off-label назначен генно-инженерный биологический препарат — ингибитор IL-12/23 устекинумаб (Стелара, Janssen-Cilag) 12 мг подкожно (из расчета 0,75 мг/кг, масса тела пациентки на момент инъекции составляла 16 кг) согласно рекомендованной схеме введения: 1-я инъекция (0-я нед) → 2-я инъекция через 4 нед → далее каждые 12 нед.

Спустя 6 мес после начала терапии устекинумабом при повторной госпитализации в отделение дерматологии и аллергологии отмечены регресс высыпаний на

коже лица, туловища и конечностей (рис. 5), в том числе ладоней и подошв, отсутствие у пациентки зуда, восстановление роста неизмененных ногтевых пластин на кистях и стопах.

Прогноз

Прогноз болезни благоприятный, рекомендовано динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и продолжение генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб из расчета 0,75 мг/кг 1 раз в 12 нед длительно.

Временная шкала

Хронология и ключевые события представлены на рис. 6.

Рис. 4. Ребенок М., возраст 5 лет, с пситириазом красным волосяным отрубевидным после 3 мес терапии ацитретином
Fig. 4. Patient M., 5 years old, with pityriasis rubra pilaris after 3 months of acitretin management



Примечание. Визуализируются распространенные папулезные элементы, сливающиеся в обширные бляшки, «островки» визуальнo неизмененной кожи, незначительное уменьшение выраженности шелушения и инфильтрации на фоне терапии.

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

Note. Generalized papular elements merging into extensive plaques, sites of visually unchanged skin, slight decrease in peeling and infiltration severity can be visualized during therapy.

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

Рис. 5. Ребенок М., возраст 5 лет, с пситириазом красным волосяным отрубевидным после 6 мес терапии устекинумабом
Fig. 5. Patient M., 5 years old, with pityriasis rubra pilaris after 6 months of ustekinumab management



Примечание. Отмечен регресс высыпаний на коже лица, туловища и конечностей на фоне терапии.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2024.

Note. Regression of rashes on face, body, and limbs skin was noted during therapy.

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

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКВО является редким идиопатическим папуло-сквамозным воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся при типичной клинической картине фолликулярными оранжево-красными папулами с шелушением на поверхности, сливающимися в бляшки, на фоне так называемых «островков» непораженной кожи, инфильтрацией и гиперкератозом в области ладоней и подошв, выраженным зудом [1]. Отличительной особенностью ПКВО при проведении гистологического исследования биоптата кожи является «шахматный

гиперкератоз — чередование участков ортокератоза и паракератоза [1].

Заболеваемость ПКВО варьирует, по разным данным, в пределах от 0,002% (Индия) [1, 3, 4] до 0,02% (Великобритания) [1, 3], без гендерных различий. Заболевание развивается во всех возрастах, однако чаще у детей и лиц в возрасте 50–60 лет [1, 3].

У многих пациентов с папуло-сквамозными высыпаниями, ассоциированными с патогенными вариантами гена *CARD14* (*CARD14*-associated papulosquamous eruption; CAPE), описаны сочетанные клинические признаки псориаза и ПКВО, что в отсутствие результатов генетического исследования затрудняет установление диагноза и, соответственно, начало лечения [2]. При обнаружении патогенного варианта гена *CARD14*, в первую очередь, следует рассматривать развитие атипичного ювенильного ПКВО с началом в первые годы жизни ребенка, хроническим течением и наличием семейных случаев заболевания [4].

Гетерозиготные мутации в гене *CARD14* связаны с развитием у пациентов псориаза и ПКВО [5]. У многих пациентов с выявленной мутацией *CARD14* наблюдаются клинические признаки обоих заболеваний, что может привести к сложностям в постановке диагноза. Кроме того, при данной мутации пациенты зачастую не отвечают на стандартные методы терапии псориаза и ПКВО, такие как применение топических глюкокортикоидов, метотрексата, пероральных ретиноидов и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа [5].

Патогенез ПКВО связан с нарушением регуляции, в частности с гиперпродукцией IL-23 и Т-хелперов 17, в связи с чем применение генно-инженерных биологических агентов (ингибиторов IL-23, IL-17), используемых в лечении псориаза, оказывается успешным при терапии пациентов с ПКВО [1, 5, 6]. Описаны клинические наблюдения успешного применения устекинумаба

Рис. 6. Хронология развития болезни и ключевые события у ребенка М. с пситириазом красным волосяным отрубевидным
Fig. 6. Disease chronology and key events in the child M. with pityriasis rubra pilaris



(ингибитора IL-12/23) у пациентов с патогенным вариантом *CARD14* [2]. В представленном нами наблюдении продемонстрирована высокая эффективность применения у ребенка с ПКВО и патогенным вариантом гена *CARD14* по показанию off-label препарата устекинумаб, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [1, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении пациентки с ПКВО (болезнью Девержи) и патогенным вариантом гена *CARD14* лечение устекинумабом продемонстрировало высокую эффективность. Показаны регресс высыпаний, снижение выраженности зуда и восстановление роста неизмененных ногтей пластин спустя 6 мес от начала терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациента (в том числе его лица), в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.08.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on the publication of case description, patient's photos (face included) in medical journal (electronic version included) (signed on 01.08.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи.

М.А. Леонова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, просмотр и 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.

Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Павлова — пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Опрятин — пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Mariya A. Leonova — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Alexandr I. Materikin — data processing, data analysis.

Roman V. Epishev — data processing, data analysis.

Dmitry V. Fedorov — data processing, data analysis.

Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.

Ekaterina S. Pavlova — manuscript review and editing.

Leonid A. Opryatin — manuscript review and editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

М.А. Леонова

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

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>

Е.С. Павлова

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

Л.А. Опрятин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Joshi TP, Duvic M. Pityriasis rubra pilaris: An update review of clinical presentation, etiopathogenesis and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(2):243-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00836-x>
2. Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):487–494. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.034>
3. Greiling TM, Brown F, Syed HA. Pityriasis Rubra Pilaris. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
4. Bertin J, Wang L, Guo Y, et al. CARD11 and CARD14 are novel caspase recruitment domain (CARD)/membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family members that interact with BCL 10 and activate NF-kappa B. *J Biol Chem*.

2001;276(15):11877–11882. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M010512200>

5. Zhou T, Al Muqrin A, Abu-Hilal M. Updates on pityriasis rubra pilaris: A scoping review. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(2):158–166. doi: <https://doi.org/10.1177/12034754231223159>

6. Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н. и др. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 446–450. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2322> [Namazova-Baranova LS, Bakulev AL, Murachkin NN, et al. Management of Moderate and Severe Forms of Psoriasis in Children: New Opportunities of Genetically Engineered Biologic Drugs. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):446–450. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2322>]

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, М.А. Леонова¹, А.Ю. Кулишова⁴, А.В. Скибицкая⁴, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, Д.В. Федоров¹, Р.А. Иванов¹, Е.С. Павлова¹, Л.А. Опрятин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Эффективность сочетанного применения метотрексата и адалимумаба при генерализованном пустулезном псориазе у ребенка 4 лет: клинический случай

Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 16.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Лечение генерализованного пустулезного псориаза у детей представляет актуальный вопрос в связи с ограниченными применением и эффективностью классических иммунодепрессантов, отсутствием зарегистрированных генно-инженерных биологических препаратов. Актуальным является описание результатов применения биологических препаратов в лечении пустулезного псориаза у детей по показанию off-label. **Описание клинического случая.** У ребенка 4 лет с генерализованным пустулезным псориазом на фоне ограниченной эффективности метотрексата (обострение кожного патологического процесса при дозировке 7,5 мг подкожно 1 раз в неделю) назначен генно-инженерный биологический препарат адалимумаб в дозировке 20 мг подкожно согласно рекомендуемой схеме. При последующих плановых осмотрах была отмечена положительная динамика с полным регрессом пустулезных высыпаний и нормализацией лабораторных показателей крови, достижением показателя индекса PASI 100 к 17-й нед. Побочные эффекты в период терапии, включавшей адалимумаб, не зарегистрированы. **Заключение.** Пациентам с генерализованным пустулезным псориазом ввиду тяжести течения патологического процесса при недостаточной эффективности стандартной наружной, антигистаминной терапии, физиотерапевтического лечения, терапии классическими иммунодепрессантами, в том числе при недостаточном ответе на метотрексат, при отсутствии противопоказаний может быть рекомендовано лечение адалимумабом согласно рекомендуемой схеме.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз, псориаз Цумбуша, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия, адалимумаб

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Леонова М.А., Кулишова А.Ю., Скибицкая А.В., Материкин А.И., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Павлова Е.С., Опрятин Л.А. Эффективность сочетанного применения метотрексата и адалимумаба при генерализованном пустулезном псориазе у ребенка 4 лет: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):279–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2937>

ОБОСНОВАНИЕ

Пустулезный псориаз — редкий вариант псориаза, вызванный гиперактивностью врожденной иммунной системы [1]. Заболевание характеризуется эритематозными высыпаниями на коже и стерильными пустулами, которые могут сливаться, образуя «гнойные озера» [1]. Пустулезный псориаз включает следующие клинические формы: локализованный ладонно-подошвенный пустулезный псориаз Барбера, хронический акродерматит Аллопо (поражение преимущественно акральных участков кистей и/или стоп) и генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша (распространенная, тяжелая и потенциально опасная для жизни форма псориаза) [2]. Генерализованный пустулезный псориаз чаще поражает

взрослых лиц женского пола [1], но описан и у детей [1]. Рецидивирующее появление стерильных пустул является характерным признаком заболевания и может возникать спонтанно или в результате нерациональной наружной терапии, отмены системных глюкокортикоидов (ГК), инфекции, стресса [1]. В настоящее время нет зарегистрированных генно-инженерных биологических препаратов для лечения пустулезного псориаза у детей. У взрослых пациентов для лечения пустулезного псориаза зарегистрирован генно-инженерный препарат секукинумаб [1]. Как следствие, при недостаточной эффективности терапии классическими иммунодепрессантами или ацитретином определение тактики лечения может представлять особую сложность [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Е., возраст 4 года, экстренно госпитализирована с жалобами на наличие высыпаний, подъем температуры до 39 °С, зуд.

Анамнез болезни. Со слов матери, впервые высыпания появились на коже волосистой части головы за 3 мес до настоящего обращения за медицинской помощью. В кожно-венерологическом диспансере по месту жительства установлен диагноз: «Себорейный дерматит». Назначена наружная терапия лосьоном бетаметазон 0,05% + салициловая кислота 3% — без эффекта. Спустя 2 мес с момента появления первых высыпаний после перенесенной неуточненной инфекции были отмечены высыпания на коже заушных областей с последующим распространением на кожу туловища и конечностей. Пациентка была консультирована врачом-дерматологом в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, повторно установлен диагноз «Себорейный дерматит». Назначено наружное лечение анилиновыми красителями и комбинированными топическими ГК без клинически выраженного эффекта. В связи с недостаточной эффективностью терапии, ухудшением кожного патологического процесса, повышением температуры тела до 39 °С ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: «Вирусная инфекция неуточненная». Спустя 2 сут мать отметила появление пустул на коже живота и спины. Проводили терапию системными противовирусными, антибактериальными, антимикотическими, ГК-препаратами, выраженного клинического эффекта не отмечено. Состояние ребенка продолжало ухудшаться, отмечены распространение высыпаний по всему кожному покрову, повышение температуры тела до 39 °С, выраженный зуд.

Анамнез жизни. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых родов, посещает детское дошкольное учреждение. Аллергические реакции, в том числе на лекарственные средства, мать ребенка отрицает.

Семейный анамнез. Отец ребенка страдает ревматоидным артритом.

Физикальная диагностика

При поступлении кожный патологический процесс носил распространенный характер: отмечены эритродермия, множественные пустулы по всему телу (рис. 1).

Рис. 1. Состояние эритродермии и множественные пустулезные высыпания у ребенка Е., возраст 4 года, с генерализованным пустулезным псориазом до лечения метотрексатом
Fig. 1. Erythroderma and multiple pustular lesions in a child E., 4 years old, with generalized pustular psoriasis before methotrexate therapy



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2024.
Source: Murashkin N.N. et al., 2024.

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Mariya A. Leonova¹, Alexandra Yu. Kulishova⁴, Anna V. Skibitskaya⁴, Alexandr I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Dmitry V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Leonid A. Opryatin¹

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

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

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Methotrexate and Adalimumab Combination Efficacy in 4-year-old Child with Generalized Pustular Psoriasis: Case Study

Background. Generalized pustular psoriasis management in children is a topical issue due to limited use and efficacy of traditional immunodepressants, absence of registered genetically engineered biologic drugs. The description of biological drugs treatment results in children with pustular psoriasis within off-label indications is still relevant. **Case description.** 4-year-old child with generalized pustular psoriasis had limited methotrexate efficacy (cutaneous lesions exacerbations at a dose of 7.5 mg subcutaneously once per week), thus, genetically engineered biologic drug adalimumab was prescribed at a dose of 20 mg subcutaneously according to the recommended regimen. Positive dynamics was noted at follow-up scheduled examinations: complete regression of pustular rashes, laboratory blood values normalization, achievement of the PASI 100 at week 17. No side effects of adalimumab therapy were noted. **Conclusion.** Treatment with adalimumab (according to the recommended regimen) may be suggested in patients with generalized pustular psoriasis due to pathological process course severity, inefficacy of standard external therapy, antihistamine therapy, physiotherapy, traditional immunodepressants, including insufficient response to methotrexate, and in cases with no contraindications.

Keywords: psoriasis vulgaris, generalized pustular psoriasis, von Zumbusch psoriasis, methotrexate, genetically engineered biologic therapy, adalimumab

For citation: Murashkin Nikolay N., Leonova Mariya A., Kulishova Alexandra Yu., Skibitskaya Anna V., Materikin Alexandr I., Epishev Roman V., Fedorov Dmitry V., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S., Opryatin Leonid A. Methotrexate and Adalimumab Combination Efficacy in 4-year-old Child with Generalized Pustular Psoriasis: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):279–284. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2937>

Определена болезненность при пальпации. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — 65, что соответствует тяжелой степени течения псориаза. Слизистые оболочки ротовой полости без высыпаний.

Предварительный диагноз

Генерализованный пустулезный псориаз.

Результаты обследования при поступлении

По результатам лабораторных исследований отмечены увеличение доли нейтрофилов — до 56% (референсные значения 39–42%), количества лейкоцитов — $18,2 \times 10^9/\text{л}$ (референсные значения $5,8\text{--}13,6 \times 10^9/\text{л}$), незрелых гранулоцитов — $0,11 \times 10^9/\text{л}$ (референсные значения $0\text{--}0,05 \times 10^9/\text{л}$), доли моноцитов — 12,6% (референсные значения 3–9%), скорости оседания эритроцитов — 18 мм/ч (референсные значения 2–10 мм/ч), концентрации С-реактивного белка — 15,2 мг/л (референсные значения 0–5 мг/л) и IgA — 1,37 г/л (референсные значения 0,2–1 г/л), снижение доли эозинофилов — до 1,3% (референсные значения 2–6%), лимфоцитов — 29,5% (референсные значения 42–70%), концентрации общего билирубина — 2,2 мкмоль/л (референсные значения 3,7–20,5 мкмоль/л), общего холестерина — 2,7 ммоль/л (референсные значения 3,1–5,2 ммоль/л), креатинина — 24 мкмоль/л (референсные значения 27–62 мкмоль/л). Другие показатели клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лимфоциты, тромбоциты, базофилы), биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, альбумин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, ревматоидный фактор) и липидным профилем (триглицериды), клинического анализа мочи, концентрация IgA, IgM, IgG — в пределах референсных значений. Обнаружено значительное повышение в сыворотке крови концентрации антител (включая IgG) к рецептор-связывающему домену S-белка бета-коронавируса SARS-CoV-2 — до 1172 BAU/мл (референсные значения 0–0,8 BAU/мл).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены признаки периваскулярной реакции в печени. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки острых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Отмечалась умеренная подмышечная лимфаденопатия. Размеры лимфоузлов средостения и корней легких в пределах нормальных величин.

По результатам УЗИ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки — без динамики в сравнении с предыдущей госпитализацией.

По данным микробиологического исследования слизистой оболочки ротоглотки и кожи — нормальная микрофлора.

Клинический диагноз

Генерализованный пустулезный псориаз.

Динамика и исходы

Пациентке в период первой госпитализации в стационаре проведено следующее лечение: метотрексат 7,5 мг подкожно 1 раз в неделю (№ 3), фолиевая кислота 1 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, кроме дня инъекции

метотрексата и следующего дня, внутрь в связи с жалобами на выраженный зуд цетиризин 10 мг по 10 капель в сутки, наружная терапия анилиновыми красителями для туширования пустул и топические ГК, а также физиотерапевтическое лечение с применением узкополосной средневолновой УФ-терапии (УФВ 311 нм) в количестве 8 процедур.

При проведении контрольных лабораторных исследований через 10 сут после поступления пациентки отмечена нормализация значений перечисленных выше показателей в клиническом и биохимическом анализах крови.

Пациентка выписана спустя 21 сут с положительной динамикой и полным регрессом высыпаний.

Через 2 нед после выписки из стационара на фоне проводимой терапии метотрексатом у ребенка вновь начали появляться распространенные по всему кожному покрову пустулы, отмечалось повышение температуры тела до 38 °C.

При повторной госпитализации спустя 2 нед после выписки по результатам лабораторных исследований сыворотки крови отмечены снижение доли лимфоцитов — до 36% (референсные значения 42–70%), повышение доли нейтрофилов — 48,6% (референсные значения 39–42%) и моноцитов — 9,9% (референсные значения 3–9%), а также концентраций креатинина — 24 мкмоль/л (референсные значения 27–62 мкмоль/л) и С-реактивного белка — 7,84 мг/л (референсные значения 0–5 мг/л). Остальные показатели (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, базофилы, СОЭ), расширенный биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, альбумин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) и липидный профиль (общий холестерин, триглицериды), клинический анализ мочи) — в пределах референсных значений.

При повторной госпитализации в связи с ухудшением состояния ребенку дополнительно к метотрексату решением врачебной комиссии по показанию off-label назначен генно-инженерный биологический препарат адалимумаб 20 мг подкожно по следующей схеме: 1-я инъекция → 2-е введение через 7 сут → затем каждое последующее введение с временным промежутком в 14 сут в вышеуказанной дозировке.

При выписке спустя 14 сут у пациентки отмечена положительная динамика в виде полного регресса пустулезных высыпаний. При повторной плановой госпитализации спустя 22 нед после начала терапии метотрексатом и 17 нед после начала терапии адалимумабом наблюдались полный регресс высыпаний и достижение показателя индекса PASI 100 (рис. 2). Побочные эффекты в период терапии, включавшей адалимумаб, не зарегистрированы.

Прогноз

Прогноз для жизни и течения заболевания благоприятный, рекомендованы динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и продолжение терапии препаратами метотрексат в дозе 7,5 мг подкожно 1 раз в неделю и адалимумаб в дозе 20 мг подкожно 1 раз в 2 нед длительно.

Рис. 2. Ребенок Е., возраст 4 года, с генерализованным пустулезным псориазом на фоне терапии адалимумабом
Fig. 2. Patient E., 4 years old, with generalized pustular psoriasis during adalimumab therapy



Примечание. А — спустя 7 нед после начала терапии метотрексатом и 1 нед после начала терапии адалимумабом: на коже туловища и верхних конечностей визуализируются уплощающиеся папулы и бляшки, единичные пустулы, тушированные раствором метиленового синего; Б — спустя 22 и 17 нед соответственно.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2024.

