

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp.spr-journal.ru

### Учредитель

Общероссийская общественная  
организация «Союз педиатров России»

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.  
(Базель, Швейцария);  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,  
проф., академик РАН (Москва, Россия)

### Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Ответственный секретарь

Островская А.С., vsp@spr-journal.ru

### Выпускающий редактор

Суходачева Е.Л.,  
redactorspr@spr-journal.ru

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru  
Телефон (916) 129-35-36  
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru  
Телефон (916) 650-03-48

### Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,  
корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,  
офис 2–8  
Телефон (499) 132-02-07,  
(916) 650-07-42  
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

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

### Редколлегия

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н.,  
проф., чл.-корр. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

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

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

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

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

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

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

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,  
проф., академик РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),  
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

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.  
академик РАН

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Суходачева Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

### Издатель

Издательство «Педиатр»  
117335, г. Москва, ул. Вавилова,  
д. 81, корп. 1, этаж 2,  
помещение № XLIX, офис 2–8.  
www.spr-journal.ru  
Телефон: (499) 132-02-07,  
(916) 650-07-42



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

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 22.12.2020. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2020 / ТОМ 19 / № 6

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 408 Е.Р. Аравийская, Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова, Р.А. Иванов  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**
- 420 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**
- 432 Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Фёдоров, Д.С. Куколева  
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
- 444 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева, Д.Г. Купцова, М.Ю. Помазанова  
**ПСОРИАЗ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
- 452 Н.Н. Мурашкин, А.А. Савелова, Р.А. Иванов, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Л.А. Опрятин  
**ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБЩНОСТИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ВИТИЛИГО**
- 460 Н.Н. Мурашкин, Л.С. Круглова, Ю.А. Коваленко, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева, Д.Г. Купцова, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь  
**КОМОРБИДНОСТИ ПСОРИАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
- 468 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Фёдоров, Д.С. Куколева  
**ЗУД ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 477 Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева, С.Р. Варфоломеева  
**АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 483 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева, Д.Г. Купцова, А.А. Пушков, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь  
**МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**
- 490 Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева  
**СИНДРОМ УЭЛЛСА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- 496 А.Л. Бакулев, Е.Е. Тальникова  
**ПСОРИАЗ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
- 500 Т.С. Бельшева, Т.З. Алиев, Т.Т. Валиев, Е.Б. Мачнева, Н.В. Сидорова, Н.Н. Мурашкин, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева  
**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖНОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
- 509 А.Г. Гаджигороева  
**ГНЕЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ VS ТРИХОТИЛЛОМАНИЯ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТОВ ТРИХОСКОПИИ**
- 514 Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова, Р.А. Иванов, Д.В. Фёдоров, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША» У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**
- 520 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, А.Л. Бакулев  
**ВЛИЯНИЕ КЛИМАТА НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

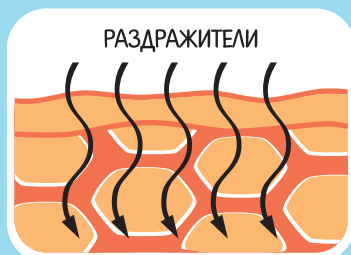
- 526 Е.И. Касихина, Л.С. Круглова, М.О. Ващенко, Р.Ю. Майоров  
**АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ МАСТОЦИТОЗА КОЖИ У ДЕТЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- 531 Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева, М.Ю. Помазанова, Д.Г. Купцова, Я.В. Козырь, А.Л. Бакулев  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА У ДЕТЕЙ С БЛЯШЕЧНОЙ, ЭРИТРОДЕРМИЧЕСКОЙ И ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- 538 Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, С.Г. Григорьев, Д.В. Фёдоров, Р.А. Иванов, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова  
**ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

# БАЗОВЫЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

**atopic®**

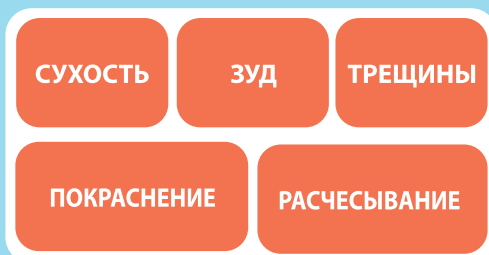
УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ  
И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША

## РЕМИССИЯ



СУХАЯ КОЖА

## ОБОСТРЕНИЕ



РАЗДРАЖЕННАЯ КОЖА



Частота обострений во многом зависит от состояния эпидермального барьера

**1**

Кожа ребенка с АтД должна содержаться в чистоте с головы до пяток

**2**

Эмоленты следует применять постоянно в течение дня, чтобы кожа не была сухой ни минуты

**3**

На раздраженную кожу (за исключением мокнущих участков) следует наносить успокаивающие средства, снимающие зуд и раздражение

Целью наружной терапии АтД является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей\*.

\*Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология», под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова: Союз Педиатров России [и др.]. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. – 492 с.

## Цикл развития АтД



- Полноценный уход за кожей при atopическом дерматите
- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность
- Для детей с грудного возраста

[www.atopicbaby.ru](http://www.atopicbaby.ru)



# 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](http://www.vsp.spr-journal.ru)

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

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

### Deputy editors-in-chief

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

### Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD,  
[vsp@spr-journal.ru](mailto:vsp@spr-journal.ru)

### Publishing editor

Sukhacheva E.L.,  
[redactorspr@spr-journal.ru](mailto:redactorspr@spr-journal.ru)

### Advertising department

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

### Correspondence address

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

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

### Editorial board

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

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

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

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

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof.,  
corresponding member of RAS

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

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

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

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

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

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

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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,  
academician of RAS

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant  
professor

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.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

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

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

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

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

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

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

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC  
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1  
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,  
Moscow, Russian Federation  
[www.spr-journal.ru](http://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 Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96, [www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com), [info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com). Signed for printing 22/12/2020. Edition 7000 copies. Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossi» 4843. Free price.

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2020 / V. 19 / № 6

## CONTENT

### REVIEW

- 408 Elena R. Araviiskaia, Nikolay N. Murashkin, Leyla S. Namazova-Baranova, Roman A. Ivanov  
**MODERN OUTLOOKS ON PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACNE VULGARIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**
- 420 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov  
**CURRENT DRESSINGS IN SKIN DISEASES MANAGEMENT**
- 432 Nikolay N. Murashkin, Leyla S. Namazova-Baranova, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman A. Ivanov, Dmitriy V. Fedorov, Daria S. Kukoleva  
**BIOLOGIC THERAPY OF MODERATE AND SEVERE FORMS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN**
- 444 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva, Daria G. Kuptsova, Marina U. Pomazanova  
**PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS IN CHILDHOOD**
- 452 Nikolay N. Murashkin, Alena A. Savelova, Roman A. Ivanov, Eduard T. Ambarchian, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Leonid A. Opryatin  
**ETIOPATHOGENETIC SIMILARITIES OF COMBINED FORMS OF LOCALIZED SCLERODERMA AND VITILIGO**
- 460 Nikolay N. Murashkin, Larisa S. Kruglova, Iuliia A. Kovalenko, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva, Daria G. Kuptsova, Marina Yu. Pomazanova, Yana V. Kozyr  
**PSORIASIS COMORBIDITIES IN CHILDHOOD**
- 468 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman A. Ivanov, Dmitriy V. Fedorov, Daria S. Kukoleva  
**PRURITUS AND ATOPIC DERMATITIS: FROM ETIOLOGICAL FEATURES TO MANAGEMENT**

### CLINICAL OBSERVATION

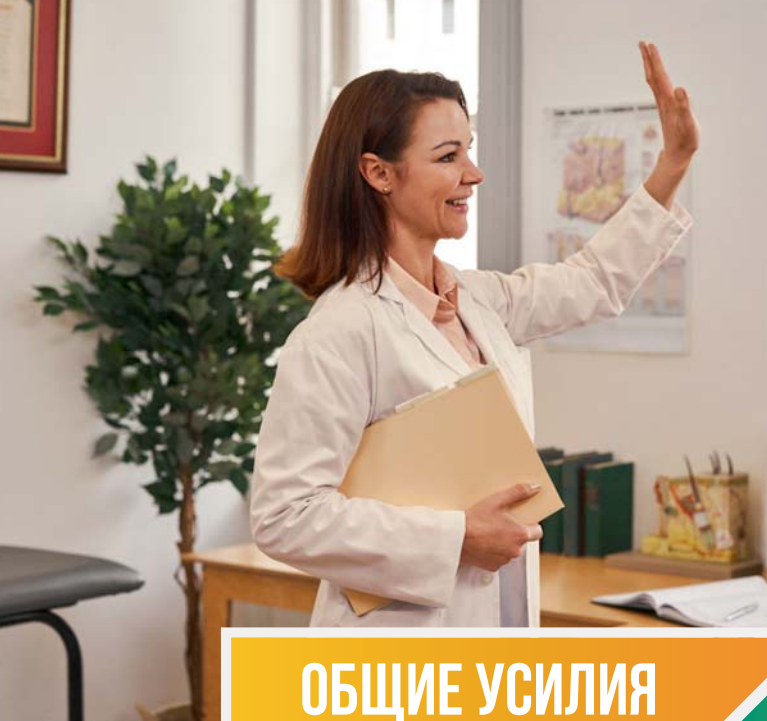
- 477 Timur T. Valiev, Tatyana S. Belysheva, Svetlana R. Varfolomeeva  
**ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA WITH GENERALIZED SKIN LESION IN CHILDHOOD: CLINICAL CASE**
- 483 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva, Daria G. Kuptsova, Alexander A. Pushkov, Marina Yu. Pomazanova, Yana V. Kozyr  
**MULTIMORBIDITY IN PEDIATRIC DERMATOLOGY: CLINICAL CASE**
- 490 Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva  
**WELLS SYNDROME IN CHILDREN: CASE STUDY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 496 Andrey L. Bakulev, Ekaterina E. Talnikova  
**PSORIASIS IN PEDIATRICS**
- 500 Tatiana S. Belysheva, Timur Z. Aliev, Timur T. Valiev, Elena B. Machneva, Natalia V. Sidorova, Nikolay N. Murashkin, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva  
**CLINICAL FEATURES OF CUTANEOUS ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH HEMATO-ONCOLOGICAL DISEASES**
- 509 Aida G. Gadzhigoroeva  
**ALOPECIA AREATA VS TRICHOTILLOMANIA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ACCORDING TO TRICHOSCOPY**
- 514 Nikolay N. Murashkin, Leyla S. Namazova-Baranova, Roman A. Ivanov, Dmitri V. Fedorov, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova  
**MODERN OUTLOOKS ON «ATOPIC MARCH» SECONDARY PREVENTION CAPABILITIES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**
- 520 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Andrey L. Bakulev  
**CLIMATIC EFFECT ON ATOPIC DERMATITIS COURSE AND THERAPEUTIC CAPABILITIES**

### A DOCTOR'S AID

- 526 Elena I. Kasikhina, Larisa S. Kruglova, Mariya O. Vashchenko, Roman Y. Mayorov  
**ANALYSIS OF RISK FACTORS AFFECTING SKIN MASTOCYTOSIS IN CHILDREN: CROSS-SECTIONAL STUDY**
- 531 Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva, Marina Y. Pomazanova, Daria G. Kuptsova, Yana V. Kozyr, Andrey L. Bakulev  
**USTEKINUMAB EFFICACY AND SAFETY IN CHILDREN WITH PLAQUE, ERYTHRODERMIC AND PALMOPLANAR FORMS OF PSORIASIS: RETROSPECTIVE COHORT STUDY**
- 538 Nikolay N. Murashkin, Svetlana G. Makarova, Stepan G. Grigorev, Dmitri V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova  
**PREVENTION OF TRANSCUTANEOUS SENSITIZATION TO COW MILK PROTEINS IN INFANTS WITH ATOPIC DERMATITIS: COHORT STUDY**



**ОБЩИЕ УСИЛИЯ**



**ОБЩИЙ УСПЕХ**

## ДУПИКСЕНТ® — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ для ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ\*<sup>1,2</sup>

- » Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита<sup>2</sup>
- » Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием\*\*<sup>3-4</sup>
- » Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо<sup>4-5</sup>

\*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению<sup>1</sup>.

\*\*39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0.0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0.0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале<sup>4</sup>.

### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.  
3. Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335–2348. 4. Blauvelt A et al. Lancet. 2017; 389: 2287–2303. 5. Han Y, Chen Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):888-891.

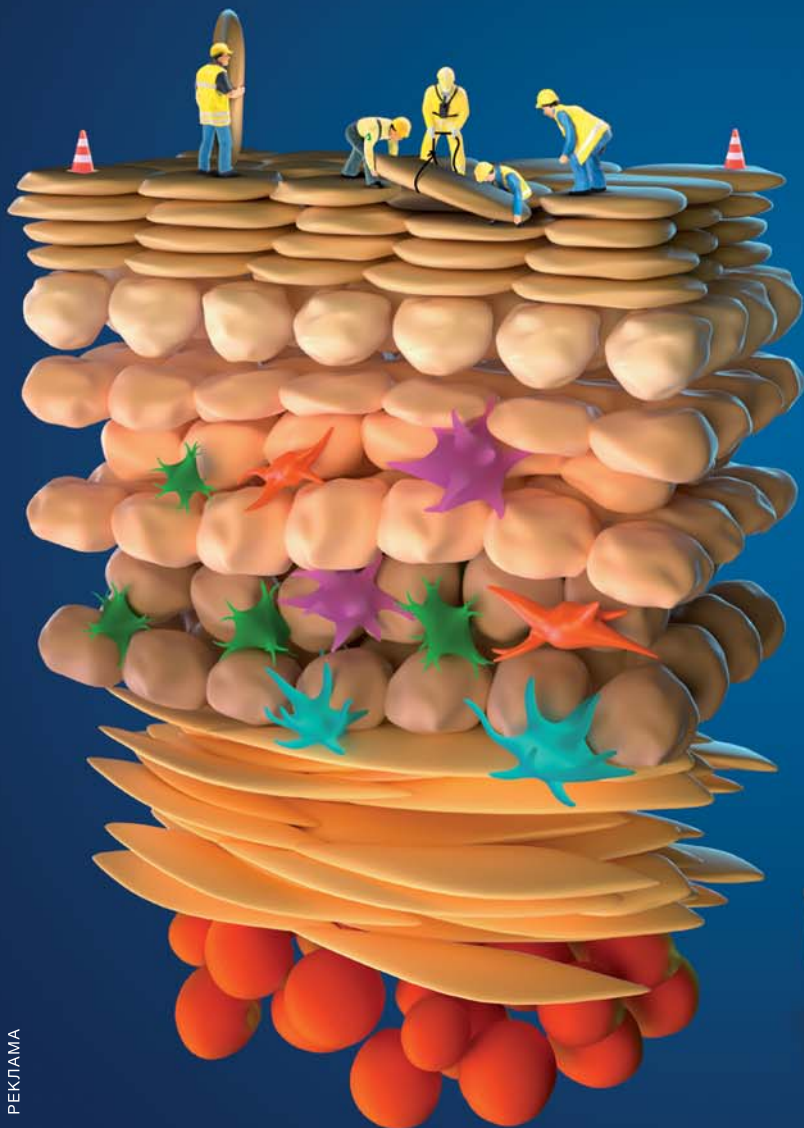
Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустоявшимися эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Atopический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг ежедневно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с atopическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с atopическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

**SANOFI GENZYME**

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)  
MAT-RU-2001530-1.0-09/2020

**Дупиксент®**  
(дупилумаб)



- Негормональный препарат для купирования воспаления в коже<sup>1</sup>
- Препарат выбора для лечения на чувствительных участках кожи<sup>2</sup>
- Снижает потребность в гормонах<sup>2</sup>



РЕКЛАМА

Узнать больше информации о продукте можно на сайте [www.diateza.net](http://www.diateza.net), раздел «Экспертная информация»

Крем 1% (10 мг/1г) 15г и 30г в тубе. **Показания\*:** Атопический дерматит (экзема). Препарат показан для кратковременного и длительного лечения атопического дерматита у взрослых, подростков и детей с 3-х месяцев. **Способ применения\*:** Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения. Крем Элидел® наносят 2 раза в день тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирают до полного впитывания. Можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей. Крем Элидел® следует применять до полного исчезновения симптомов заболевания. После прекращения лечения, во избежание последующих обострений, при первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить. Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения крема Элидел®, Однако после водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел®. Учитывая незначительное системное всасывание пимекролимуса, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует. **Противопоказания\*:** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 3-х месяцев. Не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. **Меры предосторожности\*:** Крем Элидел® не следует наносить на участки кожи с возможным озлокащиванием или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Крем Элидел® не рекомендуется применять при синдроме Нетертона или при тяжелых формах воспаления или поражения кожи. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии. В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел® на пораженных участках возможно только после излечения инфекции. При попадании крема Элидел® в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. Во время применения крема Элидел® следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при нанесении крема Элидел® при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить крем Элидел® на область молочных желез. **Взаимодействие\*:** Потенциальные взаимодействия крема Элидел® с другими препаратами не изучались. Учитывая, что системная абсорбция пимекролимуса очень незначительна, какие-либо взаимодействия крема Элидел® с препаратами для системного применения маловероятны. При применении крема Элидел® у детей в возрасте от 2-х лет и старше препарат не оказывал влияния на эффективность вакцинации. Не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции. **Побочные реакции\*:** Незначительные, проходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или жжения. При значительной выраженности этих реакций следует проконсультироваться у врача. Очень часто: жжение в месте нанесения крема. Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). Условия отпуска: По рецепту. Перед назначением рекомендуется ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. \* Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Для медицинских и фармацевтических работников. Рег. уд.: П N014689/01. Январь 2019 RU.LL.19.01.06

\* Атопический дерматит лёгкой и средней степени тяжести

1. Grassberger et al, Br J Dermatol 1999; 141:264-73

2. Zuberbier et al, J Allergy Clin Immunol 2001 Aug; 108 (2 Pt 1): 275-80 Ring et al, EADV 2008; 22:195-203

ООО «Майлан Фарма»

109028, Москва, Серебряническая наб., д. 29, этаж 9, БЦ «Серебряный Город», тел: +7 (495) 660 53 03



# Эффезел® 0,1% / 2,5% Гель

адапален / бензоила пероксид

Эффезел® – уникальная комбинация терапии акне без антибиотика<sup>1,2</sup>

Эффезел® – для большинства пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне с благоприятным профилем безопасности<sup>1,3,4</sup>

Эффезел® – рекомендован к применению с 9 лет<sup>1</sup>



**Регистрационный номер:** ЛП-000738. **Международное непатентованное название (МНН) или группировочное название:** адапален+бензоила пероксид. **Лекарственная форма:** гель для наружного применения. **Состав:** в 1 г геля содержится: активные вещества: Адапален – 0,001 г, Бензоила пероксид – 0,025 г. **Фармакотерапевтическая группа:** средство лечения угревой сыпи. **Показания к применению:** лечение угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из компонентов препарата; Детский возраст до 9 лет (безопасность и эффективность препарата не установлена). **Беременность и период лактации:** Эффезел® не следует применять во время беременности. Эффезел® может применяться во время кормления грудью. Следует избегать контакта грудного ребенка с препаратом, нанесения препарата на грудь при использовании в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** наружно. Наносить кончиками пальцев тонким слоем на всю пораженную поверхность один раз в день вечером на чистую и сухую кожу, избегая попадания геля в глаза, на губы, слизистые оболочки и уголки носа. **Побочное действие:** при применении препарата Эффезел®, в месте его нанесения могут возникнуть следующие нежелательные реакции: нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна: отек век; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота неизвестна: ощущение сдавления в горле, затруднение дыхания; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто ( $\geq 1/100$  –  $< 1/10$ ): сухость кожи, раздражающий контактный дерматит, раздражение кожи, ощущение жжения кожи, эритема, шелушение; нечасто ( $\geq 1/1000$  –  $< 1/100$ ): кожный зуд, солнечный ожог; частота неизвестна: аллергический контактный дерматит, припухлость лица, болезненность кожи (ощущение покалывания), волдыри (везикулы), побледнение кожи, ожог в месте нанесения, крапивница, анафилактическая реакция. **Особые указания:** не следует наносить гель Эффезел® на экзематозно измененную или поврежденную в результате травм (порезы или ссадины) кожу и кожу с солнечными ожогами. Избегать контакта с глазами, ротовой полостью, ноздрями и другими слизистыми оболочками. При попадании препарата в глаза немедленно промыть их теплой водой. При подозрении на повышенную чувствительность к какому-либо из ингредиентов препарата применение геля Эффезел® следует прекратить. Следует избегать чрезмерного воздействия солнечного света или искусственного УФ излучения. Следует избегать контакта препарата с какими-либо окрашенными материалами (включая волосы и окрашенные ткани), поскольку это может привести к изменению их цвета или обесцвечиванию. **Срок годности:** 2 года; после вскрытия тубы/флакона хранится не более 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** по рецепту.



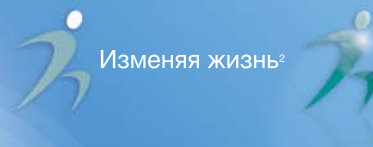
#### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффезел® Рег. уд. - ЛП-000738
2. ГРЛС от 31.07.2020: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=61d806cb-3cdd-4b74-9266-db640087686c&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=61d806cb-3cdd-4b74-9266-db640087686c&t=)
3. Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных с акне: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). Дерматовенерология 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016
4. Pariser D.M. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007, 6(9):899-905

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

RU/EPI/0184/0720

РЕКЛАМА



## ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ ЮИА<sup>3</sup>

Проверенный и предсказуемый  
результат с надежным  
профилем безопасности<sup>1,4-7</sup>



- **Энбрел** – характеризуется благоприятным профилем безопасности, подтвержденным данными клинических исследований в течение периода до 10 лет<sup>1,5-9</sup>
- **Энбрел** – дает возможность быстрой отмены и последующего возобновления терапии в случае необходимости<sup>1</sup>
- **Энбрел** – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием<sup>1</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энбрел®.**

**Международное непатентованное название:** этанерцепт. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) ингибитор. **Фармакологические свойства:** Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит. В комбинации с метотрексатом Энбрел® назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был недостаточным. Энбрел® может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата. Энбрел® показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом. Ювенильный идиопатический полиартрит. Лечение активного ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) у детей и подростков в возрасте 2-17 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата. Лечение распространенного олигоартрита у детей и подростков в возрасте старше 2 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость метотрексата. Лечение псориатического артрита у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность или непереносимость стандартной терапии. Псориатический артрит. Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, когда ответ на терапию БПВП был недостаточным. Аксиальная форма спондилоартрита. Анкилозирующий спондилит. Лечение взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых традиционная терапия не привела к существенному улучшению. Дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита Этанерцепт показан для лечения взрослых пациентов с тяжелым течением дорентгенологической стадии аксиальной формы спондилоартрита, у которых отмечался неадекватный ответ или резистентность к стандартной терапии, а также имеются объективные признаки активности заболевания, подтвержденные повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или данными МРТ-сканирования. Псориаз. Лечение взрослых с псориазом умеренной и тяжелой степени выраженности, у которых имеются противопоказания или непереносимость другой системной терапии, включающей циклоспорин, метотрексат или PUVA-терапию. Лечение детей в возрасте 6 лет и старше с хроническим псориазом тяжелой степени выраженности, у которых наблюдалась непереносимость или недостаточный ответ на другую системную или фототерапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции. Период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения ювенильного идиопатического полиартрита (серопозитивного и серонегативного) и распространенного олигоартрита у детей в возрасте до 2 лет не изучались. Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения псориаза у детей в возрасте до 6 лет не изучались. Эффективность и безопасность применения препарата Энбрел® для лечения псориатического артрита и артрита, ассоциированного с энтезитами, у детей в возрасте младше 12 лет не изучались. **С осторожностью:** Демиелинизирующие заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), состояния иммунодефицита, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты), алкогольный гепатит среднетяжелого и тяжелого течения, гепатит С, дискразия крови, нервные болезни (рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит). **Способ применения и дозы:** Подкожно. Энбрел® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора, в дозировке 25 мг рекомендован пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Взрослые. Рекомендуемая доза составляет 25 мг препарата Энбрел® дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю, которая может быть введена путем однократной подкожной инъекции 50 мг или двух инъекций по 25 мг препарата, сделанных практически одновременно. Дети. У детей с массой тела менее 62,5 кг следует применять Энбрел® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг. Доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Лечение препаратом следует прекратить, если после 4 месяцев терапии не наблюдается положительной динамики симптомов. Возможно введение дозы 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг) один раз в неделю. Псориаз (дети в возрасте 6 лет и старше). Доза определяется из расчета 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 50 мг). Препарат вводится один раз в неделю, длительность терапии составляет не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается ответа на проводимую терапию. Перед приготовлением восстановленного раствора и введением препарата необходимо внимательно изучить полную инструкцию по его применению. **Побочное действие:** следующие побочные явления отмечались часто (≥1/100, <1/10) и очень часто (≥1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхиты, циститы, инфекции кожи); аллергические реакции (см. подраздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»); образование аутоантител; кожный зуд; местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, кожный зуд, боль, припухлость); лихорадка. **Передозировка:** При передозировке препарата Энбрел® немедленно сообщите об этом врачу или фармацевту.

#### Ссылки:

1. Инструкция по применению препарата Энбрел®. 2. Kosmač M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012, Washington. 3. Scott L.J. Drugs. 2014;74:1379-410. 4. Windschall D, et al. Clin Rheumatol. 2016;35:2925-31. 5. Lovell D.J., et al. Arthritis Rheum. 2008;50:504-504. 6. Földvari I, et al. Arthritis Res Ther. 2019;21:125. 7. EMA. Assessment Report for Enbrel. Procedure No. EMEA/H/C/000262/A46/145. 11 January 2013. Date accessed: August 2019. 8. Horneff G, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1114-22. 9. Lovell D.J., et al. Arthritis Rheum. 2006;54:1987-94



ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112 Москва,  
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.  
PP-ENB-RUS-0084, 05.06.2020



EAU THERMALE

Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

Успокаивающий  
концентрат

при сухости кожи,  
сопровождающейся кожным зудом

НЕМЕДЛЕННОЕ  
СНИЖЕНИЕ ЗУДА

-69%\*

SOS  
средство

НОВИНКА



LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Avène  
PARIS

Pierre Fabre  
Dermo-Cosmétique

\*Самостоятельная оценка Pierre Fabre с использованием аналоговой шкалы при участии 68 пациентов с atopическим дерматитом и (или) локализованными зонами с сухой кожей и зудом. Оценка интенсивности зуда сразу же после нанесения Успокаивающего концентрата.



- Стелара® замедляет рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА<sup>2,3,4</sup>
- Стелара® – 100% устранение симптомов дактилитов на 52 неделе<sup>10\*</sup>
- Стелара® – 100% устранение симптомов энтезитов на 100 неделе<sup>3,10\*</sup>
- Стелара® обеспечивает долгосрочный и устойчивый эффект терапии<sup>2,3,4,10</sup>

## Стелара® обеспечивает более высокий уровень выживаемости терапии среди других ГИБП у пациентов с сочетанием псориаза и псориатического артрита<sup>5-9\*\*</sup>

\*У бинаивных пациентов с активным псориатическим артритом по данным исследования PSUMMIT1

\*\*У бинаивных пациентов в сравнении с инфликсимабом, адалимумабом, секукинумабом, исксекумабом и бродалумабом

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®

Перед применением обязательно ознакомиться с полным текстом инструкции по применению! Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа** – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению. Бляшечный псориаз.** Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориатический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Препарат Стелара® предназначен для индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бестревожностной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуносупрессорами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит» и «болезнь Крона»); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении дозы, примерно в 45 раз превышающих самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакцию, развивающуюся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком необходимо у обследуемых. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара® системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследованиях фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориатический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара® концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммунодепрессантами или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии препаратом Стелара® возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем емкостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие. Инфекции и цитопения.** Часто: инфекции верхних дыхательных путей, насморк/ринит, синусит. Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции. **Нарушения со стороны психики.** Нечасто: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.** Часто: острая респираторная инфекция. Нечасто: заложенность носа. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.** Часто: зуд. Нечасто: акне. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.** Часто: боль в спине, миалгия, артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.** Часто: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения. Нечасто: реакции в месте введения (в том числе, крапивница, отек), астенция, **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). **Редко:** серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактический и анафилактический шок). **Передозировка.** При однократном внутривенном введении дозы в 6 мг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания. Инфекции.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и некоторых злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок. В случае развития анафилактического или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стелара®. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В исследованиях у пациентов с псориатическим артритом одновременное применение метотрексата не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуномодуляторами (6-меркаптопирином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другими биологическими препаратами на терапию устекинумабом. **Иммуносупрессия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, получающих иммунодепрессанты или кортикостероиды, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводилось. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел: (495) 755-83-67 Факс: (495) 755-83-58

ИЛП-7 (секукинумаб, исксекумаб)

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ИФНС – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

ИЛП17 – ингибитор интерлейкина 17

АСР20/50/70 – улучшение по индексу American College of Rheumatology на 20%/50%/70%

ACR – American College of Rheumatology

1. Электронный ресурс: <https://grfs.rosminzdrav.ru/> Дата обращения 27.04.20.

2. Kavanaugh A et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of IMIT-1 and PSUMMIT trials. Ann Rheum Dis. 2014 Feb 19; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741.

3. Kavanaugh A et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49. doi:10.1002/acr.22645.

4. Корсакова Ю.Л., Попова Е.Ю., Коротаева Т.В. Применение устекинумаба у больных псориатическим артритом: клинические примеры // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 8-14.

5. Egeberg A. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102. Epub 2018.

10. McInnes IB. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. et al. Lancet. 2013 Jun 12; pii: S0140-6736(13)60594-2.

Информация для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

**Е.Р. Аравийская<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2, 6</sup>, Р.А. Иванов<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Центральная государственная медицинская Академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация<sup>6</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков

408

**Контактная информация:**

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

**Статья поступила:** 13.07.2020, **принята к печати:** 11.12.2020

В статье представлены современные данные о патогенезе вульгарных акне (ВА), особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике у детей и подростков. Приведены сведения о влиянии наиболее значимых внешних и внутренних факторов на патогенез и риск развития ВА. На основе анализа Европейских методических рекомендаций и рекомендаций Глобального альянса по лечению и диагностике ВА сформированы соответствующие диагностические и терапевтические алгоритмы ведения пациентов. Также продемонстрирована важная роль назначения эффективной терапии в виде фиксированной синергичной комбинации активных веществ, представленных топическим ретиноидом (адапален) и бензоила пероксидом.

**Ключевые слова:** вульгарные акне, дети, инсулиноподобный фактор роста 1, фиксированная комбинация, адапален, бензоила пероксид

**Для цитирования:** Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 408–419. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Вульгарные акне (*acne vulgaris*, ВА) являются одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов с поражением сально-волосяного аппарата; заболевание характеризуется образованием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и/или узлов [1, 2]. Развивающиеся в результате эволюции различных форм ВА вторичные высыпания, представляющие собой в большинстве случаев вторичную гиперпигментацию, рубцы, а также эритематозные пятна, атеромы и милиумы, носят название «симптомокомплекс поставкне» [3].

По данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study), проведенного в 2010 г., ВА по показателю распространенности воспалительных заболеваний кожи занимают 8-е место, а по всему миру в среднем составляют приблизительно 9,4% для всех возрастов, однако наиболее подвержены ВА подростки, распространенность заболевания

у которых достигает 85% [4, 5]. Распространенность ВА в различных возрастных популяциях и регионах варьирует. Так, например, в Норвегии распространенность составила 13,9% в возрастной группе от 15 до 16 лет (2016 г.); в Германии — 26,8% в популяции возрастом от 1 до 87 лет (2001 г.); во Франции — 60,7% в группе возрастом от 15 до 24 лет (2014 г.) [6–8]. Тогда как в Бразилии (2014 г.) и Бельгии (2007 г.) данный показатель составил приблизительно 96% в группах от 10 до 17 и от 13 до 18 лет соответственно [9, 10].

**ПАТОГЕНЕЗ**

ВА являются мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, в основе которого лежит поражение сально-волосяного аппарата воспалительного характера [11]. Заболевание развивается на фоне генетической предрасположенности, гормональных нарушений и других внутренних и внешних предрасполагающих факторов [11, 12]. Патогенез ВА состоит из патологического

взаимодействия между несколькими процессами, такими как воспаление внутри сальных желез и в окружающих их тканях; фолликулярная гиперкератинизация, приводящая к «закупорке» устья сально-волосного фолликула; гиперпродукция секрета сальных желез и микробная колонизация *Cutibacterium* (ранее — *Propionibacterium*) *acnes* с формированием биопленок [12]. В результате этого взаимодействия происходят патофизиологические изменения в коже, в т.ч. в структуре и функциях сально-волосного аппарата, что приводит к воспалительным реакциям, способствующим дальнейшему развитию и прогрессированию заболевания [13]. В настоящее время доказано, что фундаментальным фактором в развитии ВА является воспаление, данный постулат подтверждается в работе А. Jeremy и соавт., которые продемонстрировали, что воспалительный процесс в той или иной мере наблюдался при всех проявлениях и стадиях болезни: от непораженной кожи в доклинической стадии (характеризующейся образованием микрокомедонов) до симптомокомплекса поставке (включающего в себя развитие эритематозных пятен, поствоспалительной гиперпигментации и рубцовых изменений) [14–16]. Настоящая концепция патогенеза ВА гласит, что ключевая, основополагающая роль отводится провоспалительному цитокину IL 1, экспрессия которого значительно увеличивается в пораженной коже независимо от наличия или отсутствия *C. acnes* [16]. Немаловажное значение в развитии воспалительного процесса занимают и другие провоспалительные цитокины, такие как TNF  $\alpha$ , IL 6, IL 8, IL 10 и IL 12, а также интегрины, матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP), макрофаги, дендритные клетки и CD4+ Т-клетки [16].

В норме кератиноциты и себоциты постоянно экспрессируют как вышеперечисленные, так и другие провоспалительные цитокины, однако под действием различных триггерных факторов и патологических процессов происходят их индукция и гиперсекреция [13]. *C. acnes*, являющаяся комменсальным липофильным факультативным анаэробным микроорганизмом кожи человека, служит одним из основных триггеров для развития воспалительной реакции посредством активации иммунного ответа (врожденного и приобретенного) [17]. Пусковым механизмом является усиление пролиферации *C. acnes*, чему спо-

собствуют условия в виде увеличения выработки кожного сала и изменения его состава, создающие тем самым благоприятную анаэробную среду для размножения микроорганизма в сально-волосном фолликуле [18]. В результате размножения и нарастающей микробной колонизации кожи *C. acnes* посредством «чувства кворума» (quorum sensing) образуют устойчивую биопленку, которая приводит к росту их агрессивности за счет накопления аутоиндукторов (quorum sensing molecule autoinducer-2, AI-2) [19]. Итогом этого процесса являются усиление продукции, активности и выделения факторов вирулентности микроорганизмов, а также формирование устойчивости колонии к защитным механизмам хозяина и лекарственным препаратам [19–21]. Необходимо помнить, что способность *C. acnes* к образованию биопленок как сложных полимикробных ассоциаций неблагоприятно сказывается на течении других инфекционных дерматозов, поскольку может служить резервуаром для иных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus* [22]. Также адгезионное свойство матрицы биопленки *C. acnes* приводит к сцеплению корнеоцитов в области воронки волосного фолликула за счет выделения «биологического клея», которым является гликокаликс полимер. Данное свойство микроорганизма играет важную роль в образовании сально-роговой пробки и формировании комедонов [23].

В процессе жизнедеятельности и колонизации кожи *C. acnes* синтезируют различные бактериальные ферменты и токсины, такие как липазы, протеазы, порфирины, хемотаксические факторы и гиалуронидазы, которые индуцируют миграцию нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления, запуская тем самым иммунный воспалительный ответ [24]. Синтезируемая этими бактериями липаза гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов, и свободных жирных кислот, обладающих комедогенными свойствами и выступающих в роли ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular pattern, DAMP) [25]. Все это, вместе с нарушением пассажа секрета сальных желез и высвобождением лизосомальных ферментов нейтрофилами, способствует разрыву стенок сально-волосного фолликула, выходу содержимого в окружающую соедини-

Elena R. Araviiskaia<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>2, 6</sup>, Roman A. Ivanov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents

The article presents modern data on the pathogenesis of acne vulgaris (AV), features of its clinical picture, diagnosis and management in children and adolescents. The data on the influence of the major external and internal factors on the AV pathogenesis and risk is presented. Diagnostic and management algorithms were developed according to European and Global alliance on diagnosis and treatment of AV guidelines. The significant role of effective therapy prescription in the form of a fixed synergistic combination of active substances (topical retinoid adapalene and benzoyl peroxide) has also been demonstrated.

**Key words:** acne vulgaris, children, insulin-like growth factor 1, fixed combination, adapalene, benzoyl peroxide

**For citation:** Araviiskaia Elena R., Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Ivanov Roman A. Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 408–419. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141

тельную ткань с развитием перифокального отека и воспаления, а также деструкции матрикса дермы, что тоже вносит свой вклад в воспалительный процесс и утяжеляет течение акне [26]. Запуск врожденного иммунного ответа происходит в результате активации системы «сигналов опасности» за счет экспрессии поврежденными клетками аларминов, являющихся эквивалентом патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) и DAMP, которые затем распознаются паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) [27]. Таким образом, PAMP и DAMP распознаются и связываются с PRR, в роли которых выступают Toll-like рецептор-2 и Toll-like рецептор-4 (TLR2, TLR4), находящиеся на поверхности кератиноцитов, макрофагов, дендритных клеток, что в конечном счете приводит к синтезу и экспрессии хемокинов и провоспалительных цитокинов (TNF  $\alpha$ , IFN  $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IL 6, IL 8, IL 12, IL 23, pro-IL 1 $\beta$  и pro-IL 18), антимикробных пептидов ( $\beta$ -дефензины и другие), а также MMP посредством активации сигнальных путей и ряда транскрипционных факторов (MyD88, NF- $\kappa$ B, MAPK, AP1, IRF3 и IRF7) [28, 29]. В то же время происходит связывание молекулярных паттернов PAMP и DAMP подсемейством NOD-подобных рецепторов (NOD-like receptors, NLR) — NLRP3, что индуцирует секрецию IL 18 и IL 1 $\beta$  посредством ферментативной обработки неактивного предшественника (pro-IL 1 $\beta$  и pro-IL 18) каспазой-1 [17, 27, 30]. Судя по всему, именно IL 1 $\alpha$ , гиперсекретирующийся кератиноцитами и себоцитами, является центральным звеном в запуске фолликулярной гиперпролиферации, ремоделировании состава кожного сала и стимуляции комедогенеза [31]. Также определено, что IL 1 $\beta$  ответственен за миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, IL 8 участвует в привлечении нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления, IL 12 индуцирует экспрессию антимикробных пептидов, IL 18 играет важную роль в индукции пути дифференцировки наивных Т-лимфоцитов преимущественно в Th1-клетки, а MMP способствуют разрушению дермального матрикса, приводя тем самым к образованию рубцов в дальнейшем [32–34]. Вдобавок ко всему в процессе развития ВА происходит активация адаптивного иммунного ответа в результате захвата и процессинга антигена *S. acnes* клетками Лангерганса и дендритными клетками с их последующей миграцией в регионарные лимфатические узлы, где происходит презентация патогена наивным CD4+ Т-лимфоцитов. Это в совокупности с действием вышеперечисленных цитокинов приводит к праймированию наивных Т-клеток, их дифференцировке и индукции иммунного ответа преимущественно по пути Th1- и Th17-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины: IL 17, IL 22 и IFN  $\gamma$  [35, 36].

Широко известно, что в патогенезе ВА не последняя роль отводится гормонам, функциональная активность которых направлена не только на усиление выработки кожного сала и изменение его состава, но и на стимуляцию пролиферации кератиноцитов. Доказано, что выработка кожного сала регулируется андрогенной активностью и увеличивается за счет как избытка андрогенных гормонов, так и повышения чувствительности к ним ядерных андрогенных рецепторов (androgen receptor, AR) сальных желез, а также за счет высокой активности 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, 5 $\alpha$ -DHT) в коже [37]. Синтез надпочечниками дегидроэпиандростерон-сульфата (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) и преобразование его в DHT в сальных железах и волосных фолликулах за счет действия ферментов 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, ароматазы и 5 $\alpha$ -редуктазы особенно активно происходят в пубертатный период, а также при различных заболева-

ниях и состояниях, сопровождающихся гиперандрогенией (опухоли яичников, синдром поликистозных яичников, синдром Иценко–Кушинга, гиперплазия коры надпочечников и др.) [38, 39]. Чрезмерное воздействие ДHT на AR сальных желез приводит к аномальной десквамации корнеоцитов, закупорке отверстия фолликула с последующим образованием микрокомедонов и формированием благоприятных условий для пролиферации *S. acnes* у предрасположенных лиц [40]. Именно поэтому наиболее высокий показатель распространенности ВА наблюдается в подростковом возрасте во время полового созревания, характеризующегося физиологическим повышением уровня андрогенов. С возрастом показатель распространенности ВА постепенно уменьшается вместе со снижением и стабилизацией уровня андрогенов в плазме крови [41].

Данные различных работ подтверждают роль инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) в патогенезе ВА. Так, было продемонстрировано, что IGF-1 стимулирует синтез андрогенов, увеличивает доступность ДHT, ингибирует транскрипционный фактор FoxO1, подавляющий AR, усиливает экспрессию стероидогенных ферментов (5 $\alpha$ -редуктазы), влияет на липогенез себоцитов посредством индукции рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- $\gamma$ ), X-рецепторов печени- $\alpha$  (Liver X receptor alpha, LXR- $\alpha$ ) и белка-1с, связывающего регуляторные элементы стерола (sterol-regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c), что приводит к увеличению доли мононенасыщенных жирных кислот в составе кожного сала, комедогенезу и образованию микрокомедонов, а также к синтезу провоспалительных цитокинов [42–44].

### РОЛЬ ВЛИЯНИЯ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ

Систематический обзор эпидемиологических исследований ВА за период с 1999 по 2019 г. выявил, что на распространенность, риск возникновения и утяжеления течения ВА влияет множество различных факторов, таких как возраст, пол, генетика, гормональный фон, состав микробиома кожи, индекс массы тела (ИМТ), курение, употребление алкоголя, стресс, климат, а также рацион питания и диетические предпочтения [45, 46]. Как подчеркивалось ранее, отмечается закономерность в увеличении показателя распространенности с определенными возрастными периодами: прослеживается относительно низкая заболеваемость у детей допубертатного возраста с пиком заболеваемости в подростковом возрасте и дальнейшим снижением с наступлением половой зрелости [47]. Также выявлена корреляция высокого риска развития заболевания с наличием ВА у родственников первой или второй линии родства [45, 48]. Просматривается и влияние содержания кожного сала, контролируемого генетическими детерминантами, на микроорганизмы: жирная кожа с гиперпродукцией кожного сала характеризуется большей колонизацией *S. acnes* и развитием ВА [47, 49]. Достоверное значение в увеличении распространенности, а также риска возникновения ВА имеют избыточная масса тела и ожирение (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с нормальными возрастными показателями массы тела. Так, в исследовании А. Heng и соавт. полученное отношение шансов возникновения ВА у лиц с избыточной массой тела по сравнению с лицами, имеющими соответствующий норме показатель ИМТ, составляло 2,36 [45]. Также прослеживается связь между ожирением и тяжелым течением ВА по сравнению с нормальной массой тела, что подтверждают многочисленные исследования, которые сообщают о сходном отношении шансов, приблизительно равняющемся 5,0 [50, 51]. Определенно, важными факторами

являются рацион питания и диетические предпочтения. Установлено, что рафинированные углеводы и молочные продукты за счет повышения содержания инсулина и IGF-1 ингибируют FoxO1 и активируют мишень рапамицина млекопитающих (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) — ключевого регулятора клеточного роста и метаболизма глюкозы, липидов и белков, тем самым усиливая активацию липогенного фактора транскрипции SREBP-1c, что ведет к увеличению продукции кожного сала сальными железами и комедогенезу [52]. Вместе с тем потребление продуктов, включающих  $\omega_3$ -жирные кислоты, содержащиеся в морепродуктах и клетчатке овощей и фруктов, снижает уровень IGF-1 и уменьшает риск возникновения БА [53].

Спорным фактором является влияние курения табака на увеличение распространенности и степени тяжести БА [46]. Известно, что сигаретный дым представляет собой сложный по составу аэрозоль, содержащий тысячи химических соединений, в частности никотин и бенз(а)пирен. Газовая фаза табачного дыма состоит из оксида углерода, аммония, диметилнитрозамина, формальдегида, цианистого водорода и акролеина [54]. Многие из этих веществ имеют выраженные раздражающие свойства, способствуют увеличению трансэпидермальной потери воды, дегенерации соединительной ткани и усилению активности MMP в коже [55]. Курение табака может индуцировать экспрессию IL 1 $\alpha$  и в тоже время снижать экспрессию сквенджер-рецепторов В класса I типа (scavenger receptor-B1, SR-B1), участвующих в поглощении холестерина, что приводит к изменению состава липидов в себуме [56, 57]. Одним из основных факторов окружающей среды, влияющих на развитие БА, является ультрафиолетовое излучение (УФ) [46]. Многие исследования сообщают о прямой корреляции воздействия УФ-лучей спектра А/В (UVB/UVA) и ухудшения течения БА [58–60]. Вероятнее всего, это происходит за счет усиления экспрессии провоспалительных цитокинов, увеличения выработки кожного сала, утолщения рогового слоя и гиперплазии сальных желез под действием УФ-излучения [61–63]. Стоит также отметить роль полиароматических углеводородов (ПАУ), источником которых является неполное сгорание различных органических веществ, находящихся в сигаретном дыме и запеченном на гриле мясе [64]. После системного перераспределения вдыхаемых и употребленных в пищу различных поллютантов из окружающей среды или их непосредственного проникновения в эпидермис и дерму в коже происходят определенные биохимические изменения в виде усиления продукции активных форм кислорода посредством воздействия на рецептор ароматических углеводородов (aryl hydrocarbon receptor, AHR), повышения перекисного окисления липидов, индукции апоптоза клеток, снижения пролиферации и антиоксидантной защиты. Данные изменения способствуют обострению различных воспалительных процессов и заболеваний кожи, особенно в сочетании с воздействием УФ-облучения [64].

Интересными наблюдениями, подтверждающими важную роль внешних и внутренних факторов в возникновении и утяжелении течения БА, являются т.н. популяции, свободные от акне [47]. К ним относятся географически разнородные группы коренного населения: островитяне Кайманов из Папуа — Новой Гвинеи и индейцы аче из Парагвая. L. Cordain и соавт. (2002) провели обследование 1200 островитян (в т.ч. 300 в возрасте 15–25 лет) и 115 индейцев (включая 15 в возрасте 15–25 лет), за которыми наблюдали в течение 843 дней. За весь период не было выявлено ни одного случая акне, даже в группах с наибольшим риском возникновения заболевания. Исследователи объяснили данное явление сочетанием

различных, пока еще до конца не выявленных, факторов окружающей среды, рациона питания (натуральные продукты питания, полученные в результате охоты и собирательства), на который не повлияла западная культура, и генетической разнородностью данной популяции с западным модернизированным обществом [65]. Также к этим «особым» группам населения относятся больные синдромом Ларона, который представляет собой редкий наследственный дефект рецептора гормона роста или его пострецепторного пути, ведущий к дефициту IGF-1. Синдром Ларона характеризуется задержкой полового развития, карликовостью, мышечной гипотонией, гипогликемией, низкой минеральной плотностью костной ткани, избыточным весом и типичным фенотипом больных («кукольное» лицо, выступающий лоб, запавшая переносица; голубые склеры; короткие конечности). Единственным лечением является подкожное введение рекомбинантного IGF-1 [66]. В. Klinger и соавт. (1998) провели за данными больными наблюдение, результаты которого открыли новые стороны патогенеза акне и расширили понимание этой болезни. Оказалось, что у пациентов пубертатного возраста, получающих заместительную терапию рекомбинантным IGF-1, развивались клинические признаки гиперандрогении, включая вульгарные акне, уменьшающиеся при снижении дозировки препарата или при прекращении его введения [67]. Эти наблюдения еще раз свидетельствуют о многогранном патогенезе БА и роли IGF-1 в одном из путей его развития.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

До настоящего времени общепризнанной классификации БА не разработано, а существующие основаны на степени тяжести и клинической картине в зависимости от возраста начала первых проявлений. Опираясь на возраст манифестации заболевания, предложено выделять следующие варианты БА: акне новорожденных, или неонатальные акне (< 4 нед); акне раннего детского возраста (1–12 мес); акне среднего детского возраста (1–6 лет), предпубертатные, или препубертатные, акне (7–11 лет), подростковые, или пубертатные, акне (12–18 лет), акне взрослого возраста (> 18 лет) [68]. С учетом клинической картины и степени тяжести заболевания выделяют комедональные акне; папуло-пустулезные акне легкой и среднетяжелой степени; тяжелые папуло-пустулезные акне, узловые акне умеренной степени тяжести; узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне [69, 70].

Акне новорожденных встречаются приблизительно у 20% детей, возникают в первые 3–4 нед жизни ребенка, чаще у мальчиков [71]. Неонатальные акне важно отличать от акнеформных дерматозов и транзиторных состояний данной возрастной группы, в частности от неонатального цефалического пустулеза (neonatal cephalic pustulosis) и неонатального пустулярного меланоза (neonatal pustular melanosis), малассезия-фолликулитов [72, 73]. В отличие от данных состояний, истинные акне характеризуются образованием комедонов, реже — появлением папул и пустул. Высыпания, как правило, носят ограниченный характер, возникают в области лица (щеки) и редко на волосистой части головы. Возникновение неонатальных акне обусловлено гормональным кризом, причиной которого является резкое снижение эстрогенов после рождения. Определенное значение имеет и выработка андрогенов в яичках и повышенный уровень лютеинизирующего гормона у мальчиков, а также стимуляция сальных желез под влиянием андрогенов матери, передающихся ребенку через плаценту [74]. Важно помнить о необходимости проведения дифференциальной диагностики неонатальных акне с экзогенными акне, которые вызваны наружным

применением жирных мазей и масел. Кроме того, акне у новорожденных важно дифференцировать с акнеформными дерматозами, в частности с медикаментозными акне, индуцированными приемом акнегенных препаратов матерью в III триместре беременности. К таким препаратам относят производные гидантоина (миорелаксант дантролен; антиконвульсанты этотин, фенитоин, мефенитоин, фосфенитоин и др.), системные глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты лития [75].

Акне раннего детского возраста обычно манифестируют в возрасте 6 нед и сохраняются в течение 6–12 мес, редко — на протяжении нескольких лет. Состояние проявляется типичной клинической картиной ВА в виде комедонов, воспалительных папул, пустул и узлов. В основе патогенеза, так же как и при неонатальных акне, лежит повышенная выработка DHEA-S фетальной надпочечниковой зоной надпочечников и андрогенов яичками, также продемонстрирована роль лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [76]. Многочисленные наблюдения указывают, что у детей с младенческой формой акне присутствует высокий риск более тяжелых акне в подростковом возрасте [76–79]. Профессионалам важно помнить, что ассоциация этого варианта акне (особенно в случае тяжелого, торпидного и длительного течения) с вирилизацией и гирсутизмом заставляет заподозрить адренокортикальную опухоль надпочечников или иную эндокринологическую патологию, как и в случае акне среднего детского возраста [80, 81].

Акне среднего детского возраста являются редкой формой. В норме надпочечники новорожденных вырабатывают высокие уровни дегидроэпиандростерона в возрасте до 1 года, в дальнейшем его продукция, как и синтез андрогенов в яичках, значительно снижается. Именно поэтому акне в возрасте от 1 года до 7 лет могут быть ассоциированы с патологической активностью андрогенов. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица и представлены комедонами и папуло-пустулезными элементами, реже — узлами. Возможно сочетание акне с вирилизацией, гирсутизмом и отклонением антропометрических показателей по сравнению со сверстниками [82]. Очень важно обследовать пациента с целью выявления причины гиперандрогенного состояния, в т.ч. исключить наличие андрогенпродуцирующих опухолей.

Предподростковые акне связаны с началом полового созревания и увеличением секреции DHEA и DHEA-S надпочечниками, тем не менее в 70% случаев данное состояние может указывать на преждевременное адренархе (в возрасте 6–7 лет у девочек, 7–8 лет у мальчиков), что также требует исключить эндокринологическую патологию, особенно в тех случаях, когда дерматоз плохо поддается лечению. Характеризуется преобладанием комедонов на лбу и центральной части лица (т.н. Т-зона) с относительно небольшим количеством воспалительных элементов. Одним из ранних и характерных признаков является наличие открытых комедонов в области ушных раковин [83].

Подростковые акне являются наиболее распространенной и типичной формой ВА. Следует учитывать огромное влияние подростковых ВА на качество жизни и психическое здоровье подростков. Они влекут за собой снижение самооценки, формирование стигматизации, дисморфофобии и депрессии с суицидальными идеями, что диктует специалисту возможную необходимость ведения пациента совместно с психиатром или психологом [84]. Манифестирует данная форма ВА во время полового созревания с поражением преимущественно «Т-зоны» лица, верхней части груди и спины, где плотность сальных желез значительно выше, чем в других областях («себорейные зоны») [69]. Клиническая картина может быть пред-

ставлена комбинацией таких элементов, как комедоны, папулы, пустулы, узлы и рубцы, а также сопровождаться дисхромией на местах бывших высыпаний [85].

Проявления ВА у взрослых могут быть как продолжением патологического процесса, наблюдавшегося в подростковом возрасте, так и впервые диагностированным у индивидуума старше 25 лет заболеванием, оказывающим негативное влияние на качество жизни и приводящим к социальной дезадаптации больных в повседневности. Установлено, что ведущая роль в возникновении и поддержании хронического течения ВА у взрослых принадлежит совместному влиянию генетических и гормональных факторов [86]. Следует отметить более высокую частоту акне взрослого возраста именно у женской половины населения во всех возрастных группах, чем у мужчин, что находит подтверждение в исследовании С. Collier и соавт., в котором показана статистически значимая разница показателя распространенности у женщин по сравнению с мужчинами в зависимости от возраста: от 20 до 29 лет — 50,9% против 42,5%; от 30 до 39 лет — 35,2% против 20,1%; от 40 до 49 лет — 26,3% против 12,0%; 50 лет и старше — 15,3% против 7,3% соответственно [87]. При акне взрослых в патологический процесс преимущественно вовлечена «U-зона» (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка) и более выражено воспаление по сравнению с подростковыми акне. Особой проблемой являются акне у взрослых женщин, характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, зачастую резистентные к терапии и требующие поддерживающего лечения в течение многих лет [88]. Нередко у взрослых женщин встречаются высыпания, охватывающие несколько областей лица и/или туловища. Так, по данным В. Dreno и соавт. высыпания в классической «U-зоне» наблюдаются лишь у 11% взрослых женщин, тогда как у 48% отмечается вовлечение в патологический процесс кожи верхней части туловища [89].

## ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ У ДЕТЕЙ

Важным является своевременное и эффективное лечение ВА, позволяющее предотвратить развитие симптомокомплекса постакне [90]. Идеальной терапевтической тактикой в лечении вульгарных акне является воздействие на большинство патогенетических механизмов с помощью применения эффективных препаратов наружного и/или системного действия с благоприятным профилем безопасности, позволяющих при этом избежать развития антибиотикорезистентности *C. acnes*. Топические ретиноиды являются эффективной терапией первой линии в лечении ВА, их назначение показано как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками [91]. При лечении ВА у детей первостепенными являются такие свойства препарата, как адекватная переносимость и высокий профиль безопасности. Указанным качествам соответствует адапален, представляющий собой синтетический ретиноид третьего поколения, производное нафтойной кислоты [92]. Высокая эффективность топических ретиноидов, в частности адапалена, заключается в противовоспалительном, себостатическом, комедолитическом и антикомедогенном действиях [93]. Было доказано, что топические ретиноиды регулируют пролиферацию клеток, подавляют активацию TLR, ингибируют миграцию лейкоцитов, синтез провоспалительных цитокинов и MMP посредством регулирования транскрипционного фактора AP-1 [93].

Крайне важную роль играет воздействие непосредственно на *C. acnes* и биопленки. В связи с растущей резистентностью, в т.ч. и перекрестной, микроорганизмов к антибиотикам во всем мире и для лучшего понимания патогенеза болезни Глобальным альянсом по лечению акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) было

рекомендовано не использовать местные и системные антибиотики вместе и в качестве монотерапии, избегать их назначения при поддерживающей терапии, а также ограничить длительность и частоту их использования [94]. Именно поэтому в качестве местного антимикробного средства лучше всего зарекомендовал себя бензоила пероксид (БПО). Уникальным свойством этого бактерицидного вещества является отсутствие формирования к нему резистентности у микроорганизмов [95]. Эффективность БПО заключается в универсальном механизме индукции внутриклеточного оксидативного стресса, приводящего к гибели бактериальной клетки в результате высвобождения большого количества активного кислорода. Также БПО обладает некоторым дозозависимым комедолитическим (но не антикомедогенным) и противовоспалительным действиями [96]. Именно поэтому одними из предложенных стратегий для снижения риска антибиотикорезистентности явились назначение антибиотика в комбинации с БПО, а также использование фиксированной комбинации в виде топического ретиноида с БПО в лечении ВА [91, 97]. Тем не менее, несмотря на эти ограничения в использовании, пероральные антибиотики рекомендовано назначать при среднетяжелых и тяжелых ВА, однако при этом важно учитывать возможные побочные эффекты и соблюдать определенные стратегии оптимизации их применения. Так, использование системного антибиотика допустимо только в комбинации с эффективным местным лечением, включающим в себя использование БПО. Кроме того, продолжительность терапии не должна превышать 8 нед [69], при необходимости проведения повторного лечения в случае рецидива ВА следует использовать тот же пероральный антибиотик [83, 98].

В настоящее время наиболее предпочтительным является назначение наружных комбинированных препаратов с фиксированными дозами активных веществ. Данная тактика терапии позволяет не только избежать развития нежелательных явлений в виде ксероза, простого контактного дерматита, чувствительности к УФО, формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, но и усиливает эффективность лечения путем достижения синергичных эффектов активных веществ и влияния одновременно на несколько механизмов патогенеза. Назначение комбинированных препаратов также улучшает приверженность пациента к лечению благодаря возможности применения препарата в режиме 1 раз в день [99]. Наиболее эффективной синергичной комбинацией фиксированных доз с хорошим профилем безопасности является сочетание топического ретиноида (адапален 0,1%) и антимикробного агента (бензоила пероксид 2,5%), которое представлено на российском рынке препаратом Эффезел (Galderma, Швейцария) в стабильной и удобной для применения гелевой форме. Совместное действие этих компонентов позволяет добиться большей клинической эффективности в короткие сроки, чем при использовании их изолированно друг от друга. Следует отметить, что данная комбинация нацелена на все четыре патогенетических фактора ВА из четырех возможных [100, 101]. T. Zuliani и соавт. показали, что синергичные эффекты адапалена и БПО наблюдаются на молекулярном уровне, это заключается в их влиянии на маркеры пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (снижение экспрессии Ki67, трансглутаминазы, интегринов), также было продемонстрировано снижение активности TLR2, MMP,  $\beta$ -дефенсина, IL 8 и IL 10 [102]. Кроме того, при совместном действии адапалена и БПО в фиксированной комбинации облегчают проникновение друг друга в кожу, что повышает эффективность и позволяет добиться более быстрого ответа на лечение [103]. Также данная фиксированная комбинация имеет

хороший профиль безопасности и может применяться в любом возрасте в качестве монотерапии, наиболее частыми побочными эффектами являются сухость и раздражение кожи, которые купируются путем назначения местной терапии в режиме использования через день, уменьшения частоты нанесения и/или количества наносимого препарата в начале терапии с постепенным увеличением в дальнейшем, а также с помощью увлажнения кожи некомедогенными средствами лечебной косметики [104, 105]. Следует отметить, что адапален фотостабилен (не разрушается под действием солнечного излучения), в т.ч. в фиксированной комбинации с БПО [106].

Эффективность комбинации адапалена с БПО была продемонстрирована в различных клинических исследованиях. Так, L. Eichenfield и соавт. доказали, что данная фиксированная комбинация показала намного большую эффективность в купировании воспалительных элементов у детей в возрасте от 9 до 11 лет по сравнению с плацебо — на 68,6 и 19,3% соответственно [107]. Комбинация также оказалась безопасной и хорошо переносилась пациентами. J. Sittart и соавт. провели многоцентровое исследование, которое показало, что применение комбинации адапалена с БПО привело к быстрому и эффективному уменьшению элементов ВА: у 75% пациентов наблюдалось снижение приблизительно 78% элементов высыпаний; из 73 пациентов 71% отмечали хорошую или отличную переносимость, частыми жалобами в 1-ю нед лечения были эритема, жжение, шелушение и сухость кожи, но со 2-й нед использования выраженность этих симптомов уменьшалась [108]. Следует также отметить исследование H. Gollnick и соавт. (2015), в котором было проведено наблюдение за 2780 пациентами в возрасте от 12 до 20 лет, получавшими фиксированную комбинацию 0,1% адапалена с 2,5% БПО в течение 12 нед. Результаты исследования показали улучшение клинической картины заболевания в 91,5% случаев, полное разрешение высыпаний наблюдалось у 21,8% пациентов, при этом были продемонстрированы высокая приверженность к терапии и хороший профиль безопасности. Так, 69,5% пациентов не отмечали совсем или имели незначительные местные реакции в виде раздражения кожи при использовании исследуемого препарата, каких-либо серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [109].

Не последнее значение имеет предотвращение возникновения комплекса постакне, особенно у пациентов, склонных к образованию рубцов. Исходя из рекомендаций Глобального альянса по акне (2018), специалисту следует как можно раньше определить данную группу риска, а также незамедлительно начать эффективную терапию ВА с назначением комбинированных методов лечения [98]. Наиболее эффективным подходом в профилактике развития рубцов после акне признано раннее назначение фиксированной комбинации топического ретиноида в сочетании с БПО [98]. Данный подход имеет доказательную базу, основанную на исследовании B. Dreno и соавт., в котором было определено, что назначение фиксированной комбинации адапалена и БПО пациентам со среднетяжелым или тяжелым течением ВА в режиме 1 раз в день на протяжении 6 мес является эффективным методом предотвращения образования рубцов [110]. Специалисты отметили уменьшение количества атрофических рубцов на 30% по сравнению с группой плацебо, а также улучшение общей выраженности рубцов при ВА [110]. Также фиксированная комбинация топического ретиноида с БПО занимает центральное значение в плане поддерживающей терапии ВА, особенно после отмены системных препаратов. Было показано, что применение данной фиксированной комбинации в поддерживающей терапии ВА

в режиме 1 раз в день в течение 6–12 мес удлиняет период ремиссии и предотвращает развитие рецидива заболевания по сравнению с плацебо [111, 112].

Безусловно, терапией первой линии в случае резистентного и/или тяжелого течения ВА с наличием узлов и кист (конглобатные акне) является системный ретиноид изотретиноин, действующий на все четыре звена патогенеза. Наиболее эффективной схемой лечения является применение изотретиноина *per os* в режиме 0,3–1,0 мг/кг/сут до достижения кумулятивной дозы от 120 до 150 мг/кг. Рекомендуется начинать с минимальной дозы 0,3–0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед, чтобы избежать обострения акне, с последующей корректировкой и увеличением до полной дозы (0,5–1 мг/кг/сут). Перед назначением препарата необходимо провести оценку лабораторных показателей: клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови (липидограмма, АЛТ, АСТ, ГГТ, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин), уровня общего бета-ХГЧ плазмы крови или другого теста на беременность у девочек репродуктивного возраста в первые 3 дня менструального цикла. Повторный контроль вышеперечисленных показателей необходимо провести через 1 мес после начала терапии, а затем с периодичностью 1 раз в 3 мес или чаще (по показаниям) [113]. К наиболее значимым и частым потенциальным нежелательным явлениям терапии системными ретиноидами относят их тератогенное действие на плод, нарушение развития / изменение костной системы в виде преждевременного закрытия эпифизарных зон роста, гиперостоза, кальцификации связок и сухожилий, сухость кожи и слизистых оболочек, возникновение эритемы, зуда, чувствительности к УФО. Имеются публикации с описанием клинических случаев тяжелого течения ВА с формированием узлов и кист в младенческом возрасте, которые не поддавались лечению системными антибиотиками и топическими средствами, в т.ч. комбинированными, однако были успешно вылечены после назначения системного изотретиноина по вышеописанной схеме, при этом отмечался хороший профиль безопасности (не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений) [114]. Пациентам с выраженным воспалительным процессом, конглобатными акне показано назначение системных ГКС — преднизолон *per os* в дозировке 15–40 мг 1 раз в день из расчета 0,5–1,0 мг/кг (или эквивалентную дозу дексаметазона, приблизительно равную 2,25–6,0 мг/сут) не более 4 нед в сочетании с минимальной дозировкой системного изотретиноина с постепенной отменой ГКС во избежание обострения. Также возможен вариант с последующим переходом на прием изотретиноина *per os* по вышеуказанной рекомендованной схеме постепенного увеличения дозы на 4-й нед терапии системным ГКС [115]. Вопрос о необходимости назначения антиандрогенной терапии, в т.ч. комбинированных оральных контрацептивов девочкам, должен рассматриваться при недостаточном ответе на «стандартную» терапию ВА или при наличии эндокринологических патологий с оценкой возможных нежелательных явлений и соотношения «польза/риск» в каждом конкретном случае [116].

Необходимо подчеркнуть роль дерматокосметики, являющейся неотъемлемой частью терапевтического арсенала дерматолога и используемой в качестве дополнительного средства в лечении ВА за счет возможного синергичного действия, направленного на нормализацию продукции себума, устранение аномальной фолликулярной кератинизации и уменьшение активности воспалительных процессов. Немаловажным является влияние дерматокосметики на восстановление микробиома, поддержание барьерных свойств и увлажнение кожи, а также улучшение

переносимости и устранение нежелательных явлений системной и местной терапии ВА (раздражение, эритема и ксероз кожного покрова) [117]. К тому же дерматокосметика используется в качестве поддерживающей терапии ВА, предотвращая появление новых высыпаний, или применяется в роли «медицинского камуфляжа» [118].

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Возраст манифестации, клиническая картина и тяжесть ВА напрямую связаны с выбором определенного диагностического алгоритма, поскольку в ряде случаев ВА может быть кожным проявлением другой патологии, в частности нарушений в работе эндокринной системы или наличия неоплазии. В связи с вышесказанным возникает необходимость создания как диагностических, так и терапевтических алгоритмов, которые мы разработали в виде блок-схем на основе анализа обзорных статей и мировых практических руководств (рис. 1, 2) [98, 105, 119].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вулгарные акне являются наиболее распространенным хроническим воспалительным дерматозом, клинические проявления которого, несмотря на единый патогенез, зависят от возраста и комбинации внутренних и внешних триггерных факторов, что необходимо учитывать при диагностике и лечении. Наиболее универсальным оказалось применение топических ретиноидов в фиксированной комбинации с противомикробными препаратами (адапален + БПО), что является оптимальной терапевтической тактикой в лечении ВА у большинства пациентов всех возрастов при легкой и среднетяжелой степени тяжести заболевания, в т.ч. и в качестве поддерживающей терапии. Данная комбинация патогенетически воздействует на воспаление, лежащее в основе развития ВА, несколькими путями, что обеспечивает более быстрые и оптимальные результаты по сравнению с другой топической терапией. Кроме того, назначение фиксированной комбинации адапалена с БПО соответствует требованиям Глобального Альянса по сокращению применения антибиотиков при лечении ВА с целью минимизации развития резистентности к ним. Таким образом, фиксированная комбинация адапалена с БПО является очень ценным терапевтическим вариантом лечения ВА в повседневной практике врача-дерматолога, что также находит подтверждение в Европейских методических рекомендациях.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Galderma.

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by Galderma.

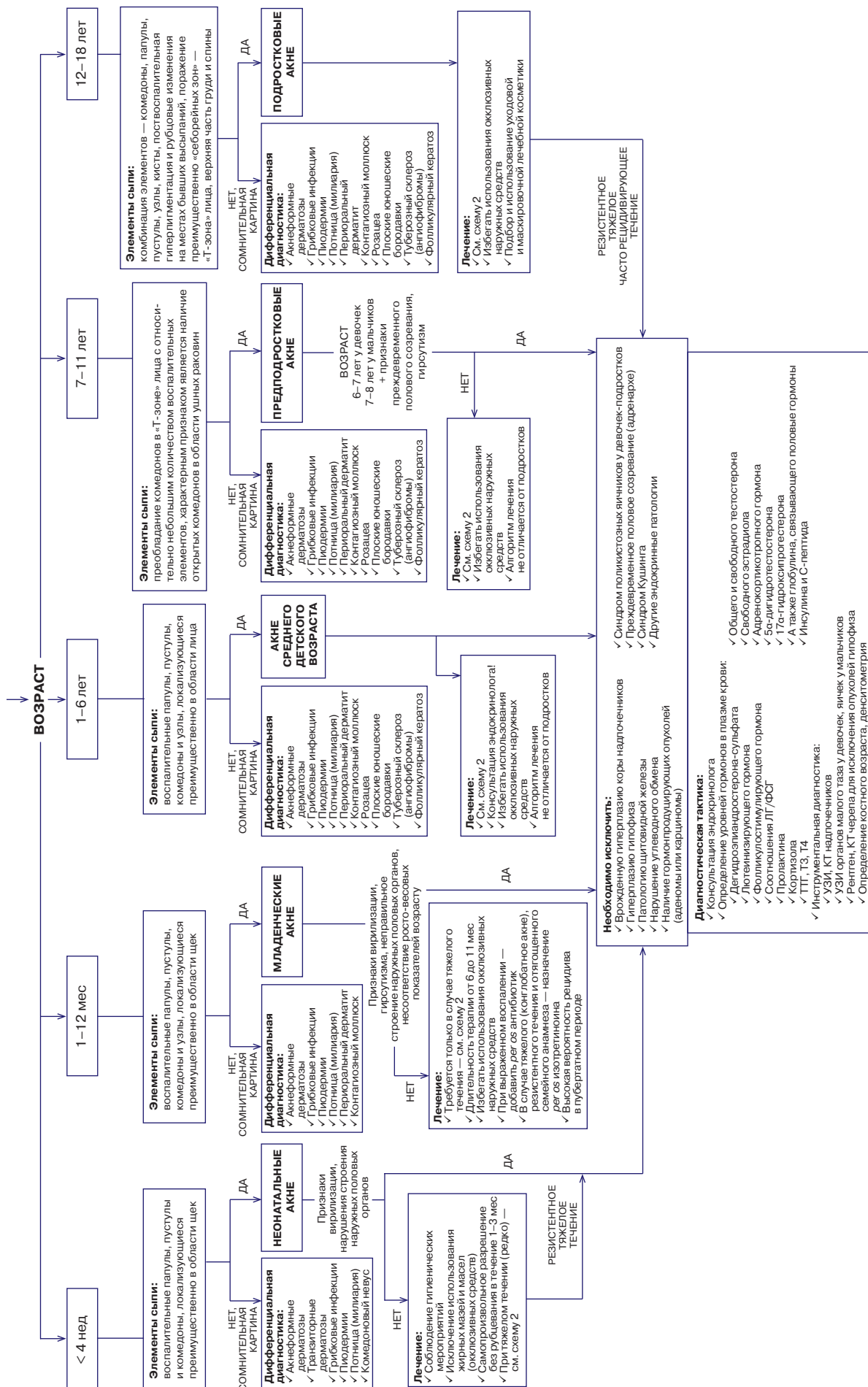
## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

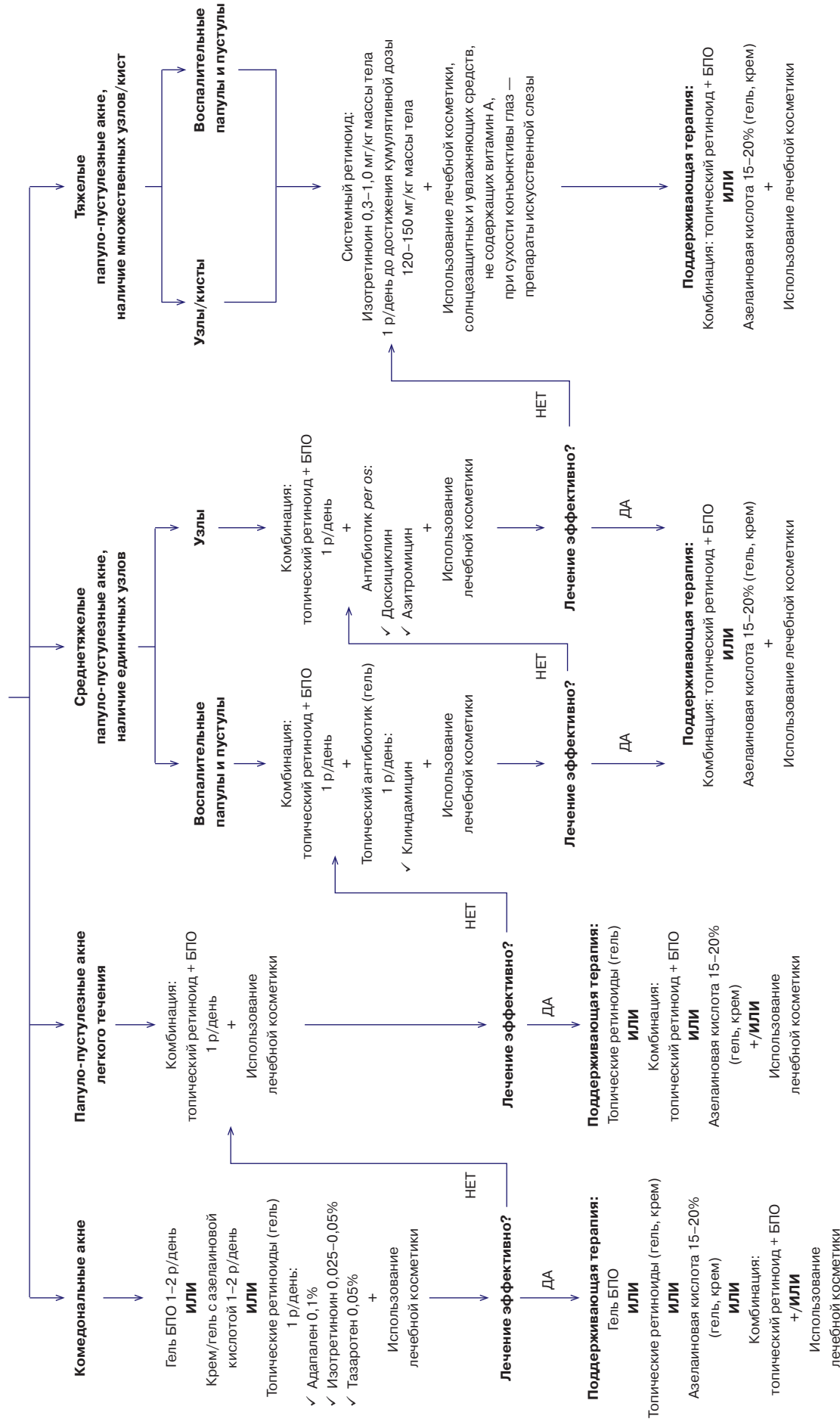
**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharma ceuti

## СБОР АНАМНЕЗА (включая семейный) И ОСМОТР



**Рис. 2.** Алгоритм терапевтической тактики при вульгарных акне у детей и подростков  
**Fig. 2.** Management algorithm for children and adolescents with acne vulgaris

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ПРЕОБЛАДАЮЩИХ ЭЛЕМЕНТОВ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ



Примечание. БПО — бензоила пероксид.  
 Note. БПО — benzoyl peroxide.

cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Elena R. Araviiskaia** — receiving research grants from pharmaceutical companies Galderma, Pierre Fabre, La Roche Posay, Bioderma, Vichy, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC.

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme

Europe B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk) LLC, Stallerzhen S.A. / Quintiles GMBH (Austria).

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

### ORCID

**Е. Р. Аравийская**

<https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

**Р. А. Иванов**

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rathi SK. Acne vulgaris treatment: the current scenario. *Indian J Dermatol.* 2011;56(1):7–13. doi: 10.4103/0019-5154.77543.
- Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res.* 2019;47(7): 2987–2992. doi: 10.1177/0300060519847367.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. *Руководство по дерматокосметологии*. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2008. — 632 с. [Araviiskaya ER, Sokolovskii EV. *Rukovodstvo po dermatokosmetologii*. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2008. 632 p. (In Russ).]
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859): 2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(Suppl 1):43–52. doi: 10.1007/s13555-016-0168-8.
- Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;31(3):530–535. doi: 10.1111/jdv.13835.
- Wolkenstein P, Misery L, Amici J-M, et al. Smoking and Dietary Factors Associated with Moderate-to-Severe Acne in French Adolescents and Young Adults: Results of a Survey Using a Representative Sample. *Dermatology.* 2014;230(1):34–39. doi: 10.1159/000366195.
- Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001; 145(1):100–104. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x.
- Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):428–435. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142100.
- Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):163–168. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01829.x.
- Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3): 298–306. doi: 10.4103/0378-6323.199581.
- Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3S):S60–S62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024.
- Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):323–333. doi: 10.1684/ejd.2011.1357.
- Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl 4):3–11. doi: 10.1111/jdv.13190.
- Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27–35.
- Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121(1):20–27. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
- Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, et al. IL-1β Drives Inflammatory Responses to Propionibacterium acnes *In Vitro* and *In Vivo*. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):677–685. doi: 10.1038/jid.2013.438.
- Contassot E, French LE. New Insights into Acne Pathogenesis: Propionibacterium Acnes Activates the Inflammasome. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):310–313. doi: 10.1038/jid.2013.505.
- Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol.* 2007;158(4):386–392. doi: 10.1016/j.resmic.2007.02.001.
- Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Clin Lab Invest.* 2012;167(1):50–58. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10897.x.
- Olson ME, Ceri H, Morck DW, et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res.* 2002;66(2):86–92.
- Tyner H, Patel R. Propionibacterium acnes biofilm — A sanctuary for Staphylococcus aureus? *Anaerobe.* 2016;40:63–67. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.014.
- Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):722–724. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.013.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821–832. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x.
- Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4):985–994. doi: 10.1038/jid.2009.384.
- Lwin SM, Kimber I, McFadden JP. Acne, quorum sensing and danger. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):162–167. doi: 10.1111/ced.12252.
- Rosen J, Friedman A. Inflammatory Acne: New Developments in Pathogenesis and Treatment. *Cutis.* 2014;94(6):266–267.
- Linfante A, Allawh RM, Allen HB. The Role of Propionibacterium acnes Biofilm in Acne Vulgaris. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2018; 9(1):1000439. doi: 10.4172/2155-9554.1000439.
- Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010; 11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863.
- Eltom S, Belvisi MG, Yew-Booth L, et al. TLR4 activation induces IL-1β release via an IPAF dependent but caspase 1/11/8 independent pathway in the lung. *Respir Res.* 2014;15(1):87. doi: 10.1186/s12931-014-0087-0.
- Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol.* 1998;110(4):410–415. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00143.x.
- Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: Implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol.* 2013;13:10. doi: 10.1186/1471-5945-13-10.

33. Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535–1541. doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1535.
34. El-Komy MHM, Shaker O. IL-18 Expression in Inflammatory Acne Vulgaris: Another Propionibacterium acnes Induced Cytokine? *J Egypt wom Dermatol Soc*. 2006;3(2):81–85.
35. Sardana K, Verma G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):392–394. doi: 10.4103/ijd.IJD\_483\_16.
36. Agak GW, Qin M, Nobe J, et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334.
37. Masterson KN. Acne Basics: Pathophysiology, Assessment, and Standard Treatment Options. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2018;10(1S):S2–S10. doi: 10.1097/jdn.0000000000000361.
38. Zaidi Z. Acne vulgaris — an update on pathophysiology and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(9):635–637.
39. Iftikhar U, Choudhry N. Serum levels of androgens in acne & their role in acne severity. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):146–150. doi: 10.12669/pjms.35.1.131.
40. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin: from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004;13 (Suppl 4):5–10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00255.x.
41. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. *Endocr Rev*. 2000;21(4):363–392. doi: 10.1210/edrv.21.4.0404.
42. Melnik BC. FoxO1 — the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(2):105–113. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07344.x.
43. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29(1):20–25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20.
44. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1286–93. doi: 10.1038/sj.jid.5701155.
45. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
46. Dreno B, Bettoli V, Araviiskaia E, et al. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. doi: 10.1111/jdv.14820.
47. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474–485. doi: 10.1111/bjd.12149.
48. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepletowski JC, et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;32(2):298–306. doi: 10.1111/jdv.14475.
49. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol*. 1988;118(3):393–396. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb02433.x.
50. Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris — a Community-Based Study. *Acta Medica Marisensis*. 2016;62(2):173–181. doi: 10.1515/amma-2016-0007.
51. Lu LY, Lai HY, Pan ZY, et al. Obese/overweight and the risk of acne vulgaris in Chinese adolescents and young adults. *Hong Kong J Dermatol Venereol*. 2017;25:5–12.
52. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371–388. doi: 10.2147/CCID.S69135.
53. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339–347. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04002.x.
54. Belushkin M, Jaccard G, Kondylis A. Considerations for comparative tobacco product assessments based on smoke constituent yields. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(1):105–113. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.017.
55. Just M, Ribera M, Monso E, et al. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol*. 2007; 156(1): 85–91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07575.x.
56. Sticozzi C, Belmonte G, Cervellati F, et al. Resveratrol protects SR-B1 levels in keratinocytes exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med*. 2014;69:50–57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.007.
57. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, et al. Acne and smoking. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):129–135. doi: 10.4161/derm.1.3.9638.
58. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris — myth or reality. *J Dermatol*. 2002;29(8):484–488. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00313.x.
59. Gfesser M, Worret WJ. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1996;35(2):116–117. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03274.x.
60. Plewig G, Kligman AM. *Ultraviolet Radiation. Acne and Rosacea*. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2000.
61. Lee WJ, Chae SY, Ryu HS, et al. Inflammatory Cytokine Expression and Sebum Production After Exposure of Cultured Human Sebocytes to Ultraviolet A Radiation and Light at Wavelengths of 650 nm and 830 nm. *Ann Dermatol*. 2015;27(2):163–170. doi: 10.5021/ad.2015.27.2.163.
62. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol*. 2002;12(2):139–144.
63. Lee WJ, Park KH, Sohn MY, et al. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *J Dermatol*. 2013;40(12):993–997. doi: 10.1111/1346-8138.12330.
64. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, et al. The impact of air-borne pollution on skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):1496–1505. doi: 10.1111/jdv.15583.
65. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1584–1590. doi: 10.1001/archderm.138.12.1584.
66. Phanse-Gupte SR, Khadiiikar VV, Khadiiikar AV. Clinical features and endocrine profile of Laron syndrome in Indian children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):863–867. doi: 10.4103/2230-8210.140236.
67. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, et al. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(1):81–78. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00356.x.
68. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology E-Book: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 176.
69. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне*. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013. [Samtsov AV, Araviiskaya ER. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh akne*. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2013. (In Russ).]
70. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776.
71. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(1):17–21. doi: 10.1111/j.1525-1470.1997.tb00420.x.
72. Piggott CDS, Eichenfield LF, Lucky AW. Acne in children. In: Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF, eds. *Acne Vulgaris*. New York, NY: Informa Healthcare; 2011. pp. 182–197.
73. Anane S, Chtourou O, Bodemer C, Kharfi M. Malassezia folliculitis in an infant. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2:72–74. doi: 10.1016/j.mmcr.2013.02.005.
74. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, et al. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373–380. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00932.x.
75. Oranje AP, Al-Mutairi N, Shwayder T. *Practical Pediatric Dermatology: Controversies in Diagnosis and Treatment*. Springer International Publishing; 2016. p. 64.
76. Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and Infantile Acne Vulgaris: An Update. *Cutis*. 2014;94(1):13–16.
77. Poole CN, McNair V. Infantile Acne. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541124/>. Accessed on June 22, 2020.

78. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):462–466. doi: 10.1111/dth.12108.
79. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, et al. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(3 Suppl):S6–11. doi: 10.1016/j.sder.2011.07.002.
80. Mann MW, Ellis SS, Mallory SB. Infantile acne as the initial sign of an adrenocortical tumor. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2 Suppl):S15–S18. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.028.
81. Samyia M, Lam JM. Infantile acne. *CMAJ.* 2016;188(17–18):E540. doi: 10.1503/cmaj.160139.
82. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther.* 2006;19(4):202–209. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00076.x.
83. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics.* 2013;131(Suppl 3):S163–S186. doi: 10.1542/peds.2013-0490b.
84. Davern J, O'Donnell AT. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoS One.* 2018;13(9):e0205009. doi: 10.1371/journal.pone.0205009.
85. Cunliffe WJ. *The acnes.* London: Martin Dunitz Ltd.; 1989.
86. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62–75. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198203.
87. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56–59. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.045.
88. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017;4(2):56–71. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.006.
89. Dreno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1096–1106. doi: 10.1111/jdv.12757.
90. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Симптомомкомплекс поставке: методы профилактики и терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2020. — Т. 19. — № 5. — С. 622–629. [Kruglova LS, Gryazeva NV, Talybova AM. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020;19(5):622–629. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma202019051622.
91. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5 Suppl):S1–S50. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
92. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, et al. Topical retinoids in acne — an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(12):1023–1031. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x.
93. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(Suppl 3):5–12. doi: 10.1046/j.0926-9959.2001.00006.x.
94. Thiboutot D, Dreno B, Gollnick H, et al. A Call to Limit Antibiotic Use in Acne. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(12):1331–1335.
95. Rosen T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(7):724–733.
96. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):s57–s60.
97. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl. 1):1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.
98. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
99. Sacchidanand SA, Lahiri K, Godse K, et al. Synchronizing Pharmacotherapy in Acne with Review of Clinical Care. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):341–357. doi: 10.4103/ijd.IJD\_41\_17.
100. Leyden JJ, Preston N, Osborn C, Gottschalk RW. In-vivo Effectiveness of Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel on Antibiotic-sensitive and Resistant Propionibacterium Acnes. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(5):22–26.
101. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):197–205. doi: 10.3109/09546631003681094.
102. Zuliani T, Khammari A, Chaussy H, et al. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of Adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):850–853. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01339.x.
103. Kircik LH. Synergy and its clinical relevance in topical acne therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(11):30–33.
104. Filo-Rogulska M, Wcislo-Dziadecka D, Brzezinska-Wcislo L. Neonatal and infantile acne — etiopathogenesis, clinical presentation and treatment possibilities. *Post N Med.* 2018;XXXI(1A):45–48. doi: 10.25121/PNM.2018.31.1A.45.
105. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, et al. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(7):34–50.
106. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol.* 1998;139(Suppl 52):8–11. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s2008.x.
107. Eichenfield LF, Draelos Z, Lucky AW, et al. Preadolescent moderate acne vulgaris: a randomized trial of the efficacy and safety of topical adapalene-benzoyl peroxides. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):611–618.
108. Sittart JA, da Costa A, Mulinari-Brenner F, et al. Multicenter study for efficacy and safety evaluation of a fixed-dose combination gel with adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% Epiduo® for the treatment of acne vulgaris in Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6 Suppl 1):1–16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153969.
109. Gollnick HPM, Funke G, Kors C, et al. Efficacy of adapalene/benzoyl peroxide combination in moderate inflammatory acne and its impact on patient adherence. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):969. doi: 10.1111/ddg.12613.
110. Dreno B, Bissonnette R, Gagne-Henley A, et al. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):275–286. doi: 10.1007/s40257-018-0352-y.
111. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance Therapy for Acne Vulgaris: Efficacy of a 12-Month Treatment with Adapalene-Benzoyl Peroxide after Oral Isotretinoin and a Review of the Literature. *Dermatology.* 2013;227(2):97–102. doi: 10.1159/000350820.
112. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1376–1382. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x.
113. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):900–906. doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.012.
114. Miller IM, Echeverria B, Torrelo A, Jemec GBE. Infantile Acne Treated with Oral Isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2012;30(5):513–518. doi: 10.1111/pde.12069.
115. Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update#. *Int J Dermatol Venereol.* 2019;2(3):129–138. doi: 10.1097/JD9.0000000000000043.
116. Lam C, Zaenglein AL. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):502–515. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.05.002.
117. Araviiskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):926–935. doi: 10.1111/jdv.13579.
118. Araviiskaia E, Lopez Estebanz JL, Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 2019;1–8. doi: 10.1080/09546634.2019.1628173.
119. Chim C. *Acne Vulgaris.* ACSAP; 2016. Book 2: Dermatologic Care.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

## Современные перевязочные средства в лечении заболеваний кожи

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Повреждением кожного покрова с формированием эрозивно-язвенных дефектов и нарушением кожного барьера сопровождается большое число болезней. Успешная эпителизация дефектов кожи зависит от состояния раневого процесса, компенсаторных функций организма, факторов внешней среды и от правильно подобранного лечения. Комплексное лечение должно включать системные и местные средства терапии, а также современные перевязочные средства. В статье освещены возможности современных перевязочных средств в лечении различных болезней кожи, изложены плюсы и минусы основных современных повязок.

**Ключевые слова:** рана, язва, эрозия, кожный барьер, врожденный буллезный эпидермолиз, атопический дерматит, псориаз, ладонно-подошвенные заболевания, дети

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А. Современные перевязочные средства в лечении заболеваний кожи. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 420–431. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143

### ВВЕДЕНИЕ

Кожа человека обеспечивает многие жизненно важные функции: защитную, дыхательную, терморегуляционную, экскреторную, рецепторную, эндокринную [1]. Вместе с тем главные характеристики кожи — это способность к заживлению и восстановлению целостности кожного покрова [1]. Этот процесс представляет собой скоординированный и последовательный ряд событий, развитие которых зависит от этиологии, характера повреждающего агента, патогенетических аспектов альтерации и особенностей репаративных свойств кожи [2].

Скорость заживления ран зависит не только от особенностей самого организма, но и от воздействия различных факторов [2]. К ним можно отнести локальные (бактериальная колонизация, некроз, плохая гигиена раны, плохое кровоснабжение и насыщение кислородом тканей раны) и системные факторы (сердечно-сосудистые болезни, нейропатия при сахарном диабете, метаболический синдром, недостаточное питание, некоторые лекарственные препараты, иммунодефицитные состояния, наследственные заболевания кожи). Успешное заживление ран во многом зависит от окси-

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

## Current Dressings in Skin Diseases Management

Skin lesions with development of erosive-ulcerative defects and impaired skin barrier function are common for large number of diseases. Successful epithelization of skin defects depends on the wound process, body's compensatory functions, environmental factors and correctly selected treatment. Comprehensive treatment should include systemic and local therapy as well as current dressings. The article shows current dressings possibilities the treatment of various skin diseases, outlines all pros and cons of the major current dressings.

**Key words:** wound, ulceration, erosion, skin barrier, epidermolysis bullosa, atopic dermatitis, psoriasis, palmar-plantar diseases, children

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A. Current Dressings in Skin Diseases Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 420–431. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143

генации тканей, особенно по периферии раны [3, 4]. Недостаточная оксигенация, как правило, может быть связана с локальным сдавлением тканей извне или доставкой недостаточного количества кислорода к дистальным отделам раны [4]. В связи с этим важно проводить наружное лечение таким образом, чтобы избежать сдавления во время перевязки, что во многом определяет скорость эпителизации раневого дефекта [4].

Крупные эпидемиологические исследования показывают, что до 80% эрозивно-язвенных поражений кожи на ногах имеют ангиогенную этиологию, у 20–23% пациентов раны являются следствием аутоиммунных и иммунодефицитных болезней [5, 6]. Среди этих заболеваний выделяют эрозивно-язвенные поражения, связанные с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, склеродермией, гангренозной пиодермией и другие. В этой связи лечение хронической раны должно включать этиотропную терапию и терапию сопутствующего заболевания, а также мероприятия, направленные на разгрузку зоны поражения, коррекцию ишемии и местное лечение [7]. Большое значение имеют профилактика и лечение боли и зуда, а также раневой инфекции. Важным условием своевременной эпителизации ран является и адекватная нутритивная поддержка. Поддержание адекватных запасов нутриентов должно быть одним из первых шагов в планировании терапии при лечении хронических и/или длительно незаживающих ран в детском возрасте [8].

В терапии ран рекомендуют придерживаться правила TIME (tissue debridement, inflammation/infection, moisture imbalance, epithelial edge advancement), т.е. обеспечить санацию раневой поверхности, коррекцию воспаления/инфекции, дисбаланса жидкости и продвижение/перемещение эпителиального края раны (предотвращение гиперкератоза, избыточных грануляций или других причин, препятствующих эпителизации) [9].

Важным элементом процесса заживления ран является раневая экссудат. Образование его в основном происходит в фазе воспаления в процессе вазодилатации под влиянием медиаторов воспаления, таких как гистамин и брадикинин. Однако в некоторых случаях обильное количество экссудата может присутствовать и в хронических длительно незаживающих ранах, так как они содержат чрезмерно высокую концентрацию протеолитических ферментов, которые обычно не присутствуют в острых ранах [10]. Повышенное образование экссудата является еще одним фактором, провоцирующим мацерацию и зуд. Увеличение количества жидкости в ткани вызывает механическое напряжение, которое может усилить зуд и способствовать проникновению тучных клеток в нервные волокна, что, в свою очередь, способно вызвать или усилить зуд [11].

Одним из наиболее сложных аспектов лечения нарушений целостности кожного покрова сегодня является раневая инфекция. Она вызывает серьезные сложности в достижении успеха терапии острых и особенно хронических ран [12]. Раны обеспечивают идеальную среду для роста микробов [13]. Практически все раны, хронические и острые, колонизируются эндогенной микробной флорой, которая может содержать патогенные микроорганизмы [14]. Обычно здоровый человек с нормальной иммунной системой испытывает минимальные последствия от раневой инфекции, и заживление происходит в течение непродолжительного периода времени. Однако

у пациентов с ослабленным иммунитетом и вследствие каких-либо хронических заболеваний зачастую происходит дальнейшая колонизация микроорганизмами, что может способствовать отсроченному заживлению или появлению явных клинических признаков инфекции с развитием в последующем осложнений [15, 16]. Некоторые раны могут протекать без клинических признаков инфекции даже при наличии высокой микробной нагрузки, что способствует медленному заживлению раневых дефектов.

Большое скопление различных микроорганизмов формирует на поверхности раны биопленку. Микроорганизмы в биопленке обладают низкой метаболической активностью, что отчасти способствует устойчивости к противомикробному лечению. [17]. По данным систематических обзоров, биопленка при хронических ранах обнаруживается в 78% случаев [18]. Можно предположить, что биопленка присутствует во всех незаживающих хронических ранах, которые не отвечают на стандартную терапию.

Дефекты кожи могут проявляться не только эрозивно-язвенными поражениями, но и нарушением кожного барьера при многих хронических воспалительных заболеваниях кожи. Среди них наиболее социально значимыми являются атопический дерматит (АтД) и псориаз. В основе АтД и псориаза лежат сложные процессы взаимодействия между нарушением кожного барьера, нарушением иммунитета, наследственностью и триггерами окружающей среды [19, 20]. Оба заболевания приводят к хроническому системному воспалению с увеличением циркулирующих популяций лейкоцитов, лимфоцитов, концентраций цитокинов и хемокинов (преимущественно Th2 при АтД, Th1 и Th17 — при псориазе), ведущих к значительному поражению кожного покрова [21, 22]. Хроническое воспаление в коже может приводить к появлению выраженных дефектов кожного покрова (трещины, эрозии), которые усугубляют течение болезни и удлиняют сроки лечения. Профилактика этих заболеваний и раннее начало лечения могут способствовать более легкому течению кожного процесса в будущем, но развившиеся тяжелые формы АтД и псориаза требуют тщательного подбора не только системной, но и местной терапии. В связи с этим в последние годы большое значение придается подбору адекватной наружной терапии с использованием перевязочных средств, которые способны значительно быстрее облегчить состояние пораженной кожи, обусловленное воспалением, сократить длительность терапии и улучшить качество жизни пациентов. Эти обстоятельства обусловили разработку инновационных методик лечения, получивших широкое распространение в современной медицинской практике.

#### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Лечение хронических ран — непростая задача даже для опытного врача. Методы лечения хронических ран требуют большого опыта и знаний о современных средствах как системной, так и наружной терапии. Применение вышеуказанных методов в сочетании с современными перевязочными материалами является залогом успеха в заживлении кожного дефекта.

Несмотря на различные подходы к патогенетической терапии, принципы местного лечения хронических ран во многом схожи. Одной из наиболее востребованных групп перевязочных материалов для лечения гранулиру-

**Рис. 1.** Сетчатая повязка с мягким силиконом  
**Fig. 1.** Wound net contact layer with soft silicone



щих хронических ран являются губчатые полиуретановые или сетчатые полиамидные повязки с мягким силиконовым покрытием. Эти повязки атравматичны и обладают высокой абсорбирующей способностью. Перевязочный материал также характеризует способность препятствования вторичному инфицированию и поддержания адекватного газо- и теплообмена.

Отдельного внимания заслуживает повязка из полиамидной сетки, покрытой мягким силиконом, благодаря плотному контакту с кожей и раневой поверхностью она способна обеспечить адекватный дренаж отделяемого раны. При регулярной смене сорбирующей вторичной повязки сетчатая повязка с мягким силиконом может находиться на ране длительно, до 7–14 сут. При необходимости применения наружных лекарственных препаратов они могут быть нанесены поверх сетчатой повязки, что обеспечит их равномерное распределение (рис. 1).

При выборе лекарственных препаратов для ухода за ранами у новорожденных и детей важно учитывать следующие аспекты: цели терапии, возраст пациента, состояние кожи, вероятность сенсибилизации — и таким образом избегать применения средств, содержащих красители, ароматизаторы и консерванты. Безопасность и рекомендации производителя по применению перевязочных и лекарственных средств в педиатрической практике имеют принципиальное значение [23]. Перед началом перевязки у детей, так же как и у взрослых, необходима тщательная оценка общего состояния пациента, состояния раневых дефектов, анамнеза болезни, аллергоанамнеза и чувствительности кожи, оценка результатов лабораторных исследований, роста-весовых показателей, болевого синдрома, нутритивного статуса [23, 24]. Необходимо помнить, что рана в разных стадиях заживления может требовать разного терапевтического подхода и разных перевязочных средств.

### Критерии выбора повязок

Повязка должна защищать рану, обеспечивать атравматичное наложение и удаление, не требовать частых смен, оставаться на месте в увлажненной среде и быть правильного размера или иметь возможность быть разрезанной в соответствии с площадью раневого дефекта и особенностью анатомической области, а материал, из которого сделано перевязочное средство, должен соответствовать всем критериям безопасности [25]. Среди таких повязок значимо выделяются перевязочные средства с мягким силиконовым покрытием, представленные мягкими губчатыми и сетчатыми материалами на полиуретановой основе. Они универсальны и с абсолютной безопасностью могут быть использованы в лечении ран у детей любого возраста, включая

новорожденных, поскольку не имеют адгезивной к ране поверхности. Единственным ограничением к использованию этих средств является аллергия на силикон.

### Процедура смены повязок

Некоторые процедуры перевязки у детей имеют ряд особенностей. Непосредственно во время манипуляции с новорожденными и детьми младшей возрастной группы необходимо участие двух человек (один для поддержания и комфорта младенца, а другой — для смены повязок). При необходимости могут быть задействованы члены семьи. Для более эффективной смены повязок допускается использование дополнительных методов отвлечения. Например, стресс может быть уменьшен за счет уменьшения шума и яркого света. Частота смены повязок и длительность перевязок должны быть сведены к минимуму в соответствии с потребностями [25]. Заблаговременная подготовка перевязочного материала перед обнажением раны может помочь ограничить время воздействия на рану внешних факторов и, как следствие, уменьшить болевые ощущения, зуд и стресс [26].

По возможности следует избегать использования адгезивного пластыря с клеевой основой на коже недоношенного ребенка и детей младшего возраста. При необходимости повязки можно закрепить пластырем с мягким силиконовым покрытием или эластичными трубчатыми бандажами с технологией двустороннего растяжения. Когда рана находится над суставом, правильное положение конечности должно быть обеспечено таким образом, чтобы предотвратить развитие контрактуры во время заживления раны [26].

Несмотря на то что современные раневые повязки имеют широкий спектр применения и многочисленные функции для удовлетворения потребностей в применении во многих областях наружной терапии, важно отметить, что альгинатные, пленочные, губчатые абсорбирующие, гидроколлоидные и гидрогелевые повязки, как правило, вызывают болевые ощущения и травмируют ткани во время их смены [27]. Начало применения инновационного ассортимента повязок с использованием запатентованной технологии мягкого силиконового покрытия помогло преодолеть многие из описанных выше проблем. Именно перевязочные средства с мягким силиконом соответствуют требованиям, предъявляемым к современным перевязочным материалам: атравматичность, минимизация болевых ощущений во время перевязок, минимизация риска инфицирования раны, оптимальное увлажнение раны и предотвращение мацерации кожи вокруг нее, сокращение до минимума количества перевязок и их длительности.

**Атравматичность.** Это одно из главных требований к повязкам, применяемым в детском возрасте, в особенности у младенцев, а также при различных буллезных дерматозах, сопровождающихся обширными дефектами кожного покрова. В наружном уходе при данных заболеваниях предъявляются повышенные требования к атравматичности перевязочных компонентов, и само перевязочное средство не должно быть источником дополнительной травматизации кожи (рис. 2). Атравматичное перевязочное средство обязано соответствовать следующим критериям: не прилипать к влажной поверхности раны, плотно фиксироваться к коже, прилежащей к краям раны, не повреждать грануляционную ткань.

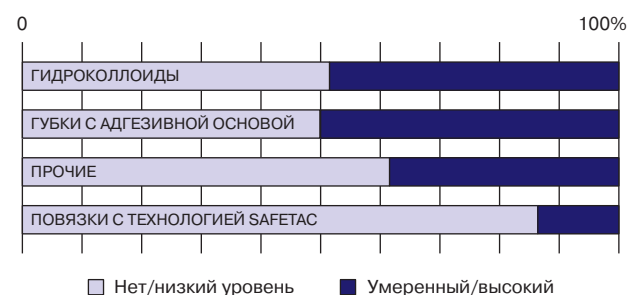
Н. Schumann и соавт. было проведено небольшое исследование с участием 22 пациентов в возрасте от 1 до 91 года с наследственными и приобретенными пузырьными дерматозами, из них 13 имели врожденный буллезный эпидермолиз и страдали от частых рецидивов, у 9 были поражения, связанные с приобретенными буллезными болезнями, включающими буллезный пемфигоид, вульгарную пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, субкорнеальный пустулез, буллезную форму контактного и лучевого дерматита. Результаты исследования показали, что использование стерильной полиуретановой губчатой повязки с мягким силиконовым покрытием в лечении ран у пациентов с наследственными и приобретенными пузырьными дерматозами сопровождается быстрой эпителизацией. Кроме этого, отмечено, что повязки поглощали раневой секрет при полном отсутствии травматизации кожного покрова, в том числе в местах эрозивно-язвенных проявлений. Аллергические реакции на компоненты перевязочных материалов не возникали [29].

**Минимизация болевых ощущений во время перевязок.** Терапия болевого синдрома требует, как правило, системной терапии, но подбор правильных перевязочных средств может значительно снизить чувство боли. На сегодняшний день имеется множество перевязочных материалов, созданных как для улучшения заживления ран, так и для уменьшения болевых ощущений, в связи с этим перед врачом встает непростой выбор конкретного перевязочного средства, от которого во многом зависит скорость заживления раны и улучшение качества жизни пациента. Не следует использовать подход к терапии «один тип повязки для всех». М. Butcher и R. White продемонстрировали, что использование неподходящих повязок было одной из основных причин высокого уровня боли [30]. Показано, что использование повязок с мягким силиконовым покрытием не вызывает или значительно уменьшает болевые ощущения во время перевязок [31–33].

**Минимизация риска инфицирования раны.** В данном аспекте большое значение имеет использование правильно подобранной наружной терапии. В этой связи зачастую средством выбора в данной ситуации являются наружные средства, содержащие серебро. Ионы серебра взаимодействуют с клеточной мембраной бактериальной клетки, образуя нерастворимые и, следовательно, метаболически неэффективные соединения, которые нарушают репликацию клеток, связываясь с бактериальной ДНК и препятствуя переносу бактерий электронами [34–36]. Эти антимикробные свойства соединений серебра привели к использованию их в современных перевязочных материалах [37–39]. К таким повязкам в данном случае относятся антибактериальные стерильные губчатые повязки с мягким силиконовым покрытием или сетчатые повязки с мягким слоем силикона. Также необходимо отметить, что благодаря слою мягкого силикона повязки обладают выраженными атравматическими свойствами и практически безболезненны при удалении [40–42].

Исследования *in vitro* показали, что силиконовые повязки с серебром обладают как быстрой, так и устойчивой активностью в отношении ряда патогенных бактерий [43–45]. Эффективность и безопасность таких повязок различаются и зависят от используемого материала, типа соединения серебра и его расположения

**Рис. 2.** Уровень травматизации при смене повязок  
**Fig. 2.** Traumatization level at dressing change



Источник: White R., 2008 (адаптировано из [28], публикуется с изменениями).

Source: White R., 2008 (adapted from [28], published with changes).

в повязке, а также от общего содержания серебра. В результате не все повязки с ионами серебра будут эффективны в одинаковой мере [46–48]. С учетом транскутанного проникновения ионов серебра с возможным последующим его системным воздействием на организм и развитием аргиррии, существуют ограничения длительности применения повязок с серебром (не более 7 сут) и площади нанесения [49]. Повязки с ионами серебра не рекомендованы к использованию у детей младенческого и младшего детского возраста [50]. Разработаны также рекомендации по применению повязок с ионами серебра с целью получения оптимальных результатов в лечении ран [51, 52].

Отдельное внимание следует уделять инфицированным или потенциально инфицированным ранам у пациентов с иммунодефицитными состояниями/заболеваниями. В связи с этим, кроме современных перевязочных средств, необходимо использовать антибактериальные — как для местного, так и для системного применения (в зависимости от выраженности и тяжести инфекционного процесса). Повязками выбора в этом случае также могут оказаться перевязочные средства, имеющие активные антибактериальные компоненты, такие как серебро. Также следует учитывать, что инфицированные раны, как правило, сопровождаются более активной экссудацией, что влияет на вязкость и поглощение отделяемого раны повязкой. Это обстоятельство необходимо учитывать при выборе перевязочного материала.

**Оптимальное увлажнение раны и предотвращение мацерации кожи вокруг нее.** Независимо от того, является ли рана острой или хронической, отвод экссудата должен быть оптимальным, чтобы способствовать заживлению. При значительном уменьшении количества экссудата рана подвержена риску обезвоживания. С другой стороны, большое количество экссудата способствует развитию мацерации, увеличивая тем самым размер раны и сроки эпителизации. В связи с этим применяемые повязки должны обладать одновременно свойствами, как препятствующими высыханию ран, так и обеспечивающими надлежащую абсорбцию экссудата, содействуя адекватному делению клеток в эпителизирующей ране [53, 54]. Клинические исследования показали, что экссудат раны эффективно отводится стерильными сетчатыми и поглощается губчатыми повязками с мягким силиконовым покрытием [55–57]. Кроме того, в отличие

от большинства сетчатых материалов, материалы со слоем мягкого силикона препятствуют затеканию экссудата к периферическому краю раны и повреждению здоровой кожи [50, 58].

**Минимизация количества перевязок и их длительности.** Длительность и частота перевязок зависят от многих факторов и значительно сокращаются с опытом лечащего врача [49, 50]. Неадгезивные к раневой поверхности повязки не требуют ежедневной смены и могут находиться на коже от 2–3 до 7 сут [49, 50].

### ЛЕЧЕНИЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

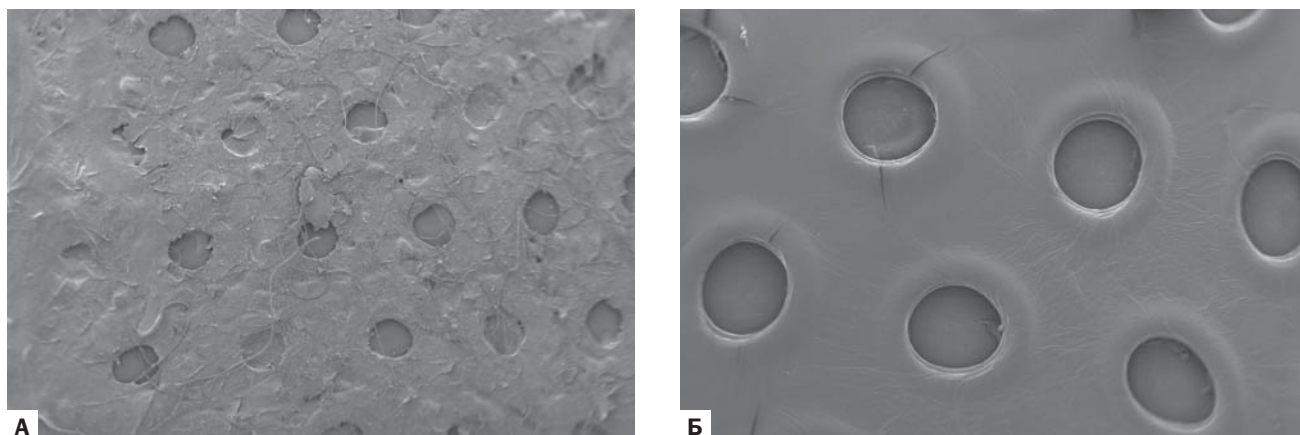
Отдельно необходимо отметить особую группу наследственных заболеваний кожи — врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ), которая требует постоянного ухода и частых перевязок. Поэтому одной из основных целей применения перевязочных средств у этой категории пациентов должно быть не только покрытие дефекта

кожного покрова, но и максимальная компенсация утраченных функций.

Как известно, у пациентов с ВБЭ отмечается появление пузырей даже вследствие незначительного травмирования, а иногда и спонтанно, с тенденцией к присоединению вторичной инфекции и образованию рубцовой ткани [59]. Сообщалось, что многие так называемые неприлипающие повязки могут привести к дополнительной травматизации раны и видимо здоровой кожи у детей с ВБЭ по причине несовершенства неадгезивного слоя [60–62]. Поэтому применение повязок с атравматичным покрытием из мягкого силикона для частых перевязок отмечено многими авторами как практически безболезненная и нетравмирующая процедура (рис. 3) [63–65]. Было показано, что перевязочные средства на основе мягкого силикона подходят для ухода за кожей при различных формах ВБЭ [64].

Важно учитывать, что перевязочные средства должны не только отвечать всем современным стандартам качества и атравматичности, но и выполнять функцию «проте-

**Рис. 3.** Микрофотография повязок с атравматичным покрытием из мягкого силикона  
**Fig. 3.** Microphotograph of the dressings with atraumatic surface made of soft silicone



**Примечание.** А — повязка с акриловым покрытием после удаления с поверхности раны (большое количество эпидермальных клеток на поверхности); Б — повязки с мягким силиконом после удаления с поверхности раны (отсутствие эпидермальных клеток на поверхности).  
Источник: Waring M. et al., 2008 (адаптировано из [66]).

**Note.** A — dressing with acrylic coating after its removal off the wound (many epidermal cells on the surface); B — dressing with soft silicone after its removal off the wound (no epidermal cells on the surface).

Source: Waring M. et al., 2008 (adapted from [66]).

**Рис. 4.** Использование сетчатых и губчатых повязок с мягким силиконом для перевязки и защиты кожи от повторного травмирования  
**Fig. 4.** Usage of net and foam dressings with soft silicone for skin dressing and protection from re-traumatization



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (собственные наблюдения).  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (personal observation).

за кожи» при использовании у детей с ВБЭ, так как у этих пациентов имеется большая необходимость предупреждения повторного образования пузырей (рис. 4) [50].

Особое значение должно уделяться детям с тяжелыми формами ВБЭ, когда имеется высокий риск развития псевдосиндактилий вследствие постоянного образования пузырей на коже кистей и стоп. При своевременно начатых лечебно-профилактических мероприятиях в виде ношения ортезов и бинтования межпальцевых промежутков можно предупредить процесс частичного или полного зарращения межпальцевых промежутков кистей и стоп. Последние несколько десятков лет для этого используется сетчатая полиамидная повязка, покрытая с двух сторон слоем из мягкого силикона (рис. 5) [67].

В одном исследовании было показано, что раны у детей при использовании силиконовых повязок заживали быстрее, были менее болезненными, отличались более быстрым отторжением струпа и требовали более редкой смены перевязочных средств [68]. В результате группа, в лечении которой использовали силиконовые повязки, потребовала меньше анальгетиков и имела меньшую длительность госпитализации.

#### ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Повреждение целостности кожного покрова встречается при многих воспалительных заболеваниях кожи. Особую медико-социальную проблему составляют дерматозы, поражающие ладони и подошвы, в связи с торпид-

**Рис. 5.** Наложение сетчатой полиамидной повязки с мягким силиконом в межпальцевые промежутки

**Fig. 5.** Dressing of polyamide net with soft silicone in fingers webs



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (собственные наблюдения).

Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (personal observation).

ностью к проводимой терапии и функционально-активной локализацией процесса, значительно затрудняющего самообслуживание и снижающего качество жизни пациентов. Одной из важнейших задач комплексного лечения указанных состояний является подбор методов наружной терапии [69, 70]. Для улучшения терапевтического эффекта многими специалистами рекомендовано применение лекарственных препаратов для наружного

**Рис. 6.** Применение сетчатых перевязочных материалов с мягким силиконовым покрытием в сочетании с наружными средствами терапии

**Fig. 6.** Use of net dressings with soft silicone surface in combination with external remedies



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (собственные наблюдения).  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (personal observation).

**Рис. 7.** Состояние пациентов с дерматозами ладонно-подошвенных локализаций до (А) и после (Б) лечения с применением сетчатых перевязочных материалов с мягким силиконовым покрытием

**Fig. 7.** Condition of patients with palmar-plantar dermatosis before (A) and after (Б) management with net dressings with soft silicone surface



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (собственные наблюдения).  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (personal observation).

лечения в сочетании с современными перевязочными средствами [71–73]. Наглядные примеры сочетанного использования современных перевязочных средств с препаратами для наружного лечения представлены

на рис. 6. Применение сетчатых перевязочных материалов с мягким силиконовым покрытием продемонстрировало хороший клинический эффект и в лечении поражений ладонно-подошвенных локализаций у детей (рис. 7).

## ТЕХНОЛОГИЯ ВЛАЖНОГО ОБЕРТЫВАНИЯ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Как было упомянуто выше, воспалительные заболевания кожи требуют особого подхода для восстановления поврежденного кожного покрова. Это справедливо и для хронических зудящих дерматозов, среди которых наиболее распространенным в детской популяции является АтД [74].

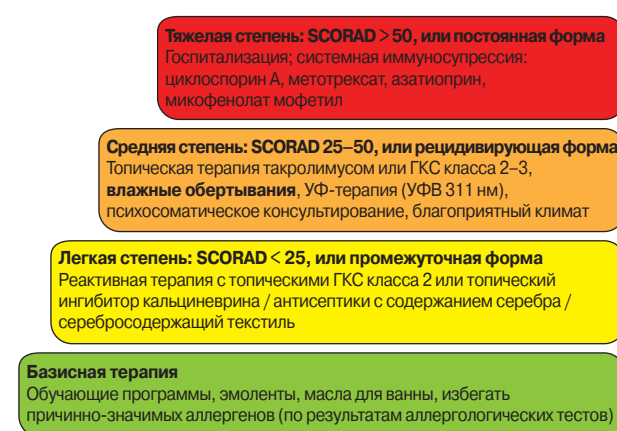
Учитывая последние рекомендации по терапии АтД, установленные Европейским обществом дерматовенерологов [75], в период обострения заболевания в качестве мер, направленных на скорейшее купирование островоспалительных проявлений болезни, показанным является использование метода влажных обертываний — wet wrap therapy (рис. 8) [75–77].

Методика влажного обертывания не требует особых навыков и умений и заключается в последовательном нанесении наружных увлажняющих и лечебных средств и применении перевязочных материалов. Она также может быть использована в домашних условиях после соответствующего обучения. Методика процедуры заключается в следующем: заранее необходимо подготовить нужное количество наружных средств терапии и перевязочных материалов. Процесс обертывания начинается с нанесения на пораженные участки кожи эмолентов и/или лекарственных препаратов для наружного использования, далее смоченные в воде или при необходимости — в слабом водном растворе антисептика тканевые/марлевые бинты накладывают поверх очагов поражения. Последним этапом является применение сухой вторичной фиксирующей повязки — эластичного трубчатого биндажа с технологией двустороннего растяжения многоцветного использования с разнообразной размерной линейкой и возможностью выбора готового размера, соответствующего определенной части тела. Эластичный трубчатый биндаж идеально подходит для фиксации повязок и защиты кожи, его быстро и удобно накладывать, и он меньше изнашивается, кроме того, необходимо отметить, что он может быть использован повторно, не теряя своих качеств. Последовательность подготовки и наложения этих биндажей продемонстрирована на рис. 9. Данная методика позволяет в значительной степени снизить зуд, который является ключевым симптомом для оценки качества лечения АтД. По мнению некоторых авторов, применение влажного обертывания оправданно именно до начала уменьшения интенсивности зуда [78, 79]. Оптимальным способом отменить применение топических глюкокортикостероидов и избежать их нежелательных явлений служит интенсивное их использование во время фазы активного воспаления и обострения заболевания. Постоянный смягчающий уход за кожей в сочетании с ранней противовоспалительной терапией и использованием методики влажных обертываний представляется очень важным для стабилизации заболевания и предотвращения его дальнейшего прогрессирования [75, 80].

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЛАЖНОГО ОБЕРТЫВАНИЯ (WET WRAP THERAPY) В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

В последнее время были опубликованы результаты применения влажного обертывания не только при АтД, но и для лечения больных с псориазом [81–83]. В подоб-

Рис. 8. Рекомендации по лечению atopического дерматита  
Fig. 8. Guidelines on atopical dermatitis management



*Примечание.* SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) — индекс тяжести atopического дерматита, ГКС — глюкокортикостероиды, УФ-терапия — терапия ультрафиолетом.  
Источник: Wollenberg A. et al., 2018 (адаптировано из [75]).  
*Note.* SCORAD — Severity Scoring of Atopic Dermatitis, ГКС — glucocorticosteroids, УФ-терапия — ultraviolet therapy.  
Source: Wollenberg A. et al., 2018 (adapted from [75]).

ных случаях методика не отличается от таковой при АтД и заключается, в частности, в нанесении современных глюкокортикостероидов или смягчающих средств на все пораженные поверхности с последующим наложением перевязочных средств [84, 85].