Note. А — 7 weeks after methotrexate therapy onset and 1 week after adalimumab therapy onset: flattening papules and plaques, single pustules stewed with methylene blue can be visualized on the body and upper limbs skin; Б — after 22 and 17 weeks, respectively.

Source: Murashkin N.N. et al., 2024.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациентки представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез генерализованного пустулезного псориаза остается неизученным. По некоторым данным, пато-

логический процесс вызван нарушениями механизмов врожденной иммунной системы, развитием аутовоспалительных процессов, активацией нейтрофилов под действием интерлейкинов (IL) 1, 17А и 36, а также фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [3]. Обсуждается трансформация бляшечной формы псориаза в осложненную за счет пустулизации, вызванной нерациональной наружной терапией, отменой системных ГК, инфекциями, стрессом [1]. Развитие генерализованного пустулезного псориаза в связи с вирусной инфекцией обусловлено активацией нуклеиновыми кислотами вирусов врожденной иммунной системы и продукции воспалительных цитокинов, участвующих в развитии псориаза [4]. В описанном нами случае триггером трансформации бляшечной формы псориаза в генерализованную пустулезную форму была перенесенная за неделю до появления распространенных высыпаний инфекция, предположительно, вызванная SARS-CoV-2. Развитие гипервоспалительной реакции при инфекции SARS-CoV-2, известной как синдром цитокинового шторма, многократно описано при COVID-19 [5–7].

Терапия первой линии генерализованного пустулезного псориаза включает в себя ацитретин, циклоспорин и метотрексат, которые имеют ограниченное применение у детей [8]. Перспективными для применения в детской дерматологии являются генно-инженерные биологические препараты [9]. В настоящее время в Российской Федерации для лечения пациентов детского возраста, страдающих псориазом (бляшечная форма), разрешены следующие биологические препараты [10–12]:

- 1) ингибиторы TNF-α этанерцепт (разрешен с 6 лет) и адалимумаб (разрешен с 4 лет);
- 2) ингибитор IL-12/23 устекинумаб (разрешен с 6 лет);
- 3) ингибитор IL-17А секукинумаб (разрешен с 6 лет).

В 2020 г. была опубликована обзорная статья по лечению пустулезного псориаза у детей генно-инженерными биологическими препаратами [13]. Через 16 нед у 7 из 10 пациентов с генерализованным пустулезным псориазом, получавших терапию адалимумабом, был достигнут

Рис. 3. Хронология развития болезни и ключевые события
Fig. 3. Disease course and key events



клинический ответ в виде полного или частичного регресса высыпаний. Вместе с тем, у 9 пациентов отмечено по крайней мере одно нежелательное явление, а двое прекратили исследование из-за нежелательных явлений. На основании полученных данных сделан вывод о том, что адалимумаб можно использовать в качестве препарата первой линии у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом, а также при отсутствии эффекта от терапии инфликсимабом и системными ГК. Однако следует учитывать, что у некоторых пациентов возможна резистентность к адалимумабу [13]. Также необходимо отметить, что большинство исследований адалимумаба представляют собой отчеты о случаях. В этой связи требуются клинические испытания фазы II и III для оценки преимуществ и побочных эффектов анти-TNF- α -агентов при пустулезном псориазе у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генерализованный пустулезный псориаз — это редкий, тяжелый и потенциально опасный для жизни клинический вариант псориаза, характеризующийся рецидивирующей лихорадкой и появлением стерильных пустул на коже. Традиционные подходы к лечению, в частности применение иммунодепрессантов, часто позволяют добиться улучшения клинической картины. Однако у некоторых пациентов могут отмечаться побочные эффекты, а также недостаточная эффективность терапии. Высокий риск смерти при генерализованном пустулезном псориазе по сравнению с другими формами заболевания подчеркивает острую необходимость в своевременном назначении системной терапии. Нами показано, что комбинированное лечение метотрексатом и адалимумабом ребенка с генерализованным пустулезным псориазом продемонстрировало значительную клиническую эффективность с полным регрессом высыпаний и удержанием клинического эффекта. В этой связи, а также на основании других наблюдений можно рассматривать адалимумаб как перспективный препарат для лечения детей с пустулезным псориазом при недостаточной эффективности традиционных схем терапии.

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: 29.10.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on the publication of case description, patient's photos in medical journal (electronic version included) (signed on 29.10.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

М.А. Леонова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Ю. Кулишова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.В. Скибицкая — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и 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.

Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Павлова — пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Опрятин — пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Mariya A. Leonova — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Alexandra Yu. Kulishova — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anna V. Skibitskaya — study concept, data processing, data analysis, study management, methodology development, project administration, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Alexandr I. Materikin — data processing, data analysis.
Roman V. Epishev — data processing, data analysis.
Dmitry V. Fedorov — data processing, data analysis.
Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.
Ekaterina S. Pavlova — manuscript review and editing.
Leonid A. Opryatin — manuscript review and editing.

ORCID

М.А. Леонова

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

Н.Н. Мурашкин

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

А.Ю. Кулишова

<https://orcid.org/0009-0008-9641-0237>

А.В. Скибицкая

<https://orcid.org/0009-0003-0168-6999>

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>

Е.С. Павлова

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

Л.А. Опрятин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1): 21–29. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00654-z>
2. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00034. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3388>
3. Esposito M, Antonetti P, Vagnozzi E, et al. Ixekizumab as a successful treatment in pediatric generalized pustular psoriasis. *Ital J Pediatr*. 2025;51(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01835-2>
4. Bachelez H, Barker J, Burden AD, et al. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(10):1033–1047. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2116003>
5. Miladi R, Janbakhsh A, Babazadeh A, et al. Pustular psoriasis flare-up in a patient with COVID-19. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11): 3364–3368. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.14508>
6. Elmas ÖF, Demirbaş A, Kutlu Ö, et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13858. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13858>
7. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342–350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.014>
8. Du Y, Yan Q, Chen M, et al. Efficacy of adalimumab in pediatric generalized pustular psoriasis: case series and literature review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(6):2862–2868. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2089327>
9. Jafarzadeh A, Behrang E, Khosravi M, et al. Emerging treatments for dermatologic diseases in infants, children, and adolescents: a systematic review of clinical trials on biologics and small molecule inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2025;33(4):1617–1672. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01675-4>
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. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.056>
12. 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, DoubleBlind, 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)
13. Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):969–980. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1785427>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, М.А. Леонова¹, Э.А. Григорян⁴, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, Д.В. Федоров¹, Р.А. Иванов¹, Е.С. Павлова¹, Л.А. Опрятин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Норвежская (корковая) чесотка у детей с когнитивными нарушениями: клинические случаи

Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

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

Статья поступила: 16.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Диагностика норвежской (корковой) чесотки осложняется клинической картиной хронических и острых заболеваний кожи. Неверный диагноз и, как следствие, нерациональная терапия приводят к нарушениям местной иммунной системы и чрезмерному размножению чесоточного клеща. **Описание клинических случаев.** У детей с синдромом Прадера – Вилли и синдромом Дауна выявлены признаки заболевания кожи. Диагноз норвежской чесотки установлен на основании результатов дерматоскопии и анализа соскоба кожи из очага поражения. Проведена наружная терапия, включавшая лосьон перметрина 5% с положительной динамикой кожного процесса в течение последующих 7 сут. **Заключение.** Норвежская чесотка представляет собой трудную для диагностики задачу. Особенное внимание необходимо уделять сопутствующим заболеваниям и иммунному статусу пациента. Использование дерматоскопии повышает точность диагностики. В качестве первой линии терапии используется наружная терапия перметрином.

Ключевые слова: норвежская чесотка, перметрин, синдром Прадера – Вилли, синдром Дауна

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Леонова М.А., Григорян Э.А., Материкин А.И., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Павлова Е.С., Опрятин Л.А. Норвежская (корковая) чесотка у детей с когнитивными нарушениями: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(4):285–290. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2930>

ОБОСНОВАНИЕ

Норвежская (корковая) чесотка — это высококонтагиозный вид чесотки, характеризующийся распространенным поражением чесоточным клещом (*Sarcoptes scabiei*) и обширными корковыми, гиперкератотическими папулами, бляшками и узелками. Диагностика норвежской чесотки может быть затруднительна ввиду

нетипичных клинических проявлений [1, 2]. У пациентов с нарушениями когнитивных функций, а также находящихся в состоянии врожденного или приобретенного иммунодефицита наблюдается больший риск развития норвежской (корковой) чесотки в связи с нарушением местного иммунитета и эпидермального барьера [2, 3]. При поздней диагностике заболевания отмечен высокий

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Mariya A. Leonova¹, Elen A. Grigoryan⁴, Alexandr I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Dmitry V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Leonid A. Opryatin¹

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

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

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Norwegian (Crusted) Scabies in Children with Cognitive Impairments: Case Studies

Background. Diagnosis of Norwegian (crusted) scabies is complicated by clinical signs of chronic and acute skin diseases. Incorrect diagnosis and consequently irrational management lead to local immune system disorders and excessive reproduction of itch mites.

Case description. Children with Prader–Willi syndrome and Down syndrome have shown signs of skin disease. The diagnosis of Norwegian scabies has been established according to dermatoscopy results and analysis of skin scraping from the lesion. External therapy included permethrin 5% lotion and showed positive dynamics of skin lesions over the next 7 days. **Conclusion.** Norwegian scabies is a difficult disease to diagnose. Particular attention should be given to patient's comorbidities and immune status. Dermatoscopy improves diagnostic accuracy. Topical permethrin therapy can be used as first-line therapy.

Keywords: Norwegian scabies, permethrin, Prader–Willi syndrome, Down syndrome

For citation: Murashkin Nikolay N., Leonova Mariya A., Grigoryan Elen A., Materikin Alexandr I., Epishev Roman V., Fedorov Dmitry V., Ivanov Roman A., Pavlova Ekaterina S., Opryatin Leonid A. Norwegian (Crusted) Scabies in Children with Cognitive Impairments: Case Studies. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):285–290. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2930>

риск ранней смерти, в частности от сепсиса [4]. В 2012 г. в Норвегии было зарегистрировано чуть менее 2000 обращений по поводу чесотки; в 2018 г. это число увеличилось до 6000 [5]. Основным средством для лечения чесотки являются наружные средства, содержащие перметрин и бензилбензоат [5]. В отечественных и зарубежных публикациях практически не описаны случаи норвежской чесотки у детей с когнитивными нарушениями, в связи с чем данные наблюдения представляют интерес не только для врачей-дерматологов, но и для смежных специалистов.

Ниже представлено наблюдение двух пациентов с норвежской чесоткой, одного — с синдромом Прадера – Вилли, другого — с синдромом Дауна, находившихся на лечении в отделении дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (Москва).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациенте

Пациент И. (из Московской области), возраст 9 лет, обратился в отделение с жалобами на высыпания и зуд, преимущественно ночью.

Анамнез болезни. За 2 мес до обращения за медицинской помощью появились распространенные высыпания по всему телу (на тот момент находился в школе-интернате с круглосуточным пребыванием). Госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства, установлен диагноз: «Инфекционный дерматит. Сепсис неуточненный». Проведены лабораторные исследования: показатели клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови в пределах референсных значений. Спустя 2 сут переведен в хирургическое отделение по месту жительства с инфицированной раной в области шеи, которая появилась до госпитализации. Проводилась местная терапия анилиновыми красителями и кремом с фузидовой кислотой 2% в течение 3 сут. Ребенок выписан с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства. Через 2 нед после выписки из хирургического отделения отмечено ухудшение кожного патологического процесса, повторно госпитали-

зирован в инфекционное отделение с диагнозом: «Гнойный бактериальный целлюлит средней тяжести». Проведена антибактериальная терапия препаратами амоксициллин + клавулановая кислота 250 мг + 62,5 мг в течение 7 сут и цефиксим суспензия для приема внутрь 100 мг / 5 мл, 53 г 10 мл перорально однократно, а также дексаметазон 4 мг/мл однократно внутримышечно и хлоропирамин 20 мг/мл № 5 внутримышечно с отрицательной динамикой в течение 7 сут с момента выписки из инфекционного отделения. Переведен в педиатрическое отделение, где на основании клинической картины без взятия биопсии с последующим патоморфологическим исследованием и иммунофлуоресцентного анализа был установлен предварительный диагноз: «Герпетиформный дерматит Дюринга? Буллезный дерматоз неуточненный». Начата терапия преднизолоном 100 мг на 150 мл 0,9% р-ра NaCl в течение 10 сут с дальнейшим переводом на 45 мг преднизолона в сутки в таблетках в 3 приема. Отмечена незначительная динамика с частичным регрессом высыпаний. На фоне снижения дозировки преднизолона отмечен рецидив высыпаний. Проведена телемедицинская консультация со специалистами отделения дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей, в которое ребенок госпитализирован спустя 2 нед после обращения для обследования и лечения.

Анамнез жизни. Мальчик рожден от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых родов. Обучается в школе-интернате с круглосуточным пребыванием. В конце февраля 2025 г. перенес ветряную оспу. Наблюдается у невролога с годовалого возраста по поводу задержки психомоторного развития. Генетически подтвержден диагноз: «Синдром Прадера – Вилли».

Физикальная диагностика

При осмотре пациента кожный патологический процесс имел распространенный характер с вовлечением кожи лица и волосистой части головы, кожи туловища и конечностей, ладоней и подошв, паховой области (рис. 1). Наблюдались множественные папулы и чесоточ-

Рис. 1. Распространенные высыпания, скабиозная лимфоплазия, очаги вторичной инфекции и эрозии у ребенка 9 лет с синдромом Прадера – Вилли

Fig. 1. Generalised rashes, scabious lymphoplasia, foci of secondary infection and erosion in 9-year-old child with Prader–Willi syndrome



Примечание. А — длительно незаживающая эрозия в верхней части спины, распространенные высыпания в области волосистой части головы, шеи, спины, верхних конечностей; Б — генерализованные папулы и эксфолиации с признаками вторичной инфекции на коже туловища и конечностей; В — папулы и чесоточные ходы на коже ладонной поверхности кистей, в том числе в области межпальцевых промежутков. Источник: Мурашкин Н.Н. и др., 2025.

Note. А — long-term open erosion on the upper back, generalised rashes on the scalp, neck, back, upper limbs; Б — generalised papules and excoriations with signs of secondary infection on the body and limbs; В — papules and scabies on the palmar hands surface and web spaces. Source: Murashkin N.N. et al., 2025.

ные ходы, скабиозная лимфоплазия кожи, эрозии, очаги вторичной инфекции. Зуд выраженный — преимущественно ночью, выраженное беспокойство.

При поступлении рост пациента составлял 120 см, масса тела — 23 кг.

Предварительный диагноз

Норвежская (корковая) чесотка.

Динамика и исходы

При поступлении в стационар обнаружено повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови до 10,2 мг/л (референсные значения 0–5 мг/л). Показатели клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, концентрация альбумина, общего белка, общего и прямого билирубина, креатинина, мочевины, ревматоидного фактора и антистрептолизина-О, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы — в пределах референсных значений. В клиническом анализе мочи обнаружено повышение количества лейкоцитов — до 323,5/мкл (референсные значения 0–12,5/мкл), лейкоцитов 4012 в поле зрения (референсные значения 0–2 в п.з.), бактерии — до 30297/мкл (референсные значения 0–7), остальные показатели (рН, концентрации белка, глюкозы, кетоновых тел, количество эритроцитов, цилиндры, плоский и переходный эпителий, слизь, соли, дрожжевые грибы) — в пределах референсных значений.

При дерматоскопии выявлены чесоточный клещ и его подкожные ходы, которые представляют собой туннели в верхних слоях кожи (рис. 2). На коже также визуализируется эритема с элементами папул и везикул, наполненных серозным содержимым. В соскобах чешуек кожи из очага поражения обнаружен клещ *Sarcoptes scabiei*.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки вторичных изменений поджелудочной железы. При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря патологии не выявлено.

Проведена консультация врача-педиатра. Установлен клинический диагноз: «Норвежская (корковая) чесотка. Инфекция мочевыводящих путей. Синдром Прадера – Вилли. Задержка психомоторного развития».

Назначено следующее лечение:

- наружно лосьон перметрин 5% 4-кратная обработка на ночь со сменой белья;
- внутрь в связи с жалобами на выраженный зуд капли цетиризина 10 мг по 15 капель 1 раз в сутки;
- обработка эрозии на шее раствором метиленового синего 1% 1 раз в сутки;
- наружно на все высыпания крем (бетаметазона валерат 0,001% + фузидовая кислота 0,2%) 1 раз в сутки утром;
- в связи с инфекцией мочевыводящих путей назначена антибактериальная терапия амоксициллином + клавулановая кислота 50 мг/кг/сут — суспензия 600 мг / 5 мл по 5,0 мл 2 раза в сутки на 10 сут.

На момент выписки спустя 7 сут после поступления в стационар у пациента отмечена положительная динамика со стороны кожного патологического процесса в виде регресса высыпаний, уплощения папул, эпителизации эрозий и отсутствия зуда (рис. 3).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

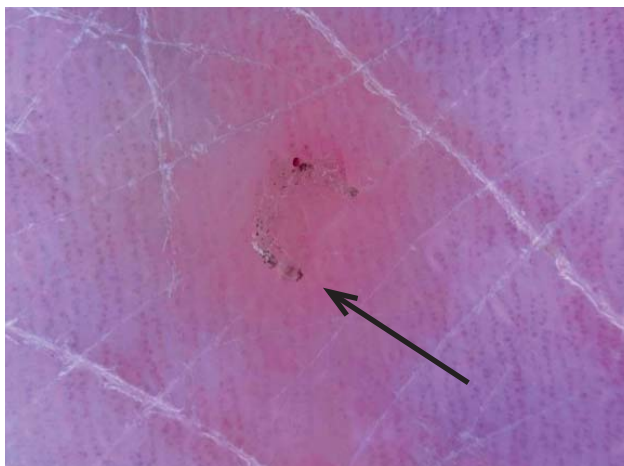
О пациенте

Пациент М. (из Краснодарского края), возраст 5 лет, поступил с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей и зуд.

Анамнез болезни. За 4 мес до обращения за медицинской помощью в НМИЦ здоровья детей появились распространенные высыпания по всему кожному покро-

Рис. 2. Чесоточный клещ и его подкожные ходы при дерматоскопии

Fig. 2. Itch mite and its subcutaneous burrows at dermatoscopy



Примечание. Стрелкой отмечены чесоточный клещ и чесоточный ход.

Источник: Мурашкин Н.Н. и др., 2025.

Note. Arrow marks scabies mite and its burrows.

Source: Murashkin N.N. et al., 2025.

Рис. 3. Регресс высыпаний, уплощение папул, эпителизация эрозий на фоне терапии перметрином у пациента 9 лет с норвежской (корковой) чесоткой и синдромом Прадера – Вилли



Примечание. А — эпителизирующиеся эксориации и уплощающиеся папулы на коже груди, живота, верхних конечностей; Б — эпителизирующиеся эксориации и уплощающиеся папулы на коже шеи, спины, верхних конечностей.

Источник: Мурашкин Н.Н. и др., 2025.

Note. А — epithelizing excoriation and flattening papules on the chest, abdomen, upper limbs skin; Б — epithelizing excoriation and flattening papules on the neck, back, upper limbs skin.

Source: Murashkin N.N. et al., 2025.

ву. Консультирован дерматологом по месту жительства, установлен диагноз: «Вульгарный псориаз», проведена терапия топическими глюкокортикоидами без эффекта. Госпитализирован спустя 4 мес после появления первых высыпаний в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей для обследования и лечения.

Анамнез жизни. Мальчик родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых родов. Генетически подтвержден диагноз: «Синдром Дауна». Наблюдается с возраста 1 года у невролога по поводу задержки психомоторного и речевого развития.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс имел распространенный характер с вовлечением кожи лица и волосистой части головы, кожи туловища и конечностей, ладоней и подошв, паховой области. Отмечаются множественные папулы и чесоточные ходы, скабиозная лимфоплазия кожи, наслоения корок, очаги вторичной инфекции (рис. 4). Дистрофическое изменение ногтей пластин кистей. Зуд выраженный — преимущественно ночью, выраженное беспокойство.

При поступлении рост пациента составлял 111 см, масса тела — 24 кг.

Предварительный диагноз

Норвежская (корковая) чесотка.

Динамика и исходы

В результате лабораторных исследований сыворотки крови обнаружена высокая концентрация СРБ — 16,25 мг/л (референсные значения 0–5 мг/л), остальные показатели (концентрация альбумина, общего

белка, общего и прямого билирубина, креатинина, мочевины, ревматоидного фактора и антистрептолизина-О, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) — в пределах референсных значений. Общий анализ крови и мочи без изменений.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки периваскулярной реакции печени.

При дерматоскопии выявлены чесоточный клещ и его подкожные ходы. На коже также отмечается эритема с элементами папул и везикул, наполненных серозным содержимым. При взятии соскоба чешуек кожи из очага поражения был обнаружен клещ *Sarcoptes scabiei*.

Установлен клинический диагноз: «Норвежская (корковая) чесотка. Синдром Дауна. Задержка психомоторного и речевого развития».

Даны рекомендации для лечения по месту жительства под контролем врача-дерматолога:

- наружно лосьон перметрин 5% 4-кратная обработка на ночь со сменой белья;
- внутрь в связи с жалобами на выраженный зуд капли цетиризина 10 мг по 15 капель 1 раз в сутки;
- наружно на все высыпания крем (бетаметазона валерат 0,001% + фузидовая кислота 0,2%) 1 раз в сутки утром.

Спустя 7 сут после начала терапии отмечена положительная динамика со стороны кожного патологического процесса в виде регресса высыпаний, уплощения папул, эпителизации эрозий и отсутствия зуда.

Прогноз

У обоих пациентов прогноз болезни благоприятный, рекомендованы динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и продолжение терапии.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни у пациентов И. и М. представлены на рис. 5 и 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлены два клинических случая норвежской (корковой) чесотки у пациентов, которым по месту жительства был установлен ошибочный диагноз, несмотря на наличие у них характерной клинической симптоматики: папул и пальпируемых чесоточных ходов на коже ладонной поверхности кистей, высыпаний на волосистой части головы и в паховой области, нестерпимого кожного зуда, усиливающегося в ночное время. На наличие чесоточных клещей указывают нитевидные папулы (ходы), ночной интенсивный зуд и дерматит, а также результаты микроскопического или дерматоскопического исследования соскоба чешуек кожи с очага поражения. Тем не менее, врачи часто ошибочно диагностируют другие распространенные дерматологические заболевания, такие как буллезные дерматозы, атопический дерматит, псориаз, токсикодермия, себорейный дерматит [6]. Как следствие, пациентам, в том числе и описанным нами, проводится нерациональная терапия, включающая системные и топические глюкокортикоиды. Иммунодепрессанты, в том числе топические глюкокортикоиды, снижают иммунный ответ на классическое заражение чесоткой, что приводит к размножению чесоточного клеща и развитию норвежской (корковой) чесотки [6].

Рис. 4. Множественные папулы, чесоточные ходы, скабиозная лимфоплазия, наслоения корок и очаги вторичной инфекции у пациента с синдромом Дауна

Fig. 4. Multiple papules, scabies burrows, scabious lymphoplasia, crusts layering, and foci of secondary infection in the patient with Down syndrome



Примечание. А — папулы и чесоточные ходы на коже туловища и конечностей; Б — папулы и наслоения корок на коже ладонной поверхности кистей.

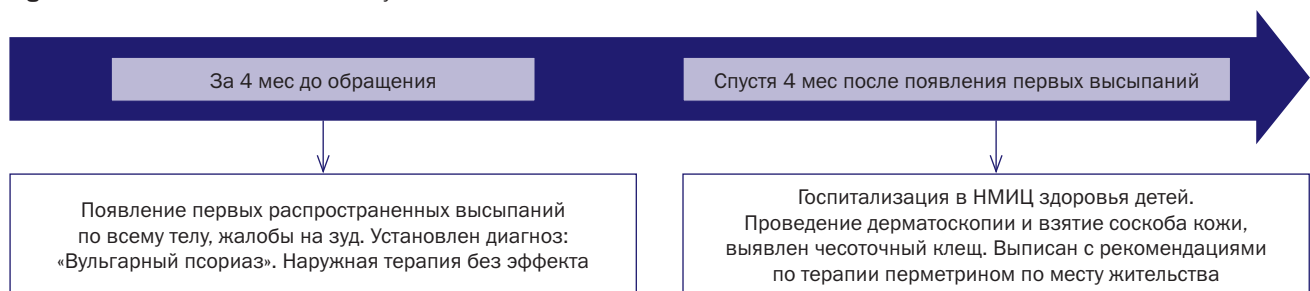
Источник: Мурашкин Н.Н. и др., 2025.

Note. А — papules and scabies burrows on the body and limbs skin; Б — papules and crusts layers on the palmar hands surface. Source: Murashkin N.N. et al., 2025.

Рис. 5. Хронология развития болезни пациента И. и ключевые клинические события
Fig. 5. Patient I. disease course and key clinical events



Рис. 6. Хронология развития болезни пациента М. и ключевые клинические события
Fig. 6. Patient M. disease course and key clinical events



В качестве терапии первой линии назначается перметрин для местного применения. Другие варианты лечения включают системный прием ивермектина и местное применение кротамитона или бензилбензоата. Комбинация топического перметрина и ивермектина используется для лечения случаев, резистентных к лечению перметрином в качестве монотерапии, и, как правило, показана при лечении чесотки с обширными поражениями кожного покрова [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Норвежская (корковая) чесотка — труднодиагностируемая нозология. Дифференциальная диагностика должна учитывать широкий спектр возможных заболеваний с аналогичными симптомами. Настороженность врачей в отношении данного заболевания особенно важна в случае пациентов с иммунодефицитом или сопутствующими заболеваниями, связанными с задержкой умственного и физического развития. Понимание его клиники и специфичности поможет в ранней диагностике, эффективном лечении и предотвращении развития осложнений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описаний клинических наблюдений, в том числе изображе-

ний пациентов, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания информированного добровольного согласия родителем первого пациента: 16.05.2025, второго пациента: 02.02.2025).

INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed written informed voluntary consent on the publication of case descriptions and patients' photos in medical journal (electronic version included) (signed on for the first patient — 16.05.2025, for the second patient — 02.02.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

М.А. Леонова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Э.А. Григорян — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и 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.

Р.А. Иванов — пересмотр и редактирование рукописи.

Е.С. Павлова — пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Опрятин — пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology

development, study management, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Mariya A. Leonova — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, study management, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Elen A. Grigoryan — study concept, data processing, data analysis, conducting the study, methodology development, study management, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Alexandr I. Materikin — data processing, data analysis.

Roman V. Epishev — data processing, data analysis.

Dmitry V. Fedorov — data processing, data analysis.

Roman A. Ivanov — manuscript review and editing.

Ekaterina S. Pavlova — manuscript review and editing.

Leonid A. Opryatin — manuscript review and editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

М.А. Леонова

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

Э.А. Григорян

<https://orcid.org/0009-0001-2795-4088>

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>

Е.С. Павлова

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

Л.А. Опрятин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Iyengar L, Chong AH, Steer AC. Scabies: a clinical update. *Med J Aust.* 2024;221(10):558–563. doi: <https://doi.org/10.5694/mja2.52505>
2. Cebeci D, Karasel S. Norwegian scabies in a child with Down syndrome. *Sudan J Paediatr.* 2021;21(2):215–218. doi: <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1599647837>
3. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при atopическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(1):85–88. doi: [10.15690/vsp.v17i1.1859](https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859) [Murashkin N.N., Ambarchian E.T., Materikin A.I., Epishev R.V. THE ROLE OF EPIDERMAL BARRIER IMPAIRMENTS IN ATOPIC DERMATITIS: MODERN CONCEPTS OF DISEASE PATHOGENESIS. *Current Pediatrics.*

- 2018;17(1):85–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859>
4. Niode NJ, Adji A, Gazpers S, et al. Crusted Scabies, a Neglected Tropical Disease: Case Series and Literature Review. *Infect Dis Rep.* 2022;14(3):479–491. doi: <https://doi.org/10.3390/idr14030051>
5. Hugdahl E. Scabies — a public health problem. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140(15). doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0799>
6. Garcia D, Farr M, Ross K. Misdiagnosis of Crusted Scabies: Skin Excoriations Resembling Brown Sugar Are Characteristic. *Cutis.* 2024;114(2):E24–E27. doi: <https://doi.org/10.12788/cutis.1082>
7. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(41):695–704. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, И.И. Яруллин¹, Р.В. Епишев¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Тяжелая железодефицитная анемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: три клинических случая

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель Научно-исследовательского института детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

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

Статья поступила: 16.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Одним из самых частых осложнений дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) является железодефицитная анемия. Терапия анемии в таких случаях затруднена в связи с множеством патологических факторов и состояний, усугубляющих течение заболевания, затрудняющих усвоение железа и способствующих формированию порочного патологического круга течения анемии. **Описание клинических случаев.** Описаны случаи анемии у детей с дистрофическим ВБЭ. Показаны диагностические алгоритмы и критерии определения терапевтической тактики. Применяли препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, проведена гемотрансфузия лейкоцелизированной эритроцитарной взвеси. На фоне терапии отмечены увеличение концентрации гемоглобина, стабилизация гемодинамики, заживление ран. Побочных эффектов при лечении не зарегистрировано. **Заключение.** У детей с ВБЭ и сопутствующей тяжелой анемией требуется комплексная терапия, включающая препарат железа и проведение гемотрансфузии. Вместе с тем, необходима оптимизация протоколов ведения таких пациентов.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, железодефицитная анемия, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Яруллин И.И., Епишев Р.В. Тяжелая железодефицитная анемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: три клинических случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):291–298. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2933>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа генетических заболеваний, характеризующихся появлением пузырей на коже и/или слизистых оболочках, воз-

никающих при минимальном физическом либо химическом воздействии, а иногда и спонтанно [1, 2]. ВБЭ входит в число орфанных заболеваний и отличается полиморфизмом клинических проявлений и мультисистемностью

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Ilgiz I. Yarullin¹, Roman V. Epishev¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Severe Iron Deficiency Anemia in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Three Cases

Background. Iron deficiency anemia is one of the most common complications of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB). Anemia management in such cases is complicated due to many pathological factors and conditions aggravating disease course and iron absorption leading to development of anemia vicious pathological circle. **Case description.** Cases of anemia in children with DEB have been described. Diagnostic algorithms and therapeutic criteria have been presented. Iron (III) hydroxide sucrose was administered, transfusion of leukoreduced red blood cell suspension was performed. Increase in hemoglobin concentration, hemodynamics stabilization, and wound healing were noted on therapy. No side effects were reported during treatment. **Conclusion.** Children with DEB and comorbid severe anemia require complex therapy including iron medications and transfusions. Moreover, it is crucial to update management protocols for such patients.

Keywords: epidermolysis bullosa, dystrophic epidermolysis bullosa, iron deficiency anemia, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Yarullin Ilgiz I., Epishev Roman V. Severe Iron Deficiency Anemia in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Three Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):291–298. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2933>

поражения с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [3]. Патогенез ВБЭ обусловлен дефектами генов, кодирующих синтез структурных белков кожи, отвечающих за соединение клеток эпидермиса с базальной мембраной и дермой [2, 4, 5]. В свою очередь, нарушение межклеточных связей приводит к образованию пузырей на коже и слизистых оболочках даже при незначительном воздействии извне. Выявлено и описано более 1000 патогенных вариантов этих генов [4, 5].

В соответствии с локализацией дефектного гена, определяющей глубину и тяжесть патологического процесса, выделяют 4 основные клинические формы ВБЭ [1]: простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ), а также синдром Киндлер. Тяжесть ВБЭ обусловлена выраженностью поражений кожного покрова и слизистых оболочек, а также количеством и степенью осложнений. Дистрофическая форма заболевания является наиболее тяжелой по причине не только выраженных кожных проявлений, сопровождающихся болью и зудом, но и вовлечения в патологический процесс большинства органов и систем организма.

Одним из самых частых осложнений ДБЭ, трудно поддающимся коррекции, является железодефицитная анемия (ЖДА) [6]. Причина ЖДА — дефицит железа в организме, возникающий вследствие нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь железа, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов [7]. Развитие ЖДА при ВБЭ обусловлено нарушением процессов жевания, глотания и всасывания (по причине аномалий строения зубов, микростомии, рубцов на слизистых оболочках, стриктур пищевода), что ограничивает поступление белков и железа с пищей. Сначала отмечается дисфагия при приеме твердой пищи, затем мягкой и жидкой — вплоть до затруднения глотания слюны [8].

Недостаток аминокислот из-за дефицита поступления с пищей белка негативно влияет на продукцию эритропоэтина [9]. Кроме того, постоянное повреждение кожи и слизистых оболочек ведет к естественной потере железа, белка и форменных элементов крови [10]. Хроническое воспаление и персистирующая инфекция ведут к нарушению транспорта и утилизации кислорода в тканях, что, в свою очередь, нарушает нормальный метаболизм железа [11]. Хроническое воспаление приводит также и к постоянному повышению продукции гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в кишечнике, а кроме того, высвобождение рециркулирующего железа [12]. Сочетание указанных нарушений с хронической кровопотерей, характерной для ВБЭ, приводит к выраженному дефициту железа и развитию тяжелой ЖДА [13]. Развивается тяжелая гипоксия тканей, не только проявляющаяся классическими симптомами анемии, но и приводящая к замедленной эпителизации ран, прогрессирующему истощению, задержке физического и когнитивного развития у детей [14].

В настоящее время в терапии ЖДА применяют пероральные препараты двухвалентного и трехвалентного железа, а также парентеральные препараты трехвалентного железа при лечении пациентов с легкой и среднетяжелой формами анемии [7]. При тяжелой форме анемии (снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л) показана гемотрансфузия эритроцитарной взвеси [15–17]. После гемотрансфузии пациентам с тяжелой ЖДА, продолжающейся кровопотерей, расстройствами всасывания и воспалительными заболеваниями кишечника показаны парентеральные препараты железа [18, 19]. Описан положительный опыт применения эритропоэтина у детей с ВБЭ с целью стимуляции эритропоэза [20].

Ниже представлено описание развития и течения ЖДА у трех пациентов с ВБЭ, в том числе на фоне коррекции анемии путем введения препаратов железа и гемотрансфузий.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

О пациенте

Пациентка А., возраст 11 лет 10 мес. Госпитализирована в отделение дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (патологический нуклеотидный вариант *chr3:48604152C>T* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии, отмечены пузыри на верхних и нижних конечностях. После рождения ребенок находился в отделении реанимации, затем в отделении патологии новорожденных. Во время госпитализации установлен клинический диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Семейный анамнез отягощен: брак родственный (бабушки супругов троюродные сестры), у братьев матери пробанда были дети с ВБЭ, у отца пробанда были дети от другого брака с диагностированным ВБЭ, которые умерли после родов.

Ребенок впервые поступил в отделение дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей в возрасте 5 лет 2 мес в тяжелом состоянии с эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек и тяжелой анемией (гемоглобин — 45 г/л). Проведена гемотрансфузия лейкоцедуцированной эритроцитарной взвеси согласно клиническим рекомендациям по ЖДА от 2024 г. [7] и Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21]. После проведения гемотрансфузии концентрация гемоглобина увеличилась до 82 г/л. Однако в дальнейшем на фоне обширного поражения кожного покрова по данным биохимического анализа крови отмечали снижение концентрации железа и белков. В связи с чем дополнительно назначен курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс внутривенно согласно клиническим рекомендациям по ЖДА [7].

Для нутритивной поддержки пациентки проведена серия баллонных дилатаций стеноза пищевода в 6, 9 и 10 лет. Стоит отметить, что в последнее время баллонная дилатация заменила инвазивные методы лечения ввиду таких преимуществ, как малоинвазивность, простота исполнения, безопасность, эффективность и низкий риск возникновения осложнений [22]. Однако в связи с распространенностью эрозивных поражений и частыми повторяющимися стриктурами пищевода и, как следствие, недостаточностью поступления питательных веществ и железа в возрасте 11 лет была установлена гастростома.

Физикальная диагностика

При последней госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс имел распространенный характер и был представлен множеством эрозивных очагов с ярко-красным дном, единичными пузырями с вялой крышкой, большим скоплением милиумов, очагами рубцовой алопеции на волосистой части головы, атрофией и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин, псевдосиндактилия и контрактуры лучезапястных суставов. Кожные проявления сопровождались зудом и болезненностью. Аппетит понижен. Стул 1 раз в 2–3 сут на фоне постоянного приема осмотического слабительного вещества.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 19 кг, рост — 127 см, HAZ (height-for-age z-score — z-score роста для возраста): –3,48, BAZ (body mass index-for-age z-score — z-score индекса массы тела для возраста): –4,08;
- снижение количества эритроцитов — $3,98 \times 10^{12}/л$ (норма $4,0–5,2 \times 10^{12}/л$), концентрации железа — 2,71 мкмоль/л (норма 9,3–23,6 мкмоль/л), гемоглобина (Hb) — 61 г/л (норма 120–145 г/л), гематокрита — 23,9% (норма 35–45%), MCV — 60,2 фл (норма 77–94 фл), MCH — 15,4 пг (норма 25–33 пг), MCHC — 256 г/л (320–353 г/л), альбумина — 23,3 г/л (норма 38–54 г/л), витамина D — 11,1 нг/мл (норма 30–100 нг/мл);
- увеличение количества тромбоцитов — $530 \times 10^9/л$ (норма $150–450 \times 10^9/л$), RDW-CV — 20% (норма 12–15%), СОЭ — 70 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 120,5 мг/л (норма < 5 мг/л), общего белка — 105 г/л (норма 60–80 г/л), IgG — 42,85 г/л (норма 6,98–15,6 г/л);
- в клиническом анализе мочи: гематурия, лейкоцитурия, бактериурия (связанные с поражением наружных половых органов);
- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *Staphylococcus aureus* — сплошной рост, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* — обильный рост; нос: *S. aureus* — обильный рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: состояние после оперативного вмешательства, небольшое увеличение диаметра престенотического расширения, рентгенологическая картина двух зон сужения пищевода;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность костной ткани (МПКТ) ниже возрастных значений (BMD (bone mineral density) = 0,543 г/см², z-score: –3,1 (норма от –2 до 2)).