Имеются отдельные сообщения о применении влажного обертывания при псориатической эритродермии в качестве кратковременной активной меры, направленной на быстрое снятие симптомов, связанных с тяжелым течением псориаза. Авторы подчеркивают, что этот метод следует использовать только в течение нескольких дней, а системная терапия должна быть начата как можно скорее для длительного и адекватного контроля над заболеванием [82, 83]. Несмотря на имеющиеся сообщения об эффективности данной методики при псориазе, по нашему мнению, ее использование должно проводиться с осторожностью, в особенности у детей, в случае нанесения на кожу глюкокортикостероидных средств в связи с риском системных осложнений и пустулезной трансформации псориаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику повязок, в которых используется технология мягкого силикона, принесло значительную пользу пациентам, сводя к минимуму риск травмы и боли, связанных с применением адгезивных и клейких повязок. Распространение этой технологии на различные перевязочные материалы обеспечивает атравматичные характеристики для ряда продуктов, разработанных для удовлетворения потребностей пациентов и врачей. Использование атравматичных сетчатых и губчатых повязок с мягким силиконом способствует более эффективной эпителизации эрозивно-язвенных дефектов, существенно снижая болевые ощущения при смене повязок. Эластичные трубчатые биндажи с технологией двустороннего растяжения, не теряющие своих качеств даже при повторном использовании, нашли применение для фиксации первичных повязок и защиты кожи, в том числе при проведении влажных обер-

**Рис. 9.** Этапы проведения влажного обертывания (wet wrap therapy)

**Fig. 9.** Wet wrap therapy stages



**Этап 1.** Подготовка перевязочного материала



**Этап 2.** Нанесение наружного средства и подбор перевязочного материала по размеру



**Этап 3.** Фиксация влажных салфеток на зоны поражения в области бинта

тиваний. Использование современных перевязочных средств обеспечивает более эффективную терапию раневого процесса и хронических воспалительных заболеваний кожи у детей, позволяя существенно повысить качество их жизни.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB.

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

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

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Mölnlycke Health Care AB.

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

**Leonid A. Opryatin** — scientific consultant of Eli Lilly, Jansen companies.

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

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Snyder D, Sullivan N, Margolis D, Schoelles K. *Skin Substitutes for Treating Chronic Wounds*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020.
2. Childs DR, Murthy AS. Overview of Wound Healing and Management. *Surg Clin North Am*. 2017;97(1):189–207. doi: 10.1016/j.suc.2016.08.013.
3. de Smet GHJ, Kroese LF, Menon AG, et al. Oxygen therapies and their effects on wound healing. *Wound Repair Regen*. 2017; 25(4):591–608. doi: 10.1111/wrr.12561.
4. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(3): 441–453. doi: 10.1016/j.fsc.2011.06.009.
5. Korber A, Klode J, Al-Benna S, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):116–121. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07535.x.
6. Shanmugam VK, Schilling A, Germinario A, et al. Prevalence of immune disease in patients with wounds presenting to a tertiary wound healing centre. *Int Wound J*. 2012;9(4):403–411. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00899.x.
7. Rekha PD, Rao SS, Sahana TG, Prabhu A. Diabetic wound management. *Br J Community Nurs*. 2018;23(Sup9):S16–S22. doi: 10.12968/bjcn.2018.23.Sup9.S16.
8. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, et al. Effects of early excision and aggressive enteral feeding on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn. *J Trauma*. 2003;54(4):755–764. doi: 10.1097/01.TA.0000060260.61478.A7.
9. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen*. 2003;11(Suppl 1):S1–S28. doi: 10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x.
10. White R, Cutting KF. Modern exudate management: A review of wound treatments. *World Wide Wounds*. 2006. Available online: <http://www.worldwidewounds.com/2006/september/White/Modern-Exudate-Mgt.html>. Accessed on August 17, 2020.
11. Paul J. Characteristics of chronic wounds that itch. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26:320–332. doi: 10.1097/01.ASW.0000431203.64591.2f.
12. Zakhary SA. The Development and Content Validation of a Multidisciplinary, Evidence-based Wound Infection Prevention and Treatment Guideline. *Ostomy Wound Manage*. 2017;63(11):18–29.
13. Jones SA, Bowler PG, Walker M, Parsons D. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber® dressing. *Wound Repair Regen*. 2004;12(3):288–294. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.012304.x.
14. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med*. 2002;34(6):419–427. doi: 10.1080/078538902321012360.
15. Gardner SE, Haleem A, Jao Y-L, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2693–2701. doi: 10.2337/dc14-0051.
16. International Wound Infection Institute (IWII). Wound Infection in Clinical Practice. *Wounds International*. November 11, 2016. Available online: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/6003>. Accessed on August 17, 2020.
17. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. Management of Biofilm. *Wounds International*. September 23, 2016. Available online: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/5926>. Accessed on August 17, 2020.
18. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
19. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
20. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. doi: 10.1038/nrdp.2016.82.
21. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(4):302–309. doi: 10.1038/cmi.2012.15.

22. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S65–S76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011.
23. Baharestani MM. Pressure ulcers in special populations: neonates and pediatrics. In: Baranoski S, Ayello E, eds. *Wound Care Essentials: Practice Principles*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
24. Suraseranivongse S, Kaosaard R, Intakong P. A comparison of postoperative pain scales in neonates. *Br J Anaesth*. 2006; 97(4):540–544. doi: 10.1093/bja/ael184.
25. Irving V, Bethell E, Burton F. Neonatal wound care: minimizing trauma and pain. *Wounds UK*. 2006;2(1):33–41.
26. Baharestani MM, Pope E. Chronic wounds in neonates and children. In: Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald GT, eds. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. 4th ed. Malvern, PA: HMP Communications; 2007. pp. 679–693.
27. Hollinworth H, Collier M. Nurses' views about pain and trauma at dressing changes: results of a national survey. *J Wound Care*. 2000;9(8):369–373. doi: 10.12968/jowc.2000.9.8.26282.
28. White R. A Multinational survey of the assessment of pain when removing dressings. *Wounds UK*. 2008;4(1).
29. Schumann H, Beljan G, Hoping D, Bruckner-Tuderman L. *Atraumatic dressings in fragile skin conditions: use of the soft silicone dressing (Mepilex) in hereditary and acquired bullous skin disease*. Poster presentation. EWMA; 2005.
30. Butcher M, White R. Quantifying the financial impact of pain at dressing change. In: Upton D, ed. *Psychological impact of pain in patients with wounds*. Wounds UK; 2011. pp. 52–77.
31. Davies P, Rippon M. Evidence review: the clinical benefits of Safetac technology in wound care. *J Wound Care*. 2008;Suppl:3–31.
32. Jones J, Williams H. Wound management should not be a pain. *Br J Community Nurs*. 2017;22(Sup9):S38–S46. doi: 10.12968/bjcn.2017.22.Sup9.S38.
33. Fauziyah H, Gayatri D. Pain, stress, and sleep quality in chronic wound patients. *Enferm Clin*. 2018;28(Suppl 1):176–179. doi: 10.1016/S1130-8621(18)30062-7.
34. Morgan D. Wounds — what should a dressings formulary include? *Hospital Pharmacist*. 2002;9(9):262–266.
35. Edwards-Jones V. Antimicrobial and barrier effects of silver against methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus*. *J Wound Care*. 2006;15(7):285–290. doi: 10.12968/jowc.2006.15.7.26951.
36. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J*. 2006;3(4):282–294. doi: 10.1111/j.1742-481X.2006.00265.x.
37. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Kristiansen S, et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS*. 2007;115(8):921–928. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_646.x.
38. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F, et al. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int Wound J*. 2007;4(2):114–122. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00316.x.
39. Cutting K, White R, Edmonds M. The safety and efficacy of dressings with silver — addressing clinical concerns. *Int Wound J*. 2007;4(2):177–184. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00338.x.
40. Barrett S. Mepilex® Ag: an antimicrobial, absorbent foam dressing with Safetac® technology. *Br J Nurs*. 2009;18(Sup7): S28–S36. doi: 10.12968/bjon.2009.18.Sup7.45133.
41. Koerner S, Adams D. *Use of a soft silicone silver transfer dressing (SSSTD) under compression may manage biofilm and exudate while promoting patient comfort*. Poster presentation at the 47th Annual Conference of the Wound Ostomy and Continence Nurses Society, San Antonio, TX, US, 2015.
42. McCarty S, Davies P, Rippon M. *Mepilex Border Ag: an in-market evaluation*. Poster presentation at the Wounds UK Conference, Harrogate, UK, 2013.
43. Chadwick P, Taherinejad F, Hamberg K, et al. Clinical and scientific data on a silver-containing soft-silicone foam dressing: an overview. *J Wound Care*. 2009;18(11):486–490. doi: 10.12968/jowc.2009.18.11.45001.
44. Bibic A, Hamberg K. *Antimicrobial effect of a new silver-containing soft silicone exudate transfer dressing against common wound pathogens in vitro*. Poster presentation at the Symposium on Advanced Wound Care and Wound Healing Society, Orlando, FL, US, 2014.
45. Werthen M, Taherinejad F, Gerner E. *In vitro study of silver-containing wound dressings — adhesion, fluid handling and antimicrobial effect*. Poster presentation at the European Wound Management Association Conference, Vienna, Austria, 2012.
46. Lo SF, Chang CJ, Hu WY, et al. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2009;18(5):716–728. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02534.x.
47. Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA III. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):668–679. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.007.
48. Leaper D, Munter C, Meaume S, et al. The use of Biatain Ag in hard-to-heal venous leg ulcers: meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(7):e67083. doi: 10.1371/journal.pone.0067083.
49. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):267–269. doi: 10.1016/j.det.2010.01.004.
50. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2019. — 444 с. [Bulleznyy epidermoliz: rukovodstvo dlya vrachei. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Pediatr; 2019. 444 p. (In Russ).]
51. International Consensus. *Appropriate Use of Silver Dressings in Wounds. An Expert Working Group Consensus*. London: Wounds International; 2012. Available online: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/6010>. Accessed on August 17, 2020.
52. Best Practice Statement. *The use of topical antiseptic/antimicrobial agents in wound management*. 2nd ed. Wounds UK; 2011.
53. Mir G. Diabetic foot ulcer healing with a silver dressing combined with soft silicone technology. *Wounds International*. 2013;4(3): 15–18. Available online: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/6828>. Accessed on: August 17, 2020.
54. Barrows C. Enhancing patient outcomes — reducing the bottom line: the use of antimicrobial soft silicone foam dressing in home health. *Home Healthc Nurse*. 2009; 27(5): 279–284. doi: 10.1097/01.nhh.0000356778.78126.4d.
55. Silverstein P, Heimbach D, Meites H, et al. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter study to evaluate the cost-effectiveness, performance, tolerance, and safety of a silver-containing soft silicone foam dressing (intervention) vs silver sulfadiazine cream. *J Burn Care Res*. 2011;32(6):617–626. doi: 10.1097/BCR.0b013e318236fe31.
56. Schumann H, Apelqvist J, Schmidtchen A, et al. *Open, noncomparative, multicentre investigation exploring the tolerance of an absorbent foam dressing containing silver used in chronic wounds*. Poster presentation at the European Wound Management Association Conference, Glasgow, UK, 2007.
57. Kheng DE. *Evaluation of Mepilex Ag, a silver impregnated soft silicone absorbent dressing in patients with critically colonized venous leg ulcers — 5 case reviews*. Poster presentation at the 3rd Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Toronto, Canada, 2008.
58. Tong JW. Case reports on the use of antimicrobial (silver impregnated) soft silicone foam dressing on infected diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2009;6(4):275–284. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00610.x.
59. Bello YM, Falabella AF, Schachner LA. Management of epidermolysis bullosa in infants and children. *Clin Dermatol*. 2003;21(4): 278–282. doi: 10.1016/s0738-081x(03)00050-6.
60. Denyer J. Management of severe blistering disorders. *Semin Neonatol*. 2000;5(4):321–324. doi: 10.1053/siny.2000.0017.
61. Ly L, Su JC. Dressings used in epidermolysis bullosa blister wounds: a review. *J Wound Care*. 2008;17(11):482–492. doi: 10.12968/jowc.2008.17.11.31476.
62. Meola S. Epidermolysis bullosa: a new technique for mask ventilation. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(11):1109–1111. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02594.x.
63. Schober-Flores C. Epidermolysis bullosa. Wound care pearls for the non-infected and infected wound. *J Dermatol Nurs Assoc*. 2009;1(1): 21–28. doi: 10.1097/JDN.0b013e3181977521.
64. Lara-Corrales I, Arbuckle A, Zarinehbab S, Pope E. Principles of wound care in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(3):229–237. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01086.x.

65. Denyer J, Foster L. *Use of a transparent porous dressing coated on the wound contact side with soft silicone (Mepitel One) in the management of children with epidermolysis bullosa*. Poster presentation at Wounds UK Conference, Harrogate, United Kingdom, 2010.
66. Waring M, Rippon M, Bielfeldt S, et al. Cell attachment to adhesive dressings: qualitative and quantitative analysis. *Wounds UK*. 2008;4(3):35–47.
67. Denyer J, Pillay E, Clapham J. *Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa*. International Consensus. Wounds International; 2017.
68. Gotschall CS, Morrison MI, Eichelberger MR. Prospective, randomized study of the efficacy of Mepitel® on children with partial-thickness scalds. *J Burn Care Rehab*. 1998;19(4):279–283. doi: 10.1097/00004630-199807000-00002.
69. Barrett S. *Management of traumatic wounds with Mepitel One: a case study evaluation*. Poster presentation at Wounds UK Conference, Harrogate, United Kingdom, 2010.
70. Sanchez FJG. *Evaluation; first experiences of a new one-sided self-fixating wound contact layer*. Poster presentation at the European Wound Management Association Conference, Geneva, Switzerland, 2010.
71. Acton C. *Use of Mepitel One in conjunction with negative pressure wound therapy: a case study series*. Poster presentation at Wounds UK conference, Harrogate, United Kingdom, 2010.
72. Collin O. *Use of Mepitel One dressing following hand surgery: a case study series*. Poster presentation at the Australian Wound Management Conference, Perth, Australia, 2010.
73. Whalley A. *Case study evaluations of Mepitel One in the management of wounds of patients with diabetes*. Poster presentation at Wounds UK Conference, Harrogate, United Kingdom, 2010.
74. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
75. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
76. He H, Koh MJ-A, Lee HY, Ang SB. Pilot study of a customized nanotextile wet garment treatment on moderate and severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):52–57. doi: 10.1111/pde.13981.
77. Cadmus SD, Sebastian KR, Warren D, et al. Efficacy and patient opinion of wet-wrap dressings using 0.1% triamcinolone acetonide ointment vs cream in the treatment of pediatric atopic dermatitis: A randomized split-body control study. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):437–441. doi: 10.1111/pde.13830.
78. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37(1):123–139. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.003.
79. Gonzalez-Lopez G, Ceballos-Rodriguez RM, Gonzalez-Lopez JJ. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688–695. doi: 10.1111/bjd.15165.
80. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
81. Georgesen C, Wildman H, Wang X, Magro C. Pediatric pustular psoriasis responsive to cyclosporine bridged to etanercept: A treatment approach. *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt9787b6c0.
82. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de psoríase 2012. *Guias de avaliação e tratamento*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012.
83. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):655–662. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.048.
84. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. The role of wet wrap therapy in skin disorders — a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):933–939. doi: 10.2340/00015555-2134.
85. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of literature. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):579–585. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>4, 5</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.В. Фёдоров<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, дисфункцией эпидермального барьера и микробным дисбиозом. АтД широко распространен, в том числе в детской популяции. В статье обсуждены патогенетические основы заболевания: неполноценность кожного барьера, иммунологические причины хронического воспаления, характеристика нормального кожного микробиома и его нарушения как на пораженной, так и на непораженной коже детей с АтД. Рассмотрены основные принципы системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Обсуждены особенности таргетной терапии пациентов детского возраста со среднетяжелой и тяжелой формой АтД ингибитором IL 4/IL 13 — препаратом дупилумаб. Приводится обзор результатов исследований эффективности и безопасности дупилумаба.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, кожный барьер, микробиом кожи, дупилумаб, дети

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Куколева Д.С. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 432–443. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145

### ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является хроническим воспалительным, зудящим дерматозом, наиболее распространенным среди детей, негативно влияющим на качество их жизни [1]. В соответствии с ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), наибольшая рас-

пространенность АтД зарегистрирована среди детского населения в Эквадоре (22,5%), Швеции (22,3%), на Кубе (18,2%), в Австралии (17,1%) и Великобритании (16%) [2]. В 2018 г. в России заболеваемость АтД среди детей в возрасте до 18 лет составила 574 на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем во взрослой популяции [3].

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>4, 5</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children

Atopic dermatitis (AD) is the disease with chronic inflammation, epidermal barrier dysfunction and microbial dysbiosis. AD is widespread, including pediatric population. The article discusses the disease's pathogenesis: skin barrier deficiency, immunological causes of chronic inflammation, characteristics of normal skin microbiome and its disorders on both affected and unaffected skin of children with AD. Main principles of systemic treatment for moderate and severe forms of disease are considered. Features of targeted therapy with dupilumab (IL 4/IL 13 inhibitor) in children with moderate and severe forms of AD are discussed. The overview of the research results on the dupilumab efficacy and safety is presented.

**Key words:** atopic dermatitis, skin barrier, cutaneous microbiome, dupilumab, children

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 432–443. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>

Постановка диагноза АтД несложна и основывается на анамнестических данных и особенностях клинической картины, а именно характере высыпаний и их распределении. Так, основными диагностическими критериями являются зуд кожи, морфология высыпаний, возникновение первых симптомов заболевания, их характер, наследственный анамнез [4]. Такие болезни, как бронхиальная астма и аллергический ринит, имеют общую патофизиологическую связь с АтД. По этой причине АтД рассматривают как основной предиктор формирования астмы у детей [5]. Последовательная манифестация этих трех состояний именуется «атопическим маршем» [6].

### ПАТОГЕНЕЗ

АтД — многофакторная болезнь, развитие которой происходит под влиянием различных факторов окружающей среды, а также генетически детерминированных дефектов кожного барьера и механизмов иммунного ответа организма (рис. 1) [7]. В настоящее время рассматривают две гипотезы развития АтД на фоне дисфункции кожного барьера: «снаружи внутрь» (outside-in) и «изнутри наружу» (inside-out). Согласно первой гипотезе, нарушение функции эпидермального барьера вызывает активацию иммунной системы [8]. Согласно второй, АтД развивается преимущественно под влиянием цитокинов, а нарушение функции эпидермиса носит реактивный характер [8]. Первоначально эти механизмы считались конкурирующими, сейчас же находят все больше подтверждений их комплексной роли в развитии заболевания. Однако вклад каждого из них в клиническую картину АтД до сих пор остается предметом дискуссий [8].

В результате генетически детерминированной эпидермальной дисфункции и влияния факторов окружающей среды IgE-независимый тип АтД является первым признаком заболевания. Впоследствии по причине генетической предрасположенности к сенсibilизации, опосредованной IgE, пациенты становятся сенсibilизированными [9, 10]. Этот механизм во многом определяется действием энтеротоксинов *Staphylococcus aureus*, колонизирующих кожу больных с АтД [11]. Наличие выраженного зуда приводит к повреждению кожи и развитию IgE-ответа к структурным белкам. Такая сенсibilизация

к собственным белкам может быть обусловлена гомологией эпитопов аллергенов и белков человеческого организма в контексте молекулярной мимикрии [12]. Ранее предполагаемое разделение АтД на IgE-опосредованный и IgE-независимый типы на данный момент опровергнуто. В настоящее время считают, что эти два состояния — звенья одной иммунопатологической цепочки развития патологического процесса [9]. Однако следует отметить, что IgE-опосредованный механизм не является обязательным условием развития АтД [9]. Об этом свидетельствует отсутствие повышенного содержания IgE у части детей с АтД [7].

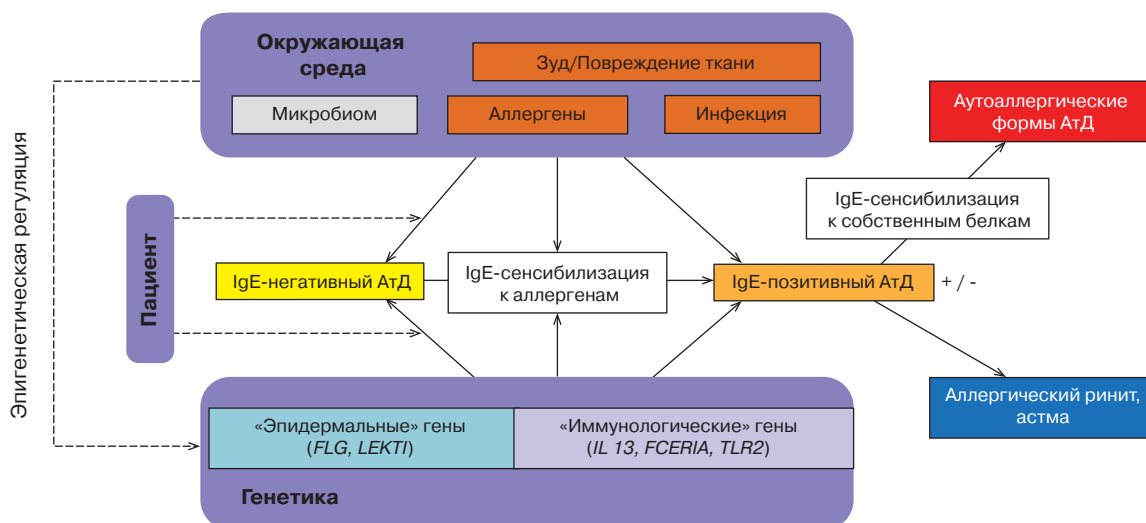
### НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунная система нормальной кожи образована резидентными иммунными клетками различных типов. Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC) постоянно присутствуют в здоровой коже, характеризуются быстрой активацией при ее повреждении [13]. В коже здорового человека находится также приблизительно 20 млрд эффекторных Т-клеток различных типов, что в двое больше числа таких клеток в периферической крови [14]. В их числе эффекторные Т-клетки памяти, образующиеся во время иммунных реакций и обеспечивающие локальную и быструю защиту при повторном контакте с патогеном [15, 16]. Хорошо известно также о присутствии в коже и антигенпрезентирующих клеток, включая клетки Лангерганса, дендритные клетки, макрофаги, кератиноциты и В-лимфоциты [17].

Ключевым иммунопатологическим процессом при АтД является Th2-иммунный ответ (воспалительный иммунный ответ 2-го типа), поддерживаемый широким спектром провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммуновоспалительными и эпителиальными клетками. Th2-иммунный ответ является отличительной чертой заболеваний, опосредованных Т-хелперами типа 2 (Th2), включая АтД, аллергический ринит, аллергическую астму, хронический риносинусит с полипами носа и эозинофильный эзофагит [17]. Механизм Th2-воспаления в основном обусловлен лимфоцитами CD4+, Th2 и ILC типа 2 (ILC 2), а цитокины IL 4 и IL 13 играют ключевую роль в активации аллергических патологических процессов [18].

Рис. 1. Схема патогенеза атопического дерматита (адаптировано из [7])

Fig. 1. Atopic dermatitis pathogenesis scheme (adapted from [7])



Примечание. АтД — атопический дерматит. Источник: Beider T. и соавт., 2008.

Note. АтД — atopic dermatitis. Source: Beider T. et al., 2008.

IL 4 и IL 13 продуцируются в основном клетками Th2 и ILC 2 и имеют ряд пересекающихся функций [19]. Более того, было показано, что эозинофилы, базофилы, тучные клетки, клетки CD8+ и NK-клетки также могут секретировать эти цитокины [20]. Их биологические функции осуществляются посредством связывания двух подтипов рецептора (IL 4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL 4R $\alpha$  (рис. 2) [21].

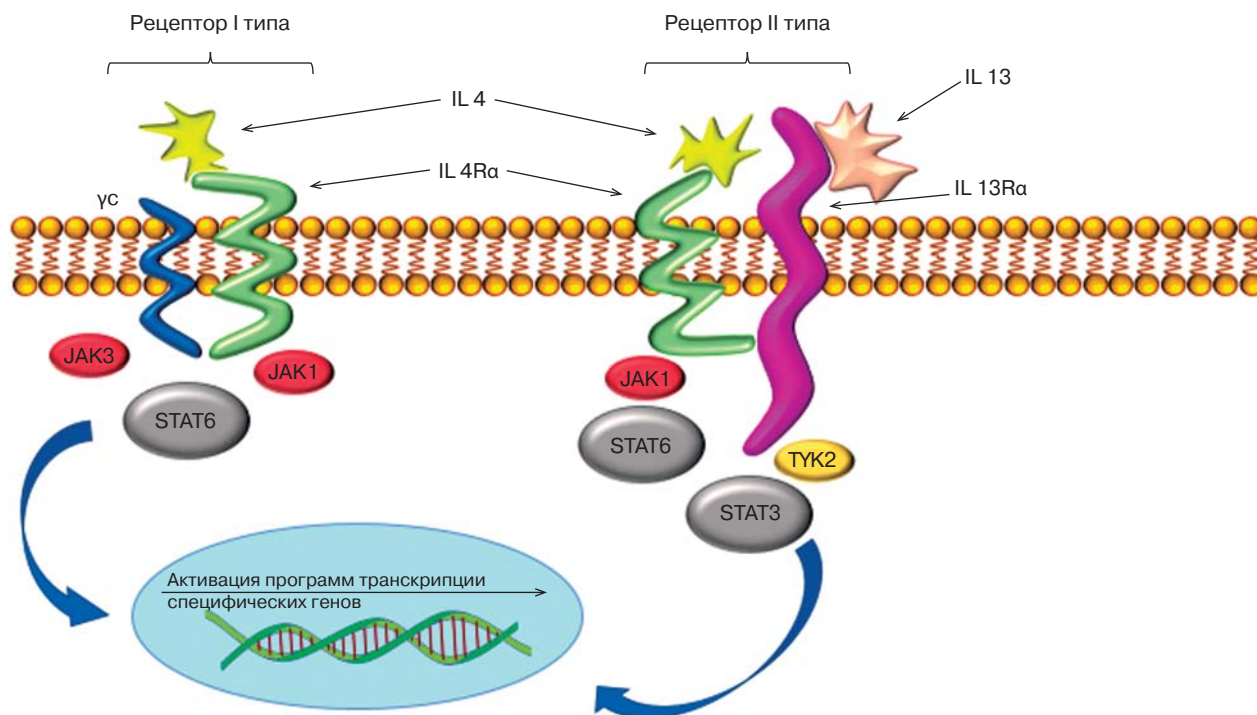
IL 4R типа I, экспрессируемые гемопоэтическими клетками и фибробластами, связываются исключительно с IL 4 и состоят из общей субъединицы IL 4R $\alpha$  с  $\gamma$ -цепью [22]. IL 4R типа II состоит из общей субъединицы IL 4R $\alpha$  с рецептором связывания с низкой аффинностью для IL 13 (IL 13R $\alpha$ 1) с образованием гетеродимерного комплекса, связывающего IL 13 и IL 4 с высокой аффинностью [23]. Они экспрессируются как кроветворными, так и негемопоэтическими клетками, включая клетки эпителия кожи и бронхов [24]. Связывание IL 4 или IL 13 с их рецепторами запускает реакции трансфосфорилирования и активации протеинкиназ семейства янус (Janus), связанных с рецепторными субъединицами (JAKs), включая JAK1, JAK2/ТYK и JAK3, ассоциированные с IL 4R $\alpha$ , IL 13R $\alpha$ 1 и  $\gamma$ -цепочкой соответственно. JAK-активация индуцирует рекрутирование преобразователя сигнала фактора транскрипции и активатора транскрипции 6 (STAT6), который активирует программы транскрипции специфических генов [25]. Благодаря этому сложному сигнальному каскаду IL 4R играют ключевую роль в дифференцировке Th2-клеток и переключении В-клеток на синтез IgE, что запускает проаллергические адаптивные реакции иммунного ответа [26].

Недавние исследования пролили свет на фундаментальную роль путей IL 4R в модулировании иммунной толерантности путем взаимодействия с аллерген-специфическим регуляторным Т-клеточным ответом, который является критическим при таких хронических заболеваниях с персистирующим воспалением, как АТД и аллергическая астма [27]. Было продемонстрировано, что хроническая устойчивая передача сигналов через ось IL 4R/STAT6 изменяет иммунотолерантность, способствуя полной субверсии клеток Treg в лимфоциты Th2, таким образом расширяя и поддерживая хроническое Th2-воспаление [27, 28]. Вышеописанные механизмы действия оси IL 4R делают ее ключевой мишенью для разработки таргетной терапии, направленной на ограничение воспалительного ответа и развития хронического процесса. Последнее особенно важно для детей, учитывая, что раннее вмешательство в патологический процесс может оборвать прогрессирование «атопического марша» и формирование хронического воспаления, обусловленное ремоделированием тканей [21].

Помимо участия в патогенезе АТД, гиперпродукция IL 4 и IL 13 отрицательно влияет на физический, химический и микробный кожный барьер [25]. В совокупности с IL 17 и IL 22 эти два цитокина вызывают нарушение созревания кератиноцитов, повышение пролиферативной активности эпидермиса (гиперплазии), торможение экспрессии структурных протеинов эпидермиса — филлагрина, лорикрина, корнеодесмосина, инволюкрина [29]. Вместе с тем под действием IL 4 и IL 13 происходит повышение pH кожи [30]. IL 4 и IL 13 опосредованно снижают выработку антимикробных пептидов, что способствует

**Рис. 2.** Механизм действия цитокинов IL 4 и IL 13, инициирующих и поддерживающих Th2-опосредованный тип воспаления (адаптировано из [21])

**Fig. 2.** Mechanism of action of cytokines IL 4 and IL 13, initiating and sustaining Th2-mediated inflammation (adapted from [21])



**Примечание.**  $\gamma$ c — гамма-цепь; IL 4R $\alpha$  — альфа-субъединица рецептора IL 4; IL 13R $\alpha$ 1 — альфа-1-субъединица рецептора IL 13; JAK — янус-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; TYK — тирозинкиназа.

Источник: Licari A. и соавт., 2020.

**Note.**  $\gamma$ c — gamma chain; IL 4R $\alpha$  — alpha-subunit of receptor IL 4; IL 13R $\alpha$ 1 — alpha-1-subunit of receptor IL 13; JAK — Janus kinase; STAT — signal transducer and activator of transcription; TYK — tyrosine kinase.

Source: Licari A. et al., 2020.

колонизации кожи больных АтД *S. aureus*, а также увеличению интенсивности синтеза адгезинов, ответственных за прикрепление *S. aureus* к поверхности кожи, бактериальными клетками [31, 32].

### ЗУД ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Хронический зуд при АтД, приводящий к большому количеству эксфолиаций, значительно снижает качество жизни пациентов [33]. Персистирование зуда обусловлено взаимодействием нервной системы, иммунной системы и кератиноцитов [33]. Возникновение зуда при повышенном уровне IL 4 и IL 13 связано с экспрессией IL 31, IL 4Rα, IL 13Rα, IL 33R и рецептора тимусного стромального лимфопоэтина (TSLPR) на чувствительных нейронах человека [34].

### ЭНДОТИПЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Несмотря на общность этиопатогенетических факторов в развитии заболевания, для АтД характерна фенотипическая гетерогенность, обусловленная возрастом и расой (рис. 3). Так, различают европейский и американский, азиатский, афроамериканский и детский эндотипы, которые отличаются активностью компетентных иммунных клеток, состоянием эпидермального барьера, группами участвующих биомаркеров, а также особенностями клинической картины. Патогенетические особенности эндотипов АтД учитывают при разработке таргетной терапии на ранних этапах заболевания с целью модуляции его течения [35].

### «АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ»

«Атопический марш» — это клиническая последовательность, хронологически берущая начало с манифестации АтД, который «перерастает» в пищевую аллергию с последующим

развитием аллергического ринита и бронхиальной астмы [36]. Такая нозологическая цепочка развития перечисленных выше заболеваний объясняется длительно персистирующими нарушениями Th2-опосредованного иммунного ответа [36]. Активные лечебные мероприятия, направленные на профилактику обострения АтД с момента первых высыпаний, в особенности среднетяжелого и тяжелого течения, позволяют снизить риск развития этих состояний [36].

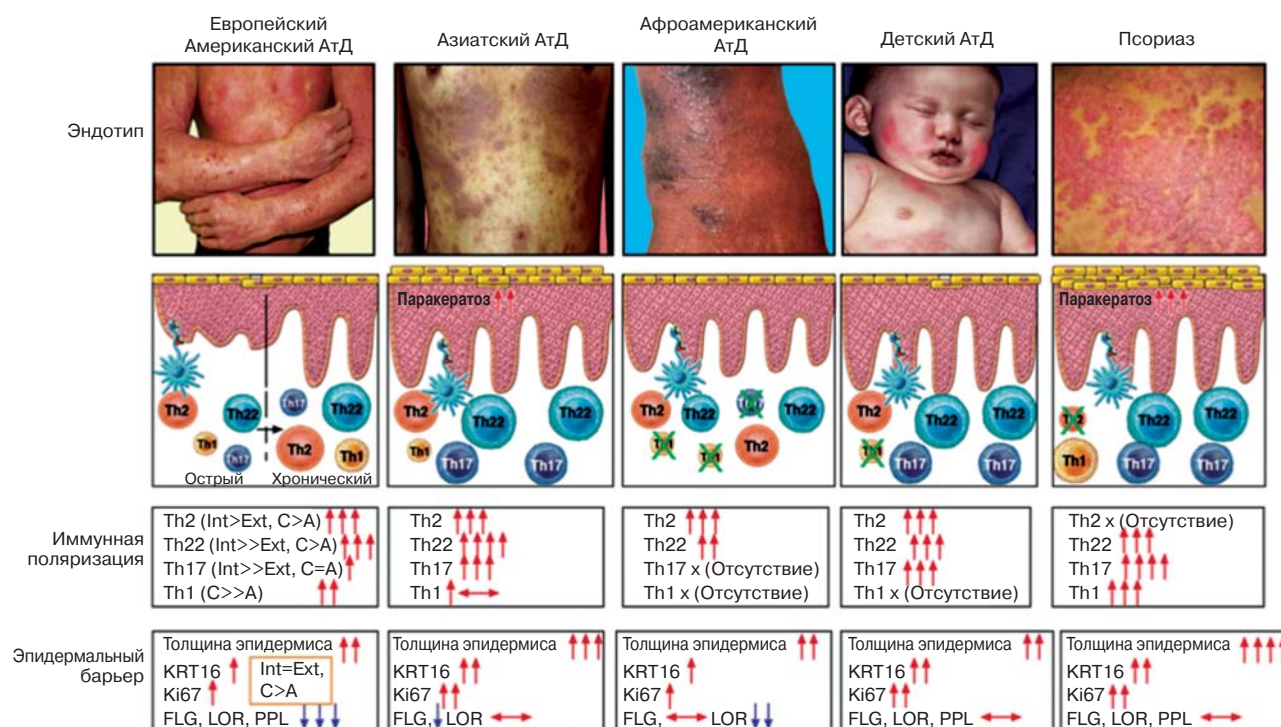
### АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ КАК СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

АтД повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [37]. Все больше исследователей демонстрируют системную иммунную активацию при АтД, сопровождающуюся увеличением концентрации сывороточных цитокинов и хемокинов [38]. Так, например, IL 20 обуславливает не только гиперплазию эпидермиса и ингибирование дифференцировки кератиноцитов, но он также экспрессируется в атеросклеротических бляшках, способствуя развитию атеросклероза [37]. В связи с этим признаки системной иммунной активации при АтД указывают на необходимость системного лечения при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания.

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

За последние годы достигнуты большие успехи в разработке препаратов для таргетной терапии, ингибирующих активацию рецепторов IL 4 и IL 13. Так, высокую терапевтическую активность показал препарат дупилумаб, успешно применяемый в лечении АтД среднетяжелого и тяжелого течения, а также бронхиальной астмы

Рис. 3. Эндотипы атопического дерматита (адаптировано из [35])  
Fig. 3. Atopic dermatitis endotypes (adapted from [35])



Примечание. АтД — атопический дерматит, Int — IgE-независимый АтД, Ext — IgE-зависимый АтД, C — хронический АтД, A — острый АтД, KRT16 — кератин 16, Ki67 — маркер пролиферативной активности, FLG — филаггрин, LOR — лорикрин, PPL — периплакин.

Источники: Czarnowicki T. и соавт., 2019.  
Note. АтД — atopic dermatitis (AD), Int — IgE-independent AD, Ext — IgE-dependent AD, C — chronic AD, A — acute AD, KRT16 — keratin 16, Ki67 — marker of proliferation activity, FLG — filaggrin, LOR — loricrin, PPL — periplakin.

Source: Czarnowicki T. et al., 2019.

у детей и взрослых [25]. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывает IL 4R $\alpha$  [39]. Препарат ингибирует передачу сигналов IL 4R, индуцированную как IL 4, так и IL 13, и подавляет воспаление Th2-типа при различных аллергических расстройствах, включая АТД, бронхиальную астму и, возможно, другие аллергические болезни [40]. Показано, что дупилумаб ингибирует выработку IgE В-клетками [41, 42]. Теоретически субъединичное антитело к IL 4R $\alpha$  может либо ингибировать связывание IL 4 с рецепторным комплексом типа I, либо подавлять сборку рецепторного комплекса типа II, предотвращая рекрутирование IL 4R $\alpha$  с субъединицей IL 13R $\alpha$ 1 при связывании последнего с IL 13. Причем ингибирование связывания IL 4 с рецепторным комплексом типа I под воздействием дупилумаба может происходить двумя путями (рис. 4) [25]. Кроме того, у дупилумаба существуют еще несколько точек приложения, которые предстоит активно исследовать (рис. 5) [25]. Речь идет о блокировке дифференцировки Th2-клеток, снижении продукции IgE В-клетками. Препарат может воздействовать на сосудистый эндотелий, потенциально снижая транзит иммунных клеток в воспаленные ткани и ослабляя транссудацию из кровеносных сосудов, связанную с анафилактическими реакциями [25].

Недавно завершенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием детей в возрасте 12–17 лет со среднетяжелым и тяжелым АТД показало, что 16 нед лечения дупилумабом сопровождались снижением индекса тяжести и распространенности экземы EASI (Eczema Area and Severity Index), а также уменьшением интенсивности зуда по количественной рейтинговой шкале NRS (Numerical Rating Scale) (рис. 6–8) [43].

В другое исследование были включены пациенты с АТД, у которых в анамнезе отмечалось отсутствие эффекта от лечения циклоспорином А либо имелись противопоказания к назначению этого препарата. По результатам исследования, первичной конечной точки EASI-75 достигли около 59% пациентов в группе, получавшей дупилумаб

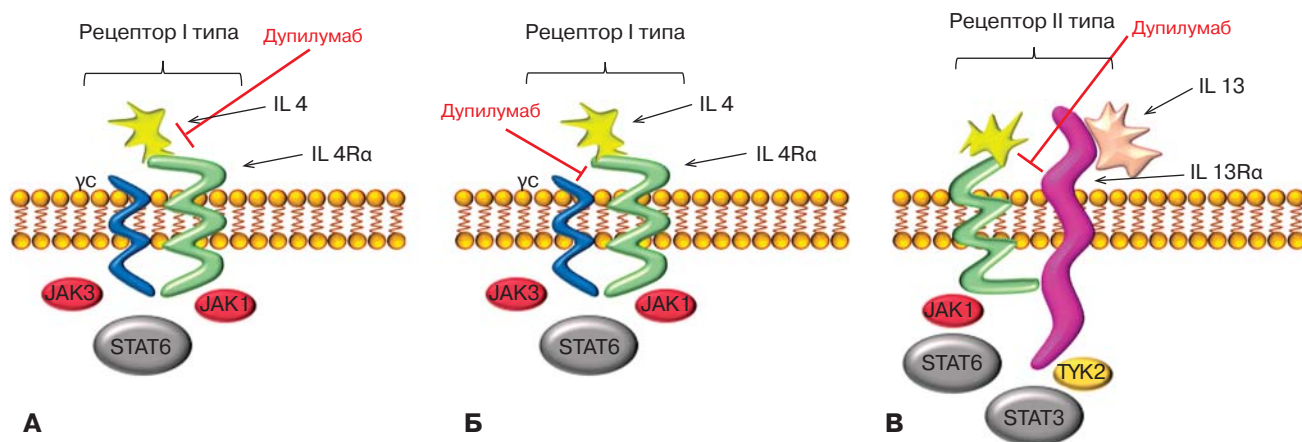
еженедельно, а также 65% пациентов в группе, получавшей препарат 1 раз/2 нед, по сравнению с 29,6% пациентов, получавших плацебо (рис. 9) [44].

В 2020 г. опубликованы результаты исследования по изучению эффективности и безопасности дупилумаба в комбинации с топическими кортикостероидами у детей с 6 до 12 лет с тяжелой формой атопического дерматита. В течение 16 нед приема дупилумаба отмечалась положительная динамика в отношении кожных высыпаний, а также снижение зуда, улучшение сна и качества жизни. Данные по безопасности, полученные в этом исследовании, соответствовали профилю безопасности дупилумаба [45].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 54 пациентов старше 18 лет с АТД средней и тяжелой степени определяли влияние дупилумаба на колонизацию *S. aureus* и разнообразие микроорганизмов на коже [40]. С этой целью бактериальную ДНК анализировали из мазков, собранных с пораженной и непораженной кожи пациентов, получавших дупилумаб (200 мг/нед) и плацебо на протяжении 16 нед. До лечения пораженная кожа имела меньшее микробное разнообразие и более высокую общую распространенность *S. aureus*, чем кожа без высыпаний. Во время лечения дупилумабом микробное разнообразие увеличилось, а численность *S. aureus* уменьшалась. Снижение численности *S. aureus* во время лечения дупилумабом коррелировало с клиническим улучшением течения АТД. На рис. 10 показана относительная микробная распространенность на пораженной и визуально не пораженной коже в зависимости от группы лечения. Наиболее распространенными бактериальными типами были *Firmicutes* (в основном *Staphylococcus*), *Actinobacteria* (в основном *Corynebacterium*) и *Proteobacteria* (в основном *Acinetobacter*). Относительная распространенность стафилококка снижалась во время лечения дупилумабом как на коже с высыпаниями, так и на визуально интактной коже. Снижение численности стафилококка наблюдалось уже на 4-й нед и сохранялось до 16 нед (см. рис. 10) [46].

**Рис. 4.** Потенциальные механизмы действия дупилумаба на комплекс IL 4R (адаптировано из [21])

**Fig. 4.** Potential mechanisms of dupilumab effect on IL 4R complex (adapted from [21])



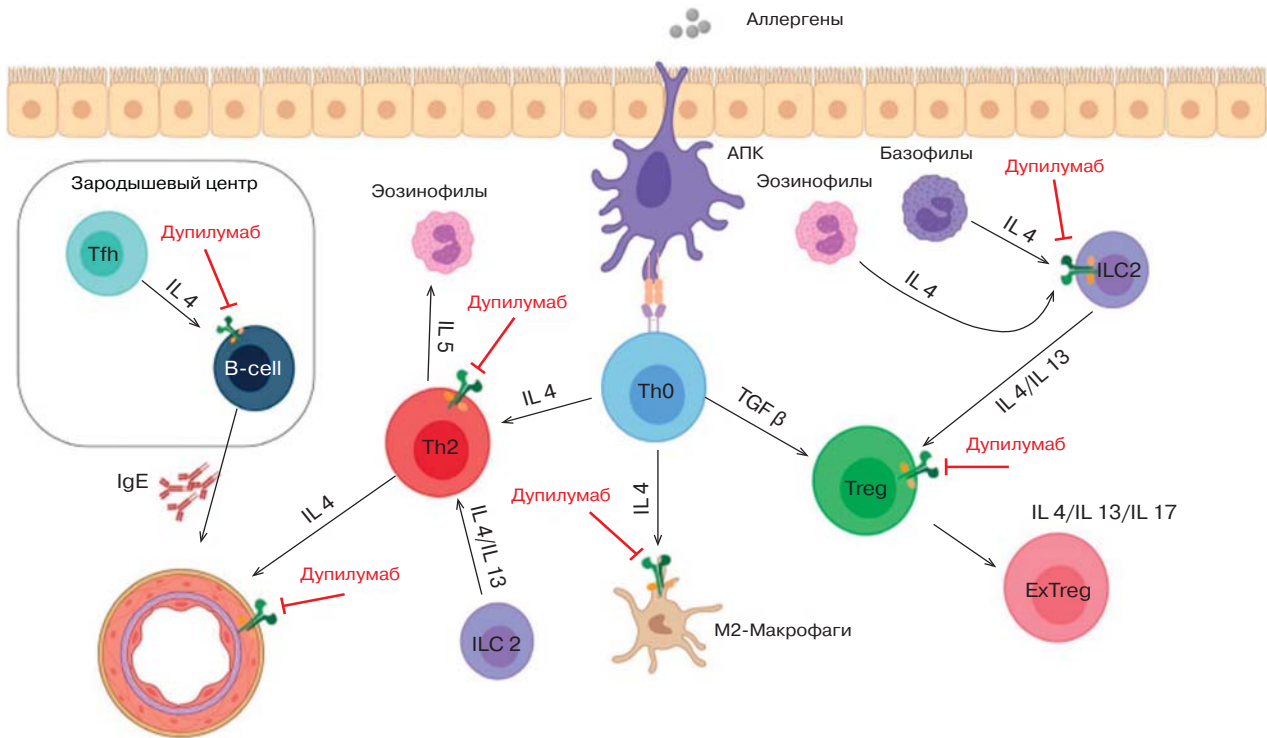
**Примечание.** А — ингибирование связывания IL 4 с IL 4R $\alpha$ ; Б — ингибирование рекрутирования γC в цепь IL 4R $\alpha$ ; В — ингибирование рекрутирования IL 4R $\alpha$  на IL 13R $\alpha$ 1. γC — гамма-цепь; IL 4R $\alpha$  — альфа-субъединица рецептора IL 4; IL 13R $\alpha$ 1 — альфа-1-субъединица рецептора IL 13; JAK — янус-киназа; TYK — тирозинкиназа.

Источник: Licari A. и соавт., 2020.

**Note.** А — inhibition of ligation IL 4 with IL 4R $\alpha$ ; Б — inhibition of recruitment of γC in IL 4R $\alpha$  chain; В — inhibition of recruitment of IL 4R $\alpha$  on IL 13R $\alpha$ 1. γC — gamma chain; IL 4R $\alpha$  — alpha-subunit of receptor IL 4; IL 13R $\alpha$ 1 — alpha-1-subunit of receptor IL 13; JAK — Janus kinase; TYK — tyrosine kinase.

Source: Licari A. et al., 2020.

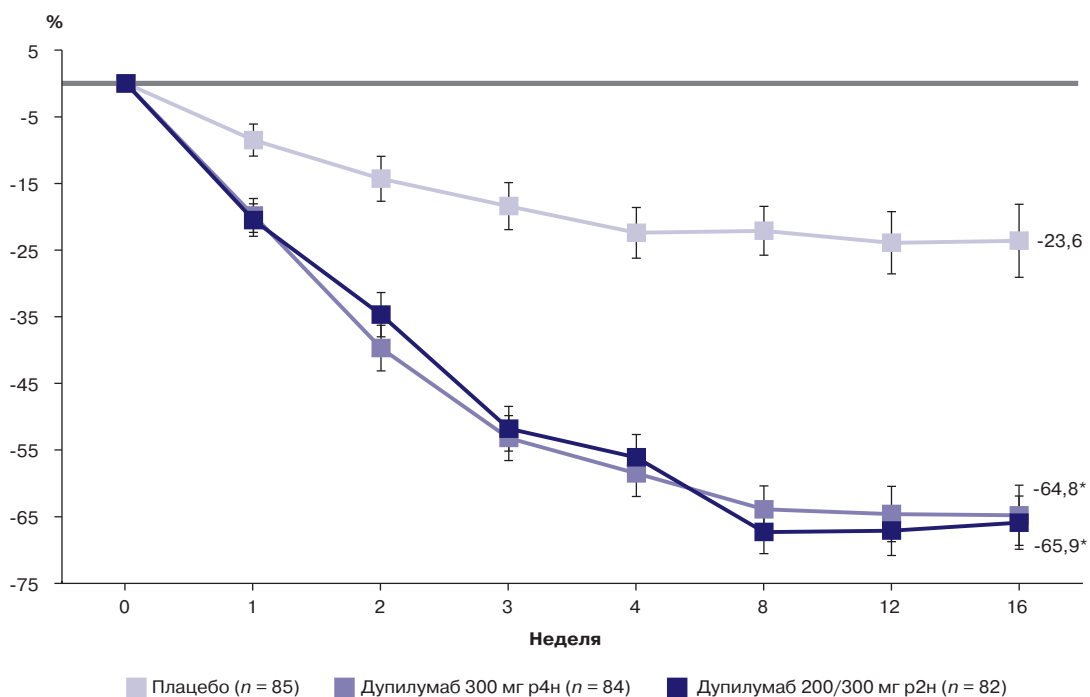
**Рис. 5.** Дополнительные эффекты дупилумаба (адаптировано из [25])  
**Fig. 5.** Dupilumab additional effects (adapted from [25])



**Примечание.** АПК — антигенпрезентирующие клетки; Th0 — наивные Т-хелперы; Th2 — Т-хелперы 2-го типа; Treg — регуляторные Т-клетки; Tfh — фолликулярные Т-клетки; ILC 2 — врожденные лимфоидные клетки; B-cell — В-лимфоциты; TGF  $\beta$  — трансформирующий фактор роста-бета; ExTreg — экспрессирующие Т-регуляторные клетки.  
 Источник: Harb H. и соавт., 2020.

**Note.** АПК — antigen-presenting cell; Th0 — naive T-helper; Th2 — T-helper type 2; Treg — Treg-cells; Tfh — follicular T-cells; ILC 2 — innate lymphoid cells; B-cell — B-lymphocyte; TGF  $\beta$  — transforming growth factor-beta; ExTreg — expressing Treg-cells.  
 Source: Harb H. et al., 2020.

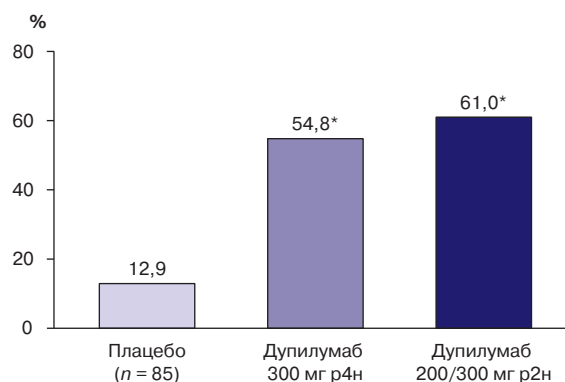
**Рис. 6.** Изменение индекса EASI в результате лечения дупилумабом пациентов с атопическим дерматитом (адаптировано из [43])  
**Fig. 6.** Changes in the EASI index due to dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis (adapted from [43])



**Примечание.** р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.  
**Note.** р2н — once in 2 weeks, р4н — once in 4 weeks. Source: Simpson E.L. et al., 2019.

**Рис. 7.** Достижение ответа на терапию дупилумабом пациентов с atopическим дерматитом: EASI-50 на 16-й нед (адаптировано из [43])

**Fig. 7.** Achievement of response to dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis: EASI-50 in 16 weeks (adapted from [43])



*Примечание.* EASI-50 — улучшение по индексу EASI на  $\geq 50\%$  от исходного уровня, р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.

*Note.* EASI-50 — improvement in EASI  $\geq 50\%$  of initial level, р2н — once in 2 weeks, р4н — once in 4 weeks.

Source: Simpson E.L. et al., 2019.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДУПИЛУМАБОМ

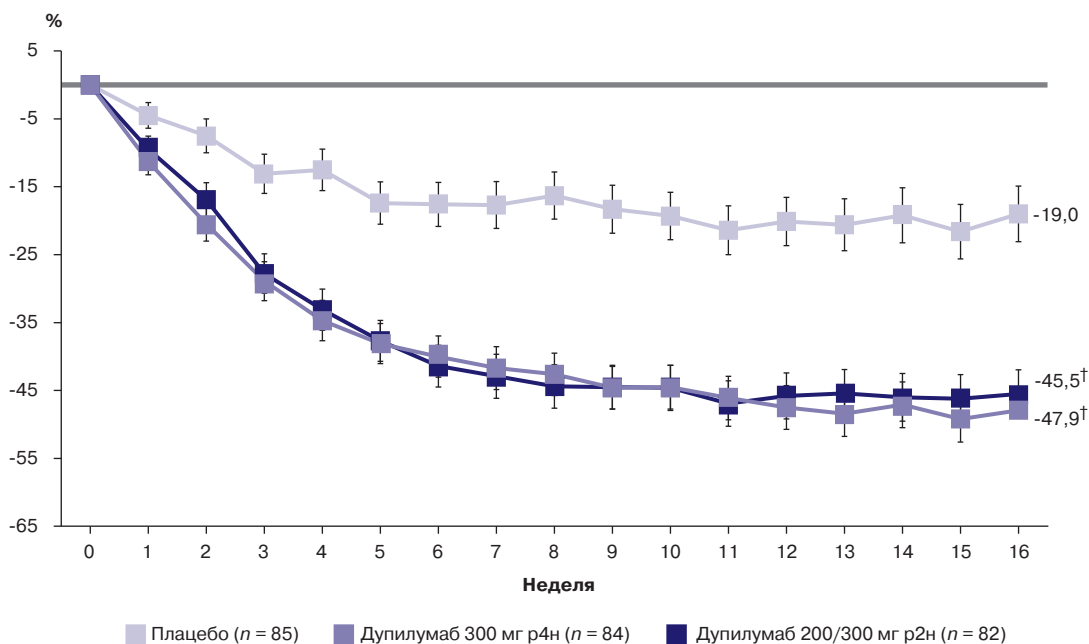
При выборе терапевтической тактики ведения пациента с АтД врач должен руководствоваться результатами оценки характера течения патологического процесса. Тяжесть заболевания может быть оценена по шкале тяжести АтД SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [47] и индексу распространенности и тяжести экземы EASI (Eczema Area and Severity Index) [48]. При наличии выраженного зуда (порой нестерпимого, особенно ночью), вовлечении

в патологический процесс функционально активных зон (ладоней, подошв, лица и половых органов) серьезно страдает качество жизни пациентов. В связи с этим созданы шкалы для оценки степени влияния АтД на качество жизни пациентов детского возраста — CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [49], в т.ч. новорожденных — IDLQI (Infant's Dermatological Life Quality Index) [50], а также на его семью и ближайшее окружение — семейный индекс качества жизни пациентов FDLQI (Family Dermatology Life Quality Index) [51]. Степень зуда оценивают по числовой шкале оценки зуда IMS (Itch Man Scale) и шкале оценки качества сна при АтД ADSS (Anxiety Depression Stress Scale) [52]. Помимо вышеуказанных опросников, для детей, подверженных стойким депрессиям и суицидальным мыслям, разработаны шкалы оценки нарушения эмоционально-волевых состояний PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, форма для оценки тревожности) [53] и шкала оценки степени тяжести суицидальных проявлений C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) [54].

Показанием к назначению дупилумаба является atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов с 6 лет и старше при неэффективности лечения топическими средствами, длительном отсутствии ремиссии, частом обострении, достигающем 3–4 раз в год, непрерывно рецидивирующем течении и отсутствии стойкой ремиссии, интенсивном зуде, не купирующемся местными препаратами и влияющем на качество сна. Кроме того, дупилумаб используется в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов старше 12 лет и хронического полипозного риносинусита [55]. Ведение пациента лишь топическими средствами, содержащими в своем составе глюкокортикостероиды, а также ингибиторы кальциневрина, рекомендовано только при легком течении заболевания и ограниченной распространенности патологического процесса [56]. Длительное нанесение местных глюкокортико-

**Рис. 8.** Динамика интенсивности кожного зуда по шкале NRS в течение 16 нед лечения дупилумабом пациентов с atopическим дерматитом (адаптировано из [43])

**Fig. 8.** Dynamics of skin itching intensity according to NRS during 16 weeks of dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis (adapted from [43])

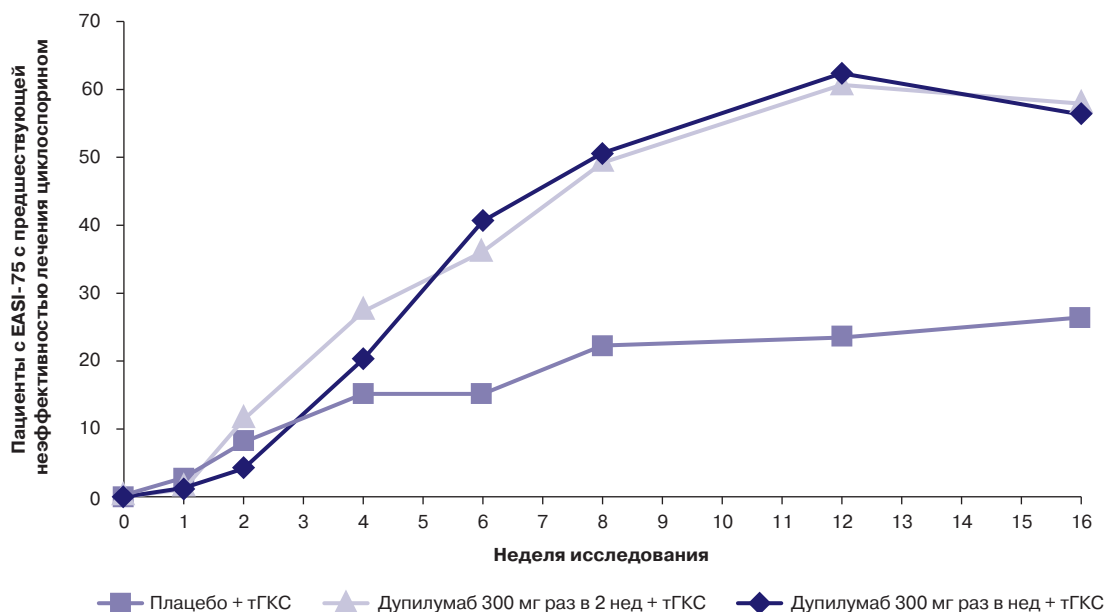


*Примечание.* NRS — Numerical Rating Scale, р2н — 1 раз в 2 нед, р4н — 1 раз в 4 нед. Источник: Simpson E.L. и соавт., 2019.

*Note.* NRS — Numerical Rating Scale, р2н — once in 2 weeks, р4н — once in 4 weeks. Source: Simpson E.L. et al., 2019.

**Рис. 9.** Достижение показателя EASI-75 у пациентов с атопическим дерматитом с ранее недостаточным ответом на циклоспорин А, получавших дупилумаб в режиме 1 раз/нед и 1 раз/2 нед в сравнении с плацебо (адаптировано из [44])

**Fig. 9.** Achievement of EASI-75 index in patients with atopic dermatitis (with previous insufficient response to cyclosporin A) on dupilumab treatment once per week and once in 2 weeks in comparison with placebo (adapted from [44])



*Примечание.* EASI-75 — улучшение по индексу EASI на  $\geq 75\%$  от исходного уровня, тГКС — топические глюкокортикостероиды.

Источник: de Bruin-Weller M. и соавт., 2019.

*Note.* EASI-75 — improvement in EASI  $\geq 75\%$  of initial level, тГКС — topical glucocorticosteroids.

Source: de Bruin-Weller M. et al., 2019.

стероидов на обширные участки кожного покрова повышает риск системного действия, в особенности в педиатрической практике, в связи с трансэпидермальной пенетрацией лекарственных препаратов [57], а использование системных иммуносупрессантов ограничено частой их неэффективностью и развивающейся на фоне приема токсичностью [58]. Препараты таргетной терапии обладают большим терапевтическим потенциалом и отсутствием токсического влияния на внутренние органы [39]. Кроме того, решение вопроса о назначении дупилумаба обоснованно в случаях отсутствия технической возможности проведения ребенку доказавшей свою эффективность в лечении АТД узкополосной фототерапии (UVB 311 нм) или на фоне ее безуспешного предшествующего многократного применения [59].

Сочетание с АТД аллергического ринита и/или бронхиальной астмы делает актуальным выбор системной биологической терапии АТД для модификации болезни и снижения риска развития «атопического марша», в особенности при появлении симптомов астмы на фоне длительного персистирующего АТД с плохо контролируемым традиционными медикаментозными средствами кожным патологическим процессом.