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием гиперкалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме 300–400 мл/сут.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлен нуклеотидный вариант *chr3:48604152C>T* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия тяжелой степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой

степени. Стриктура пищевода. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию. Носитель гастростомы с 2022 г.

Медицинские вмешательства

В связи с тяжелой анемией (Hb — 61 г/л) проведена гемотрансфузия лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 150 мл дважды через день. В результате терапии отмечена положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 1).

В связи с недостаточным эффектом от гемотрансфузий (Hb — 82 г/л) было принято решение назначить препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 20 мг/мл по схеме согласно инструкции. Расчет дозы препарата проведен по общему дефициту железа, определенному по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 504 мг.

В связи со сниженным уровнем альбумина (снижение до 23,33 г/л) в заместительных целях был назначен препарат альбумина человеческого 20% — 100 мл внутривенно № 1.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атравматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 108 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 1 и проведенных манипуляций представлена на рис. 1.

Клинический пример № 2

О пациенте

Пациентка А., возраст 15 лет. Ежегодно наблюдается в отделении дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с 10 лет 10 мес с диагнозом:

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 1)

Table 1. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 1)

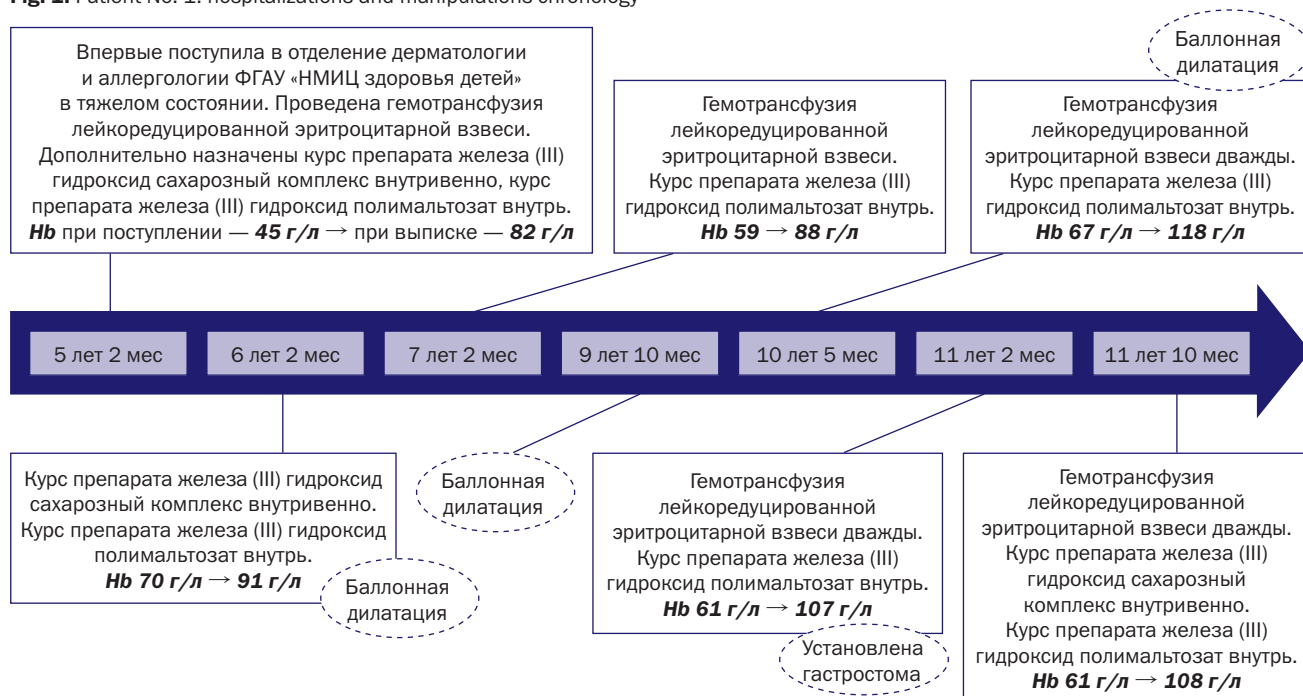
Период	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	3,98	61	23,9	15,4	256	60,2
После 1-го вливания (на следующий день)	4,48	76	28,3	17,1	270	63,3
После 2-го вливания (на следующий день)	4,51	82	29,7	18,2	276	65,8

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Рис. 1. Пациент № 1: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 1. Patient No. 1: hospitalizations and manipulations chronology



«Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (патогенный вариант *chr3:48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии с множественными дефектами кожи по всему телу. Роды четвертые. После рождения пребывала в кувезе, во время госпитализации установлен клинический диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Семейный анамнез отягощен: мать и отец троюродные сестра и брат, у родителей пробанда рождались дети с ВБЭ: второй ребенок (прожил 11 сут) и третий ребенок (прожил 13 лет), у прабабушек пробанда с обеих сторон были дети с ВБЭ.

Регулярно получала амбулаторное лечение по месту жительства — без эффекта. Клиническая картина была представлена эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек, пузырями, милиумами, рубцами и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин на верхних и нижних конечностях, контрактуры лучезапястных суставов и частичная псевдосиндактилия. Кожные проявления сопровождались зудом и болезненностью.

В возрасте 13 лет в отделении неотложной и плановой хирургии НМИЦ здоровья детей проведена баллонная дилатация стеноза пищевода в связи с недостаточным поступлением питательных веществ.

Физикальная диагностика

При последней госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс имел распространенный характер и был представлен множеством эрозивных очагов с ярко-красным дном, единичными мелкими пузырями на гибкательных поверхностях нижних конечностей, большим скоплением милиумов, мягкими рубцовыми изменениями на местах эрозивных поражений, афтами на слизистых оболочках и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин, псевдосиндактилия и контрактуры лучезапястных суставов. Кожные проявления сопровождались болезненностью и интенсивным зудом. Отмечены нарушение глотания, невозможность приема твердой пищи, периодические срыгивания и рвота. Стул со склонностью к запорам.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 23 кг, рост — 145,5 см, HAZ: −2,37, BAZ: −5,32;
- снижение концентрации железа до 1,87 мкмоль/л (норма 9,0–30,4), гемоглобина — 79 г/л (норма 120–155 г/л), гематокрита — 27,8% (норма 36–46%), MCV — 61,8 фл (норма 78–96 фл), MCH — 17,6 пг (норма 25–35 пг), MCHC — 284 г/л (норма 320–353 г/л), альбумина — 30,8 г/л (норма 32–45 г/л), витамина D — 22,2 нг/мл (норма 30–100 нг/мл);
- увеличение RDW-CV до 18,6% (норма 12–15), СОЭ — 78 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), концентрации СРБ — 22,3 мг/л (норма < 5), IgA — 4,01 г/л (норма 0,47–2,49 г/л), IgE — 442 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), IgG — 22,13 г/л (норма 7,16–17,11 г/л), IgM — 2,55 г/л (норма 0,15–1,88 г/л);
- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *S. aureus* — сливной рост; зев: *Candida albicans* — умеренный рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени;
- рентгенография кистей (оценка костного возраста): костный возраст отстает от календарного на 4–6 мес;
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: рентгенологическая картина двух зон сужения пищевода;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника: МПКТ ниже возрастных значений (BMD = 0,606 г/см², z-score: −4,5 (норма от −2,0 до 2,0)).

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием гиперкалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме 300–400 мл/сут.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлен патогенный вариант *chr3:48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Стриктура пищевода. Вторичная задержка роста и пубертата. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию.

Медицинские вмешательства

По решению врачебной комиссии в связи с наличием обширных эрозивно-язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, высоким риском потери белка и электролитов, сниженным поступлением железа и низкой концентрацией гемоглобина (79 г/л) было принято решение о проведении гемотрансфузии лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 290 мл однократно согласно Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21]. В результате терапии отмечена положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 2).

После гемотрансфузии назначен курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс внутривенно. Расчет дозы выполнен с учетом общего дефицита железа, определенного по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 478 мг.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием изокалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме до 600 мл/сут.

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атравматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 106 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 2 и проведенных манипуляций представлена на рис. 2.

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 2)

Table 2. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 2)

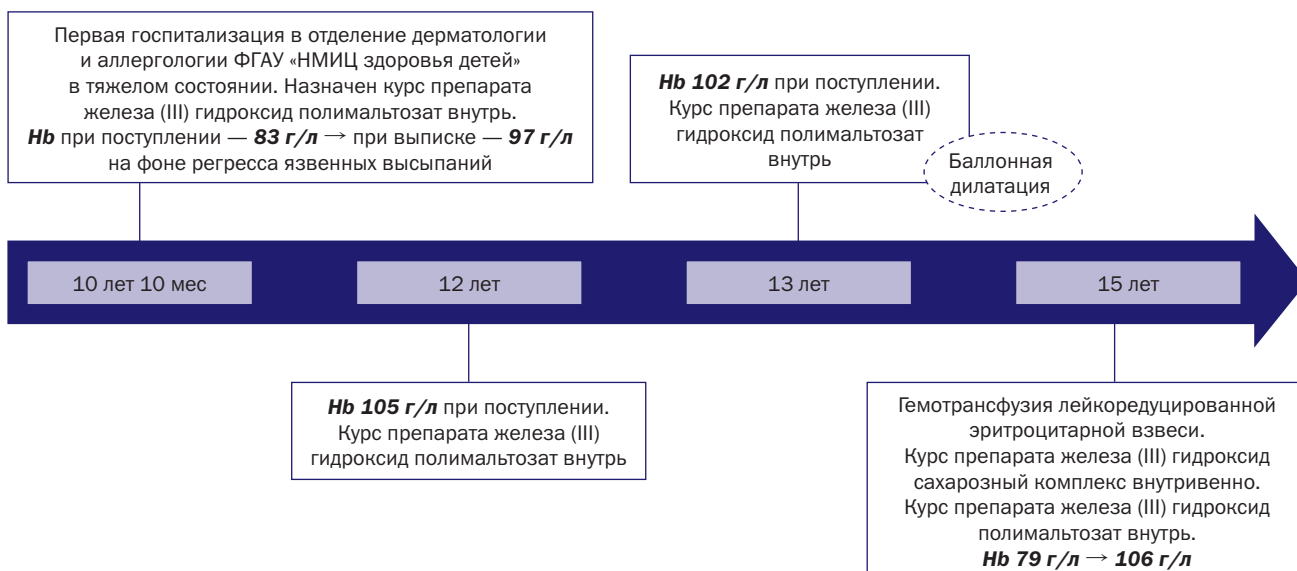
Время	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	4,5	79	27,8	17,6	284	61,8
После вливания (на следующий день)	5,42	106	37,1	19,6	286	68,5

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Рис. 2. Пациент № 2: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 2. Patient No. 2: hospitalizations and manipulations chronology



Клинический пример № 3

О пациенте

Пациентка А., возраст 9 лет 3 мес. Состояние при поступлении тяжелое за счет кожного патологического процесса. Госпитализирована с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (делеция *g.48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Наблюдается в отделении дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей с 1 года 9 мес. Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии, первые высыпания на теле возникли при рождении. После рождения пребывала в кувезе. Выписана с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз». Семейный анамнез не отягощен. Наблюдалась дерматологом амбулаторно по месту жительства. Клиническая картина была представлена эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек, отсутствием ногтей на верхних и нижних конечностях, микростомией.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс носил распространенный характер. На коже туловища и конечностей отмечались различного размера пузыри на эритематозном фоне с серозно-геморрагическим содержимым, эрозии с ярко-красным дном, мягкие рубцовые изменения на местах бывших эрозий, милиумы. Множественные эрозии в полости рта, микростомия. Отсутствие ногтей на верхних и нижних конечностях. Кожные проявления сопровождалась зудом и болезненностью.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 18,4 кг, рост — 118 см, WAZ (weight-for-age z-score — z-score массы тела для возраста): –3,11, NAZ: –2,61, BAZ: –2,01;
- снижение количества эритроцитов до $3,31 \times 10^{12}/л$ (норма $4,0–5,2 \times 10^{12}/л$), концентрации железа — до 1,8 мкмоль/л (норма 9–21,5 мкмоль/л), гемоглобина — 66 г/л (норма 120–145 г/л), гематокрита — 23,9% (норма 35–45%), MCV — 72,4 фл (норма 77–94 фл), MCH — 20,1 пг (норма 25–33 пг), MCHC — 277 г/л (норма 320–353 г/л), альбумина — 33 г/л (норма 38–54 г/л);
- повышение количества тромбоцитов до $936 \times 10^9/л$ (норма $150–450 \times 10^9/л$), RDW-CV — 17,2% (норма 12–15%), концентрации СРБ — 146 мг/л (норма < 5 мг/л), СОЭ — 54 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), общего белка — 82,9 г/л (норма 60–80 г/л), количества лейкоцитов — $18,8 \times 10^9/л$ (норма $4,5–11,5 \times 10^9/л$), лимфоцитов — $12,1 \times 10^9/л$ (норма $1,5–6,5 \times 10^9/л$) / 64,4% (норма 31–53%);

- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *S. aureus* — сплошной рост; нос: *Streptococcus pneumoniae* — сливной рост, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* — сливной рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- УЗИ органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, колостаз;
- рентгенография кистей (оценка костного возраста): костный возраст отстает от календарного примерно на 5 лет;
- денситометрия: МПКТ ниже возрастных значений ($BMD = 0,450 \text{ г/см}^2$; z-score: –2,7 (норма от –2,0 до 2,0));
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: картина протяженной зоны сужения в верхней трети и средней трети пищевода.

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести». Согласно заключению стоматолога: кариес дентина, проявления буллезного эпидермолиза в полости рта. Консультация офтальмолога: фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлена делеция *g.48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия тяжелой степени. Умеренная белково-энергетическая недостаточность. Стриктура пищевода. Дискинезия толстой кишки. Кариес дентина. Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию.

Медицинские вмешательства

В связи с тяжелой анемией (Hb 66 г/л) согласно клиническим рекомендациям по ЖДА от 2024 г. [7] и Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21] была проведена гемотрансфузия лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 160 мл однократно. В результате терапии отмечается положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 3).

В связи с недостаточным эффектом от гемотрансфузии (Hb — 82 г/л) было принято решение назначить курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Расчет дозы выполнен с учетом общего дефицита железа, определенного по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 488 мг.

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 3)

Table 3. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 3)

Время	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	3,31	66	23,9	20,1	277	72,4
После вливания (на следующий день)	3,73	82	28,4	21,7	287	76,2

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием изокалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме до 400 мл/сут.

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атрауматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 101 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 3 и проведенных манипуляций представлена на рис. 3.

Прогноз

При соблюдении рекомендаций по нутритивной поддержке и своевременном лечении анемии прогноз по качеству жизни у всех пациентов благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ демонстрирует полное соответствие клинических случаев общепринятым представлениям о патогенезе ЖДА при ВБЭ, включая ключевые механизмы развития анемии (хронические кровопотери, нарушение абсорбции железа, гепсидин-опосредованное воспаление и дефицит эритропоэтина). Применяемая терапевтическая тактика (внутривенное введение препарата железа и гемотрансфузии при тяжелой анемии) также соответствует современным рекомендациям по лечению [7, 21]. Вместе с тем, отсутствие побочных эффектов такой терапии требует дальнейшего изучения, так как противоречит данным о частой гипофосфатемии при использовании препаратов трехвалентного железа [23]. Важным представляется наблюдение заживления ран после коррекции анемии, что также требует изучения. Кроме того, заметим, что у описанных нами пациентов не применяли эритропоэтин, что ограничивает возможность оценки эффективности такой тактики терапии ЖДА у пациентов с ВБЭ. Тем не менее, полученные

нами данные свидетельствуют о необходимости своевременных (с раннего возраста) диагностики и лечения ЖДА у детей с ВБЭ для предотвращения развития торпидных форм анемии. Подчеркнем также, что многофакторность и тяжесть ЖДА при ВБЭ у детей, редкость дерматоза и малое количество научных работ по теме указывают на необходимость повышения осведомленности специалистов и разработки протоколов лечения ЖДА при ВБЭ, а также междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены наблюдения пациентов с ВБЭ и ЖДА, а также описаны подходы к диагностике и коррекции анемии. Во всех проанализированных случаях терапевтические мероприятия в условиях стационара были направлены на устранение анемического синдрома, стимуляцию эпителизации эрозивно-язвенных поражений кожи, предотвращение формирования новых высыпаний, а также на предупреждение инфекционных осложнений. Установлено, что при своевременной диагностике ЖДА, адекватной нутритивной поддержке и коррекции дефицита железа прогноз у таких пациентов остается благоприятным. Представленные наблюдения подтверждают необходимость включения оценки и коррекции анемического синдрома в стандартный алгоритм ведения пациентов с ВБЭ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей (матерей) всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на использование медицинских данных детей при публикации их описания в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия для пациента № 1 — 06.02.2023, № 2 — 02.12.2022, № 3 — 16.05.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives (mothers) have signed written informed voluntary consent on using the children's medical data when publishing case descriptions in the scientific journal (electronic version included) (signed on for No. 1 — 06.02.2023, No. 2 — 02.12.2022, No. 3 — 16.05.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

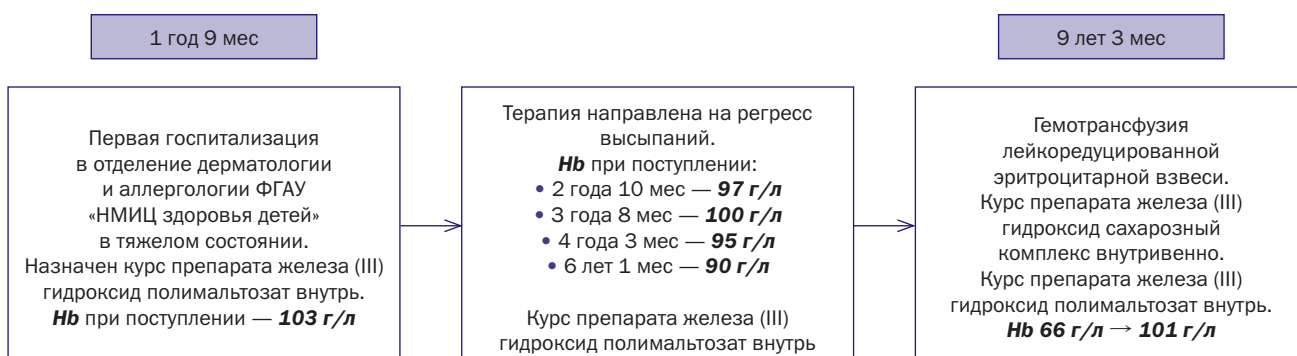
Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

Рис. 3. Пациент № 3: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 3. Patient No. 3: hospitalizations and manipulations chronology



РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием, обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

И.И. Яруллин — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Р.В. Епишев — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Врожденный буллезный эпидермолиз: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. — 2020. — 64 с. [Vrozhdennyi bulleznyi epidermoliz: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Union of Pediatricians of Russia. 2020. 64 p. (In Russ).]
2. 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>
3. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С. и др. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 316–328. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808> [Murashkin NN, Epihev RV, Orlova OS, et al. 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>]
4. Has C, Nystrom A, Saeidian AH, et al. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018;71–72: 313–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.001>
5. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, et al. EB2017-progress in epidermolysis bullosa research toward treatment and cure. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1010–1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.016>
6. *Epidermolysis Bullosa: A Clinician's Handbook*. Murrell DF, ed. Springer; 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-05622-1>
7. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации / Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов, онкологов; Российское общество акушеров-гинекологов; Российское научное медицинское общество терапевтов; Федерация лабораторной медицины; Российская ассоциация геронтологов и гериатров; Эндоскопическое общество «РЭнДО»; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. — 2024. — 56 с. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: Clinical guidelines. National Hematological Society; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Russian Scientific Medical Society of Therapists; Federation of Laboratory Medicine; Russian Association of Gerontologists and Geriatricians; Endoscopic Society “REnDO”; Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases. 2024. 56 p. (In Russ).]
8. Proding C, Reichelt J, Bauer JW, et al. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1176–1189. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13979>
9. Nairz M, Weiss G. Iron deficiency and anemia of chronic disease in protein malnutrition. *Front Nutr*. 2022;9:829425. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.829425>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, methodology development, study management, research support, manuscript review and editing.