#### Назначение дупилумаба: клинические примеры

Ниже кратко описаны клинические случаи, которые, по нашему мнению, служат наглядными примерами необходимости назначения дупилумаба.

#### Профиль безопасности дупилумаба

Основным нежелательным явлением при лечении дупилумабом больных с АТД является конъюнктивит [60]. Однако следует помнить, что офтальмологическая патология типична для пациентов с АТД, особенно тяжелого течения. Об этом же говорит отсутствие различий в частоте офтальмологических осложнений среди паци-

ентов с бронхиальной астмой или хроническим синуситом с полипами носовой полости по сравнению с группой плацебо в исследованиях дупилумаба [61, 62]. Другие нежелательные явления включают реакции в месте инъекции (эритема, отечность, зуд), хотя механизм их развития пока неясен [63]. Неясны механизмы и относительно часто регистрируемой на фоне применения дупилумаба локализованной герпетической инфекции [64].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При АТД тяжелого течения у детей в лечебные схемы рекомендуется включать биологическую терапию ингибитором IL 4/IL 13 дупилумабом, эффективность которого продемонстрирована в ряде клинических исследований. Препарат снижает выраженность местного и системного воспаления, интенсивность зуда, меняет качественный и количественный состав микробиома кожного покрова. Дупилумаб характеризуется низким риском развития нежелательных реакций, проявления которых успешно купируются без отмены лечения. Перспективным можно считать применение препарата в раннем детском возрасте с целью модификации течения болезни — предотвращения хронического развития аллергического воспаления и исключения системного воздействия на сердечно-сосудистую систему растущего организма.

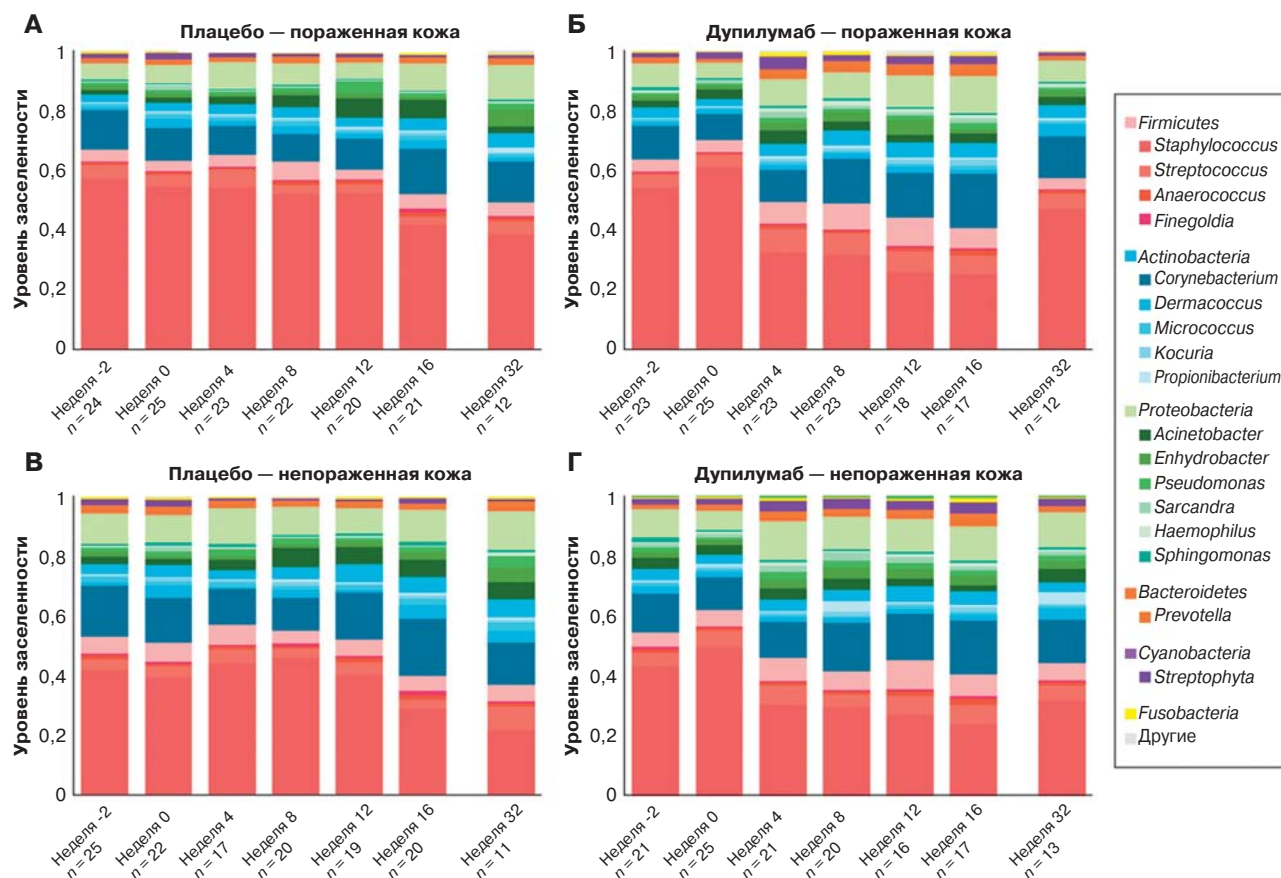
#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациентки В. (рис. 11) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 04.02.2020).

От матери пациента Б. (рис. 12) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 11.12.2019).

**Рис. 10.** Относительное количество доминирующих микроорганизмов в течение 32 нед лечения дупилумабом (в сравнении с плацебо) в пораженной и непораженной коже (адаптировано из [46])

**Fig. 10.** Relative value of dominant microorganisms in affected and unaffected skin during 32 weeks of dupilumab treatment (in comparison with placebo) (adapted from [46])



**Примечание.** Представлены наиболее распространенные таксономические единицы. А — микробная изменчивость в группе плацебо в пораженной коже; Б — микробная изменчивость в группе, получавшей дупилумаб, в пораженной коже; В — микробная изменчивость в группе, получавшей дупилумаб, в непораженной коже; Г — микробная изменчивость в группе плацебо в непораженной коже. Во время лечения (недели 4–16) общее снижение относительной численности стафилококка зарегистрировано у пациентов, получавших дупилумаб, в пораженной коже.

Источник: Callewaert С. и соавт., 2019.

**Note.** The most common taxonomic units are presented. А — microbial variability in the placebo group in affected skin; Б — microbial variability in the dupilumab-treated group with affected skin; В — microbial variability in the dupilumab-treated group with unaffected skin; Г — microbial variability in the placebo group with unaffected skin. Overall decrease of staphylococcus abundance was reported in patients during dupilumab treatment (weeks 4–16) with affected skin.

Source: Callewaert C. et al., 2019.

От матери пациента Д. (рис. 13) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 05.09.2019).

#### INFORMED CONSENT

Patient V. mother (Fig. 11) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 04.02.2020).

Patient B. mother (Fig. 12) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 11.12.2019).

Patient D. mother (Fig. 13) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description (signed on 05.09.2019).

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**Рис. 11.** Пациентка В., возраст 12 лет 6 мес

**Fig. 11.** Patient V. (f), 12 years 6 months



**Примечание.** Дебют заболевания в возрасте 7 мес. Заболевание характеризуется регулярными обострениями (до 5–6 раз в год), отсутствием периодов полной ремиссии. Кожный патологический процесс имеет распространенный симметричный характер, представлен множественными экскориациями, покрытыми геморрагическими корками, значительным ксерозом и распространенными очагами лихенификации. Отмечается поражение кожи лица: визуализируются заметные складки Дени–Моргана, выраженная отечность лица. Беспокоит выраженный зуд, особенно ночью. SCORAD — 77,5, EASI — 20, IMS — 4. Предшествующее лечение: эмоленты до 5 раз/сут, топические глюкокортикостероиды слабой и средней активности, антигистаминные препараты второго поколения внутрь курсами до 14 сут.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

**Note.** Disease manifestation at the age of 7 months. The disease is characterized by regular aggravations (up to 5–6 times per year), no complete remission. The skin pathological process has advanced symmetric character presented by multiple excoriations covered with hemorrhagic crusts, significant xerosis and common lichenification foci. There are also several facial skin lesions: visible Dennie–Morgan folds, facial swelling. Significant itching especially at night. SCORAD — 77,5, EASI — 20, IMS — 4. Previous treatment: emollients up to 5 times/day, topical glucocorticosteroids of weak and moderate activity, second-generation antihistamines courses up to 14 days.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 13.** Пациент Д., возраст 17 лет

**Fig. 13.** Patient D., 17 years



**Примечание.** Первые признаки заболевания — с 6 мес жизни. Заболевание характеризуется частыми обострениями (до 3–4 раз в год). Кожный патологический процесс имеет распространенный и симметричный характер, представлен множественными папулами по всему телу, экскориациями, лихенификацией, выраженным ксерозом, вовлечением в патологический процесс функционально активных зон кожного покрова в области лица, кистей, гениталий. Со слов отца, за последний год отмечалось два эпизода развития аллергической реакции в виде ангионевротического отека на прием цитрусовых. Ежегодно в весенний период происходит обострение аллергического ринита. SCORAD — 66, EASI — 14,5, IMS — 4. Предшествующее лечение: элиминационная диета, эмоленты, топические глюкокортикостероиды слабой и средней силы на места высыпаний, назальные глюкокортикостероиды.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

**Note.** Disease manifestation at the age of 6 months. The disease is characterized by frequent aggravations (up to 3–4 times a year). The skin pathological process is advanced and symmetrical presented by multiple papules on the body, excoriations, lichenification, severe xerosis, involvement of functionally active zones of the skin (face, hands, genitalia). There have been two episodes of allergic reaction development (angioedema on citrus fruits) over the past year according to his father. Aggravation of allergic rhinitis occurs annually in the spring. SCORAD — 66, EASI — 14,5, IMS — 4. Previous treatment: elimination diet, emollients, topical glucocorticosteroids of mild and moderate strength at the sites of rashes, nasal glucocorticosteroids.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 12.** Пациент Б., возраст 16 лет 9 мес

**Fig. 12.** Patient B., 16 years 9 months



**Примечание.** Дебют болезни в 2 года. Заболевание характеризуется отсутствием ремиссий. Кожный патологический процесс представлен эритродермией, выраженной отечностью и инфильтрацией кожного покрова, лихенификацией в области спины, локтевых и коленных сгибов, тыльной поверхности голеностопных суставов, выраженным ксерозом. Отмечаются значительные расстройства психоэмоционального состояния, нарушение сна. SCORAD — 76,5, EASI — 20, IMS — 2. При лечении заболевания применяли большое количество эмолентов, длительно — топические глюкокортикостероиды средней и сильной активности на все тело, системные антигистаминные препараты, метотрексат в дозировке 10 мг/нед в течение последних 6 мес.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

**Note.** Disease manifestation at the age of 2 years. The disease is characterized by no remissions. The skin pathological process is presented with erythroderma, skin swelling and infiltration, lichenification of back, elbow and knee joints, dorsum of ankle joints, severe xerosis. There are significant disorders of the psychoemotional state, sleep disturbance. SCORAD — 76,5, EASI — 20, IMS — 2. Large number of emollients, long-term topical glucocorticosteroids of moderate and strong activity on the whole body, systemic antihistamines, methotrexate at the dosage of 10 mg/week for the last 6 months were used in the treatment of the disease.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

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

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Johnson & Johnson company.

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

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

**Р. В. Епишев**

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

**Д. В. Фёдоров**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
- Odhambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 годы. М.; 2019. С. 121–123. [Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsii dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i zabolevaniyami kozhi za 2017–2018 gody. Moscow; 2019. pp. 121–123. (In Russ).]
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–293. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA., et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Polis DHJ, Wartna JB, Moed H, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2): 143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
- Hill DA, Spergel JM. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2): 131–137. doi: 10.1016/j.anaai.2017.10.037.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Eng J Med*. 2008;358(14): 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMr074081.
- Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–79. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
- Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5): 1068–1075. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.065.
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. и др. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 285–293. [Murashkin NN, Epishev RV, Fedorov DV, et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046.
- Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):119–124. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70535-x.
- Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174–1186. doi: 10.1172/JCI28553.
- Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015;517(7534):293–301. doi: 10.1038/nature14189.
- Clark RA. Skin-Resident T Cells: The Ups and Downs of On Site Immunity. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):362–370. doi: 10.1038/jid.2009.247.
- Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: Tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol*. 2019;4(34):eaas9673. doi: 10.1126/sciimmunol.aas9673.
- Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol*. 2015;36(11):684–696. doi: 10.1016/j.it.2015.09.009.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):271–282. doi: 10.1038/nri3831.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
- LaPorte SL, Juo ZS, Vacklavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell*. 2008;132(2):259–272. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.030.
- Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225–235. doi: 10.1038/nri2735.
- Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs*. 2020;22(3):295–310. doi: 10.1007/s40272-020-00387-2.
- Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:701–738. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.701.
- Chiaromonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, et al. Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. *J Exp Med*. 2003;197(6):687–701. doi: 10.1084/jem.20020903.
- Wood N, Whitters MJ, Jacobson BA, et al. Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha 2. *J Exp Med*. 2003;197(6):703–709. doi: 10.1084/jem.20020906.
- Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
- Tanaka Y, Hamano S, Gotoh K, et al. T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor-alpha subunit controlled by the Rac activator Dock2. *Nat Immunol*. 2007;8(10):1067–1075. doi: 10.1038/ni1506.
- Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42(3):512–523. doi: 10.1016/j.immuni.2015.02.004.
- Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the

- interleukin-4 receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1720–1725. doi: 10.1056/NEJM199712113372403.
29. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
30. Honzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and  $\beta$ -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):631–639. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.007.
31. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy and Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
32. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А. и др. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 5. — С. 304–309. [Murashkin NN, Materikin AI, Opryatin LA, et al. Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2019;16(5):304–309. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v16i5.2060.
33. Yosipovitch G, Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Reps.* 2008;8(4):306–311. doi: 10.1007/s11882-008-0049-z.
34. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
35. Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
36. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023.
37. Brunner PM, Suarez-Farinas M, He H, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):8701. doi: 10.1038/s41598-017-09207-z.
38. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037.
39. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, et al. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(9):2129–2139. doi:10.1080/21645515.2019.1582403.
40. Del Rosso JQ. Monoclonal antibody therapies for atopic dermatitis: where are we now in the spectrum of disease management? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(2):39–41.
41. Wang L-H, Xue Y, Murphy A, Stevens S. *Humanized IL-4 and IL-4R  $\alpha$  animals*. Patent. Publication Number WO/2015/171861. Publication Date 12.11.2015. International Application No. PCT/US2015/029638. International Filing Date 07.05.2015. US.
42. Kostic A, Kelly L, Liu X, Classon BJ. *Methods for treating eosinophilic esophagitis by administering an IL-4R inhibitor*. Patent. Publication Number WO/2015/006571. Publication Date 15.01.2015. International Application No. PCT/US2014/046170. International Filing Date 10.07.2014. US.
43. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
44. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
45. Regeneron Pharmaceuticals. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants  $\geq 6$  to  $< 12$  Years With Severe Atopic Dermatitis (AD). *ClinicalTrials.gov*. August 13, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03345914>. Accessed on September 12, 2020.
46. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, et al. IL-4R $\alpha$  Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(1):191–202.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.024.
47. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298.
48. Barbier N, Paul C, Luger T, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):96–102. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05696.x.
49. Waters A, Sandhu D, Beattie P, et al. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) scores. *Br J Dermatol.* 2010;163(Suppl 1):121.
50. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):104–110. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x.
51. Basra MKA, Sue-Ho R, Finlay AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):528–538. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07617.x.
52. Lee JY, Kim M, Yang H-K, et al. Reliability and validity of the Atopic Dermatitis Symptom Score (ADSS). *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):290–295. doi: 10.1111/pai.12865.
53. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med Care.* 2007;45(Suppl 1):S3–S11. doi: 10.1097/01.mlr.0000258615.
54. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266–1277. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111.
55. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020;69(2):187–196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002.
56. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии atopического дерматита у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 584–589. [Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchyan ET, Epishev RV. Current Views on the Pathogenesis and Principles of External Treatment of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(6):584–589. (In Russ).] doi: 10.1016/15690/vsp.v15i6.1655.
57. Coondoo A, Piske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416–425. doi: 10.4103/2229-5178.142483.
58. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther.* 2016;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1.
59. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015;8:511–520. doi: 10.2147/ccid.s87987.
60. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, et al. Eye complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):375–378. doi: 10.2340/00015555-3121.
61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
62. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous Dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(5):469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330.
63. Ou Z, Chen C, Chen A, et al. Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:303–310. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.031.
64. Thomson J, Wernham A, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):897–902. doi: 10.1111/bjd.16317.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 2</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

## Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может развиваться в любом возрасте человека. Примерно 20–30% пациентов сообщают о возникновении первых высыпаний в период до 18 лет жизни. Одним из коморбидных состояний псориаза является псориатический артрит. Его признаки могут варьировать от легких до крайне деструктивных форм. Боль в суставах, скованность и отек являются наиболее распространенными симптомами. Раннее начало лечения псориатического артрита позволяет контролировать повреждение суставов, которое обычно происходит в течение первых 2 лет заболевания. Среднетяжелое и тяжелое течение псориаза и псориатического артрита может потребовать системной терапии, однако данных об эффективности и токсичности системных агентов в детской популяции не много. В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности этанерцепта при псориатическом артрите в детском возрасте.

**Ключевые слова:** дети, псориаз, псориатический артрит, этанерцепт

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 444–451. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2146

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, в 20–30% случаев манифестирующее в возрасте до 18 лет [1]. Распространенность патологии в раз-

ных странах варьирует в пределах от 0,5 до 3,8% [2]. При этом в период между 1970 и 2000 гг. заболеваемость детским псориазом увеличилась более чем вдвое [3]. На долю детей приходится приблизительно 0,7% всех

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 2</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Marina U. Pomazanova<sup>1, 5</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

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

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

## Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood

Psoriasis is chronic inflammatory skin disease that can develop at any age. Approximately 20–30% of all patients report about first rashes before the age of 18. Psoriatic arthritis is one of psoriasis comorbid conditions. Its signs can range from mild to extremely severe destructive forms. Arthralgia, joint stiffness and swelling are the most common symptoms. Early psoriatic arthritis treatment onset allows to control joint damage which usually occurs during the first 2 years of the disease. The moderate and severe course of psoriasis and psoriatic arthritis may require systemic therapy, however, there is not much data on the efficacy and toxicity of systemic agents in the pediatric practice. This article provides the review of studies on etanercept efficacy and safety in children with psoriatic arthritis.

**Key words:** children, psoriasis, psoriatic arthritis, etanercept

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pomazanova Marina U. Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (6): 444–451. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2146

случаев псориаза, и она возрастает с 0,12% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [3]. Как и у взрослых, у детей наиболее распространенной формой заболевания является хронический бляшечный псориаз, который составляет 30–60% всех зарегистрированных случаев болезни [4]. В дебюте заболевания как у детей, так и у взрослых обычно поражается волосистая часть головы и лицо. Вместе с тем у детей чаще, чем у взрослых, диагностируют инверсный псориаз, затрагивающий область половых органов [4].

### ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориаз считается системным воспалительным заболеванием, патогенез которого опосредован Т-клетками и высоким содержанием провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию ряда коморбидных заболеваний [5], одним из которых является псориатический артрит (ПсА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов из группы серонегативных спондилоартритов [6]. Его симптомы могут варьировать от легких до крайне деструктивных форм. Боль в суставах, скованность и отек являются наиболее распространенными признаками ПсА [7]. Как и в случае с другими заболеваниями, протекающими с артритом, раннее начало лечения ПсА позволяет контролировать повреждение суставов, которое обычно происходит в течение первых 2 лет развития болезни [8].

Распространенность ПсА, по разным оценкам, составляет от 6 до 42% среди пациентов с бляшечным псориазом [9]. Примерно у 70% больных старше 18 лет симптомы ПсА предшествуют возникновению кожных проявлений псориаза [10]. В отличие от взрослых, в детском возрасте артрит предшествует кожным проявлениям псориаза примерно у 1/2 детей с ПсА [11]. В отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей (Москва) в 2014–2020 гг. было проведено обследование и лечение 1496 пациентов детского возраста с псориазом (здесь и далее в тексте представлены неопубликованные данные). Диагноз ПсА установлен у 188 (12,6%) детей, из них дебюту кожного синдрома артрит предшествовал у 73 (38,8%) пациентов. При этом ПсА диагностировали одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек — в 91 (48,4%) и 97 (51,6%) случаях соответственно.

Подобно ПсА у взрослых, клиническая картина при ювенильном ПсА отличается высокой гетерогенностью [12]. Так, поражение ногтей и дактилит отмечаются у 50% пациентов детского возраста, энтезит — у 27% [12]. От 40 до 88% детей с ПсА имеют поражения одного или нескольких суставов, а развитие аксиальной спондилоартропатии затрагивает 10–40% пациентов [13]. М. Stoll и соавт. описали два пика заболеваемости ПсА в детском возрасте: первый — у детей младшего возраста (1–2 года), второй — в раннем подростковом периоде (8–12 лет). У девочек в возрасте до 5 лет чаще диагностировали дактилит и поражение мелких суставов с антителами к ядерным антигенам, у более старших детей — персистирующий олигоартрит, спондилит и энтезит [12]. Согласно нашим данным, отмечено два пика дебюта заболевания: в период младшего (6–9 лет) и старшего (15–17 лет) школьного возраста.

J. M. Moll и V. Wright определили 5 подтипов ПсА [14]:

- моно- или олигоартрит;
- полиартрит;
- ПсА с поражением дистальных межфаланговых суставов;
- псориатический спондилит и/или сакроилеит;
- мутилирующий артрит.

Возможна любая комбинация признаков заболевания: периферический артрит (моно-, олиго- или полиартикулярный с или без вовлечения дистальных межфаланговых суставов), энтезит, дактилит, спондилит и/или сакроилеит, а также поражение ногтей [15]. Периферический артрит (олиго- или полиартикулярный) является наиболее распространенным признаком заболевания (рис. 1, 2), тогда как мутилирующий артрит считается относительно редким.

### Аксиальная спондилоартропатия

Среди пациентов с псориатическим спондилитом в возрасте до 10 лет раннее начало заболевания связано с HLA-B27, отягощенным семейным анамнезом по ПсА, энтезитом и изолированным осевым поражением (без периферического артрита). Позднее начало спондилита ассоциировано с полиартритом и отсутствием боли в спине [16].

Псориатический спондилит в изученной нами выборке наблюдался у 7–32% пациентов с ПсА и мог протекать бессимптомно (рис. 3, 4) [17]. Среди пациентов с ПсА из числа госпитализированных в НМИЦ здоровья детей частота спондилита составила 29,3% ( $n = 55$ ).

### Энтезит

Считается, что энтезит развивается примерно у 1/2 пациентов с ПсА (рис. 5) [18]. Согласно нашим данным, спондилит был диагностирован у 26% пациентов ( $n = 49$ ). Энтезит чаще проявляется на нижних конечностях, с поражением ахилловых сухожилий и подошвенной фасции [19]. Диагностика воспаления сухожилия часто основывается на субъективных оценках, даже если используют стандартизированные методы исследования.

**Рис. 1.** Пациент А., 7 лет. Периферический ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант

**Fig. 1.** Patient A., 7 years. Peripheral juvenile psoriatic arthritis, polyarticular form



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 2.** Пациент Б., 8 лет. Периферический ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант  
**Fig. 2.** Patient B. 8 years. Peripheral juvenile psoriatic arthritis, polyarticular form



*Примечание.* МРТ-картина умеренного синовита с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки (отмечено стрелками) правых лучезапястного, межзапястных, запястно-пястных суставов, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых сочленений II и III пальцев; теносиновита сгибателей III пальца, лучевых разгибателей запястья и разгибателей пальцев кисти.  
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

*Note.* MRI scans of moderate synovitis with irregular proliferation of synovial membrane (shown with arrows) in right radiocarpal, intercarpal, carpometacarpal joints, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints of II and III fingers; tendinous synovitis of III finger flexor, radial extensors of the wrist and extensor digitorum.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

При этом болезненность часто не соответствует выраженности воспаления, определяемой при УЗИ или других методах визуализации [20]. Проведение УЗИ и МРТ связок у детей с псориазом позволяет значительно повысить точность диагностики энтезита [21].

**Рис. 3.** Пациент С., 15 лет. Ювенильный псориатический анкилозирующий спондилоартрит  
**Fig. 3.** Patient S., 15 years. Juvenile psoriatic ankylosing spondylarthritis

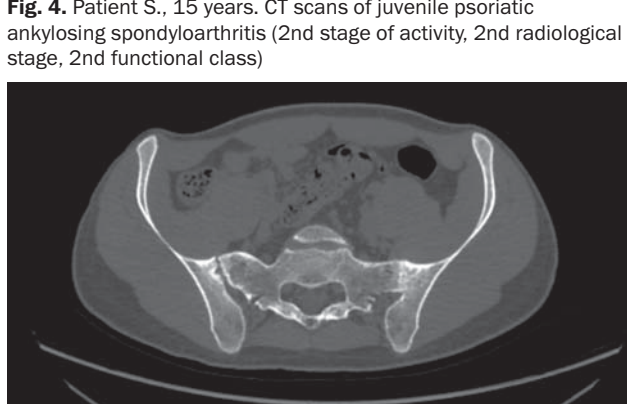


Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

### Дактилит

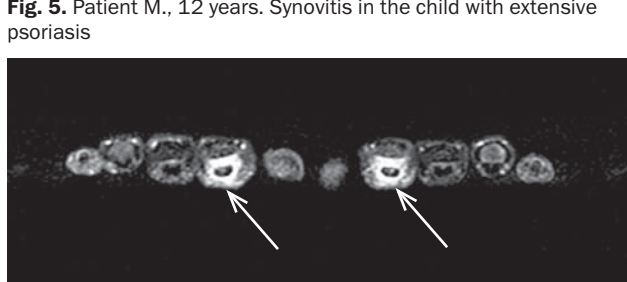
Дактилит — одно из распространенных проявлений ПсА, наблюдающееся примерно у 40% пациентов как на нижних, так и на верхних конечностях [22]. Примерно у половины пациентов с дактилитом регистрируют поражения более чем одного пальца [19]. Среди пациентов, обследованных нами, дактилит был диагностирован у 72 (38%) человек (рис. 6, 7). По данным МРТ дактилит — это отек мягких тканей в сочетании с синовитом и теносиновитом [23].

**Рис. 4.** Пациент С., 15 лет. КТ-картина ювенильного псориатического анкилозирующего спондилоартрита (2-я стадия активности, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 2)  
**Fig. 4.** Patient S., 15 years. CT scans of juvenile psoriatic ankylosing spondylarthritis (2nd stage of activity, 2nd radiological stage, 2nd functional class)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 5.** Пациент М., 12 лет. Синовит у ребенка с распространенным псориазом  
**Fig. 5.** Patient M., 12 years. Synovitis in the child with extensive psoriasis



*Примечание.* МРТ-картина синовита с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки (отмечено стрелками) пястно-фалангового и дистального межфалангового суставов II пальца правой кисти с теносиновитом его сгибателей и перифокальным отеком мягких тканей.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

*Note.* MRI scans of synovitis with irregular proliferation of synovial membrane (shown with arrows) in metacarpophalangeal and distal interphalangeal joint of II finger on right hand with tendinous synovitis of its extensors and perifocal soft tissues edema.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 6.** Пациентка Д., 10 лет. Клиническая картина псориатического дактилита  
**Fig. 6.** Patient D., 10 years. Clinical picture of psoriatic dactylitis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 7.** Пациентка Д., 10 лет. Псориаз ногтей  
**Fig. 7.** Patient D., 10 years. Psoriatic dactylitis



Примечание. МРТ-картина участков отека костной ткани средней и дистальной фаланг II пальца правой кисти с отеком перифокальных мягких тканей.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Note. MRI scans of bone tissue swelling sites on middle and distal phalanges of II finger on right hand with perifocal soft tissues edema.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Рентгенологические признаки дактилита включали усиление сигнала на сухожилиях и отсутствие синовита и теносиновита [24], а гистологически наблюдалось повышение васкуляризации соединительной ткани и фибромиксоидное расширение фиброзной ткани с периваскулярным лимфоцитарным воспалением.

#### Поражение ногтей

Псориаз ногтей отличается наличие «симптома наперстка», лейконихии, онихолизиса, онихомадезиса, трахионихии, паронихии, онихогрифоза (рис. 8, 9) [25]. Псориаз ногтей является довольно болезненным состоянием и может привести к снижению работоспособности и качества жизни

пациента [25]. Распространенность различных поражений ногтей среди больных с ПсА составляет от 41 до 93% [26], причем поражение ногтей чаще встречается именно у пациентов с ПсА, чем у больных только с псориазом (15–50%) [26]. По данным, полученным нами в НМИЦ здоровья детей, поражение ногтей наблюдалось у 96 (51%) пациентов с ПсА. Поражения ногтей (в частности, точечные вдавления и онихолизис) были связаны с воспалением энтезиса в месте соединения сухожилия разгибателя с ногтевым ложем и часто коррелировали с вовлечением в патологический процесс дистального межфалангового сустава. По мнению S. Aydin и соавт., утолщение энтезиса сухожилия разгибателей по данным УЗИ чаще встречается у пациентов с клиническими изменениями ногтей, что также подтверждается и нашими наблюдениями [27]. Псориаз ногтей считают фактором риска развития ПсА у пациентов с псориазом, возможно, потому, что он является ранним признаком сухожильного воспаления [28].

Благодаря исследованиям в анатомии и методам визуальной диагностики учеными был внесен значительный вклад в понимание т.н. ногтевой единицы и ее прямой связи с дистальным межфаланговым суставом (рис. 10) [29].

Выделение такой взаимосвязанной структурной единицы, как суставно-энтезиально-ногтевой аппарат, позволило подчеркнуть важность воспалительных изменений энтезиса при ПсА у детей, а также помогло нам понять, почему у пациентов с ПсА, у которых обычно обнаруживают также энтезиты дистальных межфаланговых суставов, одновременно развиваются и изменения ногтевых пластин воспалительного характера [31].

**Рис. 8.** Пациент Е., 14 лет. Псориаз ногтей (трахионихия). Псориаз ногтей (онихолизис, онихомадезис, подногтевой гиперкератоз, масляные пятна, трахионихия)

**Fig. 8.** Patient E., 14 years. Psoriatic erythroderma. Nail psoriasis (onycholysis, onychomadesis, hyperkeratosis subungualis, salmon patches, trachyonychia)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 9.** Пациент Ф., 11 лет. Псориаз ногтей (трахионихия)

**Fig. 9.** Patient F., 11 years. Nail psoriasis (trachyonychia)

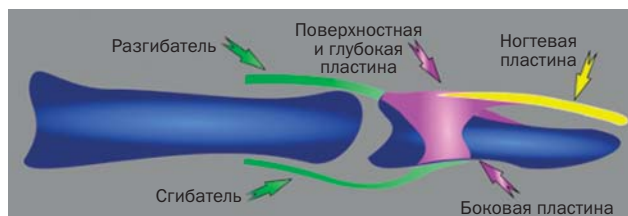


Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 10.** Связи ногтевой пластины с дистальным межфаланговым суставом (адаптировано из [30])

**Fig. 10.** Nail and distal interphalangeal joint (adapted from [30])



Источник: Jiaravuthisan M.M. и соавт., 2005.

Source: Jiaravuthisan M.M. et al., 2005.

Ввиду отсутствия специфических комбинированных индексов оценки активности ПсА традиционно применяют методы, которые были разработаны для ревматоидного артрита либо анкилозирующего спондилита (Disease Activity Score, DAS; Simplified Disease Activity Index, SDAI), при этом они недостаточно коррек-

тно отражают клиническую картину ПсА [32]. В 1996 г. были предложены критерии ответа на лечение при ПсА — PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [32]. В настоящий момент несколько комбинированных индексов, адаптированных для ПсА, находятся в стадии разработки. В 2011 г. был опубликован комбинированный индекс оценки активности ПсА — CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), значения которого хорошо коррелируют с общей оценкой активности заболевания по мнению пациента и врача и другими показателями активности болезни [33]. CPDAI широко используют для определения степени тяжести заболевания и решения вопроса о назначении лечения [33]. Кроме того, на 3-й Всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту (2012) были представлены новые комбинированные индексы оценки активности ПсА: mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease Activity Index), DAPSA (Disease Activity index for PsA), PASDAS (PsA Disease Activity Score), предлагаемые к использованию при оценке степени тяжести заболевания как врачом, так и пациентом [34].

### ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Отдельные случаи умеренного течения кожных проявлений псориаза в детском возрасте зачастую купируются применением наружных средств (глюкокортикостероидов, кальципотриола). Среднетяжелое и тяжелое течение псориаза и ПсА требует проведения системной терапии, однако данных об эффективности и безопасности системных лекарственных препаратов в детской популяции не много [35, 36].

Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) [37] и GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [38], лечение «наивных» больных со среднетяжелым ПсА, которые ранее не использовали иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, преимущественно с периферическим артритом, предлагается начинать с базовых противоревматических препаратов. Вместе с тем GRAPPA рекомендует опережающую тера-

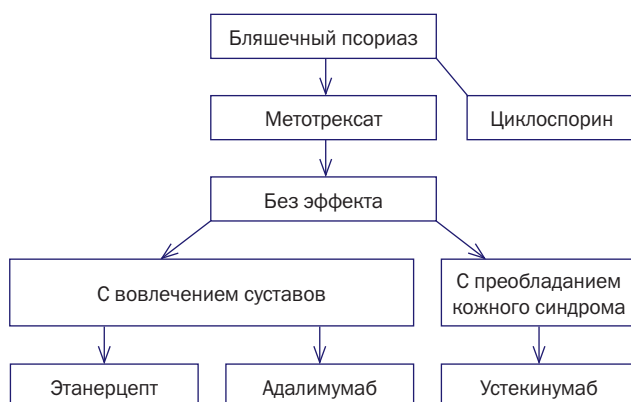
пию в зависимости от степени тяжести заболевания или наличия специфических признаков, таких как энтезит [37–39]. В качестве первого базового противоревматического препарата (при отсутствии противопоказаний) EULAR рекомендует использовать метотрексат. Эта рекомендация основана на эффективности препарата при ревматоидном артрите. Исследование TICOPA продемонстрировало эффективность терапевтической тактики ведения пациентов для достижения контроля активности заболевания, основанной на использовании в качестве базовой терапии метотрексата с последующим поэтапным усилением терапии генно-инженерными биологическими препаратами [38]. Согласно рекомендациям EULAR, коррекцию лечения необходимо осуществлять через 3 мес и 6 мес наблюдения в случае отсутствия должного клинического ответа на лечебные мероприятия [37]. Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA, более раннее назначение биологических препаратов показано пациентам с малосимптомными формами ПсА и активным периферическим артритом, аксиальным артритом, наличием дактилитов, энтезитов, изолированным и спондилоартритом и неблагоприятным прогнозом течения заболевания с целью предупреждения ранней инвалидизации [40, 41].

Согласно российским рекомендациям, у детей со среднетяжелой или тяжелой формами псориаза в сочетании с ПсА препаратом первой линии является метотрексат, в случае его неэффективности, а также выраженности проявлений артрита, рекомендовано использовать ингибиторы TNF  $\alpha$ . При преобладании кожного синдрома рекомендовано применение устекинумаба [42, 43]. Алгоритм назначения системной терапии псориаза у детей, разработанный нами, представлен на рис. 11.

Из всех разрешенных к применению биологических препаратов наиболее изученным при псориазе у детей является этанерцепт — полностью димерный белок человека, состоящий из Fc-части человеческого IgG<sub>1</sub>, связанного с внеклеточным лигандсвязывающим доменом рецептора TNF p75 [43]. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 264 нед этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/нед сравнивали с плацебо у 211 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения. Было установлено значительное преимущество этанерцепта на 12-й и 96-й нед, PASI 75 и PASI 90 от исходного уровня оставался относительно постоянным и составлял примерно от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно, без значительных побочных эффектов [44, 45]. Высокая эффективность и относительная безопасность этанерцепта, назначенного детям с псориазом в течение 12 нед, была показана и в 96-недельном рандомизированном контролируемом исследовании [46, 47]. Этанерцепт успешно применяли также и в лечении младенцев, детей младшего возраста и подростков с эритродермическим, генерализованным пустулезным и ладонно-подошвенным псориазом [45]. Согласно нашим данным, лечение этанерцептом 49 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет в течение 52 нед привело к значимому

**Рис. 11.** Алгоритм системной терапии детей с псориазом

**Fig. 11.** Algorithm of systemic treatment of children with psoriasis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

снижению индекса PASI (в среднем с 24,5 до 6,2 балла) [48]. В другом двойном слепом исследовании [46] Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) оценивали в начале исследования, а также на 2-й, 4-й и 12-й нед. На 12-й нед участники в группе этанерцепта продемонстрировали большее снижение оценки CDLQI по сравнению с группой плацебо (медиана 67% против 16%) [46]. На 36-й нед среднее снижение CDLQI составило 63 и 59% для исходного значения в группах этанерцепта и плацебо соответственно [46].

Особого внимания заслуживают данные 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (138 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет) с интермиттирующим (предупреждающим обострение) введением этанерцепта [49, 50]. Эффективность лечения оценивали по критерию PASI 75 каждые 4 нед на протяжении 12 нед. В первом периоде исследования дети были рандомизированы 1:1 и получали в течение 12 нед 1 раз/нед плацебо или этанерцепт (0,8 мг/кг п/к, максимально — 50 мг при весе  $\geq 62$  кг). Во втором периоде все пациенты получали этанерцепт в течение 24 нед. В третьем периоде (12 нед) к концу 36-й нед наблюдения пациенты, достигшие PASI 75, были повторно рандомизированы и получали плацебо или этанерцепт до тех пор, пока сохранялся ответ на уровне PASI 75. Пациенты, у которых ответ на терапию был ниже PASI 75, были исключены из исследования. В результате было показано, что в группе этанерцепта поддерживали или восстанавливали PASI 75 в конце 12-недельного периода 52/65 (80%) пациентов. Ответ PASI 75 при каждом визите в течение 12-недельного периода наблюдения сохраняли 45/64 (70%) пациентов, получавших этанерцепт, и 35/65 (54%) пациентов в группе плацебо. Ни у одного пациента не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и инфекций, ни один пациент не был исключен из исследования из-за нежелательных явлений [49, 50].

В исследовании CLIPPER ( $n = 127$ ) была описана безопасность и эффективность этанерцепта (1 раз/нед, 0,8 мг/кг, но не более 50 мг/нед) у детей с распространенным олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным артритом или ПсА на протяжении 6 лет. Было показано, что доля пациентов, достигших неактивной стадии заболевания согласно критериям тяжести ювенильного идиопатического артрита Американской коллегии ревматологов (JIA ACR 90, JIA ACR 100 и JADAS) после первых 2 лет лечения, составила 58, 48 и 32% соответственно. После дополнительных 4 лет наблюдения доля пациентов с неактивным заболеванием (из числа оставшихся в исследовании) составила 46, 35 и 24% соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль — у 28 (22%), 5,3 на 100 пациенто-лет; артралгия — у 24 (19%), 4,6 на 100 пациенто-лет; гипертермия — у 20 (16%), 3,8 на 100 пациенто-лет. Число нежелательных явлений, исключая инфекции и реакции в месте инъекции, к концу первого года снизилось с исходных 193 до 37, а в течение 6-го года наблюдения незначительно повысилось (до 61). Был зарегистрирован один случай злокачественной опухоли (лимфома Ходжкина), не было зафиксирова-

но случаев активного туберкулеза, демиелинизирующих расстройств или случаев смерти [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсА поражает более 40% детей с псориазом. Клиническая картина заболевания достаточно гетерогенна, развитие симптомов в детском возрасте ассоциировано с более тяжелым течением заболевания во взрослом возрасте. В связи с этим следует активно выявлять малосимптомные формы ПсА с целью своевременной инициации системного лечения и профилактики ранней инвалидизации ребенка. По результатам многочисленных исследований доказано, что этанерцепт эффективно снижает степень тяжести кожного патологического процесса, уменьшая индекс PASI, активность ПсА в детском возрасте в режиме монотерапии, а также задерживает развитие деструктивных процессов в суставах, повышает функциональную активность больных, демонстрирует хорошую переносимость и высокую безопасность.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента С. (рис. 3) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию фотографии, представленной на рисунке, в медицинском журнале (дата подписания 20.04.2020). Фотографии остальных пациентов обезличены.

## INFORMED CONSENT

Patient S. mother (Fig. 3) has signed written voluntary informed consent on publication of the photo presented on the figure, in medical journal (signed on 20.04.2020). Other patients' photos are impersonalized.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена и опубликована при финансовой поддержке компании Pfizer.

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by Pfizer.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas. Libriderm.

**А. И. Материкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma. Libriderm.

**Э. Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma. Libriderm.

**Р. В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma. Libriderm.

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas. Libriderm.

**Alexander I. Materikin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

**Roman V. Epishev** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma. Libriderm.

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

### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**Д. Г. Купцова**

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

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):34–39. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01214.x.
2. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
4. Круглова Л.С., Тамразова О.Б., Иванов Р.А. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения // *Журнал Международной Медицины. Педиатрия/Неонатология*. — 2019. — Т. 2. — № 36. — С. 19–25. [Kruglova LS, Tamrazova OB, Ivanov RA. Psoriasis in childhood: clinical course and management tactics. *Journal of International Medicine. Pediatrics/Neonatology*. 2019; 2(36):19–25. (In Russ).]
5. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–687. doi: 10.1038/jid.2010.340.
6. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(9):531–442. doi: 10.1038/nrrheum.2014.106.
7. Mayo Clinic. *Psoriatic Arthritis — Symptoms and Causes*. 2016. Available online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/symptoms-causes/syc-20354076>. Accessed on December 12, 2017.
8. Lindqvist URC, Alenius G-M, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register — 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(4):668–673.
9. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–17. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
10. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):634–641. doi: 10.1038/nrrheum.2009.210.
11. Nigrovic P. Juvenile psoriatic arthritis: bathwater or baby? *J Rheumatol*. 2009;36(9):1861–1863. doi: 10.3899/jrheum.090510.
12. Stoll M, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):437–443. doi: 10.1097/BOR.0b013e328348b278.
13. Flato B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: long term outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(3):642–650. doi: 10.3899/jrheum.080543.
14. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
15. Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):316. doi: 10.1007/s11926-013-0316-4.
16. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409–1414. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x.
17. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
18. McGonagle D, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*. 2012;225(2):100–109. doi: 10.1159/000341536.
19. Sakkas L, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):325–334. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005.
20. Weiss PF, Chauvin NA, Klink AJ, et al. Detection of enthesitis in children with enthesitis-related arthritis: dolorimetry compared to ultrasonography. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):218–227. doi: 10.1002/art.38197.
21. Coates L, Hodgson R, Conaghan P, Freeston J. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):805–822. doi: 10.1016/j.berh.2012.09.004.
22. Gladman D, Ziouza O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1357–1359. doi: 10.3899/jrheum.130163.
23. Healy P, Groves C, Chandramohan M, Helliwell P. MRI changes in psoriatic dactylitis—extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(1):92–95. doi: 10.1093/rheumatology/kem315.
24. Tuttle KS, Vargas SO, Callahan MJ, et al. Enthesitis as a component of dactylitis in psoriatic juvenile idiopathic arthritis: histology of an established clinical entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:7. doi: 10.1186/s12969-015-0003-2.
25. Love T, Gudjonsson J, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis — results from the cross-sectional

- Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1441–1444. doi: 10.3899/jrheum.111298.
26. Love T, Gudbjornsson B, Gudjonsson J, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol.* 2007;34(10):2082–2088.
27. Aydin S, Castillo-Gallego C, Ash Z, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology.* 2012;225(3):231–235. doi: 10.1159/000343607.
28. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский Алфавит. Дерматология.* — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 25–28. [Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early prescription of genetically engineered biological therapy for patients with psoriasis. *Medical Alphabet. Dermatology.* 2019;1(7):25–28. (In Russ).]
29. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis — a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):253–256. doi: 10.1093/rheumatology/kel214.
30. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073.
31. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171:1123–1128. doi: 10.1111/bjd.13272.
32. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2013–2020. doi: 10.1002/art.1780391210.
33. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272–277. doi: 10.1136/ard.2010.129379.
34. Helliwell P, FitzGerald O, Pedersen R, et al. Comparison of composite disease activity scores in psoriatic arthritis. In: 3th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012 “Psoriasis — a global health challenge”, June 27 — July 1, 2012, Stockholm, Sweden. Abstr. pp. 4–5; P009.
35. Di Lernia V, Guarneri C, Stingeni L, et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(3):217–219. doi: 10.1080/09546634.2017.1364692.
36. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis — efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):9–16. doi: 10.1080/14740338.2018.1391787.
37. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490–498. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.
38. Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2273–2276. doi: 10.3899/jrheum.140875.
39. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 1):i37–i46. doi: 10.1093/rheumatology/kez383.
40. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
41. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):743–750. doi: 10.1038/nrrheum.2016.183.
42. Оказание медицинской помощи детям с псориазом / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Н. Мурашкина — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 64 с. [Okazanie meditsinskoj pomoshchi detyam s psoriazom. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, eds. Moscow: Peditr; 2016. 64 p. (In Russ).]
43. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2017. — № 6. — С. 100–107. [Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, Ambarchian ET, Materikin AI. Systemic psoriasis treatment at an early age (part II): issues of biological therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;(6):100–107. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107.
44. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a Randomized, Controlled Phase 3 Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1112–1124. doi: 10.1002/art.40851.
45. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280–287.e1–3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
46. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):64–70. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.060.
47. Paller A, Pariser D, Siegfried E, Kricorian G. Safety and efficacy of etanercept treatment in children and adolescents with plaque psoriasis: 96-week results of open-label extension study. Conference: 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. Conference Start: 20100305 Conference End: 20100309. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3 Suppl 1):AB11.
48. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF $\alpha$  и IL12/23 в терапии псориаза у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 455–463. [Murashkin NN, Ambarchian ET. Comparative Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of TNF $\alpha$  and IL12/23 Inhibitors in Children With Psoriasis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018;15(6):455–463. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i6.1983.
49. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):105–111. doi: 10.1016/mjd.2003.554.
50. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, et al. Intermittent Etanercept Therapy in Pediatric Patients With Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):769–774. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.046.
51. Foeldvari I, Constantin T, Vojinovic J, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):125. doi: 10.1186/s13075-019-1916-9.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.А. Савелова<sup>3</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерации

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

## Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 25.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Витилиго является распространенным заболеванием кожи, характеризующимся идиопатическим прогрессирующим кожным гипомеланозом. Витилиго связано с несколькими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с локализованной склеродермией. В данной статье мы покажем общий механизм развития данных патологий, а также ключевой момент взаимного влияния между аутоиммунными заболеваниями на молекулярном уровне. В последнее время в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих сочетанными патологиями, которые характеризуются торпидным течением и отсутствием патогномоничных симптомов у пациентов детского возраста, что затрудняет диагностику и назначение адекватной терапии. Это побуждает к повышению осведомленности и информированию врачей различных специальностей о возможных сочетаниях, клинической картине и аспектах патогенеза данных состояний.

**Ключевые слова:** витилиго, локализованная склеродермия, меланоциты, Wnt, Shh, a-SMA, мозаицизм, «en coup de saber»

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В., Опрятин Л.А. Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 452–459. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2147

В течение последнего десятилетия в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих одновременно несколькими аутоиммунными кожными заболеваниями.

Витилиго и локализованная склеродермия (ЛС) — два кожных заболевания с единым знаменателем, имеющим аутоиммунное происхождение. Витилиго является распространенным приобретенным пигментным рас-

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Alena A. Savelova<sup>3</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

## Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo

Vitiligo is a common skin disease characterized by idiopathic progressive skin hypomelanosis. Vitiligo is associated with several comorbid autoimmune diseases such as localized scleroderma. This article demonstrates the general development mechanism of these pathologies, as well as the key aspect of cross-effect between autoimmune diseases on the molecular level. Recently, dermatologists have noted the increasing number of patients suffering from combined pathologies. Such patients (in pediatrics) have torpid course of disease and no pathognomonic symptoms. That exaggerates the diagnostics and adequate therapy prescription. This leads to increased awareness among physicians of different specialties on possible combinations, clinical presentation and pathogenesis aspects of such conditions.

**Key words:** vitiligo, localized scleroderma, melanocytes, Wnt, Shh, a-SMA, mosaicism, «en coup de saber»

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A. Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 452–459. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2147

стройством, характеризующимся хорошо разграниченными депигментированными пятнами. Аутоиммунная теория патогенеза представляется наиболее широко принятой, особенно в случае генерализованного витилиго. В основе этой теории лежит предположение, что меланоциты разрушаются в результате аутоиммунных нарушений [1]. Высокая распространенность аутоантител против меланоцитов у пациентов с витилиго и частое наличие сопутствующих аутоиммунных расстройств (10–15% пациентов с витилиго по сравнению с 1–2% от общего числа населения) являются одними из наиболее достоверных факторов, подтверждающих эту теорию [2]. В большом ретроспективном исследовании группа под руководством M. Sheth и соавт. изучила показатель распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с витилиго и обнаружила, что 23% из них имели одно или несколько аутоиммунных расстройств, таких как очаговая алопеция, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и ЛС [3]. В свою очередь, был предложен термин «системные синдромы, связанные с витилиго» («vitiligo systemic syndromes»), но в настоящее время не выявлено какого-либо диагностического биомаркера, который мог бы отличить «кожное витилиго» от «системного витилиго» [4]. Именно по этой причине крайне важно всегда наблюдать пациента с витилиго как пациента, вероятнее всего имеющего системное заболевание.

Витилиго является наиболее распространенным приобретенным пигментным расстройством, которое поражает 0,5–1% населения мира и характеризуется депигментированными пятнами на коже в результате потери меланоцитов [5, 6]. Этиология витилиго носит мультифакториальный характер, а сама болезнь отличается широким спектром клинических проявлений, различными типами прогрессирования и реакциями на лечение. Данное заболевание является аутоиммунным, о чем свидетельствуют циркулирующие меланоцит-специфические антитела и связь с другими болезнями аутоиммунной природы [6]. Аутоиммунитет может быть вторичным по отношению к высокому окислительному стрессу в коже больных витилиго и внутренним дефектам в меланоцитах и их микроокружении, которые способствуют aberrантному стрессовому ответу, неоантигенности и подверженности меланоцитов иммунной атаке и апоптозу. Существует также генетическая предрасположенность к витилиго, которая повышает чувствительность меланоцитов к агентам окружающей среды, таким как фенольные соединения. Одним из часто встречающихся типов витилиго является несегментарное генерализованное витилиго (НСВ), которое характеризуется широко распространенными, чаще всего симметричными и прогрессирующими поражениями [7]. Витилиго оказывает выраженное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов, включая потерю фотозащиты кожи, нарушение кожного иммунитета и высокий риск возникновения кожных злокачественных новообразований, сопровождающееся значительным снижением качества жизни больных [8].

Недавние исследования открыли новые аспекты патофизиологии витилиго. Предполагается, что триггерные факторы (солнечный ожог, механические травмы, химические воздействия) стимулируют стрессовые реакции в коже, вызывающие аутоиммунный ответ у генетически восприимчивых людей, который в конечном итоге направлен на меланоциты, облада-

ющие повышенной восприимчивостью, что приводит к развитию витилиго [9]. Наиболее значимый прогресс в понимании патогенеза заболевания был достигнут по следующим трем направлениям: описание реакций организма на стресс, активируемый триггерами витилиго; определение аутоиммунных механизмов, вызывающих прогрессирование заболевания; выявление генов восприимчивости [10, 11].

Широко известно, что аутоиммунитет играет важную роль в патогенезе витилиго. Так, многочисленные исследования, опубликованные в последние несколько лет, все чаще проливают свет на развитие этой болезни. Обнаружено, что содержание специфических CD8+ Т-лимфоцитов, направленных на уничтожение меланоцитов, повышено в крови у пациентов с витилиго по сравнению со здоровыми субъектами, а их количество коррелирует с активностью заболевания. Используя искусственную мышиную модель витилиго, J. Harris и его коллеги ранее обнаружили, что интерферон (IFN)  $\gamma$  играет центральную роль в распространении повреждений витилиго. В частности, они показали, что IFN  $\gamma$  вызывал увеличение экспрессии хемокина CXCL10, который регулирует инвазию эпидермиса и фолликулярных тканей CD8+ Т-клетками. IFN  $\gamma$  также был идентифицирован как часть «сигнатурного профиля цитокинов» на птичьей модели витилиго [12]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается увеличение экспрессии IFN  $\gamma$ , это показало недавнее исследование L. Yang и соавт., в котором также было отмечено, что IFN  $\gamma$ , полученный из цитотоксических Т-клеток, сам по себе может вызывать апоптоз меланоцитов [13, 14].

Доказано, что Т-хелперы 17-го типа (Th17), экспрессирующие IL 17, также занимают важное место в развитии аутоиммунных заболеваний. Вопрос о потенциальной роли Th17 в патогенезе витилиго был поднят и всесторонне рассмотрен R. Singh и соавт., которые проанализировали недавние исследования и обнаружили, что уровни IL 17 в крови, тканях и клетках повышены при витилиго [15]. Также были обнаружены положительные корреляции между содержанием IL 17 и степенью активности болезни. Недавним примером, который дополнительно иллюстрирует это, является работа L. Zhou и соавт., которые обнаружили, что число клеток Th17 и уровень цитокинов (трансформирующий фактор роста [TGF]  $\beta$  и IL 21) увеличиваются по мере прогрессирования болезни, что соответствовало данным, полученным на модели птиц с сегментарным витилиго, где экспрессия IL 21 и его рецептора также увеличивалась, к тому же была продемонстрирована корреляция с активностью витилиго при генерализованной форме [16]. R. Singh и соавт. обсуждали такие методы лечения витилиго, как терапия средневолновыми ультрафиолетовыми лучами (UVB-фототерапия), которая может модулировать уровень IL 17. Эти результаты особенно интересны ввиду возрастающей доступности биологической терапии, нацеленной на цитокиновый путь IL 17 [15, 17].

Ранее опубликованные исследования показали повышение концентрации фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с витилиго. Так, K. Webb и соавт. продемонстрировали в своей работе, что ингибирование TNF  $\alpha$  было связано с уменьшением активности заболевания у трех пациентов с витилиго, а также пришли к выводу, что ранее данный эффект в исследованиях мог быть пропущен [18].

Прооксидантное состояние кожи при витилиго подвергает меланоциты окислительному стрессу, делая их уязвимыми для апоптоза, нарушает их микроокружение и выработку паракринных факторов эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами [19]. Высокие уровни INF  $\gamma$  приводят к увеличению продукции хемокинов CXCL9 и CXCL10, главным образом из кератиноцитов, что приводит к рекрутированию патогенных CD8+ Т-клеток, которые стимулируют аутоиммунное разрушение меланоцитов. Окислительный стресс вызывает аутоиммунитет путем увеличения высвобождения HSP70i и HMGB1 из меланоцитов [20]. Вышеперечисленные белки способствуют увеличению секреции CXCL16 и IL 8 из кератиноцитов и усиливают рекрутирование CD8+ Т-клеток. Внутренние дефекты в меланоцитах, которые включают увеличение развернутого белкового ответа UPR (unfolded protein response), уменьшение аутофагии и снижение интенсивности экспрессии генов miR-21, c-kit и ENDBR, нарушают гомеостаз меланоцитов и ставят под угрозу их выживание. Разрушение паракринной сети в микроокружении меланоцитов, примером которого является снижение активности сигнального пути WNT, POMC, SCF и увеличение продукции множественных провоспалительных цитокинов кератиноцитами, а также увеличение продукции DKK1 и HGF дермальными фибробластами, еще больше усиливает восприимчивость меланоцитов к апоптозу и обострению аутоиммунного ответа [21–23]. Текущие методы лечения витилиго направлены на подавление аутоиммунного ответа посредством ингибирования пути INF  $\gamma$  с использованием ингибиторов JAK1/2 или STAT, уменьшение окислительного стресса с использованием антиоксидантов и воспаления с использованием противовоспалительных агентов, привлечение меланоцитов из ниши стволовых клеток в межфолликулярный эпидермис с помощью узкополосного UVB [24].

Что же касается локализованной склеродермии (ЛС), было проведено много исследований, свидетельствующих о том, что данная болезнь имеет, так же как и витилиго, аутоиммунное происхождение. Британскими учеными в 1983 г. было предложено первое описание аутоиммунной концепции ее патогенеза, в котором сообщалось о высокой частоте выявления антиядерных антител (у 16 из 22 обследованных; 72,7%) с использованием культивируемых клеток человека в качестве субстрата для обнаружения методом непрямой иммунофлуоресценции [25].

ЛС представляет собой сложное заболевание, наиболее распространенное в педиатрической популяции, которое характеризуется сочетанием воспаления и фиброза кожи, а также поражает внекожные ткани, начиная от мышц и заканчивая центральной нервной системой. Ювенильная склеродермия является третьей по частоте болезнью детского возраста и представлена двумя основными формами: ювенильной локализованной склеродермией и ювенильным системным склерозом [26, 27].

ЛС — системное аутоиммунное расстройство, это показывают наличие общих субтипов HLA с ревматоидным артритом, высокая частота аутоантител и повышенная циркуляция хемокинов и цитокинов [28].

Ведутся исследования для выявления ключевых игроков в патогенезе ЛС. Так, воспалительные лим-

фоцитарные и макрофагальные инфильтраты с отложением коллагена и фибробластов подтверждают мнение, что ЛС является воспалительным заболеванием, ведущим к фиброзу. Поскольку иммунная система претерпевает изменения в раннем возрасте, то механизмы ее становления/созревания в детстве потенциально могут влиять на особенности течения ЛС. Интересно, что иммунный фенотип при ЛС у детей в некоторой степени напоминает фенотип у здоровых взрослых [29].

Продукция аутоантител при ЛС может быть частично вызвана аномальной активацией Т- и/или В-клеток. Основной путь активации лимфоцитов опосредуется через циркулирующие цитокины, такие как IL 2, IL 4 и IL 6 [30]. В своем исследовании K. Takehara и соавт. показали, что уровни вышеперечисленных цитокинов были повышены у больных ЛС: IL 6 — у 47% (23/48) пациентов, IL 2 — у 27% (13/48) и IL 4 — у 17% (8/48), в то время как ни у одного из здоровых лиц подобного не наблюдалось. Более того, активированные лимфоциты экспрессируют рецепторы цитокинов на своей поверхности, и растворимая часть этих рецепторов высвобождается пропорционально увеличению активности лимфоцитов [31]. Было показано, что уровни растворимого рецептора IL 2 (sIL-2R) повышаются при различных аутоиммунных расстройствах, таких как ювенильная склеродермия и ЛС. Как и в случае вышеуказанных системных аутоиммунных нарушений, отмечено, что уровень sIL-2R в сыворотке часто повышен (21%, 10/48) и коррелирует с количеством склеротических поражений и числом участков, пораженных ЛС. При локализованной склеродермии повышенные уровни sIL-6R значительно соотносятся с числом линейных поражений и количеством задействованных участков тела [32]. Определено, что в коже у пациентов детского возраста с ЛС присутствуют дисрегуляция INF  $\gamma$ , доминирование Th1-иммунного ответа, а также повышение концентрации цитокинов и хемокинов CXCL9 и CXCL10. Данные нарушения, вероятнее всего, связаны с высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов кератиноцитами и антигенпрезентирующими клетками в коже, что свидетельствует о направленном исключительно на кожу иммунном ответе при ЛС, в отличие от системной склеродермии. Поэтому мониторинг активности и количества хемокинов CXCL9 и CXCL10 может использоваться и как подтверждающее исследование для постановки диагноза ЛС, и как биомаркер активности и тяжести течения заболевания [33].