Ilgiz I. Yarullin — conducting the study, data processing, data analysis, project administration, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Roman V. Epihev — conducting the study, data processing, data analysis, project administration, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

И.И. Яруллин

<https://orcid.org/0009-0005-1830-8147>

Р.В. Епишев

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

10. Camaschella C, Weiss G. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022. pp. 837–844.
11. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133(1):40–50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1146–1159. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2115298>
13. Talarico R, Cannizzo S, Lorenzoni V, et al. RarERN Path: a methodology towards the optimisation of patients' care pathways in rare and complex diseases developed within the European Reference Networks. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):347. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01631-1>
14. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, et al. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(4):177–188; quiz 189–190. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000428864.72412.b7>
15. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–39. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
16. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70(11):2030–2051. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
17. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
18. Shuoyan Ning MPZ. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):315–322. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000034>
19. Singer CE, Vasile CM, Popescu M, et al. Role of Iron Deficiency in Heart Failure — Clinical and Treatment Approach: An Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):304. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020304>
20. Simpson B, Tarango C, Lucky AW. Clinical algorithm to manage anemia in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e319–e320. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13587>
21. Приказ Минздрава России от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» (зарегистрирован в Минюсте РФ 20.12.2002 № 4062). [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 25, 2002 No. 363 “Ob utverzhdenii Instruksii po primeneniyu komponentov krovi” (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on December 20, 2002 No. 4062) (In Russ).]
22. Gollu G, Ergun E, Ates U, et al. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–6. doi: <https://doi.org/10.1111/dote.12503>
23. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;323(5): 432–443. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22450>

С.С. Вязанкина¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, С.Г. Макарова¹, М.М. Лохматов^{1, 2}, Т.Н. Будкина¹,
М.А. Леонова¹, А.И. Материкин¹, О.А. Ерешко¹, К.А. Куликов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Применение дупилумаба у пациента с тяжелым эозинофильным эзофагитом, сочетанным с T2-ассоциированными заболеваниями: клинический случай

Контактная информация:

Вязанкина Светлана Святославовна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач аллерголог-иммунолог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1, e-mail: svsvpav@mail.ru

Статья поступила: 18.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. T2-ассоциированные заболевания, включая эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), атопический дерматит и бронхиальную астму, объединены общим патогенетическим механизмом — гиперпродукцией интерлейкинов (IL) 4, 5 и 13. Стандартная терапия при тяжелых формах ЭоЭ, а также при коморбидных T2-патологиях может быть неэффективной. Дупилумаб, моноклональное антитело к рецептору IL-4Rα, селективно блокирует сигнальные пути IL-4/IL-13. В этой связи препарат может быть рассмотрен в качестве перспективного варианта терапии ЭоЭ с рефрактерным течением и множественными атопическими состояниями. **Описание клинического случая.** Ребенку с ЭоЭ, осложненным стенозом пищевода на фоне неэффективной стандартной терапии (ингибиторы протонной помпы в сочетании с топическими кортикостероидами и элиминационной диетой), коморбидным с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, назначен дупилумаб по схеме 300 мг каждые 2 нед (при массе тела ребенка 34 кг суммарная дозировка составила 800 г). Через 3 мес после инициации биологической терапии отмечено купирование симптомов дисфагии и болей в животе. Пациент начал есть твердую пищу, улучшился аппетит. Отмечена нормализация показателей физического развития (HAZ, BAZ). На фоне проводимой терапии удалось достичь ремиссии атопического дерматита и избежать инвазивной эндоскопической дилатации пищевода. Побочные эффекты при применении дупилумаба не зарегистрированы. **Заключение.** Дупилумаб значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки пищевода и выраженность симптомов у пациента с тяжелым ЭоЭ, коморбидным с T2-ассоциированными заболеваниями. Оказывая модулирующее действие на генетически обусловленное T2-воспаление, препарат открывает новые возможности персонализированной терапии пациентов с ЭоЭ.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, дети, стеноз пищевода, дупилумаб, T2-воспаление

Для цитирования: Вязанкина С.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Леонова М.А., Материкин А.И., Ерешко О.А., Куликов К.А. Применение дупилумаба у пациента с тяжелым эозинофильным эзофагитом, сочетанным с T2-ассоциированными заболеваниями: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):299–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2931>

ОБОСНОВАНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание пищевода, вызванное эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки (≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа как минимум в одном биоптате) [1, 2]. В патогенезе ЭоЭ ключевую роль играют T2-опосредованные иммунные реакции с гиперпродукцией интерлейкинов (IL) 4, 5 и 13 [3]. Последние активируют эпителиальные клетки пищевода, индуцируя продукцию эотаксина-3 (CCL26) и других хемоаттрактантов. Кроме того, IL-13 подавляет продукцию десмоглеина-1 и филаггрина, что вызывает дисфункцию эпителиальных клеток пищевода и в итоге нарушение барьерной функции эпителия [4]. IL-4 и -13 стимулируют активацию фибробластов и продукцию коллагена, способствуя фиброзированию

стенки пищевода и последующему развитию стриктур и стеноза [5, 6].

Клиническая картина ЭоЭ варьирует в зависимости от возраста пациента: у детей младшего возраста, как правило, преобладают неспецифические симптомы (отказ от пищи, избирательный аппетит, тошнота, изжога), что затрудняет своевременную диагностику, в то время как у детей старшего возраста и подростков чаще наблюдаются дисфагия и эпизоды обтурации пищевода пищевым болюсом [7]. Длительное течение ЭоЭ без адекватной терапии приводит к необратимому ремоделированию тканей пищевода, формированию фиброза собственной пластинки и постепенному сужению просвета пищевода, возникновению выраженных проявлений дисфагии, нарушению нутритивного статуса ребенка [1]. В частности, стеноз пищевода развивается

у 4–9% детей с ЭоЭ [8, 9]. Опасным осложнением ЭоЭ при возникновении стриктуры пищевода является его внезапная перфорация [8, 10].

Лечение ЭоЭ включает в себя элиминационную диету, ингибиторы протонной помпы и топические глюкокортикоиды (ГК) [11]. Однако в клинических рекомендациях не указана длительность топической противовоспалительной терапии и элиминационной диеты, необходимая для достижения клинической и гистологической ремиссии заболевания [1, 2]. Именно поэтому у пациентов на фоне преждевременного снижения объема терапии и сохраняющегося воспаления в тканях пищевода со временем могут развиваться фиброэстенотические изменения, в некоторых случаях — в раннем возрасте [12, 13]. У пациентов со стенозом пищевода для облегчения клинической симптоматики рекомендовано применять эндоскопическую дилатацию с помощью этапного бужирования или баллонной дилатации пищевода на фоне местной противовоспалительной терапии [14].

Ранее считалось, что назначение системных ГК у пациентов детского возраста должно быть ограничено, однако согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2024), у пациентов со стенозом пищевода допускается назначение короткого курса системных ГК. Эндоскопическую дилатацию пищевода рекомендуется рассматривать только при неэффективности курса системных ГК [1].

В последние годы значительное внимание уделяется биологической терапии ЭоЭ, в частности применению дупилумаба — человеческого моноклонального антитела, блокирующего передачу сигналов IL-4 и IL-13 через ингибирование α -субъединицы рецептора IL-4. В педиатрической практике препарат успешно применяется в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита (с возраста 6 мес), бронхиальной астмы (с 6 лет). Для пациентов с ЭоЭ препарат одобрен Минздравом России с возраста 1 года на основании результатов клинического исследования фазы III.

Однако в исследование не были включены пациенты со стриктурами пищевода [15]. На сегодняшний день описаны лишь единичные случаи применения дупилумаба у пациентов с ЭоЭ со стенозом пищевода [16, 17]. Ниже представлено первое описание результатов лечения дупилумабом ребенка с тяжелым ЭоЭ, стенозом пищевода и T2-ассоциированными заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Л. (из Московской области), мальчик, возраст 11 лет, обратился на амбулаторный прием к гастроэнтерологу в НМИЦ здоровья детей (Москва) с жалобами на эпизодические боли в животе, горький привкус во рту, эпизоды рвоты после застревания кусочков твердой пищи в пищеводе.

Анамнез болезни. На первом году жизни на фоне грудного вскармливания отмечено появление колик, метеоризма, эпизодически — прожилки крови и примеси слизи в кале. С 6 мес жизни после введения прикорма начали беспокоить распространенные высыпания на коже, далее при обострении проводились курсы антигистаминных препаратов и топических ГК. После введения кисломолочных продуктов в возрасте 8 мес отмечено увеличение площади высыпаний и возникновение эпизодов рвоты, при этом продукты из козьего молока мальчик переносил удовлетворительно. В течение 1 года на фоне соблюдения безмолочной диеты и проводимой наружной терапии по поводу атопического дерматита отмечался регресс кожных высыпаний. С 2-летнего возраста молочные продукты были постепенно введены в рацион. С 3 лет мальчика начали беспокоить эпизоды рвоты и эпизоды застревания кусочков пищи в пищеводе, которые купировали запиванием пищи водой или проглатыванием хлебного мякиша. Исследование специфических IgE в сыворотке крови показало наличие sensibilization к аллергенам коровьего молока. В возрасте с 5 до 6 лет ребенок находился на строгой безмолочной

Svetlana S. Vyazankina¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Svetlana G. Makarova¹, Maksim M. Lokhmatov^{1, 2}, Tatyana N. Budkina¹, Mariya A. Leonova¹, Aleksandr I. Materikin¹, Oksana A. Ereshko¹, Kirill A. Kulikov¹

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

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

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

Dupilumab Administration in the Patient with Severe Eosinophilic Esophagitis Combined with T2-Associated Diseases: Case Study

Background. T2-associated diseases such as eosinophilic esophagitis (EoE), atopic dermatitis, and bronchial asthma have common pathogenetic mechanism — hyperproduction of interleukins (IL) 4, 5 and 13. Standard therapy for severe forms of EoE and comorbid T2 pathologies may be ineffective. Dupilumab (monoclonal antibody to the IL-4R α receptor) selectively blocks IL-4/IL-13 signaling pathways. Thus, this medication can be considered as the promising treatment option for EoE with refractory course and multiple atopic conditions. **Case description.** Child with EoE complicated by esophageal stenosis, comorbid atopic dermatitis, and allergic rhinitis, with ineffective standard therapy (proton pump inhibitors, topical corticosteroids, and elimination diet), was prescribed dupilumab, 300 mg every 2 weeks (child's weight of 34 kg, total dosage was 800 g). Dysphagia and abdominal pains resolved 3 months after biological therapy onset. The patient has started eating solid food, his appetite has improved. Normalization of physical development indicators (HAZ, BAZ) was noted. Remission of atopic dermatitis was achieved during the therapy, and endoscopic esophageal dilation was avoided. No side effects were reported due to dupilumab therapy. **Conclusion.** Dupilumab significantly reduces eosinophilic infiltration of esophageal mucosa and symptoms severity in the patient with severe EoE combined with T2-associated diseases. This medication opens new possibilities for personalized therapy of patients with EoE via modulating effect on genetically determined T2-inflammation. **Keywords:** eosinophilic esophagitis, children, esophageal stenosis, dupilumab, T2-inflammation

For citation: Vyazankina Svetlana S., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Lokhmatov Maksim M., Budkina Tatyana N., Leonova Mariya A., Materikin Aleksandr I., Ereshko Oksana A., Kulikov Kirill A. Dupilumab Administration in the Patient with Severe Eosinophilic Esophagitis Combined with T2-Associated Diseases: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):299–304. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2931>

диете. С 5 лет начали беспокоить жалобы на покраснение глаз, чихание и заложенность носа после контакта с кошками. С 6 лет эти симптомы появлялись ежегодно в период с июля по сентябрь. К 7 годам высыпания на коже постепенно регрессировали, однако отмечалось их усиление при нарушениях безмолочной диеты. С 9 лет отмечено нарастание болезненности в эпигастральной области. В течение последнего полугодия ребенок начал отмечать ежедневную потребность в тщательном измельчении твердой пищи и ее запивании большим количеством воды для облегчения прохождения пищевого комка через пищевод. В связи с прогрессированием жалоб рекомендовано провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с взятием биопсии. Назначен ингибитор протонной помпы (эзомерпазол, 20 мг/сут). На фоне терапии отмечены эпизоды обтурации пищевода таблеткой, что требовало обильного запивания препарата водой. Через 2 нед после начала лечения препарат был отменен.

Анамнез жизни. На грудном вскармливании до возраста 1 год 3 мес. Прикормы введены с возраста 6 мес. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у матери и отца — атопический дерматит, у старшей сестры — поллиноз.

Физикальная диагностика

При осмотре состояние питания пониженное. Масса тела — 33,5 кг, рост — 151 см (height-for-age (HAZ) z-score 0,58, body-mass-index-for-age (BAZ) z-score –2,05). Кожа туловища и конечностей сухая, над разгибательными поверхностями коленных суставов очаги гиперпигментации, меланоцитарный невус на спине. Слизистые оболочки чистые. Зев розовый, миндалины не увеличены. Носовое дыхание умеренно затруднено за счет отека слизистой оболочки, отделяемого из носовых ходов нет. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во всех отделах легких, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 18/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 78 уд./мин. SpO₂ — 99%. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастральной области. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет.

Суммарный балл по опроснику DSQ (Dysphagia symptoms questionnaire [18]) — 60 баллов, что соответствует выраженным симптомам дисфагии.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: повышение абсолютного количества эозинофилов до $0,78 \times 10^9$ (12,6%). **Биохимический анализ крови:** повышение концентрации общего IgE в сыворотке крови до 186 Ед/мл (норма < 90 Ед/мл). Концентрация специфических IgE в сыворотке крови (ImmunoCAP): эпителий кошки — 4,53 кМЕ/л (3-й класс), смесь пыльцы сорных трав wx5 (амброзия высокая, полынь, нивянок, одуванчик) — положительный результат. Сенсibilизации к аллергенам смеси домашней пыли hх2, яичного белка, коровьего молока, пшеницы не выявлено.

Инструментальное обследование

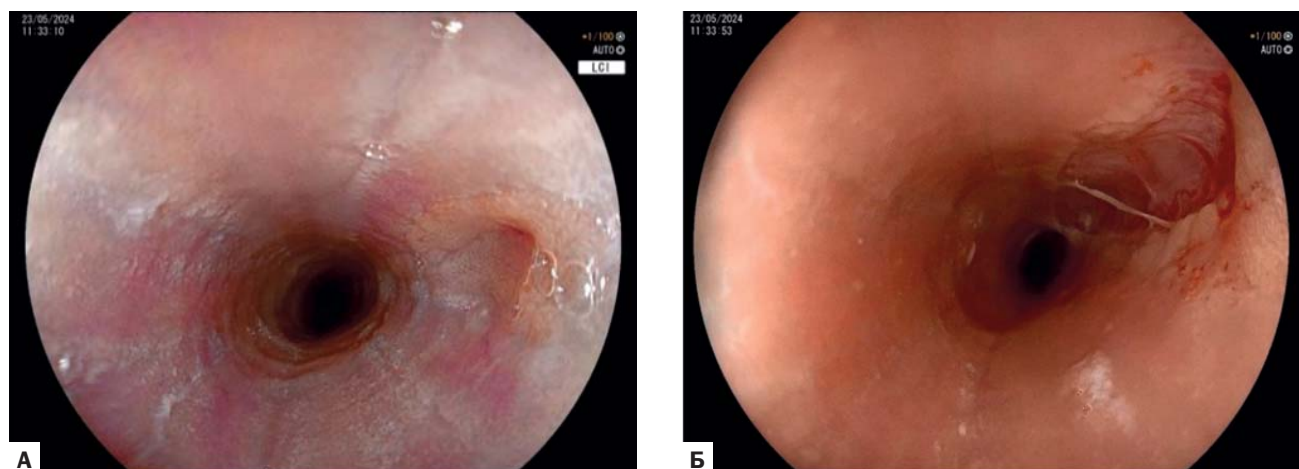
При проведении ЭГДС выявлены стеноз пищевода в верхней его трети, непроходимый для эндоскопа диаметром 9,3 мм, а также признаки ЭоЭ: кольца, продольные борозды на слизистой оболочке, небольшое количество экссудата (рис. 1). По шкале эндоскопических признаков ЭоЭ (EREFS) суммарная оценка составила 8 баллов, что соответствует выраженным эндоскопическим изменениям в пищеводе. При проведении эндоскопа до места стеноза возникла спонтанная диссекция слизистой оболочки пищевода. В связи с высоким риском развития осложнений осмотр был остановлен, принято решение воздержаться от биопсий.

При рентгенографии пищевода с контрастированием выявлено равномерное умеренное сужение пищевода, гастроэзофагеальный рефлюкс II–III степени с расширением кардии. Диаметр пищевода представлялся суженным на всем протяжении: в верхней трети до 0,9–1 см, средняя треть — до 0,6–0,7 см, нижняя треть — до 0,9–1 см.

Предварительный диагноз

Эозинофильный эзофагит. Атопический дерматит, детская форма, среднетяжелое течение, стадия неполной ремиссии. Аллергический сезонный ринит, вне обострения. Пищевая аллергия, кожно-гастроинтестинальная форма. Сенсibilизация к эпидермальным (кошка) и пыльцевым (сорные травы) аллергенам.

Рис. 1. Пациент Л., возраст 11 лет, с эозинофильным эзофагитом: результаты эзофагогастродуоденоскопии при поступлении
Fig. 1. Patient L., 11 years old, with eosinophilic esophagitis: esophagogastroduodenoscopy at admission



Примечание. А — стеноз пищевода в средней трети; Б — острая диссекция слизистой оболочки верхней трети пищевода, возникшая при проведении эндоскопического исследования.

Источник: Вязанкина С.С. и др., 2024.

Note. А — esophageal stenosis in the middle third; Б — acute dissection of the mucous membrane of the esophagus upper third occurred during endoscopic examination.

Source: Vyazankina S.S. et al., 2024.

Динамика и исходы

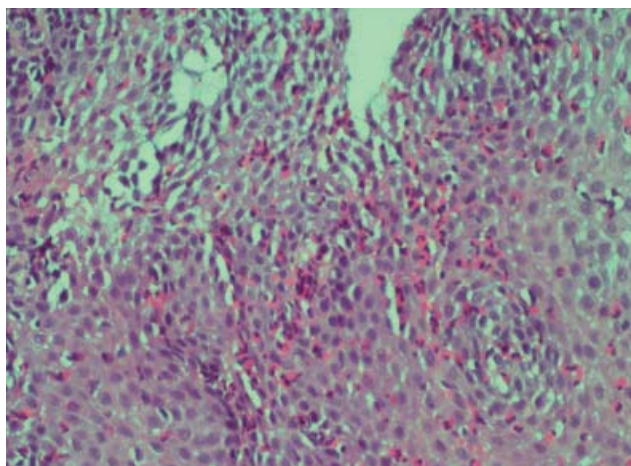
Назначены будесонид в дозе 1 мг 2 раза в сутки в форме вязкой суспензии (препарат назначен *off-label* на основании заключения врачебной комиссии с подписанием информированного добровольного согласия законными представителями пациента) и эзомепразол внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут. Оба препарата были отменены за 2 нед до планируемой повторной ЭГДС.

Через 1 мес с целью верификации диагноза ЭоЭ и взятия биопсии проведена повторная ЭГДС. Наблюдалась картина ЭоЭ с сужением просвета пищевода на всем его протяжении (использовался тонкий эндоскоп диаметром 5,9 мм, для которого пищевод был проходим), без спонтанной диссекции слизистой пищевода во время эндоскопического исследования. Суммарная оценка по шкале EREFS снизилась до 6 баллов. Выявлены тяжелый эрозивный рефлюкс-эзофагит и признаки недостаточности кардии. Выполнена биопсия слизистой оболочки пищевода, по 2 образца из каждой трети пищевода, по 1 образцу из желудка и двенадцатиперстной кишки. При морфологическом исследовании биоптатов обнаружены гиперплазия клеток базального слоя, расширение межклеточных пространств, гидропическая дистрофия; межэпителиальные эозинофилы — 16 клеток в поле зрения (увеличение $\times 400$), визуализировались очаги их дегрануляции. Суммарная оценка по DSQ снизилась до 36 баллов. Таким образом, диагноз ЭоЭ был морфологически подтвержден.

В связи с тяжестью течения ЭоЭ рекомендовано комплексное лечение: эзомепразол в форме саше в дозе 20 мг $\times$ 2 раза в сутки, «вязкий» будесонид в дозе 1 мг $\times$ 2 раза в сутки, эмпирическая элиминационная диета с исключением 6 групп продуктов (молочные продукты, яйца, пшеница, рыба, орехи, соя), а также продуктов, имеющих перекрестную реактивность с пыльцой сорных трав. В качестве нутритивной поддержки ввиду большого количества исключаемых продуктов рекомендована аминокислотная смесь.

Рис. 2. Пациент Л., возраст 11 лет, с эозинофильным эзофагитом: морфологическое исследование биоптата из нижней трети пищевода

Fig. 2. Patient L., 11 years old, with eosinophilic esophagitis: morphological examination of the biopsy material from the lower third of the esophagus



Примечание. Окраска гематоксилином и эозином: скопление межэпителиальных эозинофилов до 140 клеток в поле зрения, увеличение $\times 400$.

Источник: Вязанкина С.С. и др., 2024.

Note. Hematoxylin and eosin staining: accumulation of intraepithelial eosinophils up to 140 cells per field ($\times 400$).

Source: Vyazankina S.S. et al., 2024.

Через 4 мес после начала терапии отмечена выраженная положительная динамика симптомов дисфагии (12 баллов по DSQ) и увеличение продолжительности ремиссии atopического дерматита. Однако из-за ограничений в питании и отказа пациента от аминокислотной смеси положительной динамики нутритивного статуса достичь не удалось: сохранялись признаки белково-энергетической недостаточности легкой степени тяжести (HAZ z-score $-0,33$, BAZ z-score $-2,25$). Кроме того, установлено, что через 2 мес доза препаратов была самостоятельно уменьшена: будесонида — до 1 мг/сут, эзомепразола — до 20 мг/сут. Также регулярно имели место погрешности в соблюдении назначенной диеты.

При контрольном исследовании через 3 мес эндоскопическая картина оставалась характерной для ЭоЭ с воспалительным сужением просвета пищевода на всем протяжении (преимущественно в средней трети), а также с протяженным стенозом просвета в средней трети, наиболее вероятно, за счет подслизистого фиброза, E2R1E2F2S1 — 8 баллов. При исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода морфологическая картина соответствовала продуктивному гастриту низкой степени гистологической активности, эозинофильному эзофагиту. В нижней трети пищевода эозинофилы определялись в максимальном количестве — до 140 клеток в поле зрения при просмотре на увеличении микроскопа $\times 400$ (рис. 2).

Учитывая сопутствующие atopический дерматит и аллергический ринит, неполную приверженность лечению, ребенку с тяжелым течением ЭоЭ рекомендована инициация циклической биологической терапии генно-инженерным препаратом дупилумаб по схеме 300 мг каждые 2 нед (при массе тела ребенка 34 кг суммарная дозировка составила 800 г). Через 3 мес после инициации терапии отмечено купирование симптомов дисфагии и болей в животе — за период наблюдения суммарная оценка по DSQ снизилась до 0 баллов. Пациент начал есть твердую пищу, улучшился аппетит. Отмечено улучшение нутритивных показателей: HAZ z-score $0,61$, BAZ z-score $-1,41$. На фоне проводимой терапии удалось достичь ремиссии и atopического дерматита.

Побочные эффекты на фоне применения дупилумаба у пациента не зарегистрированы.

Прогноз

Прогноз для болезни благоприятный при продолжении циклической патогенетической терапии препаратом дупилумаб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез T2-ассоциированных заболеваний обусловлен активацией иммунного ответа 2-го типа и, как следствие, гиперпродукцией провоспалительных IL-4, -5 и -13, вызывающих эозинофильное воспаление и прогрессирующее нарушение барьерной функции эпителиальных тканей [19, 20]. С целью контроля указанных патологических процессов у пациентов с впервые верифицированным ЭоЭ в качестве стартовой терапии рекомендуется применять ингибиторы протонной помпы, топические ГК и элиминационные диеты. Такое лечение позволяет добиться гистологического ответа в 50–90% случаев [21, 22]. Однако снижение доз препаратов до поддерживающих и постепенный отказ от диетологических ограничений после достижения клинко-гистологической ремиссии ЭоЭ могут привести к обострению болезни, что требует возобновления терапии [23, 24]. Проблемой является и прогрессирующее снижение комплаентности пациентов, обусловленное необходимостью ежедневного строгого соблюдения сложных терапевти-

ческих (медикаментозных, диетических) рекомендаций, что значительно лимитирует повседневную деятельность и социальную активность детей [25, 26].

Выбор оптимальной тактики лечения у пациентов с коморбидными T2-ассоциированными заболеваниями должен основываться на глубоком понимании общности их фундаментальных патобиологических механизмов с обязательным учетом профиля эффективности и безопасности применяемых препаратов в педиатрической практике. Дупилумаб, моноклональное антитело к рецептору IL-4R α , продемонстрировал эффективность и безопасность в отношении многих T2-ассоциированных заболеваний за счет блокады сигнальных путей IL-4/IL-13. У пациентов с ЭоЭ, рефрактерных к стандартным методам лечения, применение дупилумаба приводило к снижению интенсивности симптомов в 82% случаев, нормализации гистологических показателей у 90% и снижению индекса EREFS в среднем с 6,9 до 0,3 балла [27].

В представленном нами клиническом наблюдении у пациента с тяжелым ЭоЭ, осложненным стенозом пищевода, была инициирована циклическая патогенетическая терапия дупилумабом, на фоне которой отмечалось постепенное, но стойкое снижение выраженности клинических проявлений заболевания. Особенно важным представляется тот факт, что терапевтический эффект был достигнут за счет естественного расширения просвета пищевода без необходимости применения инвазивных эндоскопических методов дилатации. Значительное улучшение нутритивного статуса пациента было достигнуто вследствие успешного купирования симптомов дисфагии и восстановления нормального процесса приема пищи. Этот результат согласуется с результатами исследования, в котором было показано, что дупилумаб способен значительно снизить риск развития белково-энергетической недостаточности у детей на фоне длительного соблюдения строгих элиминационных диет [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинических исследований, а также наш собственный опыт подтверждают, что дупилумаб эффективно снижает эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки пищевода и выраженность клинических симптомов у пациента с ЭоЭ, резистентного к стандартной терапии. Применение дупилумаба обеспечивает достижение гистологической ремиссии заболевания, сопровождающейся значительным уменьшением фибротических изменений, что положительно повлияло и на качество жизни пациента. Ингибирование IL-4/IL-13 позволяет считать дупилумаб перспективным лекарственным средством для пациентов с тяжелым ЭоЭ в сочетании с другими атопическими заболеваниями, оказывающим модулирующее и модифицирующее влияние на генетически обусловленное T2-воспаление.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие (дата подписания: 29.05.2025) на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию.

INFORMED CONSENT

Patient's legal representatives have signed written informed voluntary consent on the publication of case description in medical journal (electronic version included) (signed on 29.05.2025).

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.

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Вязанкина — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

С.Г. Макарова — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

М.М. Лохматов — руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Н. Будкина — проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи.

М.А. Леонова — проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи.

А.И. Материкин — проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи.

О.А. Ерешко — пересмотр и редактирование рукописи.

К.А. Куликов — проведение исследования, визуализация.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana S. Vyazankina — data processing, data analysis, conducting the study, manuscript draft writing.

Nikolay N. Murashkin — study management, manuscript editing and review.

Svetlana G. Makarova — study management, manuscript editing and review.

Maksim M. Lokhmatov — study management, manuscript editing and review.

Tatyana N. Budkina — conducting the study, visualization, manuscript draft writing.

Mariya A. Leonova — conducting the study, data processing, manuscript draft writing.

Aleksandr I. Materikin — conducting the study, data processing, manuscript draft writing.

Oksana A. Ereshko — manuscript editing and review.

Kirill A. Kulikov — conducting the study, visualization.

ORCID

С.С. Вязанкина

<https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>

Н.Н. Мурашкин

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

С.Г. Макарова

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

М.М. Лохматов

<https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Т.Н. Будкина

<https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

М.А. Леонова

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

А.И. Материкин

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

О.А. Ерешко

<https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

К.А. Куликов

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):394–437. doi: <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>
- Эозинофильный эзофагит: клинические рекомендации. — 2024. [Eozinofil'nyi ezofagit: Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Клин_рекомендации_ЭозЭ_27.02.24.pdf. Ссылка активна на 19.07.2025.
- Vinit C, Dieme A, Courbage S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr.* 2019;26(3):182–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.005>
- Simon D, Page B, Vogel M, et al. Evidence of an abnormal epithelial barrier in active, untreated and corticosteroid-treated eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2018;73(1):239–247. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13244>
- Ruffner MA, Cianferoni A. Phenotypes and endotypes in eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(3):233–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.011>
- Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):536–547. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI26679>
- Oliva S, Dias JA, Rea F, et al. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):325–333. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003530>
- Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(6):836–844. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0052-5>
- Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, et al. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with severe stricture. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(1):44–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.015>
- Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230–1236.e62. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107–118. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>
- Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1483–1492.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.050>
- Chang NC, Thakkar KP, Ketchum CJ, et al. A Gap in Care Leads to Progression of Fibrosis in Eosinophilic Esophagitis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1701–1708.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.10.028>
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–358. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
- Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2239–2251. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312282>
- Patel SA. Real-world efficacy of dupilumab in four cases of paediatric-onset fibrostenotic eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2024;51(8):e13903. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13903>
- Gangadharan Nambiar G, Rahhal R, Davis BP, et al. Refractory Pediatric Fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis Treated With Dupilumab. *ACG Case Rep J.* 2022;9(11):e00887. doi: <https://doi.org/10.14309/crj.00000000000000887>
- Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes.* 2017;1(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s41687-017-0006-5>
- Ghezzi M, Pozzi E, Abbattista L, et al. Barrier Impairment and Type 2 Inflammation in Allergic Diseases: The Pediatric Perspective. *Children (Basel).* 2021;8(12):1165. doi: <https://doi.org/10.3390/children8121165>
- Meng J, Xiao H, Xu F, et al. Systemic barrier dysfunction in type 2 inflammation diseases: perspective in the skin, airways, and gastrointestinal tract. *Immunol Res.* 2025;73(1):60. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09606-9>
- Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr.* 2018;177(5):649–663. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3129-7>
- Philpott H, Dellon ES. The role of maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: who, why, and how? *J Gastroenterol.* 2018;53(2):165–171. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1397-z>
- Alexander R, Kassmeyer B, Lennon R, et al. EoE Recurrence on PPI Maintenance Therapy: You Do Not Know if You Do Not Look! *Dig Dis Sci.* 2024;69(11):4048–4052. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08676-3>
- Thel HL, Borinsky SA, LaFata SS, et al. Histologic Response or Endoscopic Normalization After Initial Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children Leads to Less Fibrostenosis over Long-Term Follow-Up. *Dig Dis Sci.* 2025;70(4):1428–1434. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-025-08914-2>
- García-Compeán D, González-Moreno EI, González-González JA, et al. Lack of compliance with consensus recommendations on the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE) in published prevalence studies. A clinical and systematic review. *J Dig Dis.* 2016;17(10):660–669. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12400>
- Mongkonsritragoon W, Varre A, Beydoun S, et al. Factors associated with treatment response in eosinophilic esophagitis patients: Experience from a pediatric tertiary care center. *Allergy Asthma Proc.* 2025;46(2):135–143. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2025.46.2401>
- Bredenoord AJ, Dellon ES, Schlag C, et al. Dupilumab is efficacious for eosinophilic esophagitis irrespective of prior swallowed budesonide or fluticasone, or prior treatments used alongside swallowed topical corticosteroids: results from the phase 3, randomized, placebo-controlled, LIBERTY EoE TREET trial. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2025;19(2):197–209. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2025.2461516>
- Tomás-Pérez M, Domenech-Witek J, Ávila-Castellano MR, et al. Position Paper on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2025;35(3):170–178. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.1038>

Е.Е. Зеленова^{1, 2}, Т.С. Бельшева¹, П.А. Васильев³, Е.В. Шарапова¹, В.В. Семенова^{1, 2},
Е.В. Михайлова¹, М.Ю. Дорофеева⁴, Т.Т. Валиев¹, Т.В. Наседкина²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Пигментно-кератотический факоматоз: клинический случай

Контактная информация:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик поликлинического отделения Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Статья поступила: 10.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ) — орфанный генодерматоз из группы синдрома эпидермального невуса. Заболевание вызвано соматическим мозаицизмом преимущественно в гене HRAS. Патогномичным признаком ПКФ является сочетание врожденного линейного невуса сальных желез Ядассона и крапчатого лентигозного невуса. Последний может дебютировать значительно позже. В ряде случаев наблюдаются признаки поражения нервной системы, скелетные нарушения, патология органов зрения. **Описание клинического случая.** Представлено описание пациента с ПКФ и мозаичным вариантом G469A в гене BRAF, ранее не описанным при этом заболевании. В клинической картине присутствуют типичные проявления синдрома и иммунологические нарушения, нехарактерные для пациентов с ПКФ. Проведен анализ возможных генотип-фенотипических корреляций по данным еще 16 ранее опубликованных наблюдений генетически верифицированного ПКФ. **Заключение.** Редкость синдрома, варибельность его течения и особенности генетического тестирования пациентов определяют сложности диагностики ПКФ. Заболевание необходимо рассматривать не только в контексте дерматологических проявлений, но и учитывать сопутствующие нарушения. В план динамического наблюдения необходимо включать консультации детского онколога, невролога, офтальмолога, эндокринолога, ортопеда, кардиолога и иммунолога.

Ключевые слова: пигментно-кератотический факоматоз, ген BRAF, соматический мозаицизм, генодерматоз, дети, орфанный, невус сальных желез Ядассона, крапчатый лентигозный невус, невус spilus

Для цитирования: Зеленова Е.Е., Бельшева Т.С., Васильев П.А., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Михайлова Е.В., Дорофеева М.Ю., Валиев Т.Т., Наседкина Т.В. Пигментно-кератотический факоматоз: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):305–313. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2945>

Ekaterina E. Zelenova^{1, 2}, Tatiana S. Belysheva¹, Peter A. Vasiliev³, Elena V. Sharapova¹, Vera V. Semenova^{1, 2},
Elena V. Mikhaylova¹, Marina Yu. Dorofeeva⁴, Timur T. Valiev¹, Tatiana V. Nasedkina²

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Phacomatosis Pigmentokeratotica: Case Study

Background. Phacomatosis pigmentokeratotica (PPK) is an orphan genodermatosis from the epidermal nevus syndrome group. This disease is caused by somatic mosaicism predominantly in the HRAS gene. Pathognomonic PPK sign is combination of congenital linear nevus sebaceus of Jadassohn and speckled lentiginous nevus. Second one may debut much later. In some cases, there are signs of nervous system damages, skeletal disorders, visual impairments. **Case description.** Description of a patient with PPK and novel for this disease mosaic variant G469A in the BRAF gene is presented. Clinical picture included typical signs of the syndrome and immunological disorders unusual for patients with PPK. Possible genotype-phenotype correlations were analyzed based on 16 previously published observations of genetically verified PPK. **Conclusion.** The syndrome rarity, its course variability, and patients genetic testing features determine the difficulties in PPK diagnosis. The disease should be considered not only in terms of dermatological signs, but also regarding comorbid disorders. The dynamic follow-up should include consultations of pediatric oncologist, neurologist, ophthalmologist, endocrinologist, orthopedist, cardiologist, and immunologist.

Keywords: phacomatosis pigmentokeratotica, BRAF gene, somatic mosaicism, genodermatosis, children, orphan, nevus sebaceus of Jadassohn, speckled lentiginous nevus, nevus spilus

For citation: Zelenova Ekaterina E., Belysheva Tatiana S., Vasiliev Peter A., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Mikhaylova Elena V., Dorofeeva Marina Yu., Valiev Timur T., Nasedkina Tatiana V. Phacomatosis Pigmentokeratotica: Case Study. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(4):305–313. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2945>

ОБОСНОВАНИЕ

Пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ, *phacomatosis pigmentokeratolica*, *phacomatosis spilosebacea*) — орфанное заболевание из группы синдрома эпидермального невуса, проявляющееся сочетанием врожденного невуса салыных желез Ядассона и крапчатого лентигиозного невуса (*nevus spilus*, *nevus speckled lentiginous*) с развитием патологий других органов и систем [1]. Описано не более 100 случаев ПКФ [2]. В России, насколько нам известно, описан один пациент [3].

Впервые ПКФ был выделен в отдельную нозологическую единицу Рудольфом Хапплом и соавт. в 1996 г. [4]. В своей статье авторы представили обзор 6 пациентов с двумя невусами (*twin-nevus*), описанных с 1971 по 1995 г. Во всех случаях линейный невус салыных желез Ядассона располагался в области головы и шеи, в то время как крапчатый лентигиозный невус — на туловище и конечности. Внекожные проявления болезни представлены неврологическими нарушениями [5, 6], патологией органов зрения [6–8], кондуктивной тугоухостью [7], а также сколиозом [6, 8] и рахитом [9–11]. Позднее появились данные о возможном риске развития злокачественных новообразований (ЗНО). Так, L. Gruson и соавт. впервые описали мальчика с ПКФ и эмбриональной рабдомиосаркомой передней брюшной стенки, манифестировавшей в возрасте 6 мес [12]. M. Prieto-Barrios и соавт. описали случай метакронных рабдомиосарком, возникших в возрасте 4 мес и 12 лет у пациента с ПКФ [13]. Также известны случаи развития нефробластомы [14], феохромоцитомы [15], лейомиомы [16], уротелиального рака [17]. При длительном наблюдении у пациентов с ПКФ отмечено развитие опухолей кожи на фоне невусов. Впервые о таком сообщили T. Martínez-Menchón и соавт. на примере пациента с базальноклеточным раком на фоне невуса салыных желез Ядассона и метакронной меланомой на фоне крапчатого лентигиозного невуса [18].