В некоторых случаях сообщалось о сочетании аутоиммунных заболеваний, например таких как витилиго и ЛС, что предполагает их этиопатогенетическую общность. Был исследован первый случай ЛС, являющийся частью множественного аутоиммунного синдрома (MAS) и проявляющийся одновременно с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой и васкулитом центральной нервной системы [34]. При обследовании у пациентки были обнаружены повышенные уровни вышеперечисленных сывороточных цитокинов, а также уменьшение числа регуляторных Т-клеток, что способствовало потере толерантности, наблюдаемой при этих аутоиммунных состояниях [31, 32].

H. Ubaldo и C. Castro был представлен еще один случай витилиго и ЛС, характеризующийся типичными клиническими проявлениями этих двух болезней.

У пациентки с линейной склеродермией, расположенной в области лба («en coup de saber») слева, наблюдалось витилиго, локализованное в левой периорбитальной области с полиозом бровей и ресниц, а также имела левостороннюю расщелину губы при рождении [35]. Изучая данный клинический случай, можно видеть, что между половинами лица больной существует дискретная асимметрия без признаков подкожной, мышечной или костной атрофии, помимо той, которая наблюдается в области поражения ЛС [35, 36]. В этом клиническом случае гемифациальные проявления витилиго, ЛС и расщелины губы были расценены как редкие [35]. Данная клиническая ситуация подтверждает возможную связь этих состояний с явлениями эмбриологического деления клеток, подчеркивая мозаицизм. Эта гипотеза может объяснить как изменения в миграции клеток, вызвавших расщелину губы, так и изменения в некоторых эпидермальных клетках, которые становятся более восприимчивыми к аутоиммунным атакам. Витилиго или склеродермия могут также чаще проявляться после воздействия неопределенных триггеров [35, 36], вследствие чего гипотеза участия мозаицизма в аутоиммунных дерматологических заболеваниях, которые проявляются в локальных формах, таких как склеродермия и витилиго, подтверждается [36, 37].

Витилиго и склеродермию исторически наблюдают и описывают в литературе в попытке найти связь между этими двумя состояниями. Как было упомянуто ранее, витилиго характеризуется кожной и слизистой депигментацией вследствие избирательной потери эпидермальных меланоцитов [37]. В случае асимметричного, с типичным односторонним поражением, витилиго называют сегментарным (СВ, рис. 1). Данное состояние представляет собой быстро прогрессирующую, но ограниченную депигментацию с полиозом в 50% случаев и большой вероятностью стабильной репигментации при лечении. Последние данные подтверждают, что распространенное витилиго и СВ представляют вариации одного и того же патологического спектра. Выявлено, что локализованный паттерн СВ обусловлен мозаичной аутоиммунной

**Рис. 1.** Сегментарное витилиго

**Fig. 1.** Segmental vitiligo



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

атакой на локализованную область (феномен мозаицизма, рис. 2) [38].

Мозаицизм — это биологический феномен, который подразумевает под собой наличие двух или более популяций клеток с различными генотипами. Он отличается от химеризма тем, что происходит от одной оплодотворенной яйцеклетки, а не от нескольких клеточных линий,

**Рис. 2.** Локализованная склеродермия на фоне витилиго в области лица (красным отмечен очаг ЛС)

**Fig. 2.** Localized scleroderma associated with vitiligo in the area of face (localized scleroderma is shown with red)

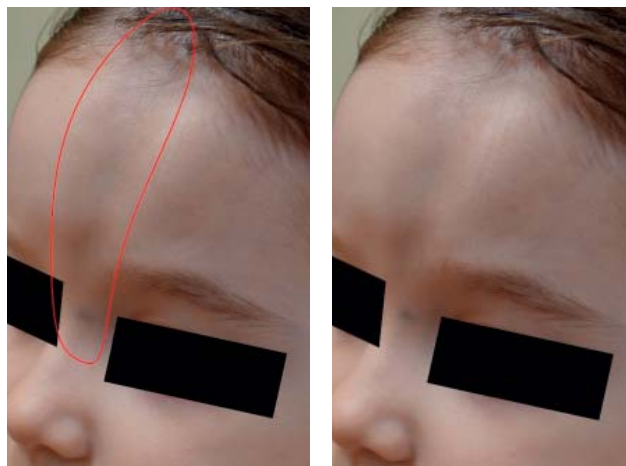


Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

**Рис. 3.** Линейная форма ЛС по типу удара саблей («en coup de saber») (красным отмечен очаг ЛС)

**Fig. 3.** Linear form of localized scleroderma: "en coup de saber" (localized scleroderma is shown with red)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.

Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

полученных из отдельных оплодотворенных яиц [39]. Что касается дерматологических расстройств, то это самый яркий генетический пример того, как кожный участок, населенный клетками с различными антигенными или иммунологическими свойствами, отличается своей восприимчивостью (преимущественно) или устойчивостью к развитию кожных заболеваний [40].

ЛС также связывают с аутоиммунитетом, при котором увеличение плотности коллагена приводит к кожному склерозу при отсутствии поражения внутренних органов, акросклероза и феномена Рейно. Поражение ЛС кожи лобно-теменной области, часто напоминающее след от удара саблей, называется «en coup de saber» и может привести к гемифациальной атрофии Парри–Ромберга (рис. 3).

Это изменение черепно-лицевого морфогенеза происходит отдельно или в сочетании с несколькими синдромами и различными нарушениями эмбриологических сигнальных путей. Генетический компонент был частично объяснен недавно с демонстрацией антагонистической передачи сигналов между сигнальным путем hedgehog (Shh), усиленным у этих пациентов, и регуляторными путями WNT и p63/IRF6, которые менее активны, что приводит к нарушению процесса дифференциации эмбриональных клеток [41]. Интересно, что сигнальный путь WNT также участвует в дифференцировке меланоцитов, а его активность снижена в депигментированной коже при витилиго.

**Описание.** После действия различных внешних триггеров (внешние факторы) при определенных условиях конкретного организма (внутренние факторы) происходит активация/деструкция кератиноцитов и выработка ими различных провоспалительных и профибротических факторов; в то же время происходит деструкция меланоцитов с высвобождением специфических DAMPs и собственных измененных антигенов (ПНК, ДНК), которые распознаются АПК и активируют врожденную, а затем и приобретенную иммунную систему (рис. 4). Установлено, что белок S100A9, синтезирующийся при эпидермальном стрессе, индуцирует пролиферацию

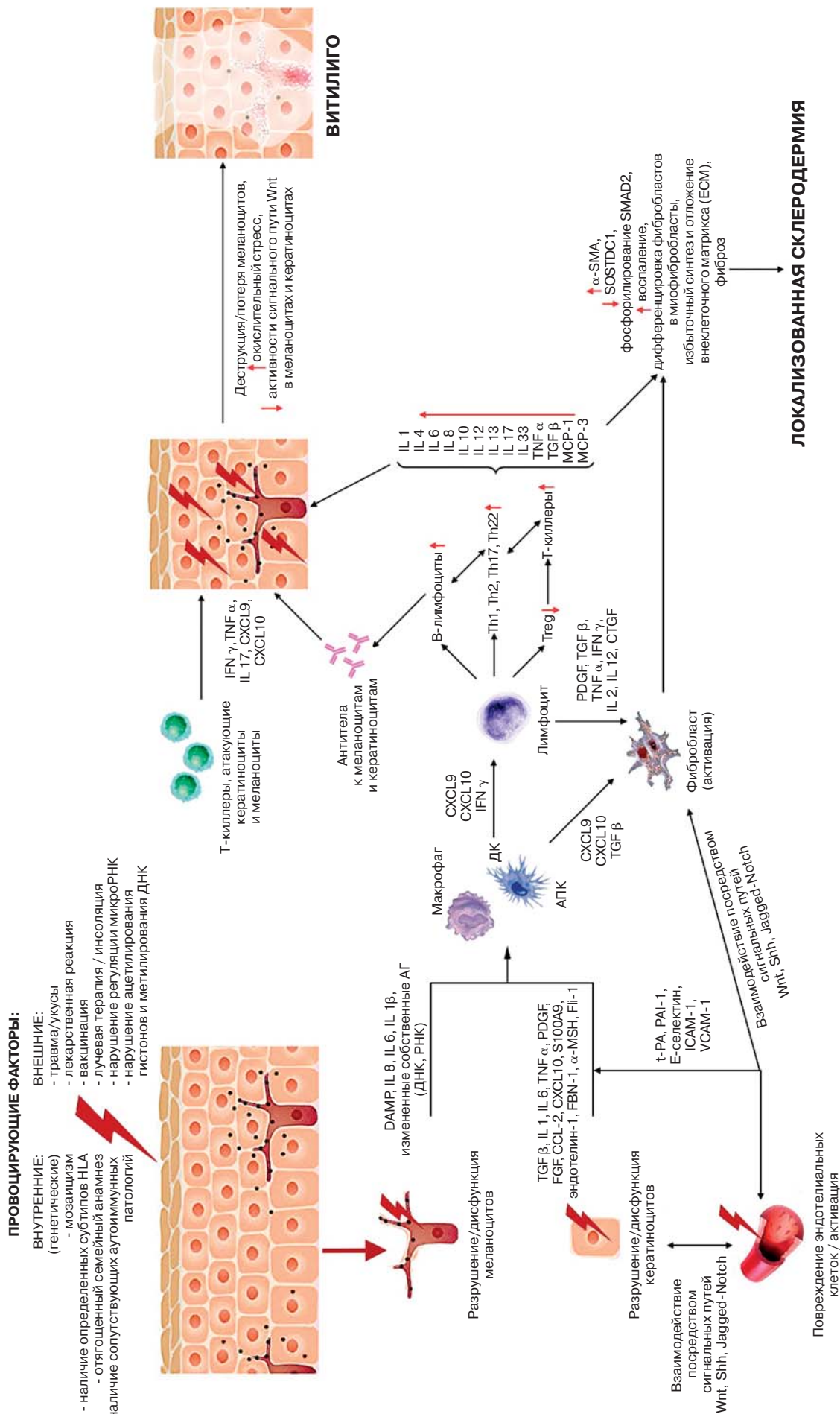
фибробластов посредством усиления активности TGF  $\beta$ , а также взаимодействия через Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). Стоит отметить, что кератиноциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и фибробластами через сигнальные пути, включая Wnt, Sonic hedgehog (Shh) и Jagged-Notch. Повреждение эндотелиальных клеток в результате инфекции, воспаления, аутоиммунной реакции, нарушения целостности кожного покрова приводит к повышению интенсивности секреции многочисленных цитокинов и молекул адгезии, ответственных за миграцию иммунных клеток (лимфоцитов, макрофагов). В свою очередь, иммунные клетки продуцируют основные факторы роста фибробластов (TGF  $\beta$ , CTGF, PDGF и др.), активируя тем самым фибробласты, их пролиферацию и дифференцировку в миофибробласты, что приводит к избыточному синтезу и отложению внеклеточного матрикса, фиброзу. Активация лимфоцитов с формированием аутоиммунитета происходит как при ЛС, так и при витилиго. Подавление Treg и повышение цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров), продукция провоспалительных цитокинов Th-клетками и стимулирование выделения аутоантител В-лимфоцитами приводит к разрушению кератиноцитов и меланоцитов, дисрегуляции иммунного ответа и окислительному стрессу, который снижает активность сигнального пути Wnt в меланоцитах и кератиноцитах.

Как уже отмечалось, длительное использование суспензий эпидермальных клеток или культур аутологичных меланоцитов при СВ по сравнению с NSV свидетельствует о замене генетически аномальных клеток нормальными, в результате чего не наблюдается патологической реакции иммунного ответа [42]. Подобные эксперименты *in vivo*, о которых сообщали несколько групп ученых, позволяют предположить, что клетки, полученные из неповрежденной кожи пациентов с СВ, замещают измененные клетки и излечивают местный генетический дефект [43]. Они подтверждают, что меланоциты являются первичными дефектными клетками при СВ, поскольку аутологичные культуры меланоцитов были успешно использованы в этих условиях [21, 40]. Низкий успех ауто-

*Примечание.* HLA (human leukocyte antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены; DAMP (danger-associated molecular patterns) — дистресс-ассоциированный молекулярный паттерн «образ опасности»; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа; PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста; CTGF (connective tissue growth factor) — фактор роста соединительной ткани; FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; CCL-2/CXCL9/CXCL10 — хемокины; S100A9 (S100 calcium binding protein A9) — кальций-связывающий белок S100A9; FBN-1 (fibrillin-1) — фибриллин-1;  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone) — альфа-меланоцитстимулирующий гормон; Fli-1 (Friend leukemia integration 1 transcription factor) — транскрипционный фактор интеграции лейкемии Friend 1, также известный как транскрипционный фактор ERGB; t-PA (plasminogen activator tissue) — тканевой активатор плазминогена; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор тканевого активатора плазминогена; ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1) — молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) — сосудистой клеточной адгезии 1; TGF  $\beta$  (transforming growth factor beta) — трансформирующий ростовой фактор бета; IFN  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ) — интерферон гамма;  $\alpha$ -SMA (alpha-smooth muscle actin) — альфа-актин гладких мышц; SOSTDC1 (sclerostin domain containing 1) — склеростин домен-содержащий белок 1 (антагонист сигнальных путей TGF  $\beta$  и Wnt); SMAD2 (mothers against decapentaplegic homolog 2); Wnt/Shh (Sonic hedgehog)/Jagged-Notch — сигнальные пути, индуцирующие дифференцировку и пролиферацию стволовых клеток меланоцитов и кератиноцитов, обеспечивая постоянный оборот пулов эпидермальных клеток; АПК — антигенпрезентирующие клетки.

*Note.* HLA — human leukocyte antigens; DAMP — danger-associated molecular patterns «danger signal»; IL — interleukin; TNF  $\alpha$  — tumor necrosis factor alpha; PDGF — platelet-derived growth factor; CTGF — connective tissue growth factor; FGF — fibroblast growth factor; CCL-2/CXCL9/CXCL10 — chemokines; S100A9 — S100 calcium binding protein A9; FBN-1 — fibrillin-1;  $\alpha$ -MSH —  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; Fli-1 — Friend leukemia integration 1 transcription factor also known as ERGB transcription factor; t-PA — plasminogen activator tissue; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor; ICAM-1 — inter-cellular adhesion molecule-1; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; TGF  $\beta$  — transforming growth factor beta; IFN  $\gamma$  — interferon  $\gamma$ ;  $\alpha$ -SMA — alpha-smooth muscle actin; SOSTDC1 — sclerostin domain containing 1 (signaling pathways TGF  $\beta$  and Wnt antagonist); SMAD2 — mothers against decapentaplegic homolog 2; Wnt/Shh (Sonic hedgehog)/Jagged-Notch — signaling pathways inducing differentiation and proliferation of melanocytes and keratinocytes stem cells providing constant turnover of epidermal cell pools; АПК — antigen-presenting cell.

**Рис. 4.** Патогенетические аспекты сочетанной аутоиммунной патологии (витилиго и локализованная склеродермия)  
**Fig. 4.** Pathogenesis aspects of comorbid autoimmune pathology (vitiligo and localized scleroderma)



Источник. Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020. Иллюстрация создана на основе анализа данных [45–47].  
 Source. Murashkin N.N. et al., 2020. Illustration has been created according to the data analysis [45–47].

трансплантатов в NSV позволяет предположить, что все эпидермальные меланоциты генетически аномальны [44].

Витилиго и ЛС являются сложными системными болезнями, связанными со многими аутоиммунными и аутовоспалительными процессами. Кроме того, кожные изменения при них оказывают существенное влияние на качество жизни. Необходимы дальнейшие усилия, чтобы улучшить понимание и восприятие этих заболеваний, а также повысить осведомленность об их психологических эффектах. В последнее время в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих сочетанными патологиями, которые характеризуются торпидным течением и отсутствием патогномичных симптомов у пациентов детского возраста, что затрудняет диагностику и назначение адекватной терапии. Это побуждает к повышению осведомленности и информированию врачей различных специальностей о возможных сочетаниях, клинической картине и аспектах патогенеза данных состояний.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

**А. И. Материкин, Р. В. Епишев** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

**Э. Т. Амбарчян** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

**Eduard T. Ambarchian** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen companies.

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

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**А. А. Савелова**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**А. И. Материкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**Л. А. Опрятин**

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1157–1164. doi: 10.1111/ijd.14055.
- Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(4):261–266. doi: 10.1177/120347541201600408.
- Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013; 227(4): 311–315. doi: 10.1159/000354607.
- Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):430–434. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.011.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. The writing group of the Vitiligo European Task Force (VETF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the Union Européenne des dermatologues Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
- Lotti T, Hautmann G, Hercogova J. Vitiligo: disease or symptom? From the confusion of the past to current doubts. In: Lotti T, Hercogova J, eds. *Vitiligo. Problems and solutions*. New York, NY, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2004. pp. 1–14.
- Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16(1):3–14. doi: 10.1016/s1085-5629(97)80030-2.
- Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:58. doi: 10.1186/1477-7525-1-58.
- Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2004;17(3):208–214. doi: 10.1111/j.1600-0749.2004.00130.
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(3):E1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.
- Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, et al. Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):363–369. doi: 10.1111/pcmr.12354.
- Harris JE, Harris TH, Weninger W, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- $\gamma$  for autoreactive CD8+ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1869–1876. doi: 10.1038/jid.2011.463.
- Shi F, Erf GF. IFN- $\gamma$ , IL-21, and IL-10 co-expression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):642–649. doi: 10.1038/jid.2011.377.
- Yang L, Wei Y, Sun Y, et al. Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):664–670. doi: 10.2340/00015555-2080.
- Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):397–404. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.004.
- Zhou L, Shi YL, Li K, et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correla-

ted with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):324–329. doi: 10.1111/pcmr.12355.

17. Shi F, Kong BW, Song JJ, et al. Understanding mechanisms of vitiligo development in Smyth line of chickens by transcriptomic microarray analysis of evolving autoimmune lesions. *BMC Immunol.* 2012;13:18. doi: 10.1186/1471-2172-13-18.

18. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015;173(3):641–650. doi: 10.1111/bjd.14016.

19. Cui T, Zhang W, Li S. Oxidative Stress-Induced HMGB1 Release From Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2019;139(10):2174–2184.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1148.

20. Praetorius C, Grill C, Stacey SN, et al. A polymorphism in IRF4 affects human pigmentation through a tyrosinase-dependent MITF/TFAP2A pathway. *Cell.* 2013;155(5):1022–1033. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.022.

21. Regazzetti C, Joly F, Marty C. Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3105–3114. doi: 10.1038/jid.2015.335.

22. Roberts GHL, Paul S, Yorgov D, et al. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles. *Am J Hum Genet.* 2019;105(2):364–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.013.

23. Machado do Nascimento L, Silva de Castro CC, Medeiros Fava V, et al. Genetic and biochemical evidence implicates the butyrylcholinesterase gene BCHE in vitiligo pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2015;24(12):976–978. doi: 10.1111/exd.12810.

24. Tarle RG, Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Mira MT. Polymorphism of the E-cadherin gene CDH1 is associated with susceptibility to vitiligo. *Exp Dermatol.* 2015;24(4):300–302. doi: 10.1111/exd.12641.

25. Takehara K, Moroi Y, Nakabayashi Y, Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1983;26(5):612–616. doi: 10.1002/art.1780260506.

26. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246–2255. doi: 10.1002/art.11073.

27. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol.* 1997; 24(1):73–80.

28. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:284–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.006.

29. Wolfe RE, Brelsford WG. Soluble interleukin-2 receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):729–35. doi: 10.1002/art.1780310605.

30. Degiannis D, Seibold JR, Czarnecki M, et al. Soluble interleukin-2 receptors in patients with systemic sclerosis: clinical and laboratory correlations. *Arthritis Rheum.* 1990;33(3):375–380. doi: 10.1002/art.1780330310.

31. Takehara K, Sato S. Localized Scleroderma Is an Autoimmune Disorder. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):274–279. doi: 10.1093/rheumatology/keh487.

32. Ihn H, Fujimoto M, Sato S, et al. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):591–595. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70221-7.

33. O'Brien JC, Rainwater YB, Malviya N, et al. Transcriptional and Cytokine Profiles Identify CXCL9 as a Biomarker of Disease Activity in Morphea. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1663–1670. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.008.

34. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(3):256–264. doi: 10.1007/s12016-012-8317-z.

35. Ubaldo HDC, Castro CCS. Coexistence of segmental vitiligo, scleroderma en coup de sabre and cleft lip on the same hemiface: association with mosaicism? *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):248–250. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198110.

36. Bonifati C, Impara G, Morrone A, et al. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):63–65. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01336.x.

37. Horberg M, Lauesen SR, Daugaard-Jensen J, Kjaer I. Linear scleroderma en coup de sabre including abnormal dental development. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(2):227–231. doi: 10.1007/s40368-014-0148-6.

38. Van Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):145–150. doi: 10.1016/j.det.2016.11.005.

39. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet.* 1995;11(1):90–92. doi: 10.1038/ng0995-90.

40. Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14(5):307–320. doi: 10.1038/nrg3424.

41. Kurosaka H, Iulianella A, Williams T, Trainor PA. Disrupting hedgehog and WNT signaling interactions promotes cleft lip pathogenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1660–1671. doi: 10.1172/JCI72688.

42. *Vitiligo medical and surgical management.* Gupta S, Olsson MJ, Parsad D, et al, eds. 1st ed., Kindle Edition. Wiley Blackwell; 2018.

43. Chen YF, Yang PY, Hu DN, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of 120 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):68–74. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.013.

44. Cario-Andre M, Pain C, Gauthier Y, Taieb A. The Melanocytorrhagic Hypothesis of Vitiligo Tested on Pigmented, Stressed, Reconstructed Epidermis. *Pigment Cell Res.* 2007;20(5):385–393. doi: 10.1111/j.1600-0749.2007.00396.x.

45. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):1–13. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.

46. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:81–88. doi:10.1016/j.coi.2016.09.008.

47. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;54(1):52–67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Л.С. Круглова<sup>3</sup>, Ю.А. Коваленко<sup>3</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>, Я.В. Козырь<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

## Коморбидности псориаза в детском возрасте

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 01.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

Псориаз — мультифакториальное системное заболевание, характеризующееся избыточным ороговением кожи ввиду нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Заболевание часто манифестирует в детском возрасте и нередко связано с развитием коморбидных состояний, ряд из которых объединен термином «псориатический марш» (ожирение, метаболический синдром и др.). Течение псориаза и связанных с ним коморбидностей у детей имеет ряд специфических особенностей, обуславливающих актуальность изучения вопросов клинической диагностики и профилактики последних в детском возрасте. В статье резюмированы современные представления о распространенности, особенностях патогенеза и ранней диагностике коморбидных заболеваний у детей с псориазом.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, ожирение, псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Круглова Л.С., Коваленко Ю.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>3</sup>, Iuliia A. Kovalenko<sup>3</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Marina Yu. Pomazanova<sup>1, 5</sup>, Yana V. Kozyr<sup>6</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Psoriasis Comorbidities in Childhood

Psoriasis is multifactorial systemic disease characterized by excessive hyperkeratosis due to impaired keratinocytes proliferation and differentiation. This disease often manifests in childhood and it is usually associated with the development of comorbid conditions some of which are combined by the term «psoriatic march» (obesity, metabolic syndrome, etc.). The course of psoriasis and related comorbidities in children has several specific features that determine topicality of studying all the aspects of clinical diagnosis and prevention in childhood. The article summarizes recent ideas on the prevalence, pathogenesis features and early diagnosis of comorbid diseases in children with psoriasis.

**Key words:** psoriasis, children, obesity, psoriatic arthritis, cardiovascular diseases

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Kruglova Larisa S., Kovalenko Iuliia A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pomazanova Marina Yu., Kozyr Yana V. Psoriasis Comorbidities in Childhood. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (6): 460–467. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — мультифакториальное системное воспалительное заболевание, характеризующееся нарушением процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, обусловленным патологической активацией Т-клеточного звена и выбросом провоспалительных цитокинов, что клинически проявляется избыточным ороговением пораженных участков кожи [1, 2]. Около одной трети случаев манифестации заболевания приходится на подростков до 18 лет и детей раннего возраста [3]. Общая распространенность псориаза в педиатрической практике в мире составляет от 1 до 3%, что обуславливает актуальность изучения данной области медицины [3].

Известно, что псориаз у взрослых связан с коморбидными заболеваниями, ряд которых объединен термином «псориатический марш»: системное воспаление у больных псориазом вначале способствует развитию инсулинорезистентности, затем сахарного диабета, что в дальнейшем приводит к эндотелиальной дисфункции, затем к развитию атеросклероза и его осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта [4]. Среди последних выделяют метаболический синдром, гиперлипидемию, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет и др. Данные о распространенности основных коморбидностей псориаза отражены в таблице [4]. Эти заболевания нередко имеют общие с псориазом патогенетические особенности и способны напрямую влиять на течение болезни, прогноз и снижение качества жизни пациентов [3]. Актуальность изучения распространенности и частоты манифестации коморбидных заболеваний в детском возрасте обоснована необходимостью повышения осведомленности клиницистов в вопросах раннего выявления коморбидных заболеваний у детей, способствующей своевременному лечению последних и улучшению прогноза течения основного заболевания.

## ИЗЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

Ассоциация избыточной массы тела с псориазом у взрослых доказана в крупных исследованиях и отражена в рекомендациях по скринингу коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом [5]. В настоящий момент

**Рис. 1.** Пациент, 15 лет, с избыточной массой тела, страдающий тяжелым течением бляшечного псориаза (индекс PASI — 21 балл)  
**Fig. 1.** Patient, 15 years old, with overweight, suffering from severe plaque psoriasis (PASI 21)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020  
(данные не опубликованы).  
Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

данные о распространенности ожирения у детей с псориазом ограничиваются отдельными публикациями, однако наличие связи избыточной массы тела с болезнью (рис. 1) не вызывает сомнений [6, 7].

**Таблица.** Распространенность основных коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом (адаптировано из [4])  
**Table.** Prevalence of major comorbid conditions in patients with psoriasis (adapted from [4])

| Коморбидное заболевание            | Распространенность* среди пациентов с псориазом (ДИ 95%) | Распространенность* в общей популяции (ДИ 95%) |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Все перечисленные ниже заболевания | 49,05 (44,22–54,26)                                      | 11,94 (10,75–13,22)                            |
| Психиатрические заболевания        | 22,64 (19,40–26,26)                                      | 13,40 (12,14–14,76)                            |
| Болезнь Крона                      | 11,19 (8,95–13,82)                                       | 0,62 (0,37–0,97)                               |
| Псориатический артрит              | 11,19 (8,95–13,82)                                       | 0 (0,00–0,00)                                  |
| Ожирение                           | 7,03 (5,28–9,17)                                         | 2,15 (1,66–2,73)                               |
| Сахарный диабет                    | 5,72 (4,16–7,69)                                         | 4,46 (3,74–5,27)                               |
| Гипертоническая болезнь            | 2,60 (1,59–4,02)                                         | 0,72 (0,45–1,08)                               |
| Гиперлипидемия                     | 1,04 (0,45–2,05)                                         | 0,49 (0,27–0,80)                               |

Примечание. ДИ — доверительный интервал. \* — на 1000 человек.  
Note. ДИ — confidential interval. \* — per 1000 people.

Крупное международное кросс-секционное исследование показало, что дети с псориазом значительно чаще имеют избыточную массу тела и диагноз ожирения [8]. В другом исследовании было выявлено, что 37% педиатрических пациентов с псориазом страдали ожирением, что значительно превышает общепопуляционные риски развития избыточной массы тела у детей [7]. Интерес представляет причинно-следственная патофизиологическая связь псориаза и ожирения. Известно, что жировая ткань является метаболически активной и секретирует цитокины, ряд которых обладает провоспалительными свойствами [2]. Увеличение объема жировой ткани связано с повышением концентрации макрофагов в висцеральной и подкожной жировой клетчатке [2]. Посредством CCR2-пути (C-C chemochine receptor 2 — C-C хемокиновый рецептор 2-го типа) макрофаги привлекают дополнительные иммунные клетки, которые секретируют интерлейкин (IL) 6, TNF  $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), обладающие провоспалительными свойствами [2]. Все вышеназванное приводит к увеличению популяции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [9]. Кроме того, было доказано, что белая жировая ткань является «резервуаром» Т-клеток, которые в ходе иммунного ответа выбрасывают провоспалительные цитокины (IL 5, IL 6 и др.) [10, 11]. Важную роль в механизме воздействия избыточной массы тела на течение иммунных процессов в организме оказывают адипокины — гормоноподобные вещества, секретируемые жировой тканью, которые влияют на системные метаболические процессы, обмен липидов и глюкозы, процессы гомеостаза и коагуляционный каскад [12]. Среди последних основными считаются провоспалительные адипокины лептин и резистин и тормозящий воспаление адипонектин [13]. Было доказано, что повышенный уровень лептина в организме коррелирует с тяжестью проявлений псориаза [14]. Интересно, что лептин, индуцируя продукцию IL 6, хемокина CXCL-1 (C-X-C лиганд 1-го типа), IL 8, моноцитарного хемоаттрактанта 1-го типа и повы-

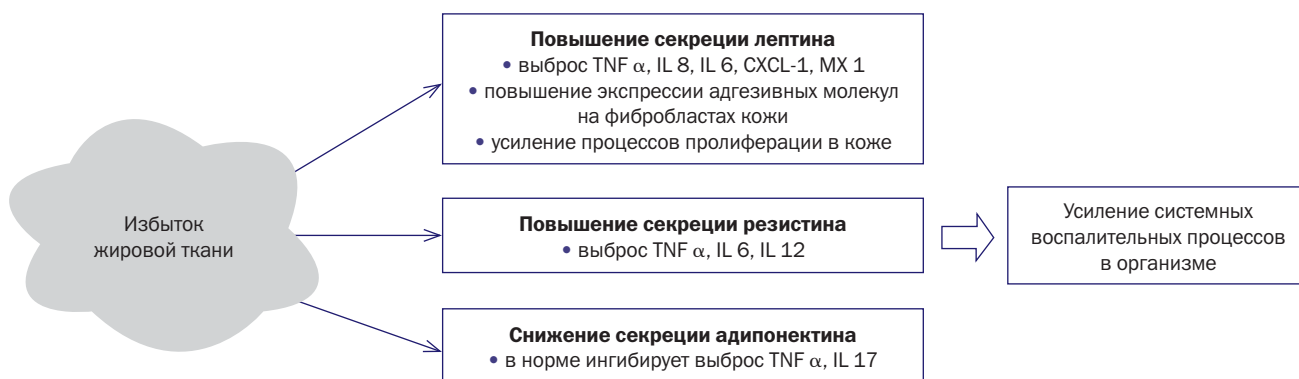
шая интенсивность экспрессии адгезивных молекул на поверхности фибробластов кожи, напрямую влияет на дермальные процессы пролиферации у пациентов с псориазом [15, 16]. Адипокин резистин также оказывает системное провоспалительное действие, индуцируя выработку иммунными клетками IL 6, IL 12 и TNF  $\alpha$  [17, 18]. Обладая противовоспалительными свойствами адипонектин в меньшей степени экспрессируется у пациентов с избыточной массой тела [19]. Данный адипокин ингибирует выброс TNF  $\alpha$  и IL 17 — ключевых модуляторов воспаления в патогенезе псориаза [20]. Таким образом, комбинация избыточной секреции лептина и резистина и дефицита адипонектина у пациентов с ожирением негативно влияет на течение основного заболевания. Влияние адипокинов при избытке жировой ткани на системные воспалительные процессы в организме представлено на рис. 2.

Кроме того, провоспалительные адипокины способствуют развитию инсулинорезистентности посредством различных молекулярных путей (JNK — c-Jun N-концевые киназы, IKK  $\beta$  (ингибитор ядерного фактора «каппа-би»)) [9].

Дополнительным механизмом, объясняющим влияние избыточной массы тела на течение псориаза, считается системное воздействие жирных кислот на воспалительные процессы в организме. Обмен жирных кислот непосредственно связан с активацией ключевых модуляторов воспаления при псориазе — Т-хелперов 17-го типа — посредством изменения экспрессии ферментов, стимулирующих дифференцировку иммунных клеток (например, ацетил-КоА-карбоксилаза 1-го типа) [21]. Вышеназванная гипотеза подтверждается данными о положительной корреляции уровня жирных кислот в организме с тяжестью течения псориаза [22].

Таким образом, предшествующий манифестации псориаза избыток жировой ткани может послужить триггером к возникновению псориаза у предрасположенных лиц, а набор избыточной массы тела после постановки

**Рис. 2.** Влияние адипокинов при избытке жировой ткани на системные воспалительные процессы в организме (адаптировано из [2])  
**Fig. 2.** Adipokines effect on systemic inflammatory process in the body at overweight patient (adapted from [2])



*Примечание.* TNF  $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, IL — интерлейкин, CXCL-1 — C-X-C лиганд 1 типа, MX 1 — макрофагальный хемоаттрактант 1-го типа. Источник: Wong Y. et al., 2019.

*Note.* TNF  $\alpha$  — tumour necrosis factor  $\alpha$ , IL — interleukine, CXCL-1 — C-X-C ligand type 1, MX 1 — macrophage chemoattractant type 1. Source: Wong Y. et al., 2019.

диагноза — одним из предикторов более тяжелого течения. Исследования в группе взрослых лиц показали, что прием препаратов, снижающих инсулинорезистентность и способствующих снижению массы тела, смягчает проявления псориаза, что свидетельствует в пользу концепции о влиянии жировой ткани на прогноз заболевания [23, 24]. Кроме того, было доказано, что избыточная масса тела имеет прямую корреляцию с тяжестью течения псориаза [2], а ее снижение оказывает положительное влияние на прогнозы заболевания и ответ на системную биологическую терапию псориаза [2, 25]. В крупном систематическом обзоре данных литературы было показано, что избыточная масса тела и ожирение являются единственными коморбидными патологиями у детей с псориазом, служащими прямыми предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте [26]. Вышеописанное обосновывает необходимость раннего выявления избыточной массы тела у детей с псориазом и проведения профилактики ожирения. Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации дерматологов, оптимальный скрининг ожирения у детей с псориазом заключается в подсчете индекса массы тела ежегодно с возраста 2 лет [27]. Кроме того, необходимо обеспечивать пациентов соответствующими рекомендациями по профилактике ожирения, нормализации двигательной активности и модификации образа жизни. Перечисленные аспекты способствуют смягчению тяжести течения основного заболевания и улучшают отдаленные прогнозы [27].

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ДИСЛИПИДЕМИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Метаболический синдром — совокупность клинико-лабораторных показателей, связанных с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и сахарного диабета [27, 28]. Диагностика метаболического синдрома у детей представляет сложности ввиду отсутствия четких лабораторных критериев для каждого возраста [28]. Среди последних выделяют повышение содержания триглицеридов, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение артериального давления, гиперинсулинизм или гипергликемию натощак [28]. Результаты крупного метаанализа доказали связь метаболического синдрома с псориазом у взрослых пациентов [29]. В отдельных исследованиях была продемонстрирована связь коморбидности с псориазом и в детском возрасте (рис. 3) [30]. В одном кросс-секционном исследовании было выявлено, что метаболический синдром встречался у 30% педиатрических пациентов с псориазом и лишь у 5% детей в контрольной группе [30]. Изолированная дислипидемия также считается ассоциированным с псориазом лабораторным нарушением [30, 31]. По данным ряда авторов, ранние метаболические нарушения, изменение состава и функций липидов связаны с системным воспалением при псориазе [31]. По результатам одного крупного ретроспективного исследования, терапия ингибиторами TNF  $\alpha$  уменьшает распространенность метаболического синдрома у детей с псориазом, что также свидетельствует в пользу концепции о роли системного

**Рис. 3.** Пациент, 16 лет, с сочетанием тяжелого бляшечного псориаза (индекс PASI — 16 баллов) и метаболического синдрома

**Fig. 3.** Patient, 16 years old, with comorbid severe plaque psoriasis (PASI 16) and metabolic syndrome



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020

(данные не опубликованы).

Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

воспаления в развитии метаболического синдрома [32]. Сдвиг липидного профиля в сторону преобладания атерогенных фракций липидов повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с псориазом ввиду нарушения процессов экстракции макрофагами липидов из сосудистой стенки [31, 33]. При этом было доказано, что успешная терапия псориаза связана с нормализацией липидного спектра и снижения уровня атерогенных липидов [34].

Тем не менее скрининг дислипидемии у педиатрических пациентов с псориазом не должен отличаться от такового в общей популяции и состоит в определении липидного спектра натощак (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды). Дополнительные исследования проводятся лишь у детей с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и наследственных дислипидемий [27].

Кроме того, концепция «псориатического марша», непосредственно связанная с системными воспалительными процессами, активацией Т-клеточного звена, продукции цитокинов и хемокинов, включает в себя и события, приводящие к инсулинорезистентности — одному из компонентов метаболического синдрома (и в ряде случаев — сахарного диабета) [35]. Доказано, что псориаз является независимым фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа у взрослых [36]. Отсутствуют доказательства прямой связи заболевания с псориазом у детей, однако имеются данные о том, что более ранняя манифестация псориаза связана с более выраженной инсулинорезистентностью и, как следствие, сахарным диабетом 2-го типа [37]. Интересно, что диагноз псориатического артрита также связан с повышенным риском развития сахарного диабета у детей [8]. Проведение скрининга заболевания рекомендуется у детей с возраста 10 лет при наличии ожирения или дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

либо в более раннем возрасте, если половое созревание началось ранее 10 лет [27]. Необходимым является определение концентрации глюкозы крови натощак с интервалом в 3 года [27].

Системное воспаление, являющееся основой патогенеза псориаза, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, предрасполагающей к возникновению атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Учитывая возможность развития коморбидных псориазу метаболического синдрома и дислипидемии, усугубляющих прогноз течения основного заболевания и сердечно-сосудистый риск, скрининговые исследования должны быть направлены на раннее выявление вышеуказанных клинико-лабораторных нарушений.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Доказана связь псориаза и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у взрослых [35, 38]. Более того, степень кожного поражения может иметь прямую корреляцию с сердечно-сосудистым риском [38]. В некоторых публикациях было продемонстрировано, что псориаз может являться независимым предиктором возникновения инфаркта миокарда, особенно при ранней манифестации заболевания [38]. Ассоциированные с псориазом метаболические нарушения (избыточная масса тела, дислипидемия) повышают вероятность развития сердечно-сосудистой патологии [35]. Также значительный интерес в настоящее время вызывает концепция эндотелиальной дисфункции, непосредственно связанной с системным воспалением (активация Т-клеток 1-го и 17-го типов, выброс провоспалительных цитокинов). По данным некоторых авторов, помимо клеток иммунитета, в псориазных и атеросклеротических бляшках повышенную активность демонстрируют и специфические молекулы (MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемоаттрактант 1-го типа; специфические макрофагальные хемокины), маркеры метаболических нарушений в сосудистой стенке [39]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что т.н. микрочастицы, содержащие нуклеиновые кислоты, провоспалитель-

ные цитокины, факторы адгезии и лиганды (ICAM-1, CD40), формирующиеся на поверхности сосудистой стенки у пациентов с псориазом, также связаны с повышенным риском тромбообразования и нарушения процессов местного ангиогенеза [40, 41]. Дальнейший запуск коагуляционного каскада и активация специфических молекул селектинов на поверхности тромбоцитов в конечном счете приводят к формированию тромбов и ишемии органов и тканей, что клинически проявляется ишемической болезнью сердца и ишемическими инсультами [42].

В ряде исследований продемонстрировано, что степень эндотелиальной дисфункции коррелирует со степенью тяжести псориаза и является более выраженной при ранней манифестации заболевания [43]. Даже при отсутствии дополнительных факторов риска патологические процессы в сосудистой стенке (воспаление, нарушения ангиогенеза) предрасполагают к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых болезней у пациентов с псориазом [43, 44]. Показано, что пациенты с псориазом имеют склонность к формированию уплотнений и кальцификатов в сосудистой стенке, что также служит независимым риском атеросклеротического поражения [45, 46].

В систематическом обзоре было установлено, что только ожирение у детей с псориазом имеет прямую корреляцию с вероятностью возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте, поэтому рекомендуемый скрининг факторов риска развития этих болезней у детей с псориазом состоит в ежегодном контроле индекса массы тела с возраста 2 лет [15, 27]. Кроме того, по данным одного крупного ретроспективного исследования, существует связь псориаза с гипертонической болезнью у детей [47]. В связи с этим Американская ассоциация дерматологов рекомендует проводить контроль артериального давления у пациентов с возраста 3 лет [27].

### ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Распространенность псориатического артрита составляет от 0,7% у детей более раннего возраста до 1,2% у подростков [48]. При этом манифестация заболевания в 80% случаев в среднем на 2–3 года опережает появление кожных симптомов [27]. В структуре ювенильных воспалительных артропатий псориатический артрит составляет около 6–8% и нередко вызывает трудности в дифференциальной диагностике [48]. Известно, что псориатический артрит у детей имеет бимодальный пик распространенности: между 2-м и 3-м годами жизни и между 10-м и 12-м годами жизни [49]. При этом клинические признаки более раннего варианта характеризуются классическими симптомами ювенильного идиопатического артрита (олиго- или полиартрит с тенденцией к поражению мелких суставов и суставов кистей, рис. 4) и наличием антинуклеарных антител [49]. Более поздний вариант связан с поражением аксиальных суставов, спондилоартритом, энтезитом и наличием антигена HLA-B27 [49]. Различия клинического течения псориатического артрита у детей разных возрастов объясняются продолжающимися

**Рис. 4.** Пациент, 12 лет, страдающий псориатическим артритом  
**Fig. 4.** Patient, 12 years old, suffering from psoriatic arthritis



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020  
(данные не опубликованы).

Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data not published).

процессами созревания иммунной системы, разницей в количестве циркулирующих клеток иммунитета и цитокинов, а также возрастными особенностями микробиома кишечника [50–52]. В диагностике псориатического артрита используют критерии CASPAR [53, 54]. Кроме того, Международная ассоциация ревматологов рекомендует учитывать последние диагностические и классификационные критерии ювенильных артритов Педиатрической ревматологической международной организации по клиническим исследованиям (PRINTO — Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) [53]. Ввиду значительного влияния псориатического артрита на качество жизни пациентов и отдаленные прогнозы болезни скрининг должен проводиться с момента постановки диагноза псориаза. Из-за отсутствия специфических лабораторных маркеров болезни физикальное обследование и использование специальных опросников у детей и родителей (опросник PEST, разработанный G. H. Ibrahim и соавт.) являются основными методами ранней диагностики псориатического артрита [27, 54, 55]. Кроме того, псориатический артрит может быть ассоциирован с развитием увеита (в 1,5–25% случаев развития заболевания), что обуславливает необходимость скрининга офтальмологической патологии у соответствующего специалиста и выявления боли, покраснения глаз, фотофобии, миоза и снижения остроты зрения [56].

#### ДРУГИЕ КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ряд патологий разных органов и систем, не относящихся к классическим коморбидным заболеваниям, объединенных понятием «псориатического марша», также считаются ассоциированными с псориазом. К таковым относят воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), неалкогольную жировую болезнь печени и аффективные расстройства (расстройства настроения) [27].

ВЗК — болезнь Крона и неспецифический язвенный колит — часто ассоциируются с псориазом. Вышеназванные патологии у детей с псориазом встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции [27, 57]. При этом в ряде исследований показано, что болезнь Крона более прочно ассоциирована с заболеванием, чем язвенный колит [4]. Среди причин возникновения ВЗК у детей с псориазом выделяют генетическую предрасположенность и особенности иммунного ответа организма [27, 58]. Скрининг ВЗК у педиатрических пациентов с псориазом сводится к выявлению специфических гастроэнтерологических симптомов и регулярному контролю массы тела [27].

Неалкогольная жировая болезнь печени непосредственно связана с другими коморбидностями псориаза среди лиц старше 18 лет: ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью [59, 60]. Несмотря на отсутствие данных литературы о рисках развития неалкогольной жировой болезни печени у детей с псориазом, Американская ассоциация дерматологов рекомендует проводить скрининг заболевания с определением активности аланинаминотрансферазы в возрасте 9–11 лет [27].

Аффективные расстройства являются распространенными у пациентов с псориазом вне зависимости от возраста [61]. Исследования в педиатрической практике показали, что у детей с псориазом риск развития депрессии на 25–30% выше общепопуляционного [61]. Своевременный регулярный скрининг аффективных расстройств и оценка качества жизни у пациентов с псориазом позволяют снизить риск развития депрессии у пациентов [61, 62]. Для детей разработаны специализированные опросники по оценке снижения качества жизни, одним из которых является CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index — индекс качества жизни дерматологических пациентов детского возраста). CDLQI включает в себя вопросы, направленные на выявление жалоб на зуд, нарушения сна, влияния на взаимоотношения с людьми и др. [61, 62]. Своевременное определение снижения качества жизни пациентов с псориазом служит важным компонентом профилактики детской депрессии и улучшения отдаленных прогнозов основного заболевания.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз у детей ассоциирован с коморбидными заболеваниями, к которым относятся псориатический артрит, ожирение, метаболический синдром и др. Ряд патологий связаны с концепцией влияния системного воспаления на метаболические процессы организма и объединен понятием «псориатический марш». Особенности детского возраста обуславливают различия в распространенности коморбидных заболеваний и необходимости проведения скринингов последних в определенных возрастных группах. Самыми частыми патологиями считаются псориатический артрит, ожирение и метаболический синдром. Изолированная дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, ВЗК и другие болезни и клинико-лабораторные нарушения являются более редкими коморбидными патологиями, что предполагает концепцию персонализированного подхода в профилактике и скрининге. Своевременная диагностика и лечение ассоциированных с псориазом заболеваний у детей способствуют повышению качества их жизни. Осведомленность клиницистов в вопросах профилактики, диагностики и лечения коморбидных болезней позволят снизить риски развития сердечно-сосудистых патологий в более позднем возрасте и улучшить отдаленные прогнозы течения псориаза у детей.

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено согласие на использование медицинских данных для учебного процесса и научной деятельности без указаний персональных данных. Фотографии пациентов сделаны в присутствии родителей.

#### INFORMED CONSENT

Patients' parents have given consent to use medical data for educational process and scientific purpose without mentioning of personal data. All the photos were made in the presence of parents.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

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

**CONFLICT OF INTERESTS**

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

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

**ORCID**

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**Д. Г. Купцова**

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

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

**Я. В. Козырь**

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Псориаз у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России; 2016. [Psoriasis u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/psoriasis-u-detej\\_14213](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/psoriasis-u-detej_14213). Ссылка активна на 22.10.2020.
2. Wong Y, Nakamizo S, Tan KJ, Kabashima K. An Update on the Role of Adipose Tissues in Psoriasis. *Front Immunol*. 2019;10:1507. doi: 10.3389/fimmu.2019.01507.
3. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):797–811. doi: 10.1007/s40257-017-0294-9.
4. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):290–297. doi: 10.1111/pde.13772.
5. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26.
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241–251. doi: 10.1056/nejmoa066886.
7. Boccardi D, Menni S, La Vecchia C, et al. Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):484–486. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09276.x.
8. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):166–176. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
9. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339(6116):172–177. doi: 10.1126/science.1230721.
10. Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection. *Immunity*. 2017;47(6):1154–1168. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009.
11. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> lymphoid cells. *Nature*. 2010;463(7280):540–544. doi: 10.1038/nature08636.
12. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*. 2017;56(11):1103–1118. doi: 10.1111/ijd.13699.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911–919. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
14. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1386–1394. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03647.x
15. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785–1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
16. Ommen P, Stjernholm T, Kragstrup T, et al. The role of leptin in psoriasis comprises a proinflammatory response by the dermal fibroblast. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):187–90. doi: 10.1111/bjd.13969.
17. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(4):1092–1101. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.202.
18. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789–5795. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5789.
19. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255.
20. Shibata S, Tada Y, Hau CS, et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from  $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun*. 2015;6:7687. doi: 10.1038/ncomms8687.
21. Endo Y, Asou HK, Matsugae N, et al. Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Rep*. 2015;12(6):1042–1055. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.014.
22. Kanamaru K, Matsuyuki A, Nakamura Y, Fukami K. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice. *Exp Dermatol*. 2015;24(6):436–442. doi: 10.1111/exd.12691.
23. Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal  $\gamma\delta$  T cells number: A prospective case series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155–161. doi: 10.1111/bjd.12886.
24. Buysschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(1):86–88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.004.

25. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040.
26. Badaoui A, Tounian P, Mahe E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr.* 2019;26(2):86–94. doi: 10.1016/j.arcped.2018.12.005.
27. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):698–704. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0499.
28. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. Союз педиатров России; 2013. [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russ).] Доступно по: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjF28KP8MfsAhXpxIsKHfKSAwKQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc&usq=A0vVaw00laDnVqEqE\\_s6p37JaUFm](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjF28KP8MfsAhXpxIsKHfKSAwKQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.gipertonik.ru%2Ffiles%2Frecommendation%2FRecommendations_metabolic_syndrome.doc&usq=A0vVaw00laDnVqEqE_s6p37JaUFm). Ссылка активна на 22.10.2020.
29. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.
30. Goldminz AM, Buzney CD, Kim N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):700–705. doi: 10.1111/pde.12218.
31. Tom WL, Playford MP, Admani S, et al. Characterization of lipoprotein composition and function in pediatric psoriasis reveals a more atherogenic profile. *J Invest Dermatol.* 2016;136(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2015.385.
32. Al Mutairi N, Alrqobah D, Haji Hussain N. Prevalence of metabolic syndrome in children with moderate to severe psoriasis treated with TNF inhibitors in comparison to conventional agents. *Dermatol Ther.* 2018;31(1). doi: 10.1111/dth.12566.
33. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415–1428. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66378-7.
34. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321–328. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.
35. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
36. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(9):995–1000. doi: 10.1001/archdermatol.2012.1401.
37. Li W, Han J, Hu FB, et al. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2012;132(2):291–298. doi: 10.1038/jid.2011.319.
38. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735.
39. Mehta NN, Li K, Szapary P, et al. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *J Transl Med.* 2013;11:194. doi: 10.1186/1479-5876-11-194.
40. Ryan C, Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(2):179–187.
41. Rautou PE, Leroyer AS, Ramkhalawan B, et al. Microparticles from human atherosclerotic plaques promote endothelial ICAM-1-dependent monocyte adhesion and transendothelial migration. *Circ Res.* 2011;108(3):335–343. doi: 10.1161/circresaha.110.237420.
42. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):621–626. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.053.
43. Turonova L, Kubejova K, Vorcakova K, et al. Endothelial Dysfunction in Children with Juvenile Psoriatic Arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018;61(3):79–85. doi: 10.14712/18059694.2018.122.
44. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):161–201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
45. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology.* 2009;218(2):110–113. doi: 10.1159/000182256.
46. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271–276. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x.
47. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
48. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
49. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):437–443. doi: 10.1097/bor.0b013e328348b278.
50. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A.* 2015;87(1):81–85. doi: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520>
51. Decker ML, Gotta V, Wellmann S, Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep.* 2017;7(1):17842. doi: 10.1038/s41598-017-17865-2.
52. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
53. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190–197. doi: 10.3899/jrheum.180168.
54. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Современная ревматология*. — 2018. — Т. 12. — № 2. — С. 22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22–35. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.
55. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol.* 2013;38(3):551–552. doi: 10.3899/jrheum.101119.
56. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):469–474.
57. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):414–418. doi: 10.1111/j.1756-185x.2012.01736.x.
58. Centers for Disease Control and Prevention. What is IBD? Available online: <https://www.cdc.gov/ibd/what-is-IBD.htm>. Accessed on 25 May, 2020.
59. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):758–764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020.
60. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):722–727. doi: 10.1111/ced.12672.
61. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):651–657.e1–2. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.948.
62. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):734–759. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00026.x.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

## Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 22.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

Одним из основных клинических проявлений atopического дерматита является зуд, значительно ухудшающий качество жизни пациентов в детском возрасте. Научные представления о его патофизиологической основе в настоящее время претерпели серьезные изменения. В том числе опровергнута исключительная роль гистамина в развитии зуда, а также приведены сведения об участии иммунной системы в его поддержании. В статье представлены современные данные о дифференциальных подходах к терапии зуда в зависимости от его этиопатогенетических характеристик. Уделено внимание значимости дерматокосметики в восстановлении кожного барьера как первой ступени в профилактике зуда при atopическом дерматите. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующие об эффективности применения топических средств на основе инновационного компонента с противозудным действием STIMU-TEX.

**Ключевые слова:** зуд, atopический дерматит, кожный барьер, дерматокосметика, эмолиенты-плюс

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 468–476. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2151

### ВВЕДЕНИЕ

Atopический дерматит (АтД) — хронический воспалительный дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся проявлением зуда от средней до высокой степени интенсивности, значительно влияю-

щего на качество жизни пациентов. Зуд — один из часто встречающихся симптомов АтД. По данным различных авторов, хроническим зудом при АтД страдают от 58,1 до 91% больных [1]. При этом, как указывается в немецких исследованиях, у 27% зуд вызывал бес-

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitriy V. Fedorov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

## Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management

Pruritus is one of the main clinical manifestations of atopic dermatitis, and it significantly reduces the quality of life of patients in childhood. Scientific images on its pathophysiological basis have now undergone significant changes. The histamine exceptional role in pruritus development was confounded, as well as data on immune system involvement in its maintenance was given. This article presents current data on differential approaches to pruritus management depending on its etiopathogenetic characteristics. The role of dermocosmetics in restoration of the skin barrier as the first stage prevention of pruritus in atopic dermatitis was considered. The results of clinical studies showing efficacy of topical agents (innovative component with anti-pruritic action — STIMU-TEX) application are presented.

**Key words:** pruritus, atopic dermatitis, skin barrier, dermocosmetics, emollient plus

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 468–476. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2151

**Рис. 1.** Пациенты с наличием выраженного зуда и множественными эксфолиациями с геморрагическими корочками на поверхности  
**Fig. 1.** Patients with significant pruritus and multiple exfoliations with hemorrhagic crusts on its surface



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (данные не опубликованы).  
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data is not published).

сонницу, у 36% приобретал биопсирующий характер, 73% пациентов отметили усиление зуда на фоне стресса и эмоционального перенапряжения [2]. Чаще всего зуд возникает в вечерние и ночные часы, его частота увеличивается в зимнее время года [3].

Под зудом следует понимать неприятное ощущение раздражения, жжения и покалывания в каком-либо участке кожи, вызванное различными причинами (воздействие химических веществ, бактерий, паразитов и т.д.). Ощущение зуда выражается в острой потребности потереть или почесать этот участок кожи или слизистой оболочки [4].

### ВИДЫ ЗУДА

Общепринятой единой классификации зуда в настоящий момент не существует. С этой целью могут применяться различные схемы, наиболее распространенной из которых является нейрофизиологическая классификация, включающая в себя пруритоцептивный, нейропатический, нейрогенный и психогенный зуд [5]. Пруритоцептивный зуд возникает из-за активации первичных афферентных нервных окончаний (например, при укусах насекомых, хронических дерматозах). Нейропатический зуд — это хроническое патологическое состояние, связанное с повреждением нерва, часто сопровождаемое жгучей болью. Нейрогенный зуд возникает в результате нейрохимической активации медиаторов, без повреждения нервов (например, в результате действия опиоидных пептидов). Психогенный зуд появляется в результате центрального нарушения психического процесса при отсутствии кожной и неврологической патологии (тактильные галлюцинации, дерматозойный бред) [5]. Следует отметить, что зуд при АтД опосредуется периферическими С-волокнами, нейрогенно модулируется опиоидами и имеет к тому же психогенный компонент [6].

Зуд, как один из основных, нестерпимых симптомов АтД, замыкает несколько порочных кругов заболева-

ния, ключевыми звеньями которых являются развитие эксфолиаций (рис. 1), присоединение вторичной инфекции, транскутанная пенетрация аллергенов, воспаление, модуляция ощущения зуда и боли, стресс (рис. 2) [7].

### КОЖНАЯ ИННЕРВАЦИЯ

Поверхностные слои кожи, пограничные с кожей слизистые оболочки и роговица являются единственными периферическими тканями, в которых может возбуждаться зуд [6]. Нервы нижележащих слоев кожи (сосочковый слой дермы, подкожно-жировая клетчатка) зуд

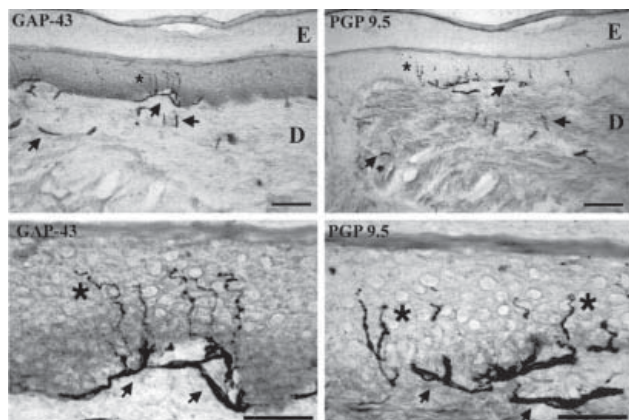
**Рис. 2.** Порочные круги зуда при АтД (адаптировано из [7])  
**Fig. 2.** Vicious loops of pruritus in patients with atopic dermatitis (adapted from [7])



Источник: Bieber T., Leung D.Y.M., 2002.  
 Source: Bieber T., Leung D.Y.M., 2002.

**Рис. 3.** Ультраструктурная картина внутриэпидермальных нервных волокон со свободными, неспециализированными нервными окончаниями (показано стрелками) [8]

**Fig. 3.** Ultrasound images of intraepidermal nerve fiber with free nerve ending (shown with arrows) [8]



Источник: Verze L. и соавт., 2003.  
Source: Verze L. et al., 2003.

не передают, по этой причине такое заболевание, как панникулит, вызывает боль, но не зуд [6]. Световая микроскопия и ультраструктурные исследования кожи человека показали наличие внутриэпидермальных нервных волокон со свободными, неспециализированными нервными окончаниями, которые доходят до зернистого слоя (рис. 3) [8].

Кожа содержит различные типы окончаний нервных волокон, каждый из которых выполняет свою функцию [5]. Эти нервные волокна являются аксонами нейронов, чьи клеточные тела расположены в ганглиях дорсального корешка спинного мозга или тройничных ганглиях, и могут быть классифицированы как по диаметру, так и по степени миелинизации [9]. Большие волокна (Аβ) густо миелинизированы и передают сенсорную тактильную информацию. Маленькие, тонко миелинизированные (Аδ) и немиелинизированные (С) волокна отвечают за боль и ощущение температуры. Лишь около 5% С-волокон передают ощущение зуда [9–11]. Тонкие миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна в коже образуют субэпидермальные или субпапиллярные нервные сплетения, расположенные параллельно эпидермису чуть ниже сосочков папиллярного слоя дермы [11]. Из такого сплетения веточки волокон Аδ и С входят в эпидермис, проходя между кератиноцитами в виде немиелинизированных нервных окончаний вплоть до зернистого слоя [12]. Именно они являются первоначальным звеном восприятия зуда [13]. Сосочковый слой дермы также содержит немиелинизированные нервные волокна, которые образуют дермальную нейрососудистую единицу, где аксоны оканчиваются в непосредственной близости от тучных клеток. Они также играют важную роль в развитии зуда и аллергических реакций [12, 13].

### ЭТИОЛОГИЯ ЗУДА

Причины, приводящие к возникновению зуда, подразделяют на внешние и внутренние [6]. К первым относятся факторы:

- физические (легкое прикосновение, поглаживание, вибрация, слабое тепло, электро- и механическое воздействие, в т.ч. низкой интенсивности);
  - химические (кислоты, щелочи и другие химические вещества);
  - биологические (микробиологические агенты и протеазы растений, в частности — трипсины);
  - фармакологические (морфин, папаин).
- К внутренним стимулам относятся:
- изменения pH поверхности кожи;
  - биогенные амины (гистамин, серотонин, допамин, адреналин, норадреналин);
  - нейропептиды (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид — CGRP, нейрокинин А, соматостатин, брадикинин, эндотелин, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид и др.);
  - протеазы (триптаза, калликреины, карбоксипептидазы)
  - ванилоиды.