Генетическая природа ПКФ была установлена после обнаружения постзиготических вариантов с.37G>C и с.182A>G гена *HRAS* в образцах невусов, полученных от 6 пациентов с ПКФ [19]. Позднее спектр вовлеченных генов был расширен — идентифицированы патогенные варианты генов *BRAF* [20, 21] и *KRAS* [22].

Ввиду редкости синдрома и отсутствия клинических рекомендаций диагностика ПКФ остается непростой задачей для клиницистов и, прежде всего, — для дерматологов. Отчасти это обусловлено тем, что второй обязательный компонент синдрома — крапчатый лентигиозный невус — может отсутствовать при рождении и манифестировать только в первые годы жизни. В связи с этим пациентам может быть установлен другой диагноз из группы эпидермального невуса (синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса, синдром Гарсия — Хафнера — Хэппла, CHILD-синдром). Генетическая верификация диагноза может быть также затруднена, поскольку в случае ПКФ необходимо исследовать пораженные ткани (образцы невуса). Учитывая возможность низкоуровневого мозаицизма, основным методом диагностики является секвенирование нового поколения, что ограничивает спектр лабораторий, выполняющих такие исследования.

На сегодняшний день лечение пациентов с ПКФ остается симптоматическим и включает в себя хирургическое иссечение невусов при наличии показаний и коррекцию сопутствующих проявлений. В детском возрасте обязательным является обследование, направленное на выявление ЗНО внутренних органов, преимущественно урогенитальной локализации, в то время как после 18 лет основной риск представляют опухоли кожи.

Динамическое наблюдение с учетом онкогенного риска позволяет диагностировать ЗНО на ранней стадии, что является ключевым в исходе заболевания.

Ниже представлено описание случая ПКФ, вызванного вариантом G469A в гене *BRAF* и фатальным иммунодефицитом, нетипичным для данного синдрома.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Б., возраст 11 мес. При поступлении (со слов родителей) беспокоят образования на коже головы, шеи и туловища, неврологические нарушения и частые инфекционные заболевания.

Анамнез болезни. С рождения на коже волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти слева выявлен линейный невус салыных желез Ядассона. Через месяц ипсилатерально на коже боковой области живота с переходом на поясничную область слева появился обширный невус светло-коричневого цвета. Оба невуса увеличивались в размерах пропорционально росту ребенка. В возрасте 1,5 мес отмечен дебют эпилепсии (приступы тонического напряжения). В 4 мес появились судорожные приступы в виде подергивания конечностей, адверсии глазных яблок влево. В возрасте 8 мес ребенок был комплексно обследован. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки гипоплазии мозолистого тела, атрофические изменения по конвексу, а также ретроцеребеллярная киста, смещающая мозжечок (рис. 1). По данным электроэнцефалографии установлена мультирегиональная эпилептиформная активность в виде спайков, полиспайков, комплексов «острая-медленная волна» с доминирующими фокусами по левым затылочно-теменным отведениям, правым и левым центрально-височным отведениям. При осмотре офтальмолога: непостоянное сходящееся косоглазие, нистагм.

Назначена противосудорожная терапия левитирацетамом. При динамическом наблюдении в течение 3 мес отмечен непродолжительный положительный эффект, в связи с чем установлена фармакорезистентная эпилепсия.

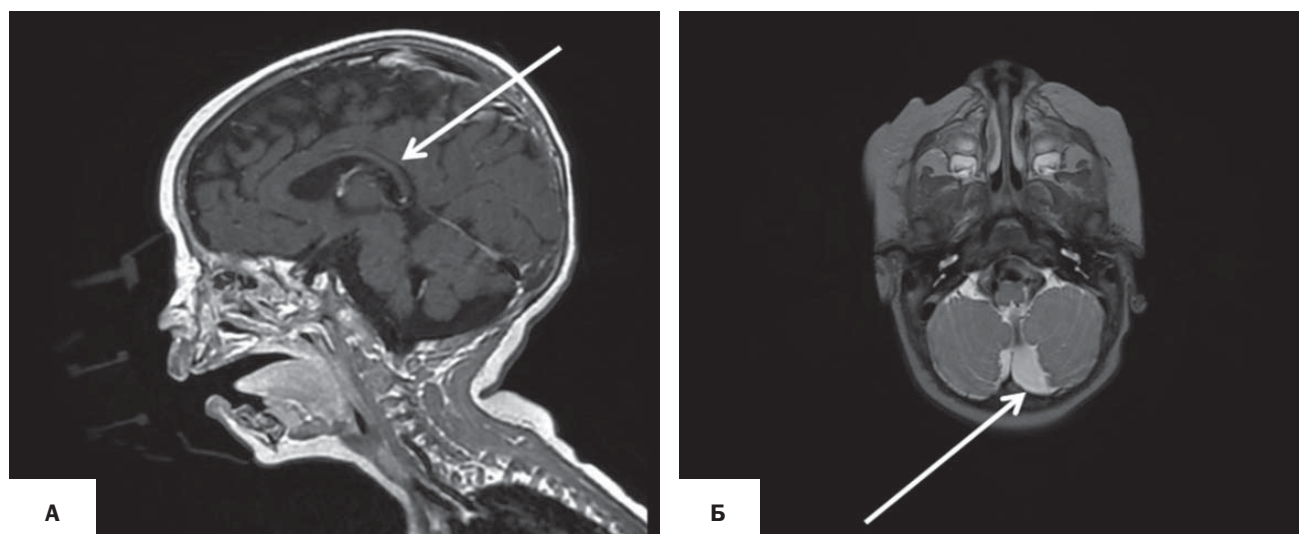
В клинической картине отмечались частые эпизоды инфекционных заболеваний, в том числе два эпизода пневмонии, два случая бронхита и назофарингита, сальмонеллез, потребовавшие госпитализаций. Во время очередного стационарного лечения был выполнен ряд генетических исследований (материал для исследования — венозная кровь):

- цитогенетическое исследование: 46,XY — нормальный мужской кариотип;
- хромосомный микроматричный анализ: хромосомной патологии не выявлено;
- полное секвенирование экзона: клинически значимых вариантов мутаций не выявлено;
- тандемная масс-спектрометрия: патологии не выявлено.

Ребенок направлен в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (далее — НИИ ДООиГ) для уточнения диагноза.

Анамнез жизни. Ребенок от второй физиологично протекавшей беременности. Роды на 40-й нед путем планового кесарева сечения в связи с macrosomией внутриутробного ребенка. Масса тела при рождении — 4340 г, длина — 56 см, 7/7 баллов по шкале APGAR. Брак неродственный, семейный анамнез наследственными синдромами, пороками развития, репродуктивными нарушениями и онкологическими заболеваниями в молодом возрасте неотягощен.

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Б., возраст 8 мес, с пигментно-кератотическим факоматозом
Fig. 1. Brain MRI of a patient B., 8 months old, with phacomatosis pigmentokeratotica



Примечание. А — атрофические изменения, гипоплазия мозолистого тела (отмечена стрелкой); Б — ретроцеребеллярная киста (отмечена стрелкой).

Источник: Зеленова Е.Е. и соавт., 2025.

Note. А — atrophic changes, corpus callosum hypoplasia (marked with arrow); Б — retrocerebellar cyst (marked with arrow).

Source: Zelenova E.E. et al., 2025.

307

Физикальная диагностика

В возрасте 11 мес ребенок был обследован в условиях НИИ ДОиГ. Выявлены линейный невус салных желез Ядассона в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти

слева, а также ипсилатерально в области боковой поверхности туловища — крапчатый лентигиозный невус (рис. 2), грубая задержка психомоторного развития (в возрасте 11 мес голову не держит, с трудом поворачивается на бок).

Рис. 2. Фенотипические особенности пациента Б., возраст 11 мес, с пигментно-кератотическим факоматозом
Fig. 2. Phenotypic features of patient B., 11 months old, with phacomatosis pigmentokeratotica



Примечание. А — лицевые дизморфии (высокий лоб, макроцефалия, гипотрихоз бровей); Б — линейный невус салных желез Ядассона в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области слева, крапчатый лентигиозный невус в области боковой поверхности туловища слева; В — линейный невус салных желез Ядассона в области левого предплечья, кисти, крапчатый лентигиозный невус в области боковой поверхности туловища слева.

Источник: Зеленова Е.Е. и соавт., 2025.

Note. А — facial dysmorphism (high forehead, macrocephaly, eyebrows hypotrichosis); Б — linear nevus sebaceus of Jadassohn on the scalp, face, neck, interscapular area on the left, speckled lentiginous nevus on the left side of the body; В — linear nevus sebaceus of Jadassohn on the left forearm, hand, speckled lentiginous nevus on the left side of the body.

Source: Zelenova E.E. et al., 2025.

Учитывая инфекционный анамнез, пациент был проконсультирован иммунологом. Показатели иммуноглобулинов крови: IgA — 0,43 г/л (референсные значения 0,7–4 г/л), IgG — 7,17 г/л (референсные значения 7–16 г/л), IgM — 1,2 г/л (референсные значения 0,4–2,3 г/л). Рекомендовано проведение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) из расчета 0,4 г/кг (3 введения) с дальнейшей оценкой иммунологического профиля.

Предварительный диагноз

На основании фенотипических особенностей и сочетанной соматической патологии (сочетание линейного невуса сальных желез Ядассона краниофациальной локализации и крапчатого лентигиозного невуса, эпилепсии, задержки развития, а также офтальмологических нарушений) был предположен пигментно-кератотический факоматоз (ПКФ).

Динамика и исходы

С целью генетической верификации диагноза была выполнена панч-биопсия линейного невуса сальных желез Ядассона левой височной области, крапчатого лентигиозного невуса, а также здоровой кожи правого предплечья. При исследовании ДНК, выделенной из образцов невусов (крапчатый лентигиозный невус и линейный невус сальных желез левой височной области), методом массового параллельного секвенирования в экзоне 12 гена *BRAF* (*chr7:140781602*) выявлен ранее описанный патогенный вариант *c.1526G>C* (*p.Gly469Ala*, *ENST00000644969.1*, *rs121913355*, *COSM460*) в мозаичной форме с долей вариантного аллеля 20 и 24% соответственно. В образце здоровой кожи, а также в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, данный вариант не обнаружен. Полный список исследованных генов представлен в Приложении.

Дополнительный анализ был проведен в лаборатории Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). При исследовании образца эпидермального невуса левого предплечья, полученного в ходе биопсии, выявлен аналогичный вариант *c.1526G>C* в гене *BRAF* с долей вариантного аллеля 26%.

На основании полученной генетической информации был подтвержден диагноз ПКФ, ребенку рекомендовано динамическое наблюдение профильных специалистов — с учетом сочетанной соматической патологии. В возрасте 1 года 7 мес установлены двухсторонняя нейросенсорная тугоухость II степени, синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 85–142 уд./мин, правосторонний гемипарез, псевдобульбарный синдром. В последующем в течение одного года на фоне введения ВВИГ ребенок был госпитализирован по поводу двух эпизодов

назофарингита, трех случаев пневмонии и рецидивирующих халязионов верхнего и нижнего век обоих глаз. Концентрации иммуноглобулинов крови в этот период были незначительно снижены или оставались в пределах референсных значений (табл. 1).

С учетом иммунодефицита пациенту проводились регулярные исследования методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. В возрасте 10 мес была обнаружена ДНК аденовируса, в 11 мес — ДНК *Salmonella enterica*, в 1 год 7 мес — ДНК вируса Эпштейна – Барр, в 2 года — РНК риновируса, в 2 года 1 мес — ДНК бокавируса человека. Во время эпизодов инфекционных заболеваний этиологию возбудителя установить не удалось. Также не были выявлены антитела к вирусу иммунодефицита человека, что могло бы объяснить причину иммунодефицита.

Планировалось расширенное исследование иммунологического профиля, однако во время лечения очередного эпизода двусторонней полисегментарной пневмонии присоединился сепсис, и ребенок погиб в возрасте 2 лет 1 мес. По данным аутопсии — двусторонняя бронхопневмония, гломерулит, пиелонефрит, гепатит, энтероколит, акцидентальная инволюция тимуса 3-й степени, миелоз пульпы селезенки, истончение коркового слоя надпочечников, отек головного мозга, геморрагический синдром. Доброкачественных новообразований и ЗНО не выявлено.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента Б. с пигментно-кератотическим факоматозом представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

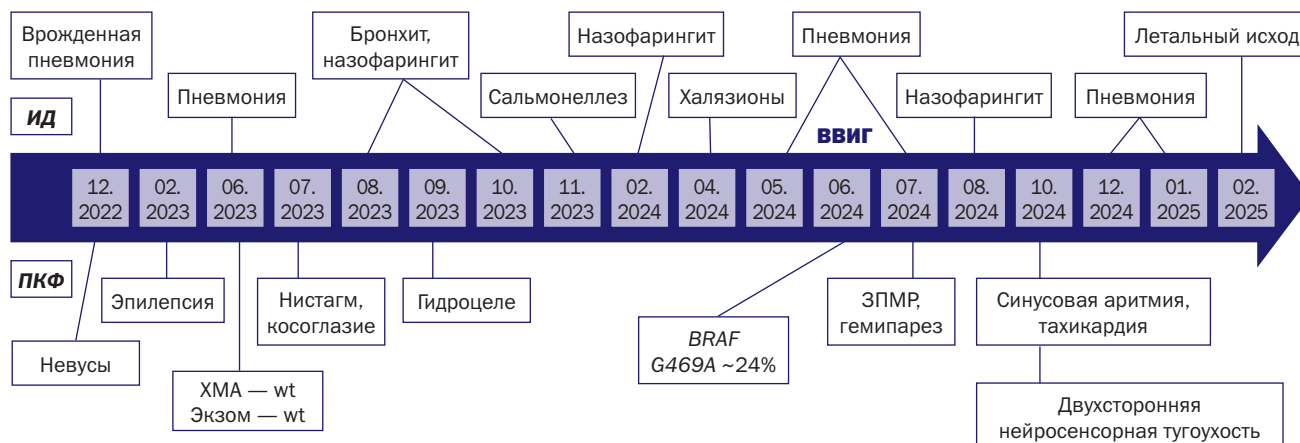
ПКФ является орфанной патологией. При этом спектр клинических проявлений ПКФ часто перекрывается другими генодерматозами из группы синдрома эпидермального невуса, что затрудняет своевременную постановку диагноза. D. Torchia и соавт. (2023), обобщив клинические данные 95 пациентов с ПКФ, показали, что невусы чаще располагались ипсилатерально (71%) и слева (соотношение невусов, расположенных слева и справа, составило 1,3). При этом линейный невус сальных желез Ядассона, как правило, был локализован в краниофациальной области (у 88%), а крапчатый лентигиозный невус — в верхней части туловища (у 74%). Поражение нижней части туловища отмечено у 52% пациентов [2]. В нашем наблюдении оба невуса также располагались в левых отделах тела: линейный невус сальных желез Ядассона — в области волосистой части головы, лица, шеи, межлопаточной области, предплечья и кисти, а крапчатый лентигиозный невус — в области боковой поверхности туловища.

Таблица 1. Концентрации иммуноглобулинов за период динамического наблюдения

Table 1. Immunoglobulin levels during the dynamic follow-up

Иммуноглобулины	1 год 8 мес	1 год 10 мес	2 года 1 мес
IgA, г/л (референсные значения)	0,48 (0,7–4) ↓	0,65 (0,15–1,1)	1,03 (0,7–4)
IgG, г/л (референсные значения)	5,58 (7–16) ↓	6,61 (3,4–12,0)	6,88 (7–16) ↓
IgM, г/л (референсные значения)	0,87 (0,4–2,3)	0,89 (0,45–2,0)	1,01 (0,4–2,3)

Рис. 3. Хронология развития болезни у пациента Б. (указаны ключевые события, потребовавшие госпитализации)
Fig. 3. Disease course in patient B. (key events requiring hospitalization are indicated)



Примечание. NGS — next generation sequencing (высокопроизводительное секвенирование); wt — wild type (мутаций не обнаружено); ЗПМР — задержка психомоторного развития; ИД — иммунодефицит; ПКФ — пигментно-кератотический факоматоз; ХМА — хромосомный микроматричный анализ.

Note. NGS — next generation sequencing; wt — wild type; PMR (ЗПМР) — psychomotor retardation; ID (ИД) — immunodeficiency; PPK (ПКФ) — phacomatosis pigmentokeratotic; CMA (ХМА) — chromosomal microarray.

Согласно данным D. Torchia и соавт., внекожные проявления включали в себя скелетные нарушения (45%), в том числе рахит (26%), патологию нервной (в том числе эпилепсия и структурные изменения головного мозга у 42%) и сердечно-сосудистой (6%) систем, аномалии органов зрения (6%). ЗНО были выявлены у 11% пациентов. При этом 24% больных не имели внекожного поражения [2]. У нашего пациента были диагностированы фармакорезистентная эпилепсия, а также органическое поражение головного мозга, что довольно часто наблюдается при ПКФ. Кроме того, были выявлены сходящееся косоглазие и нистагм — также типичные проявления мозаичных РАСопатий. Однако при ПКФ зрительные нарушения встречаются редко, а косоглазие и нистагм ранее не были описаны.

В литературе, насколько нам известно, нет ни одного упоминания об иммунодефицитных состояниях у пациентов с ПКФ. У описанного нами пациента за 2 года жизни отмечены ежемесячные респираторные инфекции, а также 4 эпизода назофарингита, сальмонеллез, частые халязионы обоих глаз и 6 эпизодов пневмоний (включая врожденную), один из которых привел к гибели ребенка. Введение ВВИГ лишь незначительно повлияло на течение иммунодефицита.

При анализе ранее опубликованных сведений в большинстве случаев диагноз ПКФ был выставлен на основе клинических проявлений, генетическая верификация диагноза выполнена у 16 пациентов (табл. 2). У большинства пациентов обнаружены патогенные варианты в гене *HRAS* (13 пациентов), наиболее распространенный вариант — *c.37G>C* — описан у 8 (50%). Патогенные варианты обнаружены в генах *KRAS* ($n = 1$) и *BRAF* ($n = 2$) (третий пациент с патогенным вариантом в гене *BRAF* — представленное нами клиническое наблюдение). У всех пациентов с патогенными вариантами гена *BRAF* (3 случая) отмечены неврологические нарушения. При этом ЗНО

не диагностировались ни у одного больного. В то время как среди пациентов с патогенными вариантами гена *HRAS* ЗНО были выявлены у 46% (6/13) больных. Тем не менее, статистически значимые генотип-фенотипические корреляции установить не удалось ввиду недостаточного количества пациентов в исследуемой выборке.

Соматический вариант *c.1526G>C* (*c.1406G>C*) в гене *BRAF* описан при многих неоплазиях, включая педиатрические опухоли ЦНС [34], меланому [35], рак легкого [36]. Однако в базах данных открытого доступа нет ни одного упоминания этого варианта, ассоциированного с наследственными или мозаичными синдромами. В описанном нами случае молекулярно-генетический анализ был выполнен в двух независимых лабораториях. В трех исследованных образцах (линейный невус сальных желез Ядассона левой височной области и левого предплечья, крапчатый лентигозный невус боковой поверхности туловища слева) был идентифицирован вариант *c.1526G>C* в гене *BRAF* с долей вариантного аллеля 20, 26 и 24% соответственно. При этом анализ включал в себя 415 генов, и ни в одном из них, за исключением *BRAF*, не были выявлены патогенные варианты. Полноэкзомное секвенирование не выявило патогенных клинически значимых вариантов, ассоциированных с первичным иммунодефицитом. В литературе встречаются описания иммунологических нарушений у пациентов с кардиофациокожным синдромом и герминальными вариантами в гене *BRAF* [37], однако мозаичные случаи данного синдрома в сочетании с иммунодефицитом не описаны. Следовательно, влияние мозаичных вариантов в гене *BRAF* на развитие иммунологических нарушений остается предметом для дискуссии и требует дальнейшего изучения при выявлении аналогичных случаев.

Пациенты с ПКФ, являющимся генодерматозом из группы синдрома эпидермального невуса (вместе с синдромом Шиммельпеннинга – Фейерштейна – Мимса,

Таблица 2. Обзор случаев пигментно-кератотического факоматоза с выполненным генетическим исследованием
Table 2. Overview of phacomatosis pigmentokeratolica cases with genetic testing

Авторы	Пол	Возраст	Ген, вариант	Невусы (ЛНСЖ, КЛН)	Патология				ЗНО (возраст дебюта)	Другие нарушения
					НС	ССС	Зрение	Скелет		
Wauschkuhn J. и соавт., 1971 [5] Groesser L. и соавт., 2013 [19]	н/д	н/д	HRAS c.182A>G	+	+	–	–	–	–	–
Wauschkuhn J. и соавт., 1971 [5] Groesser L. и соавт., 2013 [19]	н/д	н/д	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	РМП, БКР, ТБ	–
Prieto-Barrios M. и соавт., 2018 [13]	М	17 лет	HRAS c.37G>C	+	+	+	+	+	РМС (4 мес) РМС (12 лет)	Очаговая эпителиальная гиперплазия (heck's disease)
Ayala D. и соавт., 2016 [20]	Ж	37 лет	BRAF c.1756G>A	+	+	+	–	+	–	–
Kuentz P. и соавт., 2016 [21]	Ж	14 лет	BRAF c.1803A>T 37%	+	+	–	–	–	–	ППР
Om A. и соавт., 2017 [22]	Ж	5 мес	KRAS c.35G>C	+	+	–	+	–	РМС (4 мес)	–
Li J.Y. и соавт., 2014 [23]	Ж	18 лет	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	Сосочковая сириногоцистаденома и тубулярная аденома
Martin R.J. и соавт., 2017 [24]	М	33 года	HRAS c.34G>C 4–30%	+	–	–	–	–	–	ППР
Huang L. и соавт., 2022 [25]	М	4 года	HRAS c.181C>A	+	–	+	–	–	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Wiedemeyer K. и соавт., 2009 [26]	Ж	38 лет	HRAS c.37G>C	+	+	–	–	+	ТБ (38)	Тугоухость
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Torrelo A. и соавт., 1998 [27]	М	5 лет	HRAS c.182A>G	+	–	–	–	+	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Chantorn R. и соавт., 2011 [28]	Ж	18 лет	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	–
Groesser L. и соавт., 2013 [19] Wollenberg A. и соавт., 2002 [29] Hayani K. и соавт., 2020 [33]	М	41 год	HRAS c.37G>C 34%	+	–	–	–	–	ПКР	–
Kubo A. и соавт., 2019 [30]	М	37 лет	HRAS c.181C>A	+	–	–	–	–	ПКР (37)	–
Cranwell W.C. и соавт., 2019 [31]	М	22 года	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	БКР (20)	–
Jennings L. и соавт., 2017 [32]	М	34 года	HRAS c.37G>C	+	–	–	–	–	–	–
Собственное наблюдение	М	2 года 1 мес	BRAF c.1526G>C	+	+	+	+	–	–	Иммунодефицит, тугоухость

Примечание. БКР — базальноклеточный рак; ЗНО — злокачественные новообразования; КЛН — крапчатый лентигинозный невус; ЛНСЖ — линейный невус салыхных желез; НС — нервная система; ПКР — плоскоклеточный рак; ППР — преждевременное половое развитие; РМС — рак мочевого пузыря; РМС — рабдомиосаркома; ССС — сердечно-сосудистая система; ТБ — трихобластома; н/д — нет данных. Некоторые пациенты были описаны в нескольких статьях: в одной — клиническая часть, в другой — результаты генетического исследования. В случае одного пациента приведен дополнительно третий источник, описывающий исход заболевания через 20 лет после первого описания пациента.

Note. BCC (БКР) — basal cell carcinoma; MN (ЗНО) — malignant neoplasms; SJN (КЛН) — speckled lentiginous nevus; LNS (ЛНСЖ) — linear nevus sebaceus; NS (НС) — nervous system; SCC (ПКР) — squamous cell carcinoma; PSD (ППР) — precocious sexual development; BC (PMT) — bladder cancer; RMS (РМС) — rhabdomyosarcoma; CVS (ССС) — cardiovascular system; TB (ТБ) — trichoblastoma; n/a — no data available. Some patients were described in several articles: one has covered the clinical part, other one — genetic testing results. For one patient there is the third source describing the disease outcome 20 years after the first description.

синдромом комедонового невуса, невусом Бекера, синдромом волосатого невуса, CHILD-синдромом, синдромом Гарсия – Хафнера – Хэппла, синдромом Протея, SCALP-синдром [38–40]), до манифестации лентигозного невуса могут наблюдаться с другим диагнозом. Генетическое тестирование тканей невуса и контрольное исследование здоровых тканей (кровь, участки непопавшей кожи) позволяет уменьшить дифференциально-диагностический ряд предполагаемых заболеваний, однако дальнейшая диагностика основывается на специфической клинической картине, что требует комплексного обследования пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая низкую осведомленность врачей-клиницистов о мозаичных орфанных генодерматозах, описание подобных клинических случаев в сочетании с современными литературными данными является крайне важным для полноценного обследования пациентов и своевременной коррекции сопутствующих нарушений. Внедрение программы генетической диагностики врожденных эпидермальных невусов (первый симптом заболеваний из группы синдрома эпидермального невуса) позволяет установить мозаичный характер поражения и предположить диагноз до развития основных клинических проявлений. При подозрении на мозаичные генодерматозы генетическое исследование необходимо провести на материале пораженных тканей (невусы, опухоли — при наличии), в то время как рутинное исследование ДНК лимфоцитов венозной крови неинформативно.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения, а также фотоматериалов пациента (дата подписания: 21.08.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on the publication of diagnosis and management results, and patient's photos (signed on 21.08.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Е. Зеленова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.С. Бельшева — определение концепции, проведение исследования, администрирование проекта, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

П.А. Васильев — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.В. Шарапова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Семенова — проведение исследования, программное обеспечение, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.В. Михайлова — визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

М.Ю. Дорофеева — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.Т. Валиев — валидация, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.В. Наседкина — обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina E. Zelenova — study concept, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Tatiana S. Belysheva — study concept, conducting the study, project administration, study management, validation, visualization, manuscript review and editing.

Peter A. Vasiliev — conducting the study, manuscript review and editing.

Elena V. Sharapova — data processing, manuscript review and editing.

Vera V. Semenova — conducting the study, software, manuscript review and editing.

Elena V. Mikhaylova — visualization, manuscript review and editing.

Marina Yu. Dorofeeva — data processing, manuscript review and editing.

Timur T. Valiev — validation, manuscript review and editing.

Tatiana V. Nasedkina — study support, manuscript review and editing.

ORCID

Е.Е. Зеленова

<https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

П.А. Васильев

<https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>

Е.В. Шарапова

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Е.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>

М.Ю. Дорофеева

<https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hill VA, Felix RH, Mortimer PS, Harper JL. Phacomatosis pigmentokeratotic. *J R Soc Med.* 2003;96(1):30–31. doi: <https://doi.org/10.1177/014107680309600109>
- Torchia D, Happle R. Phacomatosis spilosebacea: A new name for a distinctive binary genodermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(4):764–773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.082>
- Gamayunov BN, Korotkiy NG, Baranova EE. Phacomatosis pigmentokeratotic or the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome? *Clin Case Rep.* 2016;4(6):564–567. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.570>
- Happle R, Hoffmann R, Restano L, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a melanocytic-epidermal twin nevus syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65(4):363–365. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19961111\)65:4<363::AID-AJMG27>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<363::AID-AJMG27>3.0.CO;2-R)
- Wauschkunn J, Rohde B. Systematized sebaceous, pigmented and epithelial nevi with eurologic symptoms. Neuroectodermal Feuerstein Mims syndrome. *Hautarzt.* 1971;22(1):10–13.
- Goldberg LH, Collins SAB, Siegel DM. The epidermal nevus syndrome: Case report and review. *Pediatr Dermatol.* 1987;4(1):27–33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1987.tb00749.x>
- Stein KM, Shmunis E, Thew M. Neurofibromatosis presenting as the epidermal nevus syndrome. *Arch Dermatol.* 1972;105(2):229–232.
- Brufau C, Moran M, Armijo M. Naevus sur naevus: A propos de 7 observations, trois associees a d'autres dysplasies, et une a un melanome malin invasif. *Ann Dermatol Venereal.* 1986;113(5):409–418.
- Sugarman GI, Reed WB. Two unusual neurocutaneous disorders with facial cutaneous signs. *Arch Neurol.* 1969;21(3):242–247. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480150032003>
- Aschinger LC, Solomon LM, Zeis PM, et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: Demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr.* 1977;91(1):56–60. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)80444-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)80444-7)
- Goldblum JR, Headington JT. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets and multiple spindle and epithelioid nevi associated with linear nevus sebaceus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(1):109–111. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81813-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81813-0)
- Gruson LM, Orlow SJ, Schaffer JV. Phacomatosis pigmentokeratotic associated with hemihypertrophy and a rhabdomyosarcoma of the abdominal wall. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2 Suppl):S16–S20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.045>
- Prieto-Barrios M, Llamas-Martin R, Velasco-Tamariz V, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a case of HRAS mosaicism causing rhabdomyosarcoma. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1163–1167. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16435>
- Jacobelli S, Leclerc-Mercier S, Salomon R, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic with nephroblastoma and juvenile hypertension. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):279–282. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0824>
- Bouthors J, Vantighem MC, Manouvrier-Hanu S, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic associated with hypophosphatemic rickets, pheochromocytoma and multiple basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):225–226. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07313.x>
- Vidaurre-de la Cruz H, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, et al. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(4):432–439. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21402.x>
- Garcia de Jalon A, Azua-Romeo J, Trivez MA, et al. Epidermal naevus syndrome (Solomon's syndrome) associated with bladder cancer in a 20-year-old female. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(1):85–87. doi: <https://doi.org/10.1080/00365590310017316>
- Martínez-Menchón T, Mahiques Santos L, Vilata Corell JJ, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic: a 20-year follow-up with malignant degeneration of both nevus components. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(1):44–47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2005.22110.x>
- Groesser L, Herschberger E, Sagrera A, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic is caused by a postzygotic HRAS mutation in a pluri potent progenitor cell. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1998–2003. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.24>
- Ayala D, Ramón MD, Martín JM, Jordá E. Atypical Phacomatosis Pigmentokeratotic as the Expression of a Mosaic RASopathy With the BRAF Glu586Lys Mutation. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):344–346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.07.017>
- Kuentz P, Mignot C, St-Onge J, et al. Postzygotic BRAF p.Lys601Asn Mutation in Phacomatosis Pigmentokeratotic with Woolly Hair Nevus and Focal Cortical Dysplasia. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1060–1062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.015>
- Om A, Cathey SS, Gathings RM, et al. Phacomatosis Pigmentokeratotic: A Mosaic RASopathy with Malignant Potential. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):352–355. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13119>
- Li JY, Berger MF, Marghoob A, et al. Combined melanocytic and sweat gland neoplasm: cell subsets harbor an identical HRAS mutation in phacomatosis pigmentokeratotic. *J Cutan Pathol.* 2014;41(8):663–671. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.12339>
- Martin RJ, Arefi M, Splitt M, et al. Phacomatosis pigmentokeratotic and precocious puberty associated with HRAS mutation. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):289–291. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15643>
- Huang L, Zhang J, Chen F, et al. The first case of Chinese phacomatosis pigmentokeratotic diagnosed by a missense HRAS mosaicism. *J Dermatol.* 2022;49(9):921–924. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16434>
- Wiedemeyer K, Hartschuh W. Trichoblastomas with Merkel cell proliferation in nevi sebacei in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome — histological differentiation between trichoblastomas and basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(7):612–615. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07036.x>
- Torrelo A, Zambrano A. What syndrome is this. Phacomatosis pigmentokeratotic (Happle). *Pediatr Dermatol.* 1998;15(4):321–323. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1998.1998015321.x>
- Chantorn R, Shwayder T. Phacomatosis pigmentokeratotic: a further case without extracutaneous anomalies and review of the condition. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):715–719. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01655.x>
- Wollenberg A, Butnaru C, Oppel T. Phacomatosis pigmentokeratotic (Happle) in a 23-year-old man. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.1080/000155502753600911>
- Kubo A, Yamada D. Phacomatosis Pigmentokeratotic. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1458. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMim1817155>
- Cranwell WC, Walsh M, Winship I. Phacomatosis pigmentokeratotic: Postzygotic HRAS mutation with malignant degeneration of the sebaceous naevus. *Australas J Dermatol.* 2019;60(3):e245–e246. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13007>
- Jennings L, Cummins R, Murphy GM, et al. HRAS mutation in phacomatosis pigmentokeratotic without extracutaneous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7):791–792. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12961>
- Hayani K, Giehl K, Kumbrink J, et al. Gene Mutation Mapping in a Fatal Case of Phacomatosis Pigmentokeratotic Happle. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00241. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3599>
- Amayiri N, Al-Hussaini M, Maraqa B, et al. Next-generation sequencing for pediatric CNS tumors: does it add value in a middle-income country setup? *Front Oncol.* 2024;14:1329024. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1329024>
- Julius K, Kromer C, Schnabel V, et al. Response of metastatic acral melanoma with exon 11 BRAF G469A mutation to BRAF/MEK inhibition. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(4):528–530. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14737>

36. Dagogo-Jack I. Durable Response to Dabrafenib Combined With Trametinib in a Patient With NSCLC Harboring a BRAF G469A Mutation. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):e174–e176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.007>

37. Di Majo BE, Leoni C, Cartisano E, et al. Cardiofaciocutaneous syndrome and immunodeficiency: data from an international multicenter cohort. *Front Immunol.* 2025;16:1598896. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1598896>

38. Бельшева Т.С., Зеленова Е.Е., Семенова Н.А. и др. Синдром Протея: описание двух клинических случаев // *Вопросы современной педиатрии.* — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 343–349. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797> [Belysheva TS,

Zelenova EE, Semenova NA, et al. 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>

39. Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):227–229. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20197661>

40. Ramspacher J, Carmignac V, Vabres P, Mazereeuw-Hautier J. Becker's Naevus Syndrome with Breast Aplasia Due to Postzygotic Mutation of ACTB. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00806. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1141>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список исследованных генов

A2ML1, ABCB11, ABL1, ABRAXAS1, ACD, ADAMTS20, AFF1, AFF3, AIP, AKT1, ALK, AMER1, ANKRD26, APC, APC2, ARHGDI1, ARID1A, ARID2, ARID5B, ASXL1, ATM, ATP7B, ATR, ATRX, AURKA, AXL, BAP1, BARD1, BCL10, BCL2, BCL9, BCOR, BCORL1, BCR, BICC1, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1, BUB1B, CASP9, CBL, CCND1, CDC73, CDH1, CDH11, CDH5, CDK12, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CHEK1, CHEK2, COL1A1, COQ8B, CREB1, CREBBP, CTC1, CTNNA1, CTNNB1, CTR9, CYLD, DDB2, DDR2, DDX3X, DDX41, DEK, DGKE, DICER1, DIS3L, DIS3L2, DKC1, DNMT3A, DPYD, EED, EGFR, EML4, ENO2, EP300, EPCAM, EPHA3, EPHA7, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERG, ESR1, ETV1, ETV4, ETV6, EXO1, EZH2, FAH, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FAT4, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FIBP, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FN1, FOXE1, FOXO1, FOXO3, G6PC, G6PD, GALNT12, GALNT14, GATA1, GATA2, GATA3, GBE1, GDNF, GNA11, GNAQ, GNAS, GPC3, GPC4, GRIN2A, GUCY1A2, GYS2, HABP2, HDAC9, HIF1A, HLF, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, IGF2, IGF2R, IKBKB, IKBKE, IKZF1, IL2, IL21R, IL6ST, IL7R, IRF4, IRS2, ITGA9, ITGB3, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KDM1A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KIF1B, KIT, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KNL1, KRAS, LAMB2, LCK, LEO1, LIFR, LMO1, LPP, LRP1B, LZTR1, MAD2L2, MAGEA1, MAGI1, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MARK1, MARK4, MAX, MC1R, MCL1, MDM2, MDM4, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLLT10, MN1, MNX1, MPL, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTOR, MUTYH, MYB, MYC, MYCN, MYD88, MYH11, MYH9, NAB2, NBN, NCOA1, NCOA2, NF1, NF2, NFE2L2, NFIX, NFKB1, NFKB2, NHP2, NIN, NKX2-1, NLRP1, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NSD1, NSD2, NSUN2, NTHL1, NTRK1, NTRK3, NUMA1, NUP214, NUP98, OCA2, PAF1, PALB2, PARP1, PAX3, PAX5, PBRM1, PBX1, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PKHD1, PLAG1, PLEKHG5, PML, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, POU5F1, POU6F2, PPARG, PPM1D, PPOX, PPP2R1A, PPP6C, PRDM1, PREX2, PRF1, PRKAR1A, PRKDC, PSIP1, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, PTPRD, PTPRT, RAC1, RAD50, RAD51, RAD51C, RAF1, RALGDS, RARA, RASA1, RB1, RBM8A, RECQL4, REST, RET, RFT1, RHBDF2, RINT1, RIT1, RNF2, ROS1, RPL11, RPL15, RPL26, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS7, RTEL1, RUNX1, RUNX1T1, SAMD9, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPT9, SETBP1, SETD2, SF3B1, SGK1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SLC45A2, SLX4, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMO, SMUG1, SOS1, SOS2, SOX11, SPINK1, SPRED1, SPRTN, SRC, SSX1, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, SYNE1, TAF1, TAF1L, TAL1, TCF3, TCL1A, TEK, TERF2, TERT, TET1, TET2, TFE3, TGFB2, THBS1, TIMP3, TLR4, TLX1, TMEM127, TNFAIP3, TNFRSF14, TOP1, TOP3A, TP53, TP53BP1, TPR, TRIM24, TRIM28, TRIM33, TRIM37, TSC1, TSC2, TYK2, TYRP1, U2AF1, UBE2T, VHL, WAS, WRAP53, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, XRCC2, ZBTB20, ZNF384.