Кроме веществ, стимулирующих зуд, следует выделить вещества — модуляторы восприятия зуда. А именно сенсibilizаторы и десенсibilizаторы.

Группа сенсibilizаторов:

- цитокины (IL 2, IL 4, IL 6);
- эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены);
- нейротрофины и фактор роста нервов.

Группа десенсibilizаторов:

- эндогенные опиоиды (эндорфины, мет-энкефалин, лей-энкефалин);
- эндоканнабиноиды.

В числе десенсibilizирующих факторов также находится активация холодовых рецепторов, приводящая к уменьшению ощущения зуда. Развитие этого эффекта формируется под воздействием низких температур и ментола [6].

Наиболее изученным медиатором зуда является гистамин, внутрикожное введение которого влечет за собой развитие отека и покраснение, сопровождающиеся зудом [14]. Недавние исследования показали, что при АтД гистамин является не единственным медиатором зуда, чем частично объясняется слабая терапевтическая эффективность антигистаминных препаратов при этом заболевании [15]. Гистамин содержится в тучных клетках и кератиноцитах, следовательно, вызываемый гистамином зуд связан с его выбросом из этих клеток. Он оказывает прямое воздействие на свободные окончания немиелинизированных нервных волокон, которые имеют специализированные рецепторы гистамина [6]. В то время как реакции отека и покраснения кожи связаны с возбуждением H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, реакция зуда обусловлена только активацией H<sub>1</sub>-рецепторов [6]. Доказана исключительная роль гистамина в формировании зуда при таких кожных заболеваниях, как крапивница и мастоцитоз [6]. При других кожных заболеваниях роль гистамина в развитии зуда сомнительна, о чем говорит незначительный противозудный эффект антигистаминных препаратов [6]. При АтД применение антигистаминных препаратов распространено, однако при хронизации процесса их эффект незначителен, чего нельзя сказать о дебюте заболевания и его обострении. Связано это с тем, что гистамин-обусловленный зуд наблюдается

при остро протекающем (Th2-зависимом) АтД, нежели при хроническом (Th1-зависимом) [16].

Такие нейропептиды, как субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, секретин и нейротензин, способствуют высвобождению медиаторов тучных клеток, что приводит к усилению зуда при АтД [10, 17]. Однако их роль в инициации зуда все же еще нуждается в дальнейшей расшифровке.

Не последняя роль отводится ацетилхолину, внутрикожное введение которого у здорового человека вызывает боль и жжение, а у больных АтД — зуд [18]. Объясняется это тем, что ацетилхолин у здоровых людей дополнительно воздействует на не относящиеся к зуду рецепторы, которые подавляют его восприятие [18]. Однако у пациентов с АтД данного эффекта подавления не наблюдается [19]. Интересно также, что объяснить причину усиления зуда при потении может холинергическая иннервация потовых желез [20].

При стимуляции тучных клеток и кератиноцитов высвобождается не только гистамин, но и триптаза, которая, в свою очередь, активирует один из ключевых рецепторов нейрогенного воспаления PAR-2 (активируемый протеиназой рецептор 2). Вследствие этого каскада запускаются механизмы нейрогенного воспаления: отек, экстравазация плазмы и рекрутирование лейкоцитов, что в комплексе усиливает стимуляцию зуда [21].

Эндованилоиды прямо или косвенно активируют ионные каналы семейства TRPV-1 (транзиторных рецепторных потенциалов-1), способствуя индукции и модуляции ноцицептивных кожных ощущений, таких как боль и зуд [22]. Наиболее известным активатором TRPV1 является капсаицин. Интересно, что этот рецептор вызывает жгучий зуд при кратковременной активации, в то время как хроническая стимуляция приводит к прерыванию передачи ощущения зуда в центральную нервную систему. Этот механизм облегчения используется при ряде зудящих дерматозов, в т.ч. и АтД [23, 24]. Следует отметить, что ингибиторы кальциневрина такролимус и пимекролимус также связываются с TRPV1, что облегчает зуд [25].

На сенсорных нервных волокнах рядом с каналами TRPV1 расположены рецепторы каннабиноидов CB1, которые, взаимодействуя с первыми, обуславливают уменьшение восприятия зуда [26]. Местное применение синтезированного каннабиноида HU210 способствует уменьшению зуда, что может также применяться в лечении АтД [26, 27]. Разрабатывается возможность применения комбинированного препарата каннабиноида с эндованилоидом, что может увеличить противозудный потенциал комбинации [6].

Известен факт, что боль подавляет зуд, а царапание как болевая провокация уменьшает его интенсивность. Еще в 1997 г. Н. J. Nilsson с коллегами продемонстрировали, что болевая стимуляция уменьшает зуд, вызванный гистамином, на расстоянии до 10 см от стимулированной области [28]. Подобно тому как зуд может быть уменьшен болевыми раздражителями, анальгезия способна снизить боль, но при этом усилить зуд. Так, было продемонстрировано, что  $\mu$ -опиоиды вызывают сегментарный зуд в качестве побочного эффекта при их эпидуральном введении, в то время как  $\kappa$ -опиоиды обладают противо-

зудным эффектом [29, 30]. Кроме того, показан противозудный эффект местных анестетиков — лидокаина и прилокаина, стабилизирующих сенсорные волокна [31], а также полидоканола, обладающего как противозудным, так и увлажняющим действием [32].

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗУДА

Т-лимфоциты играют центральную роль в поддержании воспаления и его хронизации при кожных заболеваниях [6]. S. R. Dillon и соавт. в 2004 г. пришли к выводу, что среди множества цитокинов, производимых Т-лимфоцитами, важнейшую роль играет IL 31, приводящий к тяжелому зуду и выраженному воспалению, в особенности при нейродермите [33]. Было показано повышение IL 31 как в крови, так и в коже у пациентов с нейродермитом по сравнению со здоровыми пациентами и больными псориазом, при котором симптоматика зуда выражена намного меньше [34].

В нейрональной инициации зуда важное значение имеют эозинофильные гранулоциты, которые составляют 2–10% от общего числа лейкоцитов крови, при этом до 98% от их числа являются тканевыми резидентами [6]. Показано, что при узловатом пруриго эозинофильные гранулоциты находятся в тесной взаимосвязи с периферическими нервными волокнами [35]. В цитоплазме их клеток обнаруживаются гранулярные белки, а именно эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильный нейротоксин (EDN) и главный основной белок (МВР) [36]. Наибольшим нейротоксичным действием из них обладает EDN, который и обнаружен в очагах высыпаний при узловатом пруриго [36]. ЕСР, в свою очередь, обнаруживается в очагах при нейродермите [36]. Кроме вышесказанного, эозинофильные гранулоциты способны вырабатывать т.н. нейротрофины, а именно фактор роста нервов (NDF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), обладающие нейропротективным и нейротропным действием. Эти факторы индуцируют миелинизацию, дифференцировку, разрастание нервных волокон и препятствуют запрограммированной гибели нервных клеток [37]. Кроме того, нейротрофины способны модулировать функциональную активность иммунных клеток [38, 39]. Эозинофильные гранулоциты кроме нейротрофинов способны высвобождать нейропептиды, такие как субстанция Р и вазоактивный интестинальный полипептид, участвующие в опосредовании зуда [17, 40]. Из вышесказанного можно заключить, что эозинофильные гранулоциты благодаря высвобождению нейротрофинов, нейропептидов и цитотоксических гранулярных белков участвуют в процессе воспаления и сенсибилизации к зуду при кожных заболеваниях, что определяет их как целевые эффекторные клетки при АтД [6].

### КОЖНЫЙ ЗУД И НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОМА

У пациентов с АтД отмечаются нарушения кожного микробиома в виде изменения его количественного и качественного состава в сторону преобладания *S. aureus* [41]. Доказано, что стафилококковые суперантигены способны индуцировать выработку большого количества IL 31, обуславливающего зуд [41]. Пациенты с повышенной колонизацией *S. aureus* чаще жалуются

на зуд, характеризующийся большей степенью выраженности [42].

### КСЕРОЗ КОЖИ И ЗУД

Ксероз кожи характеризуется пониженным содержанием воды, что приводит к наличию шелушения на поверхности, образованию трещин, а главное — выраженному зуду [42]. Первичный ксероз развивается в результате генетического дефекта ряда белков эпидермиса, приводящего к неполноценному формированию рогового конверта и, как следствие, развитию сухости кожи [43]. Вторичными причинами являются чрезмерное воздействие ультрафиолета, раздражающих местных факторов, повышенное потоотделение [43, 44]. При АтД причинами ксероза выступают мутации генов структурных белков с последующим нарушением их синтеза и недостатком продуктов распада, являющихся структурным компонентом водно-липидной мантии, играющей определяющую роль в поддержании нормальной гидратации кожного покрова [43]. В свою очередь, нарушения эпидермального барьера приводят к увеличению количества сенсорных окончаний С-волокон в дермо-эпидермальном соединении и эпидермисе, усиливают взаимосвязь этих волокон с роговым слоем, приводят к повышенной пенетрации стафилококка через эпидермис, что ухудшает течение зуда [45].

### СТРЕСС И ЗУД

У пациентов с АтД была установлена тесная связь между психологическими факторами, зудом и расчесами, причем 81% больных АтД отмечают усиление зуда вследствие выраженного эмоционального стресса [46, 47]. То, как стресс приводит к обострению или даже возникновению зуда, не совсем ясно и может зависеть от того, является ли стрессовый фактор острым или хроническим [47]. Обострение зуда способно усугубить стресс, что замыкает порочный цикл зуда и экскориирования кожи, которые значительно ухудшают течение заболевания и качество жизни пациента [46]. Методы управления стрессом и релаксации — терапевтические подходы, которые помогут разорвать этот цикл и облегчить состояние пациентов с зудом [6].

### ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЗУДА

Для оценки степени выраженности проявления зуда необходимо тщательно обследовать пациента. Субъективные жалобы на зуд — одно из основных проявле-

ний АтД [48]. Постоянная травматизация кожи проявляется наличием лихенификации в участках с наиболее выраженным зудом, а также экскориаций, покрытых геморрагическими корками, которые после заживления оставляют за собой участки с нарушенной пигментацией — как в сторону ее усиления, так и уменьшения [48]. При осмотре кистей обращает на себя внимание отполированность дистального отрезка ногтевой пластины [49]. Само по себе экскорирование — это рефлекс в ответ на нервный сигнал, который вызывает болезненное раздражение и увеличение последующих воспалительных явлений, что способствует повреждению кожи; таким образом формируется еще один порочный круг [50].

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика зуда у детей довольно обширна, практически так же, как у взрослых, и отличается в основном по частоте встречаемости (табл. 1) [6].

Следует также добавить, что при АтД существует вероятность наличия целиакии как коморбидного состояния, обуславливающего зуд эндогенного происхождения [51]. Патогенез возникновения зуда при целиакии обусловлен повышенной выработкой IL 31 [52]. В связи с этим при обследовании пациентов с АтД обоснованно проведение скрининга на целиакию, а именно определение титра антител к тканевой трансглутаминазе.

### ЛЕЧЕНИЕ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В комплексном лечении АтД очень важной и сложной задачей является борьба с зудом. Терапевтические стратегии этой борьбы указаны в табл. 2 [53]. Первоначальной тактикой должно быть устранение провоцирующих факторов, способствующих возникновению зуда [54, 55]. Восстановление кожного барьера является второй ступенью подхода к правильному ведению таких пациентов [56]. С этой целью применяют гидрофильные кремы, а также купания с использованием масляных добавок. Кроме того, к местному лечению относится применение топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, а также нестероидного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (крисаборол) [54]. Добавление в топические препараты таких компонентов, как ментол, мочевины, камфора и полидоканол, может ускорить противозудный эффект при их использовании [57, 58]. Применение системных антигистаминных препаратов обоснованно, однако не обладает абсолютным эффектом в связи с тем

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика кожного зуда в детском возрасте (адаптировано из [6])

**Table 1.** Differential diagnostics of pruritus in children (adapted from [6])

| Дерматозы                                                                                                                                                 | Системные заболевания                                                                                                                                                                                             | Неврологические и психиатрические болезни                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Атопический дерматит<br>Эпизоонозы<br>Мастоцитоз<br>Крапивница<br>Инфекционные болезни<br>Аутоиммунные заболевания<br>Вульгарный псориаз<br>Генодерматозы | Болезни почек<br>Болезни печени<br>Гематологические заболевания<br>Лекарственная экзантема, сопровождаемая зудом<br>Неоплазия<br>Эндокринологические болезни<br>ВИЧ/СПИД<br>Болезнь «трансплантат против хозяина» | Узловатое пруриго<br>Опухоли или абсцессы ЦНС<br>Неврогические реакции<br>Шизофрения<br>Депрессия<br>Обсессивно-компульсивные расстройства<br>Психоз, например дерматозоидный бред |

**Таблица 2.** Тактика лечения зуда, связанного с атопическим дерматитом (адаптировано из [53])  
**Table 2.** Management of pruritus associated with atopic dermatitis (adapted from [53])

| Вариант лечения         | Первая линия                                                                                                                                                                                   | Вторая линия                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Методы, подвергающиеся обсуждению                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Устранение триггера     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Исключение экзогенных факторов</li> <li>Антибактериальное лечение при вторичном инфицировании</li> <li>Исключение стресса</li> </ul>                    | Выявление пищевых аллергенов с их дальнейшим исключением у пациентов в обострении                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Бактериальная деколонизация</li> <li>Выявление пищевых аллергенов с их дальнейшим исключением у пациентов в ремиссии</li> <li>Борьба с пылевым клещом</li> </ul>                                                                                                                                    |
| Местная терапия         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Эмоленты</li> <li>Топические глюкокортикостероиды</li> <li>Топические ингибиторы кальциневрина</li> </ul>                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Препараты каменноугольной смолы</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ментол</li> <li>Капсаицин</li> <li>Налтрексон</li> <li>Доксепин</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Системная терапия       | —                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральные седативные антигистаминные препараты (не доказано при АД, однако актуально их седативное действие)</li> <li>Комбинация неседативных и седативных антигистаминных препаратов (высокая доза)</li> <li>Циклоспорин А</li> <li>Кортикостероиды</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Другие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, интерферон-гамма)</li> <li>Антагонисты <math>\mu</math>-опиатных рецепторов</li> <li><math>\kappa</math>-Опиоидный агонист</li> <li>Нейрогенные агенты (например, габапентин, миртазапин, пароксетин)</li> </ul> |
| Другие варианты лечения | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беседа с пациентами и их родителями о заболевании и методах его лечения</li> <li>Образовательные материалы в дополнение к устным инструкциям</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Фототерапия</li> <li>Психологическое консультирование (например, когнитивно-поведенческая терапия, коррекция привычек, аутогенная тренировка)</li> </ul>                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Эксимерный лазер</li> <li>Растительные препараты</li> <li>Гипнотерапия</li> <li>Массаж</li> <li>Иглоукалывание</li> </ul>                                                                                                                                                                           |

что, как указывалось выше, гистамин — не единственный пруритогенный медиатор [59]. Кроме того, обзор эффективности антигистаминных средств в облегчении зуда при АД с учетом доказательной базы позволил сделать вывод о том, что имеется мало объективных данных об улучшении течения заболевания при приеме  $H_1$ -антигистаминных препаратов [59]. Системная терапия также включает применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов [60–62]. Кроме того, в борьбе с зудом может быть рекомендована фототерапия, действие которой объясняется возможным сокращением нервных волокон в эпидермисе, уменьшением числа тучных клеток, ингибированием миграции клеток Лангерганса [63]. Следует дополнительно подчеркнуть важность психологического и поведенческого вмешательства в лечении зуда при АД [64].

Биологическая терапия и малые молекулы также обладают противозудным эффектом. Так, дупилумаб (ингибитор IL 4 и IL 13 [65]), немоллизумаб (ингибитор IL 31 [66]), апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа [67]), бариситиниб [67] и оклатиниб (ингибиторы янус-киназ) демонстрировали противозудную активность и находятся в объективе предстоящих исследований [68].

### РОЛЬ ДЕРМАТОКОСМЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

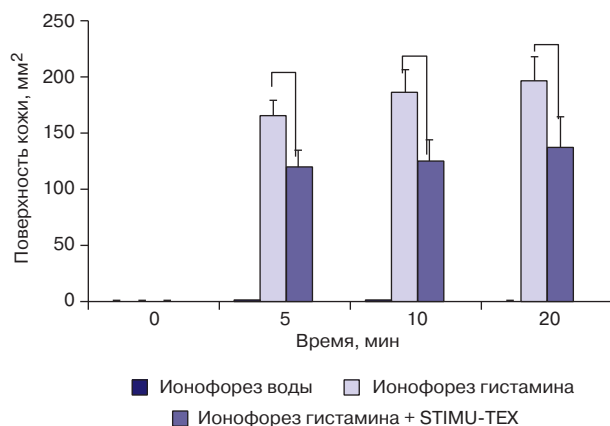
Исходя из патофизиологии развития зуда при АД, важность восстановления кожного барьера, нарушение которого является причиной ксероза и, как следствие, развития зуда, занимает первую ступень в терапевтическом подходе к таким пациентам [47]. Стандартные эмульенты, в состав которых входят липидовосполняющие

компоненты, дополняют недостающие составляющие кожного барьера. Кроме того, существуют т.н. эмульенты-плюс, обладающие дополнительным свойством положительного воздействия на патогенетические звенья АД, в т.ч. модулирующие рецепторы гистамина в пораженной коже [69]. Среди компонентов, входящих в их состав, могут применять ментол, полидоканол, обволакивающие/вяжущие и противовоспалительные средства [69]. Однако их эффективность остается оспариваемой. Так, местный анестетик ментол в комбинации с 15% мочевиной показал положительный эффект лишь в отдельных клинических случаях [70], полидоканол уменьшал выраженность зуда на 30% по сравнению с основой [71]. Перспективным является применение местных препаратов с агонистами каннабиноидных рецепторов, обладающими противозудным и обезболивающим действием, снижающими необходимость использования топических глюкокортикостероидов на 60% [70].

Одними из современных дерматокосметических средств патогенетического действия при АД являются средства линейки Atopic («Аванта», Россия), имеющие в составе, помимо ингредиентов, активно восстанавливающих кожный барьер, инновационный компонент STIMU-TEX AS (Pentapharm, Швейцария), показавший выраженный противозудный эффект [72]. Данный запатентованный комплекс представляет собой экстракт из зерен ячменя в сочетании с маслом арганы и маслом ши, при местном нанесении оказывает гистаминблокирующее действие и избавляет от кожного зуда [72]. Натуральный  $\alpha$ -бисаболол в составе продуктов обладает выраженными противовоспалительными свойствами [73]. Высокая (5%) концентрация D-пантенола обеспечи-

**Рис. 4.** Площадь кожи, вовлеченной в воспаление в различных группах наблюдения (адаптировано из [72])

**Fig. 4.** Skin area involved in inflammation in various study groups (adapted from [72])



Источник: Spoo J. и соавт., 2020.  
Source: Spoo J. et al., 2020.

вает эффективное увлажнение кожи и способствует ее быстрой регенерации [73].

В одном из последних клинических исследований методом ионофореза пациентам транскутанно вводили гистамин с формулой STIMU-TEX [72]. В первой группе осуществляли введение только гистамина, во второй — воды. Оценка степени выраженности воспаления проводили через 5, 10 и 20 мин. В области ионофоретического введения гистамина с формулой STIMU-TEX отмечена заметно меньшая по площади и выраженности воспаленная реакция кожи в сравнении с местом введения одного только гистамина. На участке кожи в области введения воды воспаления не наблюдалось (рис. 4).

Согласно результатам клинических исследований и апробаций, серия данных косметических продуктов рекомендуется для ежедневного базового ухода за кожей детей начиная с грудного возраста (1-го мес жизни) при легком и среднетяжелом течении АТД как в период ремиссии, так и при обострении [73, 74]. Применение продуктов серии в составе комплексной терапии при тяжелом течении АТД позволяет уменьшить длительность использования топических глюкокортикостероидов, снижает интенсивность кожного зуда и улучшает качество сна пациентов [75, 76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль зуда при ведении пациентов с АТД является одной из первостепенных задач. Понимание полноценной картины его развития дает возможность разработки средств современной терапии. Лечение больных с зудом заключается в исключении триггерных факторов, проведении адекватной местной и системной терапии, а также в психологической и поведенческой поддержке, особенно в случае заболевания среднетяжелого и тяжелого течения. Следует учитывать новые возможности использования эмоленов с патогенетическим действием как средств, не только восстанавливающих нарушенный кожный барьер, но и эффективно уменьшающих выраженность зуда. В этой связи эмоленов, содержащие

инновационный ингредиент STIMU-TEX, представляются перспективными для использования в качестве средств базового ухода у пациентов с поражениями кожи, сопровождающимися интенсивным зудом.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Аванта».

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by “Avanta”.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

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

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

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

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**Д. В. Федоров**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mollanazar NK, Koch SD, Yosipovitch G. Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *Curr Derm Rep*. 2015;4(2):20–29. doi: 10.1007/s13671-014-0093-y.
2. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):163–169. doi: 10.1007/s40257-015-0171-3.
3. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
4. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):9–10. doi: 10.1038/82924.
5. Chuquilin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):197–212. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.060.
6. Адашкевич В.П. Кожный зуд. *Дерматологический и междисциплинарный феномен*. М.: БИНОМ; 2014. 260 с. [Adaskevich VP. *Kozhnyi зуд. Dermatologicheskii i mezhdistsiplinarnyi fenomen*. Moscow: BINOM; 2014. 260 p.]
7. Bieber T, Leung DYM. *Atopic Dermatitis*. CRC Press; 2002. p. 49.
8. Verze L, Carla V-P, Maurizo S, et al. Distribution of GAP-43 nerve fibers in the skin of the adult human hand. The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;272A(1):467–473. doi: 10.1002/ar.a.10056.
9. Abbracchio MP, Reggiani AM. Pain and nociception. In: Galizia CG, Lledo P-M, eds. *Neurosciences from molecule to behavior: a university textbook*. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2013. pp. 455–459.
10. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev*. 2006;86(4):1309–1379. doi: 10.1152/physrev.00026.2005.
11. Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Delta- or Alpha/beta-fibres. *Exp Physiol*. 2002;87(2):239–244.
12. Elder D. Histology of the skin. In: Elder D, ed. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
13. Myers MI, Peltier AC, Li J. Evaluating dermal myelinated nerve fibers in skin biopsy. *Muscle Nerve*. 2013;47(1):1–11. doi: 10.1002/mus.23510.
14. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):535–543. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00696.x.
15. Krause L, Shuster S. Mechanisms of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6400):1199–1200. doi: 10.1136/bmj.287.6400.1199.
16. Greaves MW. Antihistamines. *Dermatol Clin*. 2001;19(1):53–62. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70229-1.
17. Rukwied R, Heyer C. Cutaneous reactions and sensations after intracutaneous injection of vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in atopic eczema patients and healthy controls. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(4):198–204. doi: 10.1007/s004030050290.
18. Vogelsang M, Heyer C, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):434–436. doi: 10.2340/000155575434436.
19. Heyer C, Vogelsang M, Hornstein OP. Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic eczema. *J Dermatol*. 1997;24(10):621–625. doi: 10.1111/j.1346-8138.1997.tb02305.x.
20. Ikoma A, Fartasch M, Heyer P, et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology*. 2004;62(2):212–217. doi: 10.1212/wnl.62.2.212.
21. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, et al. Agonists of proteinase activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med*. 2000;6(2):151–158. doi: 10.1038/72247.
22. Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A. Endovanilloid signalling in pain. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(4):372–379. doi: 10.1016/s0959-4388(02)00340-9.
23. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor a molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci*. 2001;24:487–517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487.
24. Stander S, Luger T, Metz D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):471–478. doi: 10.1067/mjd.2001.110059.
25. Stander S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt*. 2003;54(5):413–414. doi: 10.1007/s00105-003-0521-6.
26. Dvorak M, Watkinson A, McClone P, Rulwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res*. 2003;52(6):238–245. doi: 10.1007/s00011-003-1162-z.
27. Kemeny L. Comparative study of S235 cream and hydrocortisone 1% in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;52(3 Suppl):P68. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.282.
28. Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain*. 1997;71(1):49–55. doi: 10.1016/s0304-3959(97)03339-3.
29. Fjellner B, Hagermark O. The influence of the opiate antagonist naloxone on experimental pruritus. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(1):73–75.
30. Ko MG, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology*. 2000;92(3):795–805. doi: 10.1097/0000542-200003000-00023.
31. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Exp Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1673–1682. doi: 10.1517/14656566.2010.484420.
32. Elmiah SB, Lerner EA. Topical Therapies for Pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):118–126. doi: 10.1016/j.sder.2011.04.008.
33. Dillon SR, Sprecher C, Bilsborough J, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004;5(7):752–760. doi: 10.1038/ni1084.
34. Bilsborough J, Leung DY, Mauer M, et al. IL-31 is associated with Cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):418–425. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.046.
35. Johannsson O, Liang Y, Marcusson JA, Reimert CM. Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):371–378. doi: 10.1007/s004030000142.
36. Kapp A. The role of eosinophil in pathogenesis of atopic dermatitis — eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*. 1993;48(1):1–5. doi: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb02167.x.
37. Raap U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in non-atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1268–1275. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.007.
38. Raap U, Werfel T, Goltz C, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlates with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*. 2006;61(12):1416–1418. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01210.x.
39. Raap U, Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(5):419–424. doi: 10.1097/01.all.0000183111.78558.4d.
40. Remrod C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(2):85–91. doi: 10.1007/s00403-007-0745-x.
41. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities — 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
42. Engebretsen KA, Linneberg A, Thuesen BH, et al. Xerosis is associated with asthma in men independent of atopic dermatitis and filaggrin gene mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1807–1815. doi: 10.1111/jdv.13051.
43. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1094–1102. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1566.

44. Howell MD, Kim BE, Boguniewicz M, Leung DYM. Modulation of filaggrin by Th2 cytokines in the skin of Atopic Dermatitis (AD). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S283.
45. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003;16(3):254–259. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x.
46. Fjellner B, Arnetz BB. Psychological predictors of pruritus during mental stress. *Acta Dermatol Venereol*. 1985;65(6):504–508.
47. Wahlgren CF. Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis. *Allergy*. 1992;47(2 Pt 1):65–75. doi: 10.1111/j.1398-9995.1992.tb05091.x.
48. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–293. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
49. Yvette A. Tivoli, DO, Rubenstein RM. Pruritus. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(7):30–36.
50. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Дерматологические аспекты зуда // *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). — 2018. — № 1. — С. 121–125. [Murashkin NN., Materikin AI, Ambarchyan ET, et al. Dermatologic aspects of pruritus. *Pediatrics* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2018;1:121–125. (In Russ).] doi: 10.26442/2413-8460\_2018.1.121-125.
51. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602. doi: 10.3390/nu10050602.
52. Kulczycka-Siennicka L, Cynkier A, Waszczykowska E, et al. The Role of Intereukin-31 in Pathogenesis of Itch and Its Intensity in a Course of Bullous Pemphigoid and Dermatitis Herpetiformis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5965492. doi: 10.1155/2017/5965492.
53. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2): 71–86. doi: 10.1016/j.sder.2011.05.002.
54. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(2):173–117. doi: 10.1016/0091-6749(82)90096-3.
55. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993; 92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711.
56. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
57. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, et al: Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(1):28–33.
58. Patel T, Ishiui Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):873–878. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.008.
59. Summey BT, Jr, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):328–332. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00035.x.
60. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010;65(7):805–821. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.01995.x.
61. Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70(4):323–329.
62. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991;338(8760):137–140. doi: 10.1016/0140-6736(91)90134-b.
63. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):344–354. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00032.x.
64. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, et al. Depression modulates pruritus perception: A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med*. 1994; 56(1):36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005.
65. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
66. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142:1121–1130.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018.
67. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto Ti. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(5):1375–1390. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
68. Fukuyama T, Ganchingco JR, Mishra SK, et al. Janus kinase inhibitors display broad anti-itch properties: a possible link through the TRPV1 receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):306–309. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.960.
69. Heil PM, Maurer D, Klein B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course — a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(12):990–998. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
70. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol–Harnstoff–Kombination bei trockener, juckender Haut. Ergebnisse einer methodisch geprüften Anwendungsbeobachtung. *Aktuelle Dermatologie*. 2007;33(01/02):33–38. doi: 10.1055/s-2006-945179.
71. Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. *Dermatosen in Beruf und Umwelt = Occupation and environment*. 1993;41(5):184–188.
72. Spoo J, Schliemann-Willers S, Elsner P. Evaluation of the antihistaminergic efficacy of STIMU-TEX® AS on iontophoretically induced histamine irritation by laser Doppler flowmetry. Test report. Available online: [https://atopicbaby.ru/clinical\\_trials/stimu-tex-as-in-vivo-relief-of-histamine-related-symptoms](https://atopicbaby.ru/clinical_trials/stimu-tex-as-in-vivo-relief-of-histamine-related-symptoms). Accessed on June 20, 2020.
73. Мигачева Н.Б., Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. и др. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом // *РМЖ*. — 2017. — № 19. — С. 1391–1395. [Migacheva NB, Orlov EV, Chaplygina SI, et al. Innovative skin care products for children with atopic dermatitis. *RMJ*. 2017;(19): 1391–1395. (In Russ).]
74. Ларькова И.А., Ревякина В.А., Кравцова П.О., Кувшинова Е.Д. Современные средства ухода за кожей в базисной терапии атопического дерматита у детей // *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). — 2017. — № 1. — 86–88. [Larkova IA, Reviakina VA, Kravtsova PO, Kuvshinova ED. Modern means of skin care in the basic therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2017;1:86–88. (In Russ).]
75. Елисютина О.Г., Литовкина А.О., Феденко Е.С. Опыт использования современных средств по уходу за кожей серии Атопик® у детей с атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 76–81. [Elisyutina O.G., Litovkina A.O., Fedenko E.S. Experience of modern skin care series Atopic® using in atopic dermatitis children. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(2):76–81. (In Russ).]
76. Нурпеисов Т.Т., Беркинбаев С.Ф., Газалиева М.А., Хан В.В. Применение комплекса топических средств для лечения атопического дерматита у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2017. — Т. 12. — № 5. — С. 73–77. [Nurpeisov TT, Berkinbaev SF, Gazalieva MA, Khan VV. Use of a complex of topic preparations for treatment of atopic dermatitis in children. *Voprosy Practicheskoi Pediatrii*. 2017;12(5):73–77. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2017-5-73-77.

Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева, С.Р. Варфоломеева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Анапластическая крупноклеточная лимфома с генерализованным поражением кожи в детском возрасте: клинический случай

## Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и ТКМ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Статья поступила: 31.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет 15% среди всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и характеризуется агрессивным течением с вовлечением в патологический процесс органов и систем, в т. ч. и кожи. Опухолевое поражение кожи при НХЛ в детском возрасте встречается редко, но среди всех морфоиммунологических вариантов НХЛ случаи кожной локализации несколько чаще диагностируют при АККЛ. В связи с крайне редкой частотой встречаемости поражений кожи при АККЛ описание каждого нового случая представляет несомненный интерес и научно-практическую значимость. **Описание клинического случая.** Пациент Г., 11 лет, впервые отметил появление воспаленных узлов на коже мошонки; в связи с поздним обращением за медицинской помощью зафиксирована генерализация кожных поражений с распространением на голени, лицо, лимфатические узлы и кости. По результатам гистологического исследования кожи установлены признаки воспалительно-некротического процесса. Эффект от местной антисептической и антибактериальной терапии отсутствовал. При повторном морфоиммунологическом исследовании кожи установлен диагноз АККЛ. Продолжительность жизни от момента манифестации заболевания до гибели пациента составила 6 мес. **Заключение.** Редкие случаи кожных проявлений при АККЛ требуют обязательного гистологического и иммуногистохимического исследования. В связи с клинико-лабораторной картиной воспалительного процесса, сопровождающего опухоль, может потребоваться проведение повторной биопсии с пересмотром гистологических препаратов в референс-центре.

**Ключевые слова:** анапластическая крупноклеточная лимфома, опухоли кожи, клинический случай, дети

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Варфоломеева С.Р. Анапластическая крупноклеточная лимфома с генерализованным поражением кожи в детском возрасте: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2157

477

Timur T. Valiev, Tatyana S. Belysheva, Svetlana R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

## Anaplastic Large Cell Lymphoma with Generalized Skin Lesion in Childhood: Clinical Case

**Background.** Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) represents 15% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL) in children, and it is characterized by aggressive course and involvement of various organs and systems (including skin) in the pathological process. Skin tumors at NHL in childhood are rare. Thus, cases of skin localization are more oftenly diagnosed at ALCL among all morphoimmunologic variants of NHLs. The description of any new case of skin lesions in patients with ALCL has undeniable interest and scientific and practical significance due to its extremely rare frequency. **Clinical Case Description.** Patient G., 11 years old, has firstly noted inflammatory nodes on the skin of scrotum. The generalization of skin lesions on tibia, face, lymph nodes and bones was recorded due to late admission to the hospital. The inflammatory-necrotic process has been revealed at skin histological examination. Local antiseptic and antibacterial therapies were ineffective. The ALCL was diagnosed on morphoimmunologic re-examination of the skin. Life expectancy after disease manifestation to patient's death was 6 months. **Conclusion.** Rare cases of skin involvement at ALCL require mandatory histological and immunohistochemical examinations. Second biopsy with reconsideration of histological preparations in the reference center may be necessary due to clinical-laboratory picture of the inflammatory process accompanying the tumor itself.

**Key words:** anaplastic large cell lymphoma, skin tumors, clinical case, children

**For citation:** Valiev Timur T., Belysheva Tatiana S., Varfolomeeva Svetlana R. Anaplastic Large Cell Lymphoma with Generalized Skin Lesion in Childhood: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (6): 477–482. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2157

## ОБОСНОВАНИЕ

Лимфомы в структуре заболеваемости детского населения злокачественными опухолями находятся на третьем месте после лейкозов и опухолей центральной нервной системы [1]. Клинические проявления злокачественных лимфопролиферативных заболеваний крайне разнообразны и представлены поражением органов брюшной полости, средостения, периферических лимфатических узлов и костного мозга [2]. Не существует практически ни одного органа, поражение которого не было бы описано при лимфомах. Не только клиническая, но и морфоиммунологическая, а также цитогенетическая гетерогенность лимфом лежит в основе сложной дифференциальной диагностики.

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2017) выделено более 55 самостоятельных нозологических форм лимфом [1]. У детей встречаются основные 5: лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная, Т- и В-лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ). Все варианты лимфом у детей имеют агрессивное и высокоагрессивное клиническое течение [1].

Поражение кожи при лимфомах у детей встречается достаточно редко, как правило, при диссеминации опухолевого процесса. Несколько чаще, чем при других вариантах лимфом, кожные проявления отмечены при АККЛ — до 31,4% случаев [3]. Характер поражений кожи может быть представлен одиночными или множественными папулами, бляшками, узлами или опухолевыми образованиями красно-коричневого или телесного цвета, реже — напоминать герпетические высыпания [3]. На поверхности кожных проявлений АККЛ возможно изъязвление [4]. Помимо кожных проявлений, описаны поражения слизистых оболочек и подкожной жировой клетчатки, протекающие по типу целлюлита [5].

Локализация АККЛ на коже не имеет специфических особенностей: описаны случаи поражения кожи конечностей и туловища [6]. Однако представленные в литературе описания кожных поражений при АККЛ, как правило, основаны на клинических наблюдениях у взрослых больных. Практически отсутствуют данные об особенностях данной патологии у детей, в связи с чем каждое новое наблюдение, анализирующее поражение кожи при АККЛ у детей, представляет несомненный интерес с научно-практической точки зрения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Г., 11 лет. Жалобы на боль, отеки, деформацию лица и голеней.

### Анамнез болезни

Из анамнеза известно, что пациент заболел в сентябре 2019 г., когда отмечено появление воспаленных узлов с пустулой в центре на коже нижних конечностей и мошонке. За медицинской помощью родители ребенка не обращались, самостоятельно проводили мест-

ную терапию мазью Левомеколь. В течение нескольких дней на фоне местной терапии происходило вскрытие гнойничковых элементов с последующим заживлением и образованием рубца. Через 1 мес (октябрь 2019 г.) появились плотные, ограниченно подвижные опухолевые образования на коже голеней, лечение которых продолжено той же мазью. В течение 2–3 нед самостоятельного лечения отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров и числа опухолевых элементов, которые распространились на кожу правого предплечья. Ребенок стал жаловаться на боль в голенях при ходьбе.

В ноябре 2019 г. родители впервые обратились за медицинской помощью в детскую клиническую больницу по месту жительства. Ребенок в срочном порядке был госпитализирован в хирургическое отделение, где проведено оперативное вмешательство в объеме вскрытия и дренирования флегмон обеих голеней. Взята биопсия кожи, по результатам которой обнаружены элементы воспаления и некроза. В рамках комплексного обследования больного проводились рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, периферических лимфатических узлов, клинический и биохимический анализ крови, но признаков опухолевого процесса выявлено не было. Рекомендована повторная биопсия опухолевого образования кожи, от которой родители пациента отказались.

Ребенку проводилась системная антибактериальная терапия, местная хирургическая обработка ран, асептические повязки с регенерирующими препаратами. Лечение оказало умеренный эффект в виде уменьшения размеров опухолевых образований кожи голеней, снижения интенсивности болевого синдрома. После достижения незначительного улучшения родители самостоятельно покинули клинику, написав отказ от лечения.

Лечение ребенка продолжено в домашних условиях. В декабре 2019 г. произошло изъязвление опухолевых образований кожи голеней, появление некротических тканей, присоединился гнилостный запах. На коже верхней трети шеи справа образовался болезненный при пальпации узел красно-коричневого цвета диаметром около 4 см. В течение нескольких дней опухолевое образование распространилось на заушную область справа.

### Физикальная и инструментальная диагностика

20 января 2020 г. ребенок в тяжелом состоянии был доставлен в детскую клиническую больницу по месту жительства.

Объективно: поверхность обеих голеней горячая при пальпации, увеличена в объеме преимущественно в средней трети; в переднелатеральной и переднемедиальной областях мягкие ткани значительно инфильтрированы, определялись множественные очаги изъязвлений без четких границ от 2 до 9 см в диаметре, с гнойным отделяемым, массивными некротическими массами в центре. Поражения кожи сопровождались выраженным гнилостным запахом. Движения в голено-

стопных и коленных суставах в полном объеме и безболезненные. Обращал на себя внимание отек мягких тканей лица, преимущественно в подглазничной, височной, щечной, околоушно-жевательной, поднижнечелюстной и заушной областях справа. Глазная щель справа сужена. Кожа в зоне отека напряжена, в складку не собирается, синюшно-бордового цвета, ее пальпация резко болезненная, флюктуация не определялась, открывание рта ограничено. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. На коже передней грудной стенки визуализировались узловые образования размерами до 2 см, умеренно подвижные, болезненные при пальпации. Кожный покров в проекции образований не изменен, флюктуация не определяется.

По данным РКТ с внутривенным контрастированием: признаки объемного образования шеи, мягких тканей головы с распространением на надключичную область справа с прорастанием всех структур шеи (включая сосуды) до области ротоглотки, деформация ротоглотки. Аналогичную структуру имели множественные очаговые образования, визуализированные в мягких тканях ягодичной области слева (49×40 мм) в мышечной ткани с распространением в подкожную жировую клетчатку, в мышцы правого бедра на уровне средней трети по латеральной поверхности (29×19 мм), в мышцы обеих голеней до 160×54 мм; также были обнаружены начальные проявления деструктивных изменений правой большеберцовой кости. При проведении РКТ были обнаружены множественные очаговые образования подкожной клетчатки передней грудной стенки, брюшной и поясничной области, а также увеличение размеров правого надпочечника, лимфатических узлов парааортальной, мезентериальной, подвздошной, забрюшинной, паховой, надключичных групп, накапливающих контрастный препарат. Со стороны органов грудной клетки и брюшной полости — без патологических изменений. В брюшной полости и правой плевральной полости — небольшое количество жидкости. Со стороны головного мозга — умеренная гидроцефалия, очаговые образования отсутствовали.

В клиническом анализе крови отмечен нейтрофильный лейкоцитоз (число лейкоцитов составляло  $32,6 \times 10^9/\text{л}$  при норме  $4-9 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 83% при норме 47–72%, лимфоциты — 9% при норме 18–40%, моноциты — 4% при норме 2–9%, эозинофилы — 4% при норме 0–5%). Число эритроцитов составило  $4,55 \times 10^{12}/\text{л}$  (при норме  $4,0-5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ ), концентрация гемоглобина — 107 г/л (при норме 120–140 г/л), число тромбоцитов —  $707 \times 10^9/\text{л}$  (при норме  $140-400 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ — 5 мм/ч (при норме 1–15 мм/ч).

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение концентрации ферритина до 1122,4 нг/мл (при норме 20–300 нг/мл), С-реактивного белка — до 117,6 мг/л (при норме 0–5 мг/л). АСТ — 67,3 Ед/л (при норме 0–40 Ед/л), АЛТ — 54,7 Ед/л (при норме 0–45 Ед/л), ЛДГ — 566 Ед/л (при норме 0–480 Ед/л), а также гипоальбуминемия (альбумин 33 г/л при норме 35–50 г/л).

По результатам исследования миелограммы признаков поражения костного мозга не выявлено.

### Предварительный диагноз

Клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов исследования позволили предположить лимфому кожи с генерализованным поражением мягких тканей и костей.

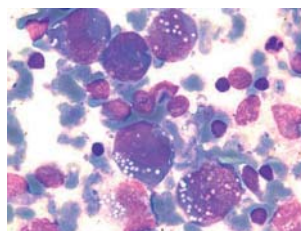
### Дополнительные методы обследования

Выполнена биопсия образования передней грудной стенки. При гистологическом исследовании определялись фрагменты жировой и соединительной ткани, содержащей инфильтрат, представленный клетками крупного размера с обильной амфифильной цитоплазмой, везикулярными ядрами с глыбчатым хроматином и эозинофильными ядрышками. Отмечалась высокая митотическая и апоптотическая активность. Среди описанных клеток видны многочисленные макрофаги. По данным иммуногистохимического исследования, опухолевые клетки экспрессировали CD30, ALK, Granzyme B. Реактивный компонент опухоли представлен единичными CD8+ лимфоцитами, CD20+ В-лимфоцитами и многочисленными CD4+ макрофагами. Отсутствовала экспрессия TIA-1, TdT, EMA. Выявленная морфоиммунологическая картина позволила диагностировать ALK-позитивную АККЛ (рис. 1, 2).

По месту жительства было начато химиотерапевтическое лечение: циторедуктивная префаза препаратами дексаметазон и циклофосфамид, а затем блок полихимиотерапии в режиме дексаметазон/циклофосфан/цитарабин/этопозид. Помимо химиотерапевтического лечения, выполнена некрэтомия зон сухого некроза, покрывающих очаги изъязвления в области обеих голеней. После проведенного лечения отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, отеков голеней. Тем не менее течение постхимиотерапевтического периода осложнилось развитием глубокой аплазии кроветворения, септическим шоком, ДВС-синдромом, что потребовало проведения интенсивной антибактериальной терапии, заместительной терапии компонентами и препаратами крови. После некоторой стабилизации общего состояния в связи с невозможностью продолжения высокоинтенсивной терапии по месту жительства ребенок был направлен в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ (Москва).

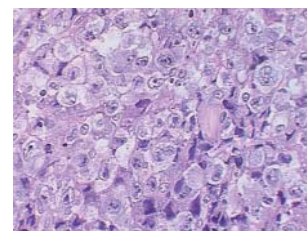
**Рис. 1.** Цитологическая картина анапластической крупноклеточной лимфомы. Окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000

**Fig. 1.** Cytologic picture of anaplastic large cell lymphoma (Romanowsky–Giemsa stain, ×1000)



**Рис. 2.** Гистологическая картина анапластической крупноклеточной лимфомы. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

**Fig. 2.** Histologic pattern of anaplastic large cell lymphoma (hematoxylin and eosin stain, ×400)



При поступлении в НИИ ДОГ (март 2020 г.) пациент предъявлял жалобы на боль и отек в области голеней, ограничение движений в ногах, отек лица, нарушение глотания твердой пищи. Состояние ребенка при осмотре крайне тяжелое, обусловлено выраженным опухолевым процессом, интоксикацией, инфекционным синдромом. Температура тела 37,3 °С.

**Объективно:** в области кожи, подкожно-жировой клетчатки, мягких тканей лица и шеи справа визуализируется обширный очаг опухолевого распада 17×15 см неправильных очертаний с четкими границами. В центре изъязвления — массивный плотный струп. Некротические массы спаяны с подлежащими тканями, ограниченно подвижны. По периферии очага — гнойное отделяемое, незначительная кровоточивость в зоне демаркационного вала на границе с окружающей интактной кожей (рис. 3).

В области обеих голеней кожный покров инфильтрирован, отечен, с синюшным оттенком. По всей окружности последних визуализируются обширные язвенно-некротические очаги округлых и неправильных очертаний с гнойным отделяемым, сливающиеся между собой с формированием глубоких язвенных дефектов, прорывающих кожу, подкожно-жировую клетчатку, мягкие ткани (рис. 4).

На ягодицах и затылке пролежни до 2×4 см. Уровень сознания — легкое оглушение. Контактен, на вопросы отвечает. Парез лицевого нерва справа.

Лимфатические узлы шеи слева до 1,5 см, безболезненные, подвижные, эластические, не спаяны друг с другом и окружающими тканями. Подключичные, подмышечные и паховые лимфатические узлы с обеих сторон аналогичных свойств. Гемодинамика стабильная. В легких дыхание жесткое, проводные хрипы, ослаблено в нижних отделах справа. ЧД — 21 (при норме 18–20). Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 108 (при норме 75–85). Живот доступен пальпации, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

**В клиническом анализе крови:** лейкоциты —  $51,77 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $2,85 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 80 г/л, тромбоциты —  $506 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы —  $40,44 \times 10^9/\text{л}$ .

**В биохимическом анализе крови:** креатинин — 5 мкмоль/л (при норме 60–120 мкмоль/л), ЛДГ — 714 Ед/л, мочевины — 2,2 ммоль/л (при норме 1,8–6,7 ммоль/л), билирубин общий — 11,5 мкмоль/л (при норме 3,5–20,5 мкмоль/л), общий белок — 38,6 г/л (при норме 60–80 г/л), АСТ — 11,1 Ед/л, АЛТ — 4 Ед/л, альбумин — 21,5 г/л, ЩФ — 101 Ед/л (при норме 40–240 Ед/л), натрий — 141 ммоль/л (при норме 130–150 ммоль/л), хлор — 102,5 ммоль/л (при норме 95–110 ммоль/л), калий — 2,41 ммоль/л (при норме 3,5–5,5 ммоль/л).

По данным РКТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевого образования шеи с прорастанием всех слоев, распространением до крылонебной и шилососцевидной ямок, ротоглотки и уровня надключичной области справа. Отмечено увеличение размеров объемных образований обеих голеней до 19×9×6 см в виде овальных структур вытянутой формы.

Для обеспечения питания больного был установлен назогастральный зонд. При фиброэзофагогастродуоденоскопии явных дефектов стенки пищевода не обнаружено.

При проведении бронхоскопии надгортанник, гортань, трахея и главные бронхи были не изменены. В просвете нижнедолевого бронха справа определялось большое количество желудочно-кишечного и гнойного содержимого. Слева просвет доступных осмотру бронхов широкий, с умеренным количеством слизистого содержимого. В ходе бронхоскопии была выполнена санация трахеобронхиального дерева. Визуализированная эндоскопическая картина соответствовала аспирации желудочно-кишечным содержимым правой половины бронхиального дерева, признакам правостороннего гнойного эндобронхита.

По данным костно- и спинномозговой пункции признаков опухолевого поражения нет.

Учитывая тяжесть состояния, субфебрилитет, наличие выраженных очагов инфекционно-язвенного поражения кожи, эндоскопические признаки правостороннего гнойного эндобронхита, прогрессирующий опухолевый процесс и необходимость проведения химиотерапии, пациенту начата терапия антибактериальными препара-

**Рис. 3.** Внешний вид пациента Г. Очаг опухолевого распада с некротизированными тканями на лице

**Fig. 3.** General appearance of patient G. Tumor necrosis locus with necrotic tissues on the face



**Рис. 4.** Внешний вид пациента Г. Очаги опухолевого распада на голених с язвенно-некротическими дефектами мягких тканей

**Fig. 4.** General appearance of patient G. Tumor necrosis loci on lower legs with ulcerous-necrotic lesions of soft tissues



ратами широкого спектра действия (меропенем/амикацин/даптомицин/сульфаметоксазол + триметоприм/диоксидин). Длительная предшествовавшая иммуносупрессия, обусловленная опухолевым процессом и проведенной ранее химиотерапией, стала основанием для назначения вориконазола. Проводились заместительная гемокомпонентная терапия (эритроцитная взвесь, альбумин человеческий, иммуноглобулин), инфузионная терапия, парентеральное питание.

В связи с невозможностью проведения интенсивной противоопухолевой терапии, с учетом крайне тяжелого состояния больного, по жизненным показаниям был введен активный в отношении АККЛ препарат винбластина в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (06.03.2020) и брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг (13.03.2020).

После цикла лечения отмечено некоторое уменьшение отека мягких тканей голеней, снижение лейкоцитоза до  $5 \times 10^9$ /л. На фоне присоединившейся аплазии кроветворения отмечено появление фебрильной лихорадки, в связи с чем проведена коррекция антибактериальной терапии: даптомицин заменен на линезолид в дозе 10 мг/кг 3 раза/сут. Взяты образцы крови для микробиологического исследования. По результатам получен рост грамположительной полирезистентной флоры (*Acinetobacter baumannii*).

Также выполнена бронхоскопия; по результатам микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа получен рост мультирезистентной *A. baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, в связи с чем доза меропенема была увеличена до 60 мг/кг, к терапии добавлен полимиксин В в дозе 2,5 мг/кг 2 раза/сут, но состояние больного прогрессивно ухудшалось, что проявлялось в виде фебрильной лихорадки, нарастания концентрации С-реактивного белка (до 226 мг/л). На фоне аплазии кроветворения меропенем заменен на тигециклин (1,2 мг/кг 2 раза/сут), начата стимуляция гранулоцитопоза Г-КСФ. Тем не менее нарастали явления дыхательной недостаточности, одышка с втяжением межреберных промежутков, снижение сатурации до 82–84%, снижение  $pO_2$  по данным КЩС. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где ему была начата ИВЛ. На фоне течения неконтролируемого сепсиса развилась брадикардия до 45–50/мин, АД не определялось, были начаты реанимационные мероприятия, инотропная поддержка (норадреналин 1 мкг/кг в минуту), на этом фоне восстановлен синусовый ритм, ЧСС — 170/мин, АД — 140/84 мм рт. ст. Инотропная поддержка (норадреналин 0,5 мкг/кг в минуту) была продолжена.

В связи сохраняющейся депрессией кроветворения (постхимиотерапевтическая и инфекционно-индуцированная) было принято решение об увеличении дозы Г-КСФ до 20 мкг/кг. С целью дезинтоксикации на фоне течения резистентного сепсиса проводились сеансы гемосорбции с применением полимиксиновой колонки. С учетом сохраняющегося течения сепсиса, отсутствия динамики на фоне антибактериальной терапии проведена ее коррекция: отменены амикацин, вориконазол, тигециклин и добавлены цефтазидим/авибактам, азтреонам, каспофунгин. Комплексная терапия при-

вела к снижению концентрации С-реактивного белка до 32,7 г/л, увеличению числа лейкоцитов в клиническом анализе крови до  $2 \times 10^9$ /л. Тем не менее в течение нескольких дней отмечалось развитие подкожной эмфиземы на грудной стенке, руках, больше слева. Была выполнена бронхоскопия, по результатам которой сделано предположение о дефекте правого главного бронха. В состоянии больного наблюдалась отрицательная динамика с выраженной гипоксемией ( $SpO_2$  — 50%), нестабильной гемодинамикой на фоне проводимой инотропной поддержки (норадреналин 0,5–0,7 мкг/кг в мин, адреналин 0,2–0,3 мкг/кг в минуту), завершившейся эпизодом асистолии. Реанимационные мероприятия не имели эффекта, констатирована биологическая смерть пациента.

### Клинический диагноз

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная, с поражением кожи и мягких тканей лица и шеи справа, обеих голеней, лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, паховых и надключичных групп, правой большеберцовой кости. IV стадия. Высокий риск. Флегмоны мягких тканей лица и шеи справа, обеих голеней. Подкожная эмфизема передней грудной стенки и руки слева. Двухсторонняя пневмония. Сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность (сердечно-сосудистая, почечная, дыхательная).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует прогрессивное развитие высокозлокачественной АККЛ с первичным поражением кожи и генерализацией опухолевого процесса, распространением на подлежащие мягкие ткани и кости. По мере опухолевой прогрессии происходило изъязвление кожных поражений с присоединением инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, устойчивыми к терапии, что привело к развитию сепсиса и полиорганной недостаточности.

Инициальные поражения кожи при лимфомах у детей заставляют обращаться за медицинской помощью к дерматологам, перед которыми стоит сложная дифференциально-диагностическая задача. Чрезвычайная редкость первичных кожных проявлений лимфопролиферативных заболеваний у детей и отсутствие на начальной стадии заболевания таких общих симптомов, как субфебрильная температура тела, интоксикация, анемический, геморрагический и инфекционный синдром, могут привести к ошибочным диагнозам. При наличии в клинической картине единичных узлов дифференциальную диагностику чаще всего проводят с туберкулезом кожи — т.н. туберкулезным шанкром (первичный аффект) или вторичным поражением кожи, характеризующимся гранулематозными узелками, для чего выполняется исследование на определение специфического возбудителя — *Mycobacterium tuberculosis*. Другой распространенной нозологией в педиатрической практике, с которой проводят дифференциальную диагностику АККЛ с поражением кожи, является глубокий фолликулит и перифолликулит (фурункул, кар-

бункул, абсцесс), вызванный *Staphylococcus aureus*. Клинициста должно насторожить наличие длительно существующего воспалительного очага и отсутствие положительного эффекта от антибактериальной терапии. При подозрении на лимфопрролиферативное заболевание дифференциальную диагностику АККЛ проводят в первую очередь с лимфоматоидным папулезом, характеризующимся относительно доброкачественным течением, но с возможностью саркомной трансформации [7]. С этой целью выполняют гистологическое исследование.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случаях дебюта АККЛ с кожных проявлений первым специалистом, к которому обращается больной, является дерматолог. Крайне важно, чтобы детские дерматологи помнили о возможности развития у ребенка системного злокачественного опухолевого процесса с первичным поражением кожи. Именно поэтому при неоднозначной клинической картине в виде бессимптомной розово-синюшной, красно-коричневой (реже — телесного цвета) папулы, бляшки или узла с возможным изъязвлением на поверхности следует выполнить диагностическую биопсию. При этом на начальной стадии заболевания, как в случае данного клинического наблюдения, гистологическое исследование может продемонстрировать только лишь картину неспецифического воспаления. Задача клинициста заключается в том, чтобы даже в отсутствие убедительных морфоиммунологических данных выбрать тактику динамического наблюдения за таким пациентом с обязательным контролем его общего состояния и повторным гистологическим исследованием.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Детская онкология: национальное руководство* / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Издательская группа РОНЦ; 2012. — 681 с. [*Detskaya onkologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Aliev MD, Polyakov VG, Mentkevich GL, Mayakova SA, eds. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2012. 681 p. (In Russ).]
2. *Лимфомы у детей* / под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Практическая медицина; 2014. [*Limfomy u detei*. Mentkevich GL, Mayakova SA, eds. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. (In Russ).]
3. Pereira DF, Costa BS, da Paz Scardua EF, et al. A primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma mimicking labial herpes. *Oral Maxillofac Surg*. 2020;24(2):239–242. doi: 10.1007/s10006-019-00822-w.
4. Baik BS, Lee WS, Ji SY, et al. Treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Craniofac Surg*. 2019;20(3): 207–211. doi: 10.7181/acfs.2018.02201.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 06.03.2020).

### INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed written voluntary informed consent on usage of medical data (diagnostic, treatment and observation results) for scientific purposes (signed on 06.03.2020).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**Т. Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Т. С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**С. Р. Варфоломеева**

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

5. Park JH, Bae TH, Kim WS, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma Mimicking Cellulitis: A Case Report. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019;18(2):208–211. doi: 10.1177/1534734619843704.
6. Fernandez-de-Misa R, Hernandez-Machin B, Combalia A, et al. Prognostic factors in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicentric, retrospective analysis of the Spanish Group of Cutaneous Lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):762–768. doi: 10.1111/jdv.16006. Epub 2019 Nov 19.
7. Валиев Т.Т., Виноградова Ю.Э., Гилязитдинова Е.А. и др. Случай саркомной трансформации лимфоматоидного папулеза // *Гематология и трансфузиология*. — 2006. — Т. 51. — № 5. — С. 44–46. [Valiev TT, Vinogradova Yu E, Gilyazitdinova EA, et al. A case with sarcomatous transformation of lymphomatoid papulosis. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2006;51(5): 44–46. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 4</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>, Я.В. Козырь<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

# Мультиморбидность в детской дерматологии: клинический пример

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** В настоящее время все чаще встречаются дерматозы со смешанной клинической картиной, резистентные к классическим методам лечения. Наличие различных генетических нарушений, которые характерны для большинства хронических дерматозов, может свидетельствовать о возможном сочетании нескольких нозологий.

**Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай мультиморбидного состояния у пациента 10 лет, у которого был выявлен нуклеотидный вариант в гене CARD14, мутации в котором описаны у пациентов с псориазом типа 2 и красным волосатым лишаем, наследуемыми по аутосомно-доминантному типу, а также нуклеотидные варианты в гене EXPH5, мутации в котором описаны у пациентов с неспецифическим буллезным эпидермолизом, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Также были обнаружены мутация в гене TGM1, описанная у пациентов с врожденным ихтиозом с аутосомно-рецессивным типом наследования, патогенные мутации KRT74, наблюдаемые при эктодермальной дисплазии, гипотрихозе и синдроме нерасчесываемых волос, дефекты гена KRT86, которые встречаются при монилетриксе. Для правильной постановки диагноза, помимо оценки клинических данных, необходимы тщательный сбор анамнеза, позволяющий понять отсутствие данных проявлений у родственников, гистологическое исследование биоптата, характеризующее различные патологические процессы в эпидермисе. При этом молекулярно-генетическое исследование с помощью секвенирования нового поколения (NGS) помогает окончательно поставить диагноз и определить дальнейшую тактику ведения пациента. **Заключение.** Для постановки окончательного диагноза при тяжелых формах хронических дерматозов, резистентных к терапии, и определения правильной тактики дальнейшего ведения таких пациентов требуются мультидисциплинарный подход и применение высокотехнологичных методов обследования и лечения, в т.ч. молекулярно-генетического анализа и методов биологической терапии.

**Ключевые слова:** дети, мультиморбидность, псориаз, врожденная ангидротическая (гипогидротическая) эктодермальная дисплазия, ихтиоз, молекулярно-генетическое исследование

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Пушков А.А., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Мультиморбидность в детской дерматологии: клинический пример. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 483–489. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2155

## ОБОСНОВАНИЕ

Классическое представление: «один пациент — один диагноз» в современных условиях все чаще теряет свою актуальность. Мультиморбидность в дерматологии — реалии детской дерматологической практики наших дней.

Мультиморбидность — состояние, обусловленное наличием у пациента нескольких заболеваний, связанных с множеством патологических процессов, квалифицирующихся как нозологические формы, синдромы, симптомы и клинико-диагностические признаки [1]. Процессы мультиморбидности в дерматологии, особенно в детском возрасте, изучены недостаточно.

В современной практике врача часто меняющееся состояние кожного патологического процесса, сочетание элементов сыпи, несвойственных для одного заболевания, делают диагностику полиморбидных состояний сложной, требующей мультидисциплинарного подхода

к пациенту с использованием современных диагностических методов [2]. В связи с этим случаи мультиморбидности заслуживают подробного изучения с целью выявления возможной этиопатогенетической взаимосвязи болезней и их влияния друг на друга [3].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

В отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) поступил мальчик 10 лет с жалобами на универсальное поражение кожного покрова, шелушение, изнуряющий зуд, болезненность и чувство стягивания кожи.

Пациент был рожден от соматически здоровых родителей без отягощенного семейного анамнеза; от 2-й беременности, протекавшей без особенностей; 1-х родов путем экстренного кесарева сечения в связи с острой

гипоксией плода. Масса тела при рождении составила 3450 г, рост — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 7/8. Получал смешанное вскармливание с первых дней жизни и докорм адаптированной молочной смесью. Прикорм с 8 мес. Аллергологический анамнез не отягощен.

#### Анамнез болезни

При рождении кожный покров пациента имел физиологическую окраску, был свободен от высыпаний. При выписке из роддома на 7-е сут на коже тыла кистей и стоп отмечалось появление незначительного шелушения, которое разрешилось после однократной обработки растительным маслом.

К концу 2-й нед жизни на коже спинки носа появилось крупнопластинчатое шелушение на фоне видимо неизменной кожи. На коже дистальных фаланг кистей, в области ногтевых валиков и на пятках появились трещины. В возрасте 3 нед на щеках появилась сливающаяся пятнисто-папулезная сыпь с явлениями гиперкератоза и пластинчатым шелушением. Впоследствии процесс распространился на область туловища и конечностей. К 2 мес жизни вся поверхность кожи была поражена, включая шею и волосистую часть головы с формированием выраженной корки в данной области.

В 5 нед жизни ребенок консультирован в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, где был установлен диагноз: «Атопический дерматит». Рекомендовано: антигистаминные препараты и сорбенты, применение которых не позволило достичь положительного эффекта.

В 7 нед жизни ребенок был госпитализирован в стационар. На основании клинической картины и прове-

денного обследования был установлен диагноз: «Ихтиозиформная эритрокератодермия». Было рекомендовано: 1% раствор метиленового синего, 5% салициловый крем, 2% крем с мочевиной, 2% нафталиановая паста. Лечение не дало положительного эффекта.

В возрасте 2,5 мес был проконсультирован в одном из дерматологических центров г. Москвы, где, согласно клиническим данным, был установлен диагноз: «Лишай красный отрубевидный волосистой Девержи». Была рекомендована терапия метиленовым синим, кремом на основе фузидовой кислоты, эомоленты.

В возрасте 4 мес 3 нед зафиксировано учащение стула, подъем температуры тела до 39°C. Ребенок был осмотрен педиатром. Рекомендована коррекция питания и терапии: смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка, флуконазол; впервые рекомендован преднизолон из расчета 0,5 мг/кг, затем — до 1 мг/кг в течение 1 мес с положительным эффектом в виде уменьшения шелушения, повышения аппетита, прибавки массы тела. Однако через месяц наступило ухудшение состояния: усугубились эритема и шелушение. Были рекомендованы дополнительное обследование и отмена преднизолона.

В июле 2009 г. (в возрасте 7 мес) проконсультирован в городской детской больнице по месту жительства; был заподозрен синдром Нетертона, рекомендовано возобновление терапии преднизолоном из расчета 1 мг/кг, противогрибковая и десенсибилизирующая терапия, обследование в условиях стационара. С июля 2009 по 2010 г. ребенок получал 5 мг преднизолона в сутки (0,7–0,8 мг/кг в сутки), внутривенные иммуноглобулины (0,8 мг/кг, 3 курса с периодичностью 1 раз/мес), первоначально с положи-

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 4</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Marina Yu. Pomazanova<sup>1, 5</sup>, Yana V. Kozyr<sup>6</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Multimorbidity in Pediatric Dermatology: Clinical Case

**Background.** Nowadays, dermatoses with mixed clinical picture and resistant to classical management become more common. The presence of various genetic disorders typical for most chronic dermatoses may indicate possible combination of several nosologies. **Clinical Case Description.** The article presents the clinical case of multimorbid condition in 10 years old patient who has nucleotide variants in CARD14 and EXPH5 genes. Mutations in CARD14 gene are typical for patients with type 2 psoriasis and pityriasis rubra pilaris (autosomal dominant type), while mutations in EXPH5 gene are typical for patients with non-specific epidermolysis bullosa (autosomal recessive type). Mutation in the TGM1 gene that is described in patients with congenital ichthyosis (autosomal recessive type), pathogenic mutations in KRT74 gene typical for ectodermal dysplasia, hypotrichosis and uncombable hair syndrome, and mutations in the KRT86 gene typical for monilethrix were also revealed. Medical history taking and histological examination as well as clinical data evaluating are crucial for correct diagnosis. They allow to understand the absence of the such manifestations in relatives and reveal various pathological processes in the epidermis. Molecular genetic testing with new generation sequencing (NGS) helps to finally establish the diagnosis and determine the further tactics for patient management. **Conclusion.** Multidisciplinary approach and use of high-technology methods of examination and treatment (such as molecular genetic testing and biological therapy) are required for final diagnosis in severe forms of chronic dermatosis resistant to treatment and for decision on correct tactics for the further management of such patients.

**Key words:** children, multimorbidity, psoriasis, congenital anhidrotic (hypohydrotic) ectodermal dysplasia, ichthyosis, molecular genetic testing

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pushkov Alexander A., Pomazanova Marina Yu., Kozyr Yana V. Multimorbidity in Pediatric Dermatology: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 483–489. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2155

тельным эффектом в виде прибавки массы тела, улучшения аппетита, затем прибавка в массе тела остановилась, кожный процесс приобрел отрицательную динамику.

Проконсультирован генетиком. По фенотипу, клинической картине и течению болезни был установлен предполагаемый диагноз: «Ихтиозиформная эритрокератодермия». Рекомендовано наблюдение в динамике, электронная микроскопия волос, проведение ДНК-диагностики по трем генам.

В январе 2010 г. был консультирован в Федеральном лечебном учреждении Министерства здравоохранения Российской Федерации, где в результате пересмотра биопсийного материала был заподозрен диагноз: «Псориаз». При микроскопии волос изменений не обнаружено. Рекомендовано применение ацитретина 0,5 мг/кг в сутки и с учетом отсутствия эффекта от проводимой ежемесячной терапии внутривенными иммуноглобулинами и комбинированных схем местного лечения, недостаточности данных в пользу синдрома Нетертона было принято решение временно воздержаться от лечения внутривенными иммуноглобулинами. Высказано мнение, что у ребенка, вероятно, имеет место псориазическая эритродермия.

В октябре 2011 г. ребенок проходил стационарное лечение в отделении иммунопатологии в Детской городской больнице г. Москвы. При обследовании показатели гуморального иммунитета находились в пределах нормы, установлено повышение IgE до 1076 ME/ml. Определение уровня аллергенспецифических IgE показало следующие результаты: умеренная сенсибилизация к кукурузе, молоку козьему, картофелю, банану, высокая — к говядине. Содержание кальпротектина в кале составило 300 мкг/г.

С февраля 2013 г. получал ацитретин по 5 мг ежедневно до мая 2013 г., далее — в поддерживающем режиме по 5 мг 1 раз в 4 дня. Наружно использовались мазь диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол 1 раз в 4 дня, эмоленты. На фоне терапии была отмечена некоторая положительная динамика за счет прогресса в физическом и нервно-психическом развитии. Со стороны кожного покрова значимой динамики отмечено не было.

**Рис. 1.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 1.** Patient K., 10 years, on presentation



В феврале 2015 г. проконсультирован в отделении аллергологии и иммунологии Городской детской больницы г. Москвы, где был установлен диагноз: «Псориазическая эритродермия? Выворот нижних век». Было рекомендовано применение ацитретина 10 мг/сут длительно, не менее года, наружно — эмоленты, кремы, содержащие мочевины.

С сентября 2016 по май 2017 г. получал ацитретин по 15 мг/сут (7,5 мг × 2 р/д утром и вечером) ежедневно, в качестве сопроводительной терапии местно использовались Липикар АР+, Локобейз. На область кожных дефектов (трещины) местно наносились метилурацил, Солкосерил, декспантенол. Эффекта от проводимой терапии отмечено не было.

В сентябре 2017 г. была проведена коррекция терапии: ацитретин 20 мг/сут (10 мг × 2 р/д, утром и вечером). Пациент обратился в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва), где были рекомендованы отмена терапии ацитретином и госпитализация в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии в связи с неэффективностью ранее проводимого лечения.

### Физикальная диагностика

При поступлении общее состояние ребенка расценено как тяжелое. Пациент пониженного питания (масса тела — 18 кг, рост — 120 см, z-score ИМТ/возраст — 3,32). Наблюдалось вынужденное положение в связи с тяжестью кожного патологического процесса.

Обращал на себя внимание характерный внешний вид пациента: выступающие лобные бугры (олимпийский лоб), квадратная форма черепа, толстые губы, диспластичные уши («уши сатира»), седловидная переносица.

Кожный патологический процесс носил генерализованный характер, был представлен состоянием эритродермии на фоне выраженной эритемы, инфильтрации. Рисунок кожи усилен, наблюдалось множество крупно- и среднепластинчатых чешуек серебристо-белого цвета. В области спины были расположены единичные пузыри с дряблой покрывкой, серозным содержимым. На поверхности туловища и конечностей — множество линейных эксфолиаций

**Рис. 2.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 2.** Patient K., 10 years, on presentation



с геморрагическими корочками на поверхности. На кистях и стопах располагались очаги гиперкератоза с линейными трещинами на поверхности. Ногтевые пластины имели желтоватый цвет, на волосистой части головы волосы дистрофичные, сероватого цвета, наблюдалась субтотальная алопеция. Зафиксирован эктропион век обоих глаз и эклабиум. Субъективно — интенсивный зуд (рис. 1–6).

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра и результатов исследований до госпитализации можно было предположить наличие у пациента псориазической эритродермии, эктодермальной дисплазии. Необходимо было осуществление дифференциальной диагностики основного заболевания с другими эритродермическими состояниями.

### Динамика и исходы

В клиническом анализе крови и мочи патологии выявлено не было. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение С-реактивного белка до 19,98 мг/л, снижение концентрации альбумина до 37,1 г/л и креатинина — до 24 мкмоль/л.

Пациенту было проведено исследование клинического экзема методом секвенирования нового поколения.

На основании патогистологического исследования биоптата кожи установлено, что в препарате имеют место выраженный гиперкератоз, паракератоз, микроабсцессы Мунро под роговым слоем, выраженный акантоз с псориазiformным типом гиперплазии эпидермиса

и истончением супрапапиллярных отделов, зернистый слой неравномерный, гиперактивность базального слоя эпидермиса, сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены, экстравазаты, периваскулярные выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов — морфологическая картина соответствует псориазу (рис. 7).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (NGS): в экзоне 03 гена *CARD14* (OMIM 607211) выявлен нуклеотидный вариант с.277A>G в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.K93E. Нуклеотидный вариант ранее не описан, в соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК является, вероятно, патогенным [4].

Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *CARD14* описаны у пациентов с псориазом, тип 2 (OMIM 602723) и красным волосным лишаем (OMIM 173200), они наследуются по аутосомно-доминантному типу.

В экзоне 06 гена *EXPH5* (OMIM 612878) выявлены 2 нуклеотидных варианта: с.1642C>T и с.3179A>G в гетерозиготном состоянии, приводящие к аминокислотным вариантам p.P548S и p.D1060G соответственно. Согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК, оба нуклеотидных варианта являются вариантами с неизвестной клинической значимостью.

Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *EXPH5* описаны у пациентов с неспецифическим буллезным эпи-

Рис. 3. Пациент К., 10 лет, при поступлении  
Fig. 3. Patient K., 10 years, on presentation



Рис. 4. Пациент К., 10 лет, при поступлении  
Fig. 4. Patient K., 10 years, on presentation



Рис. 5. Пациент К., 10 лет, при поступлении  
Fig. 5. Patient K., 10 years, on presentation

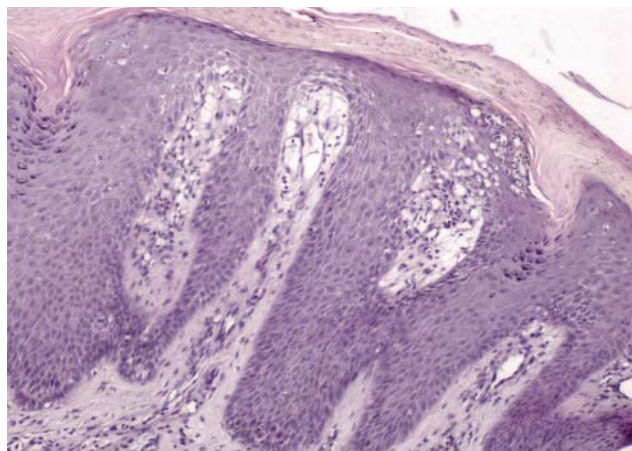


Рис. 6. Пациент К., 10 лет, при поступлении  
Fig. 6. Patient K., 10 years, on presentation



**Рис. 7.** Патогистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилином-эозином,  $\times 200$ )

**Fig. 7.** Pathohistological study of skin biopsy (hematoxylin-eosin staining,  $\times 200$ )



дермолизом (OMIM 615028), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу.

Кроме того, в геноме пациента были выявлены нуклеотидные варианты в гетерозиготном состоянии в генах *TGM1*, *KRT74* и *KRT86*, мутации в которых описаны при следующих аутосомно-рецессивных заболеваниях: врожденном ихтиозе, эктодермальной дисплазии, гипотрихозе, синдроме нерасчесываемых волос, а также при монилетриксе.

На основании полученных клинических данных, данных патогистологического исследования биоптата кожи и согласно результатам молекулярно-генетического исследования был установлен диагноз: «Псориазическая эритродермия. Ламеллярный ихтиоз. Эктодермальная дисплазия».

**Рис. 8.** Пациент К., 10 лет, 16-я нед терапии устекинумабом, вид спереди

**Fig. 8.** Patient K., 10 years, 16th week of therapy with ustekinumab, frontal view



В связи с преобладанием состояния эритродермии и отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии аци-третином пациенту было рекомендовано лечение генно-инженерным биологическим препаратом, ингибитором IL 12 и IL 23 устекинумабом вне рамок официальной инструкции по применению (протокол ВК № 3 от 21.02.2019) 0,75 мг/кг — 13,5 мг в стандартном режиме.

На фоне лечения устекинумабом в сочетании с эмо-лентами спустя 4 мес состояние кожного патологического процесса заметно улучшилось. Уменьшились инфильтра-ция, выраженность эритематозного компонента и шелу-шение кожи (рис. 8, 9).

### Прогноз

Прогноз для жизни пациента в целом благоприятный. В связи с необходимостью проведения системной генно-инженерной терапии нужно осуществлять регулярное обследование пациента для исключения развития неже-лательных явлений. Для улучшения социальной адапта-ции требуются регулярные занятия с психологом.

### Временная шкала (рис. 10)

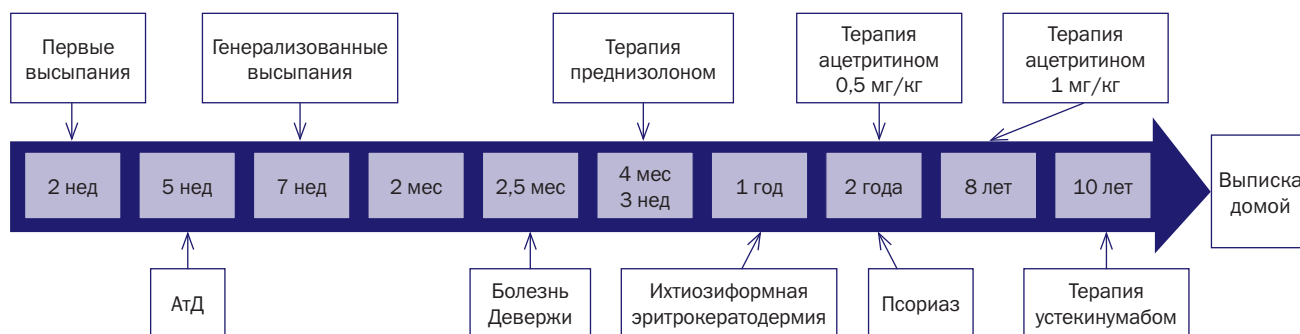
### ОБСУЖДЕНИЕ

Мультиморбидность в дерматологии является довольно распространенным состоянием, однако вместе с тем диагно-стируется недостаточно [1]. В настоящее время мультимор-бидность определена как наличие множественных заболе-ваний, возможно, не связанных между собой. С возрастом число сочетанной патологии у одного пациента существенно возрастает — от 10% у пациентов в возрасте до 19 лет и до 80% у лиц 80 лет и старше [1]. По данным исследования M. Fortin, явление мультиморбидности распространено так: среди пожилых людей — до 98%, у больных среднего воз-раста — до 93%, у молодых людей встречается до 69% [5].

**Рис. 9.** Пациент К., 10 лет, 16-я нед терапии устекинумабом, вид сзади

**Fig. 9.** Patient K., 10 years, 16th week of therapy with ustekinumab, rear view



**Рис. 10.** Пациент К., 10 лет: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз**Fig. 10.** Patient K., 10 years: disease course, key events and prognosis

Согласно Кохрейновскому обзору, большое число людей имеет более одного хронического заболевания, что и называется коморбидностью или мультиморбидностью [6]. По данным L.G. Glynn и соавт., мультиморбидность наблюдалась у 66,2% пациентов в возрасте старше 50 лет [7]. Согласно результатам U. Sambamoorthi и соавт., в США почти каждый второй взрослый (117 млн) имел хроническое заболевание, 68,4% пожилых людей имели два или более хронических состояния, а 36,4% — четыре или более [8]. Авторы отмечают, что затраты здравоохранения растут экспоненциально по мере увеличения у больных числа хронических состояний. Зарубежные авторы приводят сравнительные данные, отмечая, что у больных буллезным пемфигоидом чаще выявлялись артериальная гипертензия, почечная недостаточность и сахарный диабет; у больных АП — остеоартрит, гипотиреоз, дефицит массы тела; у пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга регистрировались разнообразные хронические заболевания [9]. Данные о мультиморбидности в дерматологии скудны и изучены мало.

Сегодня в мире проводят глобальные исследования, которые смогут способствовать изучению многих болезней и процессов мультиморбидности с точки зрения генома человека. Так, построение интерактивных сетей (карт белково-белковых взаимодействий) является способом изучения молекулярных процессов, нарушение которых приводит к развитию заболеваний, что благоприятствует выяснению механизмов болезни и идентификации новых генов, связанных с болезнью [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что связанные с болезнью гены не распределяются случайным образом внутри интерактома, но вместо этого работают согласованно, формируя связанные сообщества, обуславливающие фенотип заболевания [10]. Кроме того, гены, экспрессируемые в конкретной ткани, имеют тенденцию образовывать локализованную подсеть и разделение полного интерактома на тканеспецифические подсети, играющие важную роль в понимании механизмов болезни [11]. Активность генов часто зависит от вида ткани, а заболевания человека возникают из-за сложного взаимодействия тканевых и клеточно-специфических процессов [12]. Связанные с болезнью гены обычно являются тканеспецифичными, и их паттерны взаимодействия с другими генами изменяются в пораженных тканях по сравнению со здоровыми [13]. Эти наблюдения делают выяснение специфической роли генов в патофизиологических процессах особенно сложным [14]. Использование тканеспецифичной информации дало ценные подсказки относительно тканеспецифических функций генов [15].

У нашего пациента имелись множественные мутации и перекрывающиеся кожные патологические проявления. Учитывая опыт иностранных коллег по лечению форм

красного волосяного лишая Девержи, резистентных к различным видам терапии и имеющих мутацию в гене *CARD14*, было принято решение о назначении препарата устекинумаб. Согласно данным O. Eytan и соавт, во время терапии устекинумабом в течение 36 нед у пациента наблюдалось выраженное улучшение состояния кожного патологического процесса без каких-либо побочных эффектов [16]. Также недавние наблюдения показали, что присутствие мутации в *CARD14* независимо от клинических или гистопатологических особенностей выделяет новую группу папулосквамозных заболеваний, которые могут реагировать на препараты, влияющие на NF-κB сигнальный путь [16].

Кроме того, на выбор терапии устекинумабом ребенку в возрасте 10 лет повлияли данные исследования CADMUS Junior (Jr) по применению этого препарата у детей с 6-летнего возраста (< 60 кг: 0,75 мг/кг; ≥ 60 до ≤ 100 кг: 45 мг; > 100 кг: 90 мг) со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в котором участвовало 44 пациента (средний возраст 9,5 лет). На 12-й нед исследования 77,3% пациентов достигли PGA 0/1; 84,1% достигли PASI 75 и 63,6% достигли PASI 90; среднее изменение в CDLQI составило 6,3 [17]. Именно поэтому, исходя из вышесказанного, было принято решение о назначении устекинумаба нашему пациенту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением числа мультиморбидных состояний в детском возрасте для постановки окончательного диагноза при тяжелых формах хронических дерматозов, резистентных к терапии, и определения правильной тактики дальнейшего ведения таких пациентов в настоящее время требуются мультидисциплинарный подход и применение высокотехнологичных методов обследования, в т.ч. и молекулярно-генетического анализа. Формирование реестра таких мутаций позволит выявить особенности патогенеза подобных болезней для выработки персонализированных этиопатогенетических подходов к лечению.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания согласия: 20.04.2020.

## INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 20.04.2020).

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

**А. И. Материкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

**Э. Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

**Р. В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

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

**CONFLICT OF INTERESTS**

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm companies.

**Alexander I. Materikin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer,

Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

**Roman V. Epishev** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

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

**ORCID**

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**Д. Г. Купцова**

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

**А. А. Пушков**

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

**Я. В. Козырь**

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Fortin M., Bravo G., Hudon C., et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3(3): 223–228. doi: 10.1370/afm.272.
- Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(1):56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
- Пантелеева Г.А., Суздальцева И.В., Гончаренко Т.С. Клинические примеры редкого сочетания дерматозов // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2011. — № 4. — С. 21–25. [Panteleeva GA, Suzdal'tseva IV, Goncharenko TS. Clinical examples of rare combinations of dermatoses. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;(4):21–25. (In Russ).]
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ).] doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 1(205). [Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2007; (1(205)). (In Russ).]
- Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 14(3):CD006560. doi: 10.1002/14651858.CD006560.pub3.
- Glynn LG, Jose MV, Pamela H, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract*. 2011;28(5):516–523. doi: 10.1093/fampra/cmr013.

- Sambamoorthi U, Tan X, Deb A. Multiple chronic conditions and healthcare costs among adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(5):823–832. doi: 10.1586/14737167.2015.1091730.
- Ren Z, Hsu DY, Brieve J, et al. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):87–99. doi: 10.1111/bjd.14821.
- Santolini M, Barabasi AL. Predicting perturbation patterns from the topology of biological networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(27):E6375–E6383. doi: 10.1073/pnas.1720589115.
- Kitsak M, Sharma A, Menche J, et al. Tissue Specificity of Human Disease Module. *Sci Rep*. 2016;6:35241. doi: 10.1038/srep35241.
- Lage K, Hansen NT, Karlberg EO, et al. A large-scale analysis of tissue-specific pathology and gene expression of human disease genes and complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52): 20870–20875. doi: 10.1073/pnas.0810772105.
- Barshir R, Shwartz O, Smoly IY, Yeger-Lotem E. Comparative analysis of human tissue interactomes reveals factors leading to tissue-specific manifestation of hereditary diseases. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(6):e1003632. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003632.
- Pandey AK, Lu L, Wang X, et al. Functionally enigmatic genes: a case study of the brain ignorome. *PLoS One*. 2014;9(2):e88889. doi: 10.1371/journal.pone.0088889.
- Greene CS, Krishnan A, Wong AK, et al. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat Genet*. 2015;47(6):569–576. doi: 10.1038/ng.3259.
- Eytan O, Sarig O, Sprecher E, van Steensel MAM. Clinical response to ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris caused by a novel mutation in CARD14. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):420–422. doi: 10.1111/bjd.12952.
- S. Philipp A, Menter AF, Nikkels K, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients ( $\geq 6$  to  $< 12$  years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020 Mar 16. Online ahead of print. doi: 10.1111/bjd.19018.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 2</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

## Синдром Уэллса в детском возрасте: клиническое наблюдение и дифференциальная диагностика

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Синдром Уэллса (эозинофильный целлюлит) представляет собой рецидивирующий гранулематозный дерматит с эозинофилией периферической крови. Это крайне редкая патология, в связи с чем достоверные эпидемиологические данные о ее распространенности в настоящее время отсутствуют. По данным метаанализа (2012), всего в мире зарегистрировано около 200 случаев, из них 30 описаны у детей. Согласно результатам скрупулозного анализа научной литературы, заболевание носит спорадический характер; изредка встречаются семейные случаи. **Описание клинического случая.** Приведено описание случая синдрома Уэллса у пациентки 4 лет. Клиническая картина характеризовалась распространенным симметричным поражением кожи, была представлена узлами и крупными отечными бляшками неправильной формы, красно-фиолетового цвета, на поверхности которых располагались везикулы с прозрачным содержимым. Известно, что имело место волнообразное течение болезни: на протяжении 7–10 дней высыпания регрессировали самостоятельно, а появление новых элементов сопровождалось нарушением общего самочувствия, подъемом температуры тела до 37,8°C, появлением болезненности в области живота. Подобную клиническую картину высыпаний наблюдали и у родственников по отцовской линии ребенка. **Заключение.** Дифференциальную диагностику синдрома Уэллса необходимо проводить с гранулематозными болезнями кожи и гиперэозинофильным синдромом, которые могут характеризоваться подобной клинической картиной. Верификация диагноза синдрома Уэллса осложнена редкостью патологии, низкой осведомленностью дерматологов и педиатров о данном состоянии, а также игнорированием необходимости проведения гистологического исследования в периоды обострения заболевания.

**Ключевые слова:** дети, синдром Уэллса, эозинофильный целлюлит

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С. Синдром Уэллса в детском возрасте: клиническое наблюдение и дифференциальная диагностика. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 490–495. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2156

### ОБОСНОВАНИЕ

Эозинофильный целлюлит — это редкое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, которое впервые было описано Уэллсом в 1971 г. как рецидивирующий гранулематозный дерматит с эозинофилией [1, 2]. Затем термин был изменен на «эозинофильный целлюлит» и был заново введен Уэллсом и Смитом в 1979 г. [3].

Патогенез состояния неизвестен, в основе синдрома, предположительно, лежит развитие реакции гиперчувствительности IVb типа с активизацией Th2-лимфоцитов и гиперпродукцией IL 5 в ответ на различные эндо- и экзогенные факторы [4]. В качестве провоцирующих факторов рассматривают инфекционные, паразитарные агенты, укусы насекомых, реакции на медикаменты, имеются сообщения о связи синдрома Уэллса со злокачественными новообразованиями [5–7]. Из описанных клинических случаев пациентов с эозинофильным цел-

люлитом известно, что дебют заболевания может быть вызван применением следующих лекарственных средств: антибиотики, антихолинергические препараты, анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, химиотерапевтические препараты, вакцины, содержащие тиомерсал, ингибиторы фактора некроза опухоли и тиазидные диуретики [8]. Эозинофильные гранулоциты у пациентов с синдромом Уэллса характеризуются повышенной экспрессией фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF) и белка CD25 (субъединицы  $\alpha$ -цепи рецептора IL 2), ответственного за активацию Т-лимфоцитов [5, 9]. CD25 также обеспечивает высвобождение эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, ECP) и основного белка эозинофилов (major basic protein, MBP) [4]. MBP и ECP из-за своих токсических эффектов вызывают структурные изменения (денатурацию) коллагеновых волокон

и локальное разрушение тканей, приводят к высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов, активируют нейтрофилы, вызывая тем самым отек и воспаление в дерме [10].

Клиническая картина синдрома Уэллса обычно представлена единичными или множественными очагами, располагающимися, как правило, на конечностях или туловище. Начало заболевания характеризуется эритемой и отеком кожи, которые затем трансформируются в бляшки с краями фиолетового цвета [11]. Характерным признаком считают появление везикул и/или пузырей. Высыпания могут быть кольцевидной или дугообразной формы. Сообщается о наличии продромального локального жжения или зуда. Вместе с тем могут иметь место и системные проявления в виде лихорадки или ощущения недомогания [1]. Затруднение постановки диагноза связано с характерной эволюцией элементов в течение времени: изменение окраски с ярко-красного до фиолетово-красного цвета, который затем приобретает синевато-серый или зеленовато-серый оттенок. Очаги в течение нескольких недель или месяцев могут разрешаться самостоятельно без образования рубцов [7]. Крайне редко очаги могут изъязвляться [7]. Поражения чаще возникают на конечностях, реже поражается туловище, крайне редко — лицо и шея [4]. R. Saruto и соавт. в своем отчете о 19 случаях синдрома Уэллса выделили 7 клинических вариантов: бляшечный, аннулярный (или гранулематозный), папуловезикулезный, уртикарный, буллезный, папулонодулярный и подобный фиксированной эритеме [12].

Ниже представлено наше клиническое наблюдение пациентки с синдромом Уэллса.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Девочка, возраст 4 года, поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ

здоровья детей» Минздрава России (Москва) с жалобами на появление плотных узлов красно-фиолетового цвета в области ладоней и подошв, периодическое появление пузырных высыпаний в местах уплотнения кожи и на умеренный зуд. Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Патологии со стороны других органов и систем выявлено не было.

Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года 2 мес имел место дебют заболевания, характеризовавшийся появлением распространенных высыпаний на конечностях в виде узлов темно-красного цвета, которые были расценены специалистом как признаки кольцевидной гранулемы. В возрасте 2,5 лет отмечались эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных цифр и болезненность в области коленных и голеностопных суставов. Данных за ревматологическую патологию выявлено не было. В возрасте 3 лет 4 мес появились опухолевидные плотные образования на ладонной поверхности кистей и на тыльной поверхности стоп. Через несколько дней на их фоне отметили возникновение пузырей с прозрачным содержимым (рис. 1–5). Был заподозрен диагноз: «Буллезный эпидермолиз, простая форма (?)», «Фиброматоз кожи (?)». Из анамнеза также известно, что появление новых высыпаний сопровождалось нарушением общего самочувствия, подъемом температуры тела до 37,8°C, болью в животе. Со слов родителей, в течение 7–10 сут высыпания регрессировали самостоятельно. Отмечают подобные высыпания у родственников по отцовской линии, диагноз которым не был установлен.

### Физикальная диагностика

Клиническая картина характеризовалась асимметрично локализованными множественными плотными эритематозными и отечными бляшками, часть которых имитирует везикуляцию в центре (рис. 6, 7).

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 2</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

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

## Wells Syndrome in Children: Case Study and Differential Diagnostics

**Background.** Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) is recurrent granulomatous dermatitis with peripheral blood eosinophilia. This is extremely rare pathology, therefore, there are no reliable epidemiological data on its prevalence. Only about 200 cases were recorded worldwide and 30 of them among children according to the meta-analysis (2012). The disease is mostly sporadic, there are rare family cases, according to the results of little number of scientific publications. **Clinical Case Description.** The clinical case of Wells syndrome in female 4 years old patient is presented. Clinical findings included symmetrical skin lesions, nodes and large irregular edematous plaques of red-purple color with clear fluid vesicles on its surface. The disease had wavy course: rashes have recovered spontaneously over 7–10 days, new elements appeared alongside with feeling unwell, fever up to 37,8°C and abdominal pain. Similar clinical findings of rashes were observed in paternal relatives of the child. **Conclusion.** Differential diagnostics of Wells syndrome should be carried out with skin granulomatous diseases and hypereosinophilic syndrome that may be characterized by similar clinical findings. Verification of Wells syndrome diagnosis is complicated due to its rareness, low awareness of dermatologists and pediatricians about this pathology, as well as ignoring the need to carry out histological tests during the disease exacerbation.

**Key words:** children, Wells syndrome, eosinophilic cellulitis

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S. Wells Syndrome in Children: Case Study and Differential Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 490–495. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2156

**Рис. 1.** Возникновение сгруппированных пузырьков в области правого голеностопного сустава

**Fig. 1.** Grouped vesicles in right ankle joint area



**Рис. 2.** Бляшка фиолетового цвета со сгруппированными пузырьками на поверхности

**Fig. 2.** Purple plaque with grouped vesicles on its surface



**Рис. 3.** Симметричная локализация множества бляшечных элементов застойного синюшного оттенка

**Fig. 3.** Symmetrical localization of congestive blue plaque elements



**Рис. 4.** Формирование серозных корочек на месте прежних высыпаний

**Fig. 4.** Serous crusts development on rash sites



**Рис. 5.** Дебют возникновения пузырьков на фоне эритемы и отека правой стопы

**Fig. 5.** Manifestation of vesicles associated with erythema and swelling of right foot



**Рис. 6.** Формирование везикул на левой стопе

**Fig. 6.** Vesicles development on left foot



**Рис. 7.** Формирование везикул в области правого лучезапястного сустава

**Fig. 7.** Vesicles development in right radiocarpal joint area

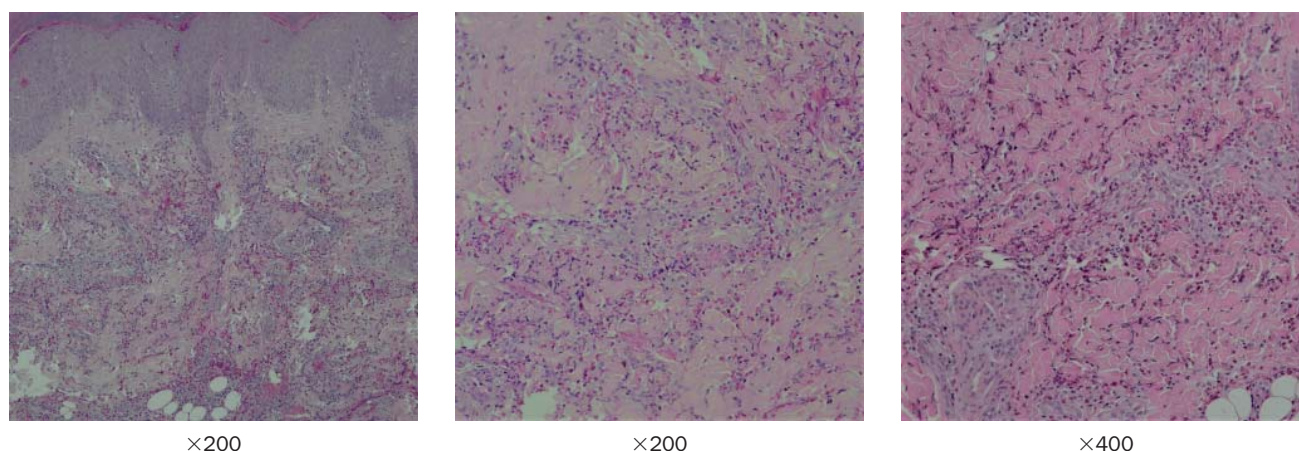


При **лабораторных исследованиях** у ребенка зафиксирована выраженная эозинофилия (16,6% и  $1,55 \times 10^9/\text{л}$  соответственно), СОЭ — 20 мм/ч, СРБ — 6,95 мг/л. Через 10 сут эозинофилия сохранялась (19,7% и  $3,22 \times 10^9/\text{л}$  соответственно), СОЭ незначительно повысилась (до 23 мм/ч). Также были зарегистрированы положительные IgM и IgG к *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis* (32 и 21 усл. Ед. соответственно).

При **ультразвуковой диагностике** обнаружены признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии и мезаденита.

В связи с диагностированным мезаденитом, ассоциированным с иерсиниозной инфекцией, была проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в течение 10 дней. Выполнена биопсия из очага поражения с взятием фрагмента кожи с захватом подкожной жировой клетчатки.

**Рис. 8–10.** Гистологическая картина биоптата кожи пациентки  
**Fig. 8–10.** Histologic patterns of patient's skin biopsy



**Гистологически:** неравномерный акантоз эпидермиса. Стенки сосудов дермы утолщены за счет отека и набухания эндотелиоцитов. Вокруг сосудов, а также интерстициально обнаруживаются густые очагово-сливающиеся лимфоплазмоцитарные инфильтраты со значительной примесью эозинофильных гранулоцитов. Местами воспалительная инфильтрация распространяется периаденексально (рис. 8–10).

**Заключение:** обнаруженные патологические изменения могут наблюдаться при эозинофильном целлюлите, синдроме Чарджа–Стросс, токсическом лекарственном дерматите, гиперэозинофильном синдроме.

#### Предварительный диагноз

Учитывая данные клинической картины, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, выявление у пациентки сопутствующего иер-

синиозного энтероколита, был установлен диагноз: «Эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса)».

Дифференциальная диагностика синдрома Уэллса отражена в таблице.

#### Динамика и исходы

По окончании 10-дневного курса антибактериальной терапии иерсиниоза проведен короткий курс терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг массы тела на протяжении 7 дней с последующим постепенным снижением дозировки до полной отмены в течение 3 нед. Пациентке было рекомендовано дальнейшее наблюдение дерматолога по месту жительства с целью оценки эффективности лечения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Уэллса является крайне редкой патологией в практике специалистов, и широкий спектр его клиничес-

**Таблица.** Дифференциальная диагностика синдрома Уэллса

**Table.** Differential diagnostics of Wells syndrome

| Заболевание            | Основные признаки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Наглядный пример |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Синдром Чарджа–Стросс  | Кожный патологический процесс отличается полиморфизмом высыпаний. На коже больных можно выявить петехии, пурпур, эритему, волдыри, кожные некрозы, подкожные узелки. Сочетается с бронхиальной астмой, эозинофилией, инфильтративными изменениями в легких, отмечается наличие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител [13] |                  |
| Бактериальный целлюлит | Характеризуется появлением локальной гиперемии, отека. Со временем покраснение усиливается, площадь поражения возрастает, увеличиваются лимфатические узлы, возможно развитие лимфангита. Развивается синдром интоксикации, слабость, озноб, недомогание [14]                                                                                   |                  |

Таблица. Продолжение

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кольцевидная гранулема (локализованная форма) | Характеризуется появлением мелких (0,1–0,5 см в диаметре), плотных, гладких полушаровидных, слегка уплощенных блестящих дермальных узелков розоватого цвета или цвета нормальной кожи, расположенных в типичных случаях кольцевидно или группами в виде полукольца на тыльной поверхности кистей, стоп, голеней, предплечий |  Наблюдение Мурашкина Н.Н. и соавт. (данные не опубликованы) |
| Детский гиперэозинофильный синдром            | Кожные проявления включают в себя уртикарную сыпь, ангионевротический отек, зуд, папулезные или узловатые элементы, изъязвления кожи и/или слизистых оболочек. Выявляется эозинофилия периферической крови, возможен миелоцитарный сдвиг в формуле крови и поражение других органов (сердце, легкие, нервная система и др.) |  Наблюдение Мурашкина Н.Н. и соавт. (данные не опубликованы) |

ких признаков зачастую усложняет постановку диагноза. Локальный статус синдрома Уэллса варьирует от внезапного возникновения пузырных элементов на фоне целлюлитных поражений кожи до единичных кольцевидных или округлых эритематозных бляшек со слабым инфильтративным компонентом. Вместе с тем заболевание может иметь непредсказуемое течение, спонтанно регрессировать в течение месяца, а иногда длиться в течение нескольких лет или носить рецидивирующий характер [3]. Диагноз основывается на сопоставлении гистологической картины и клинических симптомов. В работе A. J. Mitchell и соавт. описаны стадии гистопатологических изменений, которые включают раннюю стадию, проявляющуюся кожным отеком и диффузной инфильтрацией эозинофилами, подострую стадию с характерным инфильтратом фагоцитарными гистиоцитами вместе с фигурами «пламени», где гранулированный эозинофильный материал прилегает к коллагену, и последнюю стадию, при которой наблюдается меньшее число эозинофилов и гистиоцитов [15]. Описаны ассоциации синдрома Уэллса с такими патологиями, как гематологические злокачественные заболевания (хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, истинная полицитемия, неходжкинская лимфома), злокачественные опухоли, язвенный колит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросс), гиперэозинофильный синдром, эозинофильный панникулит [5, 16, 17]. Учитывая возможность ассоциации с различными патологическими состояниями, в частности с гиперэозинофильным синдромом, необходимо наблюдение в течение 6 мес с целью исключения вовлечения в патологический процесс внутренних органов и развития устойчивой эозинофилии [18]. При легкой форме достаточно назначения терапии с применением местных глюкокортикостероидов III класса активности (мометазона фураат, метилпреднизолон ацепонат, бетаметазона дипропионат) по Европейской классификации и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус)

на 2–3 нед [19]. В более тяжелых, часто рецидивирующих случаях назначают системные глюкокортикостероиды: преднизолон в дозе 2 мг/кг на 5–7 дней с постепенным снижением дозы в течение 2–3 нед с возможной комбинацией с антигистаминными препаратами [20]. В качестве второй линии терапии используют Миноциклин, гризефульвин, гидроксихлорохин, дапсон или колхицин [21]. Совсем недавно опубликована работа, в которой было показано, что лечение меполизумабом — IgG1 к анти-IL 5 — является высокоэффективным методом терапии у пациентов с синдромом Чарджа–Стросс. Его применение привело к длительной ремиссии и возможности снизить дозу системных глюкокортикостероидов до полной отмены. Также установлено, что блокада IL 5 является эффективной стратегией лечения эозинофильной астмы. Данная работа обуславливает факт потенциальной эффективности блокаторов IL 5 в лечении синдрома Уэллса и может быть рассмотрена в качестве методики терапии при торпидном течении заболевания [22].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз синдрома Уэллса в большинстве случаев имеет благоприятный характер, а течение болезни чаще доброкачественное, с тенденцией к самопроизвольному разрешению. Сложность в постановке диагноза связана с редкостью патологии и малым числом публикаций в научной литературе. Несмотря на то что синдром Уэллса чаще носит доброкачественный характер, при данной патологии требуется исключить тяжелые ассоциированные состояния и проводить тщательную дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, часть которых характеризуется гиперэозинофилией.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

18 февраля 2020 г. получено подписанное законным представителем пациента добровольное информирован-

ное согласие на публикацию описания клинического случая с применением фотографий пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию.

#### INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description with photos in medical journal (on-line version included) (signed on 18.02.2020).

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

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

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma PLC. Scientific consultant of Johnson & Johnson company.

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

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sinno H, Lacroix J-P, Lee J, et al. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): A case series and literature review. *Can J Plast Surg.* 2012;20(2):91–97. doi: 10.1177/229255031202000204.
2. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971;57(1):46–56.
3. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol.* 1979;100(1):101–109. doi: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03574.x.
4. Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(10):989–993. doi: 10.1111/ddg.13132.
5. Rajpara A, Liolios A, Fraga G, Blackmon J. Recurrent paraneoplastic Wells syndrome in a patient with metastatic renal cell cancer. *Dermatol Online J.* 2014;20(6):13030/qt35w8r1g3.
6. Murat O., Ucan E., Ibiloglu I. Eosinophilic Cellulitis Successfully Treated with Colchicine. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(4):467–468. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_387\_18.
7. Yu AM, Ito S, Leibson T, et al. Pediatric Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) after vaccination: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):e262–e264. doi: 10.1111/pde.13532.
8. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep.* 2013;7(4):113–120. doi: 10.3315/jdcr.2013.1157.
9. Silva CMR, Ottoni FA, Andrade-Filho JS, et al. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol.* 2007;82:575–578.
10. Brasileiro LG, de Abreu MAMM, Paschoal RS. Wells' syndrome: the importance of differential diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2019;94(3):370–372. doi: 10.1590/abd1806-4841.20197840.
11. Aberer W, Konrad K, Wolff K. Wells' syndrome is a distinctive disease entity and not a histologic diagnosis. *J Am Acad Derm.* 1988;18(1 Pt 1):105–114. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70016-x.
12. Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells syndrome in adults and children: A report of 19 cases. *Arch Dermatol.* 2006;142(9):1157–1161. doi: 10.1001/archderm.142.9.1157.
13. Ghosh S, Bhattacharya M, Dhar S. Churg-Strauss syndrome. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):718–721. doi: 10.4103/0019-5154.91836.
14. Herchline TE, Swaminathan S, Chandrasekar PH, Bronze MS. Cellulitis. Upd.: Jun 14, 2019. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/214222>. Accessed on 10 October, 2020.
15. Mitchell AJ, Anderson TF, Headington JT, Rasmussen JE. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. Wells' syndrome. *Int J Dermatol.* 1984;23(3):198–202. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04511.x.
16. Bogenrieder T, Griese DP, Schiffner R, et al. Wells' syndrome associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol.* 1997;137(6):978–982.
17. Qiao J, Sun CE, Zhu W, et al. Flame figures associated with eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy: is it possible to distinguish the condition from eosinophilic cellulitis in patients with hematoproliferative disease? *Int J Exp Pathol.* 2013;6(8):1683–1687.
18. Powell J, Kaur M, Muc R, et al. Persistent hypereosinophilia with Wells syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2012;38(1):40–43. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04370.x.
19. Verma P, Singal A, Sharma S. Idiopathic bullous eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) responsive to topical tacrolimus and antihistamine combination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:378–380.
20. Gilliam AE, Bruckner AL, Howard RM, et al. Bullous "cellulitis" with eosinophilia: case report and review of Wells' syndrome in childhood. *Pediatrics.* 2005;116(1):e149–e155. doi: 10.1542/peds.2004-2273.
21. Iglesias Puzas A, Mesa Alvarez L, Florez Menendez A, et al. Wells' Syndrome Successfully Treated with Colchicine. *Case Rep Dermatol.* 2017;9(2):65–69. doi: 10.1159/000477756.
22. Herout S, Bauer WM, Schuster C, Stingl G. Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) successfully treated with mepolizumab. *JAAD Case Rep.* 2018;4(6):548–550. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.02.011.

А.Л. Бакулев, Е.Е. Тальникова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

# Псориаз в педиатрической практике

**Контактная информация:**

Тальникова Екатерина Евгеньевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

**Адрес:** 410028, Саратов, ул. Провиантская, д. 22, **тел.:** +7 (927) 139-19-84, **e-mail:** mina\_tlt@mail.ru**Статья поступила:** 02.06.2020, **принята к печати:** 11.12.2020

Среди широкого спектра дерматологических заболеваний детского возраста псориаз — одна из наиболее дискуссионных проблем современной дерматологии. В статье приведены актуальные данные об эпидемиологии псориаза, его клинических признаках в различных возрастных периодах, провоцирующих факторах, дифференциальной диагностике, возможных коморбидных состояниях, а также качестве жизни пациентов и их окружения.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, качество жизни**Для цитирования:** Бакулев А.Л., Тальникова Е.Е. Псориаз в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 496–499. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2150**ВВЕДЕНИЕ**

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с доказанной генетической предрасположенностью [1]. Распространенность данной патологии в популяции составляет 2–4% всего населения Земли, и данный показатель может варьировать в отдельных группах. Среди детского населения заболеваемость псориазом составляет порядка 1–2% [1].

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Географический фактор играет важную роль в эпидемиологии псориазического процесса. Так, в Европе отчетливо прослеживается влияние этнической принадлежности, генетического состава популяции и факторов окружающей среды на течение данной патологии [2, 3]. Исследования R. Parisi и соавт. показали, что страны, расположенные дальше от экватора, характеризуются более высокой распространенностью псориаза [4]. Согласно существующим данным, у 1/3 пациентов с псориазом дебют заболевания наблюдается в первом и втором десятилетии жизни [2, 5]. Средний возраст манифестации псориаза в детском возрасте составляет от 7 до 10 лет [5–7]. В Европе и Северной Америке уровень заболеваемости псориазом составляет 4,1% от всех дерматозов в возрастной группе до 16 лет [8].

Отмечается увеличение числа случаев псориаза не только в различных возрастных группах, но и в общей структуре популяции. Так, по данным M.M. Tollefson и соавт., распространенность псориаза с дебютом в детском возрасте в 1995 г. составила

62,7 случая на 100 тыс. населения по сравнению аналогичным показателем в 1970 г., который составил 29,6 на 100 тыс. [9]. Экспоненциальный рост заболеваемости обусловлен рядом факторов, таких как психоэмоциональное перенапряжение, инфекционные агенты, травма, избыточная масса тела и т.д. [9].

Возраст детей с манифестным псориазом может быть взаимосвязан с клинической формой данного дерматоза. Так, наиболее ранняя манифестация заболевания отмечена при пустулезной форме псориаза [10].

Еще одной особенностью псориаза в педиатрической популяции является превалирование дерматоза у девочек [1, 11, 12].

**ТРИГГЕРЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Когорта провоцирующих факторов у детей весьма вариабельна и включает следующие триггеры: инфекционные агенты (как бактериальные, так и вирусные), стресс (психоэмоциональный, физиологический), травматизацию (феномен Кебнера), различные лекарственные средства (в т.ч. системные глюкокортикостероиды, препараты фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) [13]. При этом среди инфекционных агентов наиболее актуальным является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А [13]. Кроме того, в литературе приведены данные о роли болезни Кавасаки в качестве провоцирующего фактора развития заболевания [13].

Клиническая картина псориазического процесса у детей характеризуется вариативностью и имеет ряд особенностей, обусловленных возрастным периодом

Andrey L. Bakulev, Ekaterina E. Talnikova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

**Psoriasis in Pediatrics**

Psoriasis is one of the most debatable topics in modern dermatology among the wide range of other dermatological diseases in childhood. The article provides current data on the epidemiology of psoriasis, its clinical features in different age groups, its triggering factors, differential diagnostics, possible comorbid conditions, as well as the quality of life of patients and their relatives.

**Key words:** psoriasis, children, quality of life**For citation:** Bakulev Andrey L., Talnikova Ekaterina E. Psoriasis in Pediatrics. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (6): 496–499. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2150

жизни ребенка. Согласно данным исследований, проведенных среди пациентов в возрасте 18 лет, наиболее распространенными формами псориаза являются папулезно-бляшечный, каплевидный, псориаз волосистой части головы и пустулезный [9, 14].

Излюбленными локализациями псориатического процесса в периоде новорожденности выступают волосистая часть головы, область гениталий и паховых складок [14]. Клиническая картина характеризуется наличием папулезно-бляшечных элементов с четкими границами и мацерацией эпидермиса. Учитывая вышеперечисленные локализации, необходимо проводить детальную дифференциальную диагностику с рядом дерматозов, таких как пеленочный дерматит, кандидоз, себорейный дерматит, атопический дерматит и т.д. Кроме того, необходимо учитывать возможность комбинации псориатического и экзематозного процессов, что у взрослых является казуистикой [14].

В раннем детском возрасте превалирует поражение волосистой части головы, лица, верхних и нижних конечностей по типу папулезно-бляшечной формы псориаза [14]. Для псориатического процесса в данной возрастной группе характерны симметричность высыпаний и повсеместное поражение кожного покрова, несмотря на наличие наиболее актуальных локализаций. Также в подавляющем большинстве случаев заболевание дебютирует с поражения себорейных зон, в частности волосистой части головы [2, 14].

В популяции детей младшего школьного возраста также имеет место повсеместная локализация псориатических высыпаний, однако одними из самых специфичных локализаций являются периаурикулярная и периорбитальная области [14]. В данном случае при верификации диагноза ведущим аспектом выступает дифференциальная диагностика: при вовлечении в патологический процесс периаурикулярной области требуется исключение патологии наружного уха, в случае поражения периорбитальной области — заболеваний аллергического генеза, в частности простого контактного или контактно-аллергического дерматита [14].

По данным I.M. Bronckers и соавт., до 75% пациентов старшего школьного возраста страдают папулезно-бляшечной формой псориаза [2]. Приоритетными локализациями в данной возрастной группе являются волосистая часть головы, область локтевых и коленных суставов. Также для обсуждаемой категории пациентов характерны симметричность и повсеместная локализация высыпаний с акцентом на вышеуказанные зоны [2].

Псориатическое поражение ногтей пластинок — распространенное проявление дерматоза в педиатрической популяции, в частности в младшем школьном возрасте. Клиническая картина ониходистрофий весьма вариабельна и включает онихолизис, поражение ногтей пластинок по типу «масляного пятна» и «наперстка», подногтевой гиперкератоз и точечные геморрагии [14–16]. Вовлечение в патологический процесс ногтевого аппарата — важный диагностический признак, который может либо предшествовать изменениям со стороны кожного покрова, либо развиваться параллельно с ним [2, 14]. Если у взрослых пациентов поражения ногтей служат предикторами развития псориатического артрита, то у детей данные о такой взаимосвязи в настоящее время не опубликованы [14].

Тяжелые клинические разновидности псориатического процесса, в частности пустулезные формы, встречаются в 1,0–5,4% общего числа случаев псориаза у детей [14]. При формировании классического

типа пустулезного псориаза (фон Цумбуш) локальный статус пациента дополняется изменениями его общего состояния в виде астенического синдрома, лихорадки, артралгии, миалгии и др. [2, 6, 14]. В некоторых ситуациях имеет место развитие ургентных состояний (сердечная недостаточность, гипоальбуминемия, гипотермия и т.д.) [15–17].

Сложность оценки степени тяжести псориатического процесса и эффективности лечения в педиатрической практике связана с невозможностью использования индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), особенно у новорожденных и детей младшего возраста [13]. Применение индекса BSA (Body Surface Area) считается более оправданным, хотя может не отражать тяжести дерматоза, поскольку не учитывает ряд важнейших его характеристик (выраженность эритемы, инфильтрации, шелушения и зуда) [13].

### КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В настоящее время у детей роль коморбидных состояний при псориазе нельзя считать хорошо изученной. Более того, детские дерматологи, как правило, не склонны рассматривать ряд важнейших заболеваний, патогенетически связанных с псориазом, как проявления единого патологического процесса с системным иммунным воспалением в своей основе [13].

Вместе с тем к числу состояний, коморбидных псориазу, в настоящее время принято относить метаболический синдром, сердечно-сосудистую патологию, дислипидемию, увеличение индекса массы тела, сахарный диабет 2-го типа, психотические расстройства различного происхождения [13]; у детей, страдающих псориазом, отмечают увеличение доли коморбидных состояний, в частности метаболического синдрома [13]. Кроме того, доказана взаимосвязь между заболеваниями метаболического генеза и рефрактерными к терапии проявлениями псориаза (эритродермия, поражение ногтевого аппарата, развитие пустулезного псориаза) [13].

Согласно данным D. Voccardi и соавт., при проведении исследований в популяции детей с псориазом была установлена связь псориатического процесса и ранее существовавшего ожирения различной степени тяжести или пониженной массы тела, в отличие от группы детей, не страдавших этим заболеванием [18]. Наиболее ярко эта связь была выражена у мальчиков в возрастной группе до 10 лет. L. Becker и соавт. опубликовали данные о группе из 27 пациентов детского возраста, в которой у 25 человек отмечалось наличие избыточной массы тела, предшествовавшее появлению патологического процесса на коже и сопутствовавшее последнему на протяжении всего периода наблюдения [19]. Кроме того, у 50% пациентов имело место ожирение в семейном анамнезе [19]. Также у наблюдавшихся лиц констатировали раннюю манифестацию псориаза и прямую зависимость между увеличением показателя индекса массы тела и площадью поражения кожного покрова. Результаты вышеизложенных исследований могут быть объяснены данными о том, что жировая ткань выполняет активную метаболическую функцию. Она обеспечивает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др.), а также противовоспалительного цитокина адипонектина [13]. При развитии ожирения интенсивность экспрессии всей совокупности провоспалительных цитокинов повышается, в свою очередь, функция адипонектина подавляется, что играет важную роль в развитии системного воспалительного процесса при псориазе у детей [7].

В настоящее время вопрос о наличии ассоциации между псориазом и сердечно-сосудистой патологией в детском возрасте изучен недостаточно. Обсуждается связь псориатического процесса и возможных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых — увеличение индекса массы тела, изменения в составе липидного спектра и другие компоненты метаболического синдрома [13]. В литературе приведены данные исследований, результаты которых позволили определить факторы, указывающие на наличие системного иммунного воспаления в детском возрасте: ожирение, повышение уровня артериального давления, гиперлипидемия, сахарный диабет и пороки сердца [7, 13, 20]. Более того, обсуждается новый термин «псориатический марш», который по аналогии с таковым при atopическим дерматите включает в себя вышеупомянутые коморбидные состояния [21]. Основой для формирования «псориатического марша» может выступать хронический системный воспалительный процесс при псориазе, последствиями которого являются резистентность к инсулину, повреждение эндотелиальных клеток и реализация атерогенной предрасположенности [21].

Нарушения липидного спектра в формате гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии имеют высокую распространенность в педиатрической популяции, страдающей псориазом. По данным L. Kwa и соавт., в когорте детей с псориазом частота развития дислипидемии в 2 раза больше, чем среди детей, не имеющих данного дерматоза [20]. Также, согласно исследованиям A.S. Paller и соавт., изменения показателей липидного обмена у пациентов с псориазом сопряжены с увеличением индекса массы тела [22]. W.L. Tom и соавт. установили, что у пациентов, страдающих псориазом, в отличие от здоровых лиц, наблюдаются изменения ряда показателей липидного спектра (аполипопротеин В, липопротеины высокой плотности, общий холестерин, триглицериды) [23].

Резистентность к инсулину у детей с псориазом также относят к числу коморбидных состояний при данном дерматозе [13]. Формирование псориатического процесса в педиатрической популяции может ассоциироваться с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [13]. L. Di Costanzo и соавт. показали, что заболеваемость псориазом в группе детей с сахарным диабетом 1-го типа выше, чем у детей без данной патологии [24]. По данным других авторов, в группе пациентов с псориазом отмечалось статистически значимое повышение концентрации глюкозы натощак по сравнению с контрольной группой [26]. Среди факторов риска развития данной патологии выступают гестационный диабет, положительный семейный анамнез по инсулинорезистентности, дислипидемии, этническая предрасположенность и повышение уровня артериального давления [13].

Одним из актуальных коморбидных состояний у детей с псориазом в настоящее время считают изменения в сфере ментального здоровья [25]. Появление высыпаний на коже, сопровождающихся субъективными симптомами (зуд, чувство стягивания кожи в очагах), оказывает значительное влияние на повседневную жизнь пациента и его социальную активность, что может стать основой для формирования психотических расстройств различного происхождения, в частности тревожности, депрессии и суицидальных мыслей [25–28]. Kimball и соавт. установили, что 60% пациентов с псориазом страдают различными психическими нарушениями, как правило, протекающими субклинически [28]. По данным K. Zappell и соавт., в 30% случаев дебют нарушений в психической сфере наблюдается в школьном возрасте, что обусловлено уси-

лением гормонального фона и негативным отношением со стороны сверстников [29]. Весьма логично, что при псориазе, сопровождающемся выраженной клинической картиной на коже, яркими субъективными ощущениями, пациенты детского возраста испытывают чувство стигматизации, тревожность, депрессию. Кроме того, аналогичным изменениям подвержены и люди из ближайшего окружения больного псориазом ребенка [30].

## АСПЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Наиболее обсуждаемым у детей с псориазом является вопрос качества их жизни [30]. Сложности оценки данного аспекта заболевания связаны с невозможностью применения стандартных опросников качества жизни в детском возрасте. В настоящее время стратегия оценки этого показателя строится на тестировании не только самого ребенка с псориазом, но и его непосредственного окружения (родителей либо попечителей) [13, 30].

Известно, что качество жизни ребенка со среднетяжелым и тяжелым псориазом сопоставимо с аналогичными показателями у педиатрических пациентов с артритом, сахарным диабетом и бронхиальной астмой [31, 32].

В исследованиях, проведенных M.M. Tollefson и соавт. [30], установлено, что у 60% пациентов родители имели высокую приверженность к лечению, 50% родителей испытывали разочарование, у 20% исследуемых имело место чувство подавленности и тревожности. Кроме того, респонденты отмечали негативное влияние ухода за ребенком (введение лекарств, посещение лечебного учреждения и т.д.) на частную жизнь и личные потребности: карьеру, общественную деятельность, личный уход и др. [30].

Вышеизложенные факты диктуют необходимость оказания квалифицированной психологической помощи не только ребенку, страдающему псориазом, но и его ближайшему окружению. Осуществляя лечение детей, больных псориазом, специалисты должны оказывать моральную поддержку их родственникам или опекунам, детально обсуждать различные аспекты жизни, проводимого лечения и ухода. Эти мероприятия будут способствовать повышению качества жизни не только детей с псориазом, но и их родителей или попечителей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы псориаз постепенно становится одной из актуальных проблем детской дерматологии. Данный факт обусловлен увеличением доли педиатрической популяции в когорте пациентов с псориазом, ранней манифестацией тяжелых форм болезни, своеобразием клинических особенностей течения патологического процесса и большим разнообразием триггеров. Кроме того, важную роль играют широкий спектр возможных коморбидных состояний, необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики с прочей дерматологической патологией и необходимость оценки влияния псориатического процесса на качество жизни по результатам, полученным не только от самого пациента, но и от его окружения.

Все эти аспекты обуславливают необходимость персонализированного подхода к формированию стратегии лечения и тактики ведения детей с псориазом.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**А. Л. Бакулев** — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

**Е. Е. Тальникова** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS**

**Andrey L. Bakulev** — conducting clinical trials in cooperation with MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma,

UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, UCB. Expert data evaluation for Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Reading reports for Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, JADRAN (JGL), Zeldis Pharma.

**Ekaterina E. Talnikova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests..

**ORCID**

**Е. Е. Тальникова**

<http://orcid.org/0000-0001-5599-6245>

**А. Л. Бакулев**

<http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(2): 170–181. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.014.
- Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. Psoriasis in children and adolescents: Diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.
- Relvas M, Torres T. Pediatric psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):797–811. doi: 10.1007/s40257-017-0294-9.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2): 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–1541. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):174–178. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01746.x.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3): 633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.
- Beylot C, Puissant A, Bioulac P, et al. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1979;87:95–97. doi: 10.2340/00015555-0306.
- Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
- Dogra S, Bishnoi A. Childhood psoriasis: What is new and what is news. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2018;19:308–314. doi: 10.4103/ijpd.ijpd\_72\_18.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–271. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61128-3.
- Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C, et al. Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1400–1401. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07906.x.
- Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
- Pinson R, Sotoodan B, Fiorillo L, et al. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:121–129. doi: 10.2147/ptt.s87650.
- Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):424–428. doi: 10.1111/pde.12072.
- Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5): 490–495. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008.
- Megna M, Napolitano M, Balato A, et al. Psoriasis in children: a review. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11(1):10–26. doi: 10.2174/1573400511666150504125456.
- Boccardi D, Menni S, La Vecchia C, et al. Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):484–486. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09276.x.
- Becker L, Tom WL, Eshagh K, et al. Excess Adiposity Preceding Pediatric Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):573–574. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.324.
- Kwa L, Kwa MC, Silverberg JL. Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1023–1029. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.034.
- Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
- Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of Pediatric Psoriasis Severity With Excess and Central Adiposity: An International Cross-Sectional Study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2): 166–176. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
- Tom WL, Playford MP, Admani S, et al. Characterization of Lipoprotein Composition and Function in Pediatric Psoriasis Reveals a More Atherogenic Profile. *J Invest Dermatol*. 2016;136(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2015.385.
- Di Costanzo L, Fattorusso V, Mozzillo E, et al. Psoriasis in children with type 1 diabetes: A new comorbidity to be considered? *Acta Diabetol*. 2017;54(8):803–804. doi: 10.1007/s00592-017-1000-3.
- Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):383–392. doi: 10.2165/00128071-200506060-00005.
- Rapp SR, Exum ML, Reboussin DM, et al. The physical, psychological and social impact of psoriasis. *J Health Psychol*. 1997; 2(4):525–537. doi: 10.1177/135910539700200409.
- Russo P, Ilchef R, Cooper A. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol*. 2004;45(3):155–161. doi: 10.1111/j.1440-0960.2004.00078.x.
- Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651–657.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.94.
- Zappel K, Sterry W, Blume-Peytavi U. Therapy options for psoriasis in childhood and adolescence. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004; 2(5):329–342. doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.04061.x.
- Tollefson MM, Megha M, Schoch JJ, Eton DT. Impact of childhood psoriasis on parents of affected children. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):286–289.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.014.
- Varni JW, Globe DR, Gandra SR, et al. Health-related quality of life of pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: comparisons to four common chronic diseases. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):485–492. doi: 10.1007/s00431-011-1587-2.
- Osier E, Wang AS, Tollefson MM, et al. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7): 698–704. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0499.

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Т.З. Алиев<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>2, 3, 4, 5</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

# Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями

## Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: [t.belysheva@ronc.ru](mailto:t.belysheva@ronc.ru)

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — частое осложнение, возникает у половины больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является одной из основных причин смертности пациентов, не связанной с рецидивом основного заболевания. Поражение кожи в симптомокомплексе острой РТПХ развивается в течение первых 100 дней после ТГСК, представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Выраженный иммуносупрессивный статус детей в раннем посттрансплантационном периоде усиливает и видоизменяет течение дерматозов, инфекционных поражений, проявлений медикаментозной токсичности, приводя к запуску иммуноаллергических процессов с возможностью трансформации в генерализованные жизнеугрожающие поражения кожи и слизистых оболочек. В то же время токсические, аллергические, инфекционные поражения кожи могут присутствовать в клинической картине одномоментно или развиваться последовательно. В связи с относительно небольшой частотой проводимых ТГСК у детей с онкологическими заболеваниями описание клинической картины поражений кожи при острой РТПХ представляет несомненный интерес и научно-практическую значимость. В статье обобщены данные об этиологии, патогенезе, клинических формах, методах диагностики и лечения кожных осложнений раннего посттрансплантационного периода при ТГСК.

**Ключевые слова:** кожа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», токсический эпидермальный некролиз, дети

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 500–508. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2148

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — метод лечения ряда тяжелых гематологических, онкологических иммунодефицитов и иных заболеваний. Успехи в ведении пациентов в посттрансплантационном периоде привели к тому, что выживаемость таких больных возросла [1]. Вместе с тем увеличилось и число пациентов с широким спектром осложнений, включая острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — главную причину летальности пациентов после ТГСК, не связанную с рецидивом основного заболевания.

Многие осложнения ТГСК характеризуются поражением кожного покрова и слизистых оболочек, зачастую демонстрируя сходные клинические проявления. Это

обстоятельство обуславливает сложность проведения дифференциальной диагностики, несмотря на существующие критерии [2, 3]. Различные терапевтические подходы в лечении дерматологических проявлений в составе симптомокомплекса РТПХ, а также при вирусных экзантемах, бактериальной и микотической инфекциях кожи, лекарственной сыпи — проявлении дерматотропной токсичности (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и лекарственно-индуцированных аллергических и аутоиммунных реакциях (многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) диктуют клиницистам необходимость своевременной постановки диагноза [4]. При этом поражения кожи при ТГСК в большинстве случаев представлены сочетанным тече-

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика поражений кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (адаптировано из [6])

**Table 1.** Differential diagnostics of skin lesions after hematopoietic stem cells transplantation (adapted from [6])

| Группа осложнений                                    | Повреждающий фактор                                                                                                                            | Проявления                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия | Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия — антибиотиками и/или другими лекарственными средствами | Проявления могут широко варьировать — от локализованной эритемы до ТЭН и ССД; могут быть неспецифичны                                                                                                                      |
| РТПХ                                                 | Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ                                                                                            | При острой кожной РТПХ поражаются главным образом эпидермис и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, придатки кожи — волосы, ногти |
| Инфекционные поражения кожи                          | Вирусное поражение (ЦМВ, HHV6, <i>Varicella zoster</i> ), грибковое (дерматофиты, реже — <i>Aspergillus</i> или <i>Mucor</i> ), бактериальное  | Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими                                                                                                                                                                         |
| Онкологические заболевания кожи                      | Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания                                     | Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания                                                                                                                                                       |

*Примечание.* РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», ТЭН — токсический эпидермальный некролиз, ССД — синдром Стивенса–Джонсона.

*Note.* РТПХ — graft-versus-host disease, ТЭН — toxic epidermal necrolysis, ССД — Stevens–Johnson syndrome.

нием различных процессов, в частности, лекарственные экзантемы часто осложняются присоединением вторичной бактериальной или микотической инфекции, а дерматологические проявления иммунного генеза при РТПХ нередко сопровождаются вирусным инфицированием, что еще больше осложняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики [5].

Согласно данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT — European Society of Blood and Marrow Transplantation), практически у каждого пациента после ТГСК на одном из этапов лечения развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки (табл. 1) [6].

### ОСТРАЯ РТПХ

Серьезным осложнением посттрансплантационного периода является РТПХ — иммунологически опосредованный симптомокомплекс нарушений функций органов и систем. В настоящее время различают четыре категории РТПХ [7]:

- 1) классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), развившаяся у реципиента в течение 100 дней с момента проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Часто острая реакция развивается уже через 2–3 нед после ТГСК;

**Tatiana S. Belysheva<sup>1</sup>, Timur Z. Aliev<sup>1</sup>, Timur T. Valiev<sup>1</sup>, Elena B. Machneva<sup>1</sup>, Natalia V. Sidorova<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Kirill I. Kirgizov<sup>1</sup>, Svetlana R. Varfolomeeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

<sup>5</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

## Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases

*The graft-versus-host disease (GvHD) is frequent complication, it occurs in 50% of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and it is one of the major causes of mortality not associated with disease recurrence. Skin lesion in the symptom complex of acute GvHD develops within the first 100 days after HSCT, and it is complicated diagnostic and therapeutic problem. Significant immunosuppressive status of children during the posttransplant period enhances and changes the course of dermatoses, infections, drug toxicity. Finally, it can lead to immunoallergic processes with possible development to generalized life-threatening diseases of the skin and mucous membranes. Meanwhile, toxic, allergic and infectious skin lesions can be present simultaneously or develop sequentially. The description of the clinical picture of skin lesions in acute GvHD is really crucial and has scientific and practical significance due to relatively small frequency of HSCT in children with oncology diseases. The article summarizes data on etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnostic and treatment methods of cutaneous complications of the early post-transplantation period after HSCT.*

**Key words:** skin, hematopoietic stem cells transplantation, graft-versus-host disease, toxic epidermal necrolysis, children

**For citation:** Belysheva Tatiana S., Aliev Timur Z., Valiev Timur T., Machneva Elena B., Sidorova Natalia V., Murashkin Nikolay N., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 500–508. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2148

- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ — признаки классической острой РТПХ без отличительных симптомов хронической в течение 100 дней и более после трансплантации (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- 3) «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (одновременное проявление симптомов хронической и острой РТПХ) — может возникнуть на фоне снижения доз глюкокортикостероидов (ГКС). «Синдром перекреста» относится к категории хронической РТПХ и является прогностически наиболее неблагоприятным [8];
- 4) хроническая РТПХ.

Существуют сообщения о так называемой сверхострой форме РТПХ — редкой, еще более ранней и прогностически неблагоприятной разновидности острой реакции тяжелого течения, которая развивается в первые 2 нед после ТГСК [8]. При сверхострой форме кожный покров вовлекается в процесс в два раза чаще по сравнению с классической острой реакцией. Высыпания при этом, как правило, носят распространенный или генерализованный характер, что соответствует III–IV степени РТПХ, плохо поддаются терапии и угрожают жизни пациента [9].

Частота выраженной острой формы РТПХ составляет 25–40%. К факторам риска развития острой реакции относят проведение ТГСК от неродственного донора, родственного донора, частично совместимого по главному комплексу гистосовместимости, трансплантат, не подвергшийся специфической деплеции (сохранивший иммунокомпетентные клетки), пожилой возраст донора или реципиента, женский пол донора для мужчины-реципиента.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ РТПХ

Ключевым фактором патофизиологии острой РТПХ является активация Т-клеток донора, которые мигрируют в лимфоидную ткань организма реципиента сразу же после трансплантации. Триггером развития острой РТПХ является повреждающее действие на ткани химио- и лучевой терапии, которые используются в кондиционировании, с дальнейшим возможным присоединением инфекционных осложнений. Следствием повреждения тканей реципиента является образование экзогенных (липополисахариды) и эндогенных (IL 1, TNF  $\alpha$ , IL 6 и IFN  $\gamma$ ) факторов и лигандов для Toll-подобных рецепторов,

активация которых приводит к развитию врожденного иммунного ответа [10]. Провоспалительные цитокины, образовавшиеся в ответ на повреждение тканей реципиента, способствуют активации Т-клеток посредством их взаимодействия через рецепторы главного комплекса гистосовместимости с антигенпрезентирующими клетками. Это приводит к экспансии и дифференцировке Т-клеток в различные подтипы, которые мигрируют через кровеносные сосуды к органам-мишеням, где вызывают повреждение тканей и вовлечение других клеток, участвующих в воспалении, через пути высвобождения перфорина и цитокинов [3].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОЙ РТПХ

Классическая триада симптомов острой формы РТПХ предполагает поражение трех основных органов-мишеней: кожного покрова — высыпания различной степени интенсивности (I–IV), печени — повышенная концентрация билирубина (токсический гепатит), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диарея. В зависимости от вовлеченной в процесс площади поверхности тела, морфологических элементов сыпи, биохимических показателей, признаков диспепсии и выраженности диареи определяется стадия острой РТПХ (табл. 2) [11].

В соответствии со стадиями поражения органов и систем проводится общая клиническая оценка (на основании наиболее тяжело пораженного органа-мишени):

- степень 0 — нет 1–4-й стадии поражения какого-либо органа;
- степень I — высыпания на коже 1–2-й стадии, без поражения печени, с поражением верхнего или нижнего отдела ЖКТ;
- степень II — высыпания 3-й стадии, и/или 1-я стадия поражения печени, и/или 1-я стадия поражения верхнего отдела ЖКТ, и/или 1-я стадия поражения нижнего отдела ЖКТ;
- степень III — 2–3-я стадия поражения печени, и/или 2–3-я стадия поражения нижнего отдела ЖКТ с высыпаниями 0–3-й стадии, и/или 0–1-я стадия поражения верхнего отдела ЖКТ;
- степень IV — поражение кожи, печени или нижнего отдела ЖКТ 4-й стадии с поражением верхнего отдела ЖКТ 0–1-й стадии.

**Таблица 2.** Стадирование острой реакции «трансплантат против хозяина» (адаптировано из [11])

**Table 2.** Acute Graft-versus-Host Disease staging (adapted from [11])

| Стадия | Кожный покров                                                                             | Функция печени (билирубин) | Верхний отдел ЖКТ                                   | Нижний отдел ЖКТ (стул, объем, раз/сут)                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Высыпания отсутствуют                                                                     | < 2 мг/дл                  | Нет или перемежающаяся тошнота, рвота или анорексия | Взрослый: < 500 мл/день или < 3 эпизодов/день<br>Ребенок: < 10 мл/кг/день или < 4 эпизодов/день                         |
| 1      | Пятнисто-папулезные высыпания < 25% BSA                                                   | 2–3 мг/дл                  | Постоянная тошнота, рвота или анорексия             | Взрослый: 500–999 мл/день или 3–4 эпизода/день<br>Ребенок: 10–19,9 мл/кг/день или 4–6 эпизодов/день                     |
| 2      | Пятнисто-папулезные высыпания 25–50% BSA                                                  | 3,1–6 мг/дл                | –                                                   | Взрослый: 1000–1500 мл/сут или 5–7 эпизодов/сут<br>Ребенок: 20–30 мл/кг/день или 7–10 эпизодов/день                     |
| 3      | Пятнисто-папулезные высыпания > 50% BSA                                                   | 6,1–15 мг/дл               | –                                                   | Взрослый: > 1500 мл/день или > 7 эпизодов/день<br>Ребенок: > 30 мл/кг/день или > 10 эпизодов/день                       |
| 4      | Генерализованная эритродермия (> 50% BSA) с формированием пузырей и десквамацией > 5% BSA | > 15 мг/дл                 | –                                                   | Сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее или присутствие крови в стуле (независимо от объема стула) |

Примечание. BSA (body surface area) — площадь поверхности тела.  
Note. BSA — body surface area.

Поражения кожи при острой форме РТПХ чаще всего манифестируют с зуда или чувства жжения в области ладонных поверхностей кистей и/или подошвенных поверхностей стоп, ретроаурикулярно. В области данных локализаций клинически отмечается выраженная эритема с возможным формированием микровезикул, субъективно пациенты предъявляют жалобы на усиленное чувство тепла/жара, ощущение напряженности кожи (рис. 1). Вскоре появляется пятнисто-папулезная (кореподобная) сыпь, преимущественно на коже лица, шеи, разгибательных поверхностей конечностей, туловища в подмышечных областях (рис. 2). Возможно развитие эритемы и отека в зоне ногтевых валиков, прогностически неблагоприятных эритемы конъюнктив, энантем и эрозий слизистых оболочек [12]. У некоторых пациентов зуд при наличии высыпаний может отсутствовать [9].

Описаны случаи нетипичных кожных проявлений, имитирующих болезнь Девержи (*pityriasis rubra pilaris*), приобретенный ихтиоз, вульгарный псориаз [13–15].

Как следует из табл. 2, при тяжелом течении кожной формы острой РТПХ пятнисто-папулезная сыпь может прогрессировать в угрожающие жизни генерализованную эритродермию и состояние, клинически сходное с ССД и ТЭН (рис. 3, 4) [11]. Опасность при острой кожной РТПХ IV степени представляют возможное присоединение вирусной и бактериальной инфекции, нарушение терморегуляции, гипопроотеинемия и водно-электролитный дисбаланс. Даже в случае успешного купирования острой реакции «трансплантат против хозяина» при снижении иммуносупрессивной терапии всегда существует вероятность ее повторного развития или появления отдельных элементов характерной клинической картины. Примером

**Рис. 1.** Пациентка М., 5 лет. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, *PTPN11* (февраль 2018 г.). Состояние после полихимиотерапии. Клинико-гематологическая ремиссия I (от 20.03.18). Состояние после гапло-ТГСК (от марта 2019 г.). Клинико-гематологическая ремиссия II

**Fig. 1.** Patient M., 5 years old. Juvenile myelomonocytic leukemia, *PTPN11* (February 2018). Condition after multiagent chemotherapy. Clinical and hematologic remission I (20.03.18). Condition after haplo-HSCT (March 2019). Clinical and hematologic remission II



**Примечание.** Изображения А, Б, В — день +41-й после ТГСК. Эритема, жжение в области ладонных и подошвенных поверхностей кистей и стоп, ретроаурикулярно (острая РТПХ). Поражения кожи указанных локализаций отмечались у пациента одновременно. Источник: из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Note.** Images A, B, V — day +41 after HSCT. Erythema, itching at palmar and plantar surfaces of hands and feet, retroauricular (acute GvHD). Reported skin lesions were revealed simultaneously.

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Рис. 2.** Пациентка Ю., 14 лет. Острый миелоидный лейкоз, M1-вариант, *t(6;11)*, *MLL-AF6*. Нейролейкоз. Высокий риск. Состояние после полихимиотерапии. Первично-рефрактерное течение. Состояние после аллогенной (гаплоидентичной) трансплантации костного мозга (10.10.2019). Изолированный костномозговой рецидив. Клинико-гематологическая ремиссия II

**Fig. 2.** Patient Yu., 14 years old. Acute myeloid leukemia, M1-variant, *t(6;11)*, *MLL-AF6*. Neuroleukemia. High risk. Condition after multiagent chemotherapy. Primary refractory course. Condition after allogeneic (haploidentical) bone-marrow transplantation (10.10.2019). Isolated marrow relapse. Clinical and hematologic remission II



**Примечание.** Изображения А, Б, В — день +79-й после алло-ТГСК. Пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, ладоней, туловища (тенденция к распространению) (острая РТПХ). Изображение Г — день +114-й после алло-ТГСК. Положительная динамика на фоне лечения. Снижение распространения пятнисто-папулезных высыпаний на коже лица (острая РТПХ).

Источник: из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

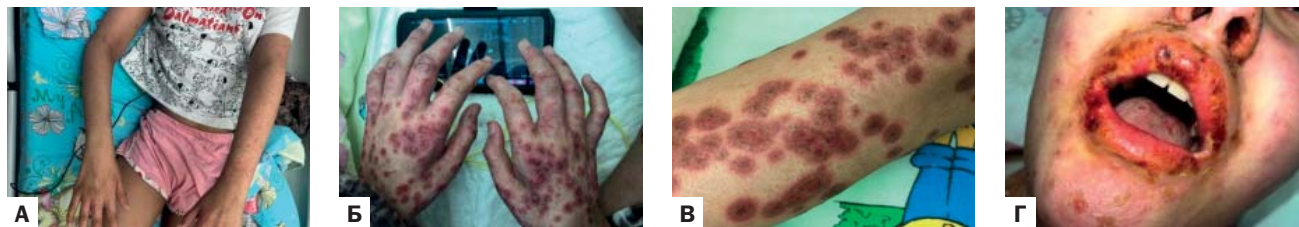
**Note.** Images A, B, V — day +79 after allo-HSCT. Maculopapular rash on facial, hands, body skin (invasive) (acute GvHD).

Image Г — day +114 after allo-HSCT. Positive changes on treatment. Improvement of maculopapular rash on facial skin (acute GvHD).

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Рис. 3.** Пациентка М., 14 лет. Острый лимфобластный лейкоз, пре-Т-иммунологический вариант, *MLL-AF6*. ЦНС-статус 3. Высокий риск. Первично-рефрактерное течение. Состояние после полихимиотерапии, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (сестры) от 18.09.2019. Отторжение трансплантата 01.11.2019

**Fig. 3.** Patient M., 14 years old. Acute lymphoblastic leukaemia, pre-T immunologic variant, *MLL-AF6*. CNS-status 3. High risk. Primary refractory course. Condition after multiagent chemotherapy, allo-HSCT from haploidentical donor (sister), 18.09.2019. Graft rejection 01.11.2019



**Примечание.** Изображение А — день +33-й (октябрь 2019 г.) после ТГСК. Пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, туловища, конечностей (острая РТПХ). Изображения Б, В, Г — день +60-й после ТГСК. Появление мишеневидных элементов на коже конечностей, развитие клинической картины многоформной экссудативной эритемы с поражением слизистых оболочек с последующим развитием состояния, клинически сходного с ССД, — 4-я стадия, IV степень (острая РТПХ).

Источник: из архива НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Note.** А — day +33 (October 2019) after HSCT. Maculopapular rash on facial, body, limbs skin (acute GvHD). Images Б, В, Г — day +60 after HSCT. Appearance of target lesions on limbs skin, development of clinical picture of multiform exudative erythema with mucous membrane involvement and further development of condition clinically similar to SJS — 4th degree, IV stage (acute GvHD).

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Рис. 4.** Пациентка Р., 17 лет. Острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-В-иммуновариант. ЦНС-статус 1. Высокий риск (январь 2015 г.). Состояние после полихимиотерапии. Ремиссия I. Поздний комбинированный рецидив (поражение костного мозга и правой большеберцовой кости) от 29.02.2019. Состояние после противорецидивной полихимиотерапии, лучевой терапии на очаг поражения правой большеберцовой кости. Ремиссия II. Состояние после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора (мать) от 12.09.2019. Отторжение трансплантата (18.11.2019)

**Fig. 4.** Patient R., 17 years old. Acute lymphoblastic leukaemia, pre-pre-B immunologic variant. CNS-status 1. High risk (January 2015). Condition after multiagent chemotherapy. Remission I. Late combined relapse (lesion of bone marrow and right tibia), 29.02.2019. Condition after anti-relapsing multiagent chemotherapy, radiation therapy on the lesion focus in right tibia. Remission II. Condition after allogeneic HSCT from haploidentical donor (mother), 12.09.2019. Graft rejection (18.11.2019)



**Примечание.** Изображения А, Б — день +43-й (октябрь 2019 г.) после ТГСК. Состояние, клинически сходное с ТЭН (симптом Никольского положительный), — 4-я стадия, IV степень (острая РТПХ).

Источник: из архива НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Note.** Images А, Б — day + 43 (October 2019) after HSCT. Condition clinically similar to TEN (positive Nikolsky's sign), — 4th degree, IV stage (acute GvHD).

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

этого феномена могут служить персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ, а также «синдром перекреста» (рис. 5).

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина и гистологические признаки кожной формы острой РТПХ весьма схожи с таковыми при других поражениях кожи, что чрезвычайно затрудняет проведение дифференциальной диагностики, а в ряде случаев делает ее невозможной. В первую оче-

редь следует исключать вирусные экзантемы, вызванные цитомегаловирусом и герпетической группой вирусов, а также лекарственные сыпи как проявление аллергических и токсических эффектов препаратов, применяемых в режимах кондиционирования и сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде.

Наиболее часто инфекционные поражения кожи после ТГСК связаны с вирусными инфекциями. Лихорадка и сыпь нередко встречаются у пациентов с виремией HHV6 (human betaherpesvirus 6 — вирус герпеса челове-

**Рис. 5.** Пациентка Л., 17 лет. Острый миелоидный лейкоз, М5-вариант с эозинофилией, inv 16, ЦНС-статус 1. Состояние после полихимиотерапии. Ремиссия I. Ранний изолированный костномозговой рецидив I. Состояние после 2 курсов противорецидивной полихимиотерапии. Ремиссия II. Состояние после аллогенной ТГСК от совместимого неродственного донора от 20.03.19

**Fig. 5.** Patient L., 17 years old. Acute myeloid leukemia, M5-variant with eosinophilia, inv 16, CNS-status 1. Condition after multiagent chemotherapy. Remission I. Early isolated marrow relapse I. Condition after 2 courses of anti-relapsing multiagent chemotherapy. Remission II. Condition after allogeneic HSCT from matched unrelated donor, 20.03.19



**Примечание.** Изображения А, Б, В — день +216-й после алло-ТГСК. Эритематозно-сквамозные высыпания на коже лица, туловища. Поражение кожи нижних конечностей характеризуется гиперкератозом, крупнопластинчатым шелушением, имитирующим ихтиоз (хрРТПХ). Изображения Г, Д, Е, Ж — день +261-й после алло-ТГСК. Проявления «синдрома перекреста». Генерализованная эритродермия (> 50% BSA) — соответствует клинической картине острой РТПХ (4-я стадия, IV степень). На коже спины визуализируются стероидные стрии. Изображение З — день +274-й после алло-ТГСК. Десквамация на коже ладоней — остаточные кожные проявления после очередной «волны» острой РТПХ.

Источник: из архива НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Note.** Images А, Б, В — day +216 after allo-HSCT. Erythematous-squamous rash on facial and body skin. Lower limbs skin lesion characterized by hyperkeratosis, macrolaminar desquamation (similar to ichthyosis) (chronic GvHD). Images Г, Д, Е, Ж — day +261 after allo-HSCT. Development of intersection syndrome. Generalized erythroderma (> 50% BSA) is similar to clinical picture of acute GvHD (4th degree, IV stage). Steroid striae on the back skin. Image З — day +274 after allo-HSCT. Desquamation on the hands skin — residual skin manifestations after regular episode of acute GvHD.

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ка 6-го типа). Осложнения, связанные с HHV6, возникают как на ранних, так и на поздних сроках посттрансплантационного периода. Опоясывающий лишай (*varicella zoster*) чаще всего наблюдается через 6 мес после ТГСК и в основном после отмены профилактического приема ацикловира. Другие инфекционные поражения кожи включают микотические инфекции (дерматофиты видов *Aspergillus* или *Mucor*) и бактериальные инфекции. После верификации возбудителя в основном проводится системная этиотропная терапия [4, 16].

К лекарственно-индуцированным токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся экзантемы, ассоциированные с химиотерапией предтрансплантационного режима кондиционирования, в ряде случаев приводящего к дискератозу, формированию пузырей, стоматиту и мукозиту, поражению ладоней и подошв, аналогичным таковым при острой РТПХ [17–19]. При этом следует учесть, что собственно химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК,

могут вызывать аллергические кожные реакции, а сопутствующая химиоиндуцированная иммуносупрессия и нейтропения — инфекционные осложнения.

Существуют несколько предположений относительно патофизиологии феномена токсического поражения кожи, однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протоков эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через эккринные железы и повышение их концентрации в поте подробно изучены на примере тиотепы [20]. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией (ладонно-подошвенная эритродизестезия), могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [17]. К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения кожи, относят citarabin, метотрексат, бусульфид, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофар-

бин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевин, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб мезилат, тиотепу. Безусловно, это лишь часть дерматотоксических химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире.

Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, следующие [17]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных складках кожи, реже — в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, ушных раковин; обычно появляются через 2 дня – 3 нед после введения химиотерапевтического агента;
- боль в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;
- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении) и/или образование стерильных булл (с исходом в эрозии) в местах выраженных высыпаний;
- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;
- возможны проявления в виде единичных папул, бляшек.

Терапевтические вмешательства при лекарственно-индуцированных токсических поражениях, ассоциированных с химиотерапией, остаются неспецифическими и в первую очередь симптоматическими. К ним относятся компрессы с диметилсульфоксидом, местные антисептические средства, анестетики, эмоленты (на основе декспантенола), топические кортикостероиды, а также этиотропные антимикробные препараты [21].

Токсические поражения кожи, ассоциированные с химиотерапией, исходно имеют неаллергическую и неинфекционную природу, когда в очаги повреждения привлекаются провоспалительные цитокины, особенно при вторичном инфицировании [17]. Кроме того, несмотря на неиммунную природу данного осложнения, повреждение тканей может играть немаловажную роль в запуске иммунных процессов после ТГСК.

Еще одна группа лекарственных препаратов, обладающая ожидаемыми нежелательными явлениями со стороны кожи и слизистых оболочек, — иммуносупрессоры и цитостатики, применяемые в посттрансплантационном периоде. Лечение симптоматическое (табл. 3) [21].

Сыпь, обусловленная лекарственной аллергией, может возникнуть у пациента на любом этапе лечения. Наиболее частыми агентами, вызывающими кожные аллергические реакции, являются антибактериальные препараты, однако это могут быть и лекарственные средства других групп. К препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственные экзантемы, относят аллопуринол, амоксициллин, амфотерицин, ампициллин, пеницилли-

ны, цефалоспорины, сульфаниламидные антибиотики, барбитураты, каптоприл, эналаприл, фенитоин, карбамазепин. Клинические проявления лекарственных экзантем могут варьировать от незначительной кореподобной сыпи до ССД и ТЭН [22].

Особое место занимает сыпь, развивающаяся у 50% реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в результате репопуляции эпидермиса NK-клетками (natural killer — естественными киллерами), Т-лимфоцитами, клетками Лангерганса, что клинически и гистологически напоминает кожную форму острой РТПХ [18, 23].

При таком многообразии клинически сходных проявлений ключом к правильному диагнозу могут быть анамнестические данные. Так, локализация высыпаний преимущественно на коже лица, ладоней и подошв, а также наличие сопутствующих кожным проявлениям признаков в виде изменений лабораторных показателей функции печени, возможной гепатомегалии, жалоб пациента на тошноту, рвоту, диарею, боль в животе помогают сделать выбор в пользу диагноза острой РТПХ [24]. Анализ всего симптомокомплекса поражений с учетом объема диареи и показателей печеночных ферментов может помочь в постановке диагноза. Однако в случаях, когда кожный покров является единственным органом-мишенью острой РТПХ, диагноз вызывает особые затруднения.

Наиболее сложны, а в ряде случаев невозможны с дифференциально-диагностических позиций РТПХ 4-я стадия, IV степень, клинически и гистологически соответствующие ССД или ТЭН (см. рис. 3, 4). В таких случаях диагностика и подбор терапии требуют совместных усилий междисциплинарных групп специалистов с участием трансплантологов, гематологов, дерматовенерологов, аллергологов-иммунологов, морфологов, анестезиологов-реаниматологов, офтальмологов.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Несмотря на рутинное выполнение, значение биопсии кожи в диагностике острой РТПХ достаточно низкое. При гистологическом исследовании традиционно выделяют следующие признаки [25]:

- степень 0 — нет признаков РТПХ;
- степень 1 — вакуольные изменения в базальном слое;
- степень 2 — дискератоз, дермальный лимфоцитарный инфильтрат;
- степень 3 — образование дермо-эпидермальных щелей и микровезикул;
- степень 4 — отделения эпидермиса от дермы.

Однако низкая чувствительность и специфичность результатов гистологического исследования не всегда позволяют достоверно отличить реакцию гиперчувстви-

**Таблица 3.** Нежелательные явления, возникающие при применении лекарственных препаратов, используемых в посттрансплантационном периоде (адаптировано из [21])

**Table 3.** Adverse events developed on administration of medications during the post-transplantation period (adapted from [21])

| Лекарственный препарат / группа препаратов | Нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек                                            |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Глюкокортикостероиды                       | Фолликулит, акне, патологическое распределение жировой ткани, атрофия, стрии, пурпура, черный акантоз |
| Циклоспорин                                | Гипертрихоз, гиперплазия десен, гиперплазия сальных желез, эпидермальные кисты, фолликулит, алопеция  |
| Такролимус                                 | Зуд, периферические отеки, экхимозы, алопеция, фоточувствительность, фолликулит                       |
| Азатиоприн                                 | Кореподобная (пятнисто-папулезная) сыпь, крапивница, реакции гиперчувствительности                    |
| Микофенолата мофетил                       | Периферические отеки, акне, тромбоз, реакции гиперчувствительности                                    |
| Сиролимус                                  | Акне, периферические отеки и отек лица, афтозный стоматит, гиперплазия десен                          |

тельности, развившуюся в ответ на лекарственный препарат, от РТПХ [25].

### ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ РТПХ

В настоящее время в лечении кожной формы острой РТПХ определена лишь терапия первой линии, принципы которой следующие [26]:

- решение о начале терапии острой РТПХ основывается на клинических признаках;
- системное лечение следует начинать при острой РТПХ 2-й степени или выше;
- первая линия терапии острой РТПХ — метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг в сутки;
- при острой РТПХ 2-й степени с изолированными кожными проявлениями возможно применение более низких доз глюкокортикостероидов (1 мг/кг в сутки);
- не рекомендуется снижать дозу преднизолона в течение первых 7 дней после начала терапии, показано постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов в случае полного ответа до 10% от начальной дозы в течение примерно 4 нед;
- в случаях стероид-резистентной РТПХ длительное использование глюкокортикостероидов может вызвать серьезные осложнения, в связи с чем показано проведение терапии второй линии;
- изолированное применение топических глюкокортикостероидов является достаточным для лечения острой кожной РТПХ 1-й степени, в случаях прогрессирования проявлений топические стероиды могут использоваться в дополнение к системному лечению;
- терапию второй линии при острой РТПХ рекомендуется начать, если возникает стероид-резистентность или отменить терапию глюкокортикостероидами невозможно.

В настоящее время не существует стандартной терапии второй линии острой РТПХ. Современная практика заключается в назначении в зависимости от возможностей и опыта сотрудников трансплантационного центра одного из следующих препаратов: алемтузумаба,  $\alpha 1$ -анти трипсина, базиликсимаба, даклизумаба, ингибиторов JAK (например, руксолитиниба), микофенолата мофетила, метотрексата, пентостатина, АТГ, сиролимуса или ведолизумаба, а также клеточной терапии (например, мезенхимальных и регуляторных Т-клеток) и экстракорпорального фотофереза.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Современные исследования, направленные на изучение патогенеза РТПХ, преследуют цель не только расширения фундаментальных представлений о данном сложном мультисистемном процессе, но и выделения маркеров, определяющих течение РТПХ. Перспективным является изучение фактора активации В-клеток (BAFF) и хемокиновых рецепторов CXCL10 и CXCL11 в качестве предикторов как для острой, так и для хронической РТПХ [27]. Отмечена прямая связь плазменных уровней элафина (растворимого белка, продуцируемого кератиноцитами) с тяжестью течения кожной РТПХ [28]. Показано, что определение концентрации TFNR1, ST2 и REG3a в сыворотке крови позволяет спрогнозировать выживаемость при острой РТПХ. Использование диагностической панели с тремя РНК-маркерами (IRS2, PLEKHF1 и IL1R2) в сочетании с клиническими данными (серологический статус донора и реципиента по отношению к цитомегаловирусу, интенсивность режима кондиционирования) может помочь с высокой точностью отличить проявления хронической РТПХ от кожных поражений иного генеза [29, 30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически у каждого пациента после аллогенной ТГСК развиваются осложнения, в большинстве случаев затрагивающие кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, аллергическую, инфекционную, иммунную и даже злокачественную природу, выступать в качестве изолированного поражения кожи или являться кожной формой острой РТПХ. Кроме того, поражения кожи могут быть сочетанными, что крайне затрудняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики. При диагностике кожных поражений чаще всего наиболее информативной является именно клиническая картина, а лабораторно-инструментальные методы дополняют клинические данные. Кожные поражения при аллогенной ТГСК не только значимо нарушают самочувствие и качество жизни реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, но и могут быть крайне опасными для их жизни, как в случае с ССД и ТЭН. В связи с этим своевременная дифференциальная диагностика и лечение поражений кожи у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде после ТГСК являются одной из самых актуальных задач врачей-трансплантологов и гематологов в содружестве с дерматовенерологами.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях на момент госпитализации в детском отделении трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток:

- Пациентка М., 5 лет — март 2019 г.
- Пациентка Ю., 14 лет — октябрь 2019 г.
- Пациентка Л., 17 лет — март 2019 г.
- Пациентка М., 14 лет — октябрь 2019 г.
- Пациентка Р., 17 лет — октябрь 2019 г.

### INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed written voluntary informed consent on usage of medical data (diagnostic results, treatment and observation) for scientific purposes during their admission to children's unit of bone-marrow and hematopoietic stem cells transplantation. Signed on:

- Patient M., 5 years old — March 2019.
- Patient Yu., 14 years old — October 2019.
- Patient L., 17 years old — March 2019.
- Patient M., 14 years old — October 2019.
- Patient R., 17 years old — October 2019.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, EliLilly, Novartis. Scientific

consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, AmrytPharma.

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

#### ORCID

**Т. С. Бelyшева**

<http://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Т. З. Алиев**

<http://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

**Т. Т. Валиев**

<http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Е. Б. Мачнева**

<http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

**Н. В. Сидорова**

<http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

**К. И. Киргизов**

<http://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

**С. Р. Варфоломеева**

<http://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. — М; 2015. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Balashov DN, Skvortsova YuV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu khronicheskoi reaktsii "Transplantat protiv khozayina" posle transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u detei*. Moscow; 2015. (In Russ.) Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/29.%20%28%D0%93%29%D1%85%D1%80%20%20%D1%82%D0%B3%D1%81%D0%BA%D0%A0.pdf>. Ссылка активна на 15.10.2020.
2. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–956. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
3. Sung AD, Chao NJ. Acute graft-versus-host disease: are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(3):285–292. doi: 10.1016/j.beha.2013.10.009.
4. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. The EBMT Handbook. Carreras E, Dufour C, Mohty M Kröger N, eds. Springer; 2019. 688 p. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.
5. Paun O, Phillips T, Fu P, et al. Cutaneous complications in hematopoietic cell transplant recipients: impact of biopsy on patient management. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1204–1209. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.006.
6. Ayuk F, Savani BN. Skin, Hair and Musculoskeletal Complications. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. The EBMT Handbook. Carreras E, Dufour C, Mohty M Kröger N, eds. Springer; 2019. pp. 409–413. doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_54.
7. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
8. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*. 2012;97(3):451–458. doi: 10.3324/haematol.2011.055186.
9. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109(7):2751–2758. doi: 10.1182/blood-2006-07-034348.
10. Zeiser R, Penack O, Holler E, Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(9):833–845. doi: 10.1007/s00109-011-0767-x.
11. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4–10. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
12. Ion D, Stevenson K, Woo SB, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1717–1721. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.031.
13. Surjana D, Robertson I, Kennedy G, et al. Acute cutaneous graft-versus-host disease resembling type II (atypical adult) pityriasis rubra pilaris. *Australas J Dermatol*. 2015;56(1):e21–e23. doi: 10.1111/ajd.12108.
14. Huang J, Pol-Rodriguez M, Silvers D, Garzon MC. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(1):49–52. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00333.x.
15. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2008;216(1):64–67. doi: 10.1159/000109361.
16. Betts BC, Young JA, Ustun C, et al. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1562–1568. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.004.
17. Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):524–529. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
18. Hu SW, Cotliar J. Acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem-cell transplantation. *Dermatol Ther*. 2011;24(4):411–423. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01436.x.
19. Ruiz-Genao DP, GF-Villalta MJ, Penas PF, et al. Pustular acral erythema in a patient with acute graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(5):550–553. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00801.x.
20. Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, et al. Observations and proposed mechanism of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol*. 1989;125:524–527.
21. Callen J, Jorizzo J, Bolognia J, et al. *Dermatological Signs of Internal Disease*. 4th Ed. Saunders; 2009. p. 323.
22. Mays SR, Kunishige JH, Truong E, et al. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26(3):155–162. doi: 10.1016/j.sder.2007.09.004.
23. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol*. 2010;51(1):1–10. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00577.x.
24. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):726–732. doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.042.
25. Hillen U, Hausermann P, Massi D, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):948–954. doi: 10.1111/jdv.12737.
26. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e157–e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
27. Manalo IF, Miller IA, Davies LS. More immune dysregulation: sarcoidosis and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant. *JAAD Case Rep*. 2016;2(2):138–140. doi: 10.1016/j.jdc.2016.01.008.
28. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft versus host disease of the skin. *Sci Transl Med*. 2010;2(13):1–19. doi: 10.1126/scitranslmed.3000406.
29. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multi-centre study. *Lancet Haematol*. 2015;2(1):21–29. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0.
30. Pidala J, Sigdel TK, Wang A, et al. A combined biomarker and clinical panel for chronic graft versus host disease diagnosis. *J Pathol Clin Res*. 2017;3(1):3–16. doi: 10.1002/cjp.2.58.

А.Г. Гаджигороева

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

# Гнездная алопеция vs трихотилломания. Дифференциальная диагностика на основе элементов трихоскопии

## Контактная информация:

Гаджигороева Аида Гусейхановна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии

Адрес: 127473, Москва, ул. Селезневская, д. 20, e-mail: [aida2010@mail.ru](mailto:aida2010@mail.ru)

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Гнездная алопеция является наиболее часто встречающейся формой потери волос в детском возрасте. Между тем схожая с трихотилломанией клиническая картина часто вызывает ошибки в постановке диагноза и тактике лечения. В статье даны основные дифференциально-диагностические признаки схожих форм потери волос, подробно описаны трихоскопические признаки, характерные для гнездной алопеции и трихотилломании.

**Ключевые слова:** гнездная алопеция, трихотилломания, дифференциальная диагностика, трихоскопия

**Для цитирования:** Гаджигороева А.Г. Гнездная алопеция vs трихотилломания. Дифференциальная диагностика на основе элементов трихоскопии. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 509–513. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2158

509

Для детского возраста наиболее распространенными болезнями кожи головы и волос являются себорейный дерматит младенцев, псориаз кожи головы, атопический дерматит, трихотилломания, гнездная алопеция и микозы волосистой части головы [1]. Следует помнить и о большой когорте врожденных и наследственных болезней, где поражения волос наряду с другими признаками определяют ядро синдромокомплекса (эктодермальная дисплазия, энтеропатический акродерматит, наследственные геродермические синдромы с преждевременной алопецией и др.). Эти признаки с максимальным постоянством встречаются у большинства пациентов с одной определенной патологией и образуют патогномоничное для этой патологии сочетание симптомов [1].

Определение возраста манифестации заболеваний кожи головы и волос крайне важно, поскольку в некоторых случаях возраст пациента способен ограничить

возможный спектр диагнозов [1, 2]. Себорейный дерматит не возникает в возрасте после 3 мес и до подросткового периода, поскольку он формируется только у младенцев во время гормонального криза новорожденных, обусловленного циркулирующими в их крови фетоплацентарными гормонами матери, на фоне усиленной функции сальных желез [1, 2]. Далее себорейный дерматит может возобновиться в подростковом возрасте [2]. Для этого же возраста свойственны кожные проявления пубертатного гормонального криза, дерматиты при юношеском гипоталамическом синдроме.

В определенные возрастные периоды у детей проявляются разные поражения кожи, волос, ногтей, связанные с невротическими нарушениями. В период психомоторного реагирования, в возрасте 3–10 лет, чаще встречаются трихотилломания, онихофагия, навязчивые биопсирующие повреждения кожи, арти-

Aida G. Gadzhigorieva

Moscow Scientific and Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## Alopecia Areata vs Trichotillomania. Differential Diagnosis According to Trichoscopy

*Alopecia areata is one of the most common forms of hair loss in children. Meantime, its clinical picture is similar to trichotillomania, thus, it leads to incorrect diagnosis and management. The article provides major differential diagnosis signs for these related forms of alopecia and describes in details trichoscopic features of alopecia areata and trichotillomania.*

**Key words:** alopecia areata, trichotillomania, differential diagnosis, trichoscopy

**For citation:** Gadzhigorieva Aida G. Alopecia Areata vs Trichotillomania. Differential Diagnosis According to Trichoscopy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 509–513. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2158

фициальный хейлит, искусственные дерматозы в виде ороговевших лихенифицированных и пигментных участков на коже голеностопных суставов, вдоль позвоночника, на суставах пальцев рук, на коленях, локтях, а также другие патомимии и искусственные повреждения [1].

В настоящее время использование дерматоскопа значительно облегчило постановку диагноза при многих болезнях кожи головы и волос. Трихоскопия уверенно занимает лидирующее положение среди диагностических методов при болезнях волос и становится «золотым стандартом», одним из самых необходимых практических навыков дерматолога-трихолога. Для этих целей можно использовать простой ручной дерматоскоп ( $\times 10$ ) либо комплекс компьютерно-диагностической программы «Trichoscience» с периферийным видео-дерматоскопическим оборудованием «Aramo SG» (Aram Huviv Co. LTD, Республика Корея), способный увеличить масштаб изображения и снимков поверхности кожи в 60 и 200 раз. Также применяется более современное оборудование для цифровой дерматоскопии (Canfield, Fotofinder), которое позволяет улучшить визуализацию трихоскопических признаков и осуществлять их анализ. Общим правилом при проведении трихоскопии на волосистой части головы является первичный осмотр проблемных зон методом сухой дерматоскопии с последующим применением иммерсии или поляризации для лучшей визуализации отдельных признаков. Владея навыками трихоскопии, врач-дерматолог получает ключ к постановке диагноза и мониторингу эффективности лечения, используя неинвазивные методы. Именно эта диагностическая методика позволяет с максимальной уверенностью дифференцировать две наиболее сложные для дифференциальной диагностики формы потери волос у детей: гнездную алопецию и трихотилломанию. Очаговая потеря волос для ребенка и в большей степени для родителей становится стрессом, поэтому важно точно установить диагноз и выяснить причины облысения.

Гнездная алопеция (ГА) — заболевание с аутоиммунным патогенезом, в основе которого лежат нарушения

в системе распознавания «свой-чужой» иммунными клетками кожи [3]. Мультифакторный дерматоз имеет полигенное наследование; порог предрасположенности формируют сопутствующие фоновые болезни пациента и средовые триггеры [3]. Заболеваемость населения ГА составляет 17:100 000 [2]. Большинство пациентов — дети и молодые взрослые [2]. Полагают, что ГА — наиболее частая форма очаговой потери волос у детей [2]. Неспецифическое иммунное воспаление формируется при участии NK-киллеров, Th1- и Th2-клеток, провоспалительных цитокинов только вокруг волосяного фолликула, не затрагивая жизненно важные органы и системы. Волосяной фолликул теряет свою иммунную привилегию, вследствие чего рост волоса прекращается и в поврежденных зонах появляется облысение [3].

Обычно картина ГА легко узнаваема: облысение представлено в виде четких ограниченных очагов, преимущественно округлой формы, число очагов — один и более, локализация — в любой области кожи головы [2, 3]. Иногда алопеция приобретает своеобразную локализацию, охватывая волосистую часть головы над ушами и в зоне затылка в виде полосы, формируя так называемый офаизис (рис. 1); могут выпасть все волосы на голове и/или волосы в области ресниц, бровей, на туловище.

Несмотря на разнообразие клинических фенотипов заболевания, речь всегда идет о ГА. Во время обострений, формирования новых эпизодов болезни очаги могут трансформироваться друг в друга [4]. Болезнь имеет три стадии развития: активную, во время которой очаги облысения расширяются либо появляются новые в ранее не затронутых областях, стационарную — стабильные размеры очагов, границы облысения не расширяются, и стадию восстановления (реконвалесценции), когда в очагах наблюдается спонтанное или медикаментозно-индуцированное возобновление роста волос [1]. Специфические трихоскопические изменения в очагах представлены в активную стадию точками пустых фолликулов интенсивного желто-коричневого цвета (рис. 2); если волос сохранился, но уже затронут болезнью, точки будут располагаться на коже перипиллярно — вокруг стержня волоса. Если волос выпал недавно, то устья волосяного фолликула могут выглядеть как черные точки (кадаверизованные волосы); позже, в результате гигиенических процедур, черные точки, которые представляют собой смесь пигментированных кератинов волос, слущенного с поверхности рогового слоя эпидермиса кератина и кожного сала, будут удалены, и пустые устья фолликулов примут вид характерных желто-коричневых точек.

Интенсивность цвета точек будет снижаться по мере уменьшения активности патологического процесса вокруг фолликула и приобретать интенсивный желтый цвет в стационарной стадии, однако цвет кожи вокруг фолликулов примет естественную окраску только после возобновления роста волос. К другим патогномичным признакам активной стадии ГА относятся дистрофические изменения стержней волос, подвергшихся воспалению: сужения Поля–Пинкуса (рис. 3), пеньки обломанных

**Рис. 1.** Гнездная алопеция. Клиническая форма офаизис  
**Fig. 1.** Alopecia areata. Ophiasis clinical form



Источник: Гаджигороева А.Г., 2020.  
Source: Gadzhigorieva A.G., 2020.

волос в виде восклицательного знака, в виде «кисточки» дистального конца волоса, в виде обгорелой спички (см. рис. 2).

Важным патогномичным признаком, который ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, является дистрофия ногтевых пластинок в виде их помутнения и точечных вдавливаний по типу наперстка (рис. 4). Признак определяется во время клинического осмотра ребенка. Данный признак, равно как и потеря пушковых волос на туловище и конечностях, у детей развивается довольно быстро и может проявляться при потере 25% общей площади растущих на голове волос. В то же время у взрослых дистрофия ногтей развивается при потере свыше 50% волос на голове. Возможно, быстрое развитие признаков утяжеления патологического процесса у детей связано с несовершенным адаптивным иммунитетом.

Дифференцировать ГА необходимо с врожденной аплазией кожи, триангулярной алопецией, микозом волосистой части головы, трихотилломанией, тракционной алопецией (см. таблицу). При этом мы не говорим о потере волос у младенцев в возрасте от 2 до 5 мес, обусловленной особенностями закладки волосяных фолликулов в момент внутриутробного развития; данный вид облысения представляет собой физиологический процесс смены внутриутробных синхронно отросших волос на волосы, которые в течение последующей жизни человека будут иметь мозаичный характер роста [5–7].

Как отмечалось выше, наиболее трудной задачей при дифференциальной диагностике ГА является распознавание трихотилломании.

Трихотилломания представляет собой навязчивое выдергивание волос и относится к обсессивно-компульсивным психическим расстройствам. Чаще всего поражается кожа головы, однако могут быть вовлечены также брови, ресницы и лобковые волосы [7].

Трихотилломания в 7 раз чаще встречается у детей и имеет 2 пика начала: 0–5 лет (когда она является расстройством привычки, возникающим бессознательно/автоматически) и между 10 и 13 годами [7]. В последней группе пациенты часто отмечают наличие

**Рис. 3.** Гнездная алопеция. Сужения Поля–Пинкуса (×20, Fotofinder)

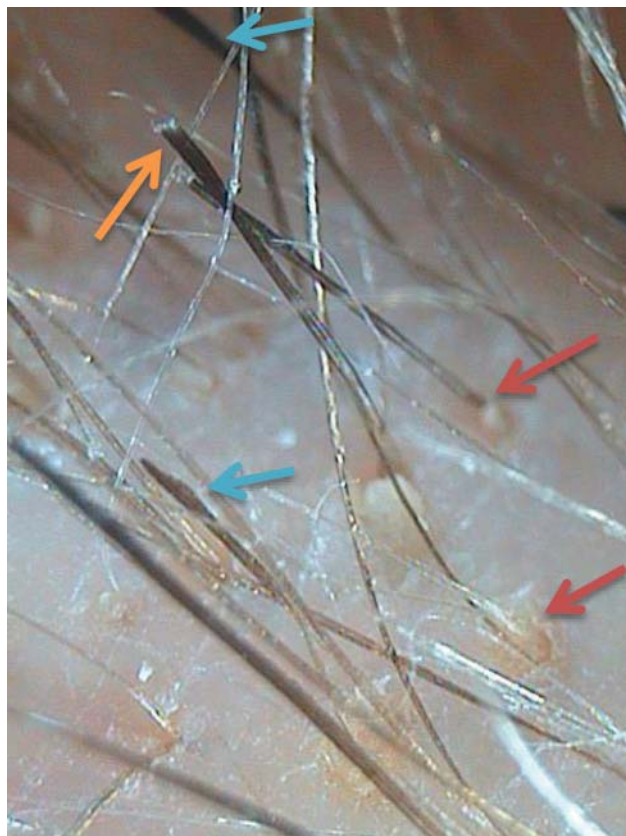
**Fig. 3.** Alopecia areata. Pohl Pinkus constrictions (×20, Fotofinder)



Источник: Гаджигореева А.Г., 2020.  
Source: Gadzhigoreeva A.G., 2020.

**Рис. 2.** Гнездная алопеция. Волосы в виде восклицательного знака (голубые стрелки), дистальный конец в виде «кисточки» (желтые стрелки), желтые точки вокруг стержней волос (красные стрелки) (×40, Aramo SG)

**Fig. 2.** Alopecia areata. Exclamation point hair (blue arrows), distal end as "brush-like tip" (yellow arrows), yellow dots around hair shafts (red arrows) (×40, AramoSG)



Источник: Гаджигореева А.Г., 2020.  
Source: Gadzhigoreeva A.G., 2020.

чувства беспокойства и стресса, которые облегчаются только благодаря выдергиванию волос [7, 10, 11]. У маленьких детей трихотилломания является результатом легкой формы расстройства в условиях психологического стресса и вскоре приобретает поведенческий характер. В случае развития в пубертатном возрас-

**Рис. 4.** Дистрофические изменения ногтей. Ногти тусклые, видны точечные вдавливания

**Fig. 4.** Nails' dystrophic changes. Nails are dull, point-like buckles



Источник: Гаджигореева А.Г., 2020.  
Source: Gadzhigoreeva A.G., 2020.

**Таблица.** Дифференциальная диагностика гнездной алопеции  
**Table.** Differential diagnosis of alopecia areata

| Диагноз                                | Отличительные признаки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Трихоскопия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аплазия кожи                           | Локальные очаги полного отсутствия волос на макушке или по средней линии скальпа; структура нижележащих костей или твердой оболочки <i>dura mater</i> может быть нарушена. Очаг(и) имеются при рождении, отсутствует тенденция к распространению или изменению размера. Может встречаться отдельно или в сочетании с врожденными аномалиями                                                          | Устья фолликулов отсутствуют, сосудистая сеть не выражена. По краям поражения видны радиально расположенные удлинённые волосяные луковичи, видимые через просвечивающийся эпидермис [4]                                                                                                                                                                                                            |
| Триангулярная алопеция (невус Брауэра) | Может встречаться врожденное отсутствие волос в височных областях, но самый распространенный возраст манифестации — период между 2 и 9 годами [5]. Очаг нерубцовой алопеции может быть треугольным, овальным или копьеобразным. Данная алопеция является односторонней в 79% случаев [6]. Очаги поражения имеют симметричный характер, отсутствует тенденция к распространению или изменению размера | Короткие пушковые волосы различной длины, а также белые волосы при отсутствии диагностических признаков других типов локализованной алопеции [6]                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Микоз волосистой части головы          | Экзематозные, шелушащиеся очаги облысения. «Золотым стандартом» идентификации возбудителя является посев материала на среду Сабуро                                                                                                                                                                                                                                                                   | К характерным признакам относятся волосы в виде запятой, спирали, зигзагов и азбуки Морзе [8]                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Трихотилломания                        | Участки потери волос с неровными границами, эскориации, иногда видны геморрагии, наличие волос разной длины, очаги располагаются в зонах волосистой части головы, удобных для доступа рук, могут быть вовлечены брови, ресницы (только верхние) [7]. Иногда возможно сочетание с онихофагией                                                                                                         | Неравномерно оборванные волосы, волосы в виде пружины, тюльпановидные волосы, V-образные концы, а также концы в виде «языков пламени». Отсутствуют желтые точки, отрастающие волосы всегда пигментированы                                                                                                                                                                                          |
| Тракционная алопеция                   | Поредение и потеря волос симметрично вдоль лба, висков или на затылке из-за натяжения волос вследствие постоянного ношения тугих причёсок (у балерин, при ношении «конского хвоста», при плетении африканских косичек, локальное снижение их плотности)                                                                                                                                              | Общая трихоскопическая картина менее хаотична, чем при трихотилломании. Перифолликулярная эритема, истончение волос, сломанные и тюльпановидные волосы. Редко наблюдаются волосы в виде «языков пламени» и скрученные волосы; иногда встречаются мелкие белые кератиновые муфты, свободно перемещающиеся вдоль волосагого стержня (встречается и при других болезнях скальпа с гиперкератозом) [9] |

**Рис. 5.** Трихотилломания. Волосы обломаны на разной длине. Стрелкой выделена область трихоскопии

**Fig. 5.** Trichotillomania. Cadaverized hair of different length. Arrow shows the trichoscopy area



Источник: Гаджигороева А.Г., 2020.  
 Source: Gadzhigorieva A.G., 2020.

те проблема имеет более тяжелую патологическую динамику и более настороженный прогноз, особенно при тонзурной трихотилломании у девочек-подростков [11]. Чем моложе пациенты, тем реже им необходимо направление к психиатру [12]. У детей дошкольного возраста (до 6 лет) заболевание обычно имеет само-

разрешающееся течение и не требует медикаментозного лечения [7, 10].

При осмотре пациента с трихотилломанией обращает на себя внимание неровный контур очага облысения на голове. Одним из основных патогномичных признаков является наличие обломанных на разной длине волос (рис. 5), в отличие от ГА, где волосы либо отсутствуют полностью, либо отрастающие волосы имеют одинаковую длину. При трихотилломании вновь отрастающие волосы пигментированы, в отличие от коротких и бесцветных волос, возобновляющих свой рост при ГА.

При трихотилломании в результате применения силы вдоль длины волоса с целью его выдергивания стержни разрываются, формируя обломанные волосы разной длины. Характерные изменения свободных концов наиболее часто представлены расщепленными и скрученными концами, V-образными пеньками волос и пеньками в виде «языков пламени» (рис. 6). Однако, несмотря на несомненную пользу их обнаружения, следует учитывать, что эти признаки не патогномичны для трихотилломании и редко, но все же встречаются при ГА и других болезнях волос.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза, внимательный осмотр очага облысения, обязательно

с использованием метода трихоскопии, помогают уверенно поставить диагноз и определить дальнейшую тактику лечения пациента.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

А. Г. Гаджигороева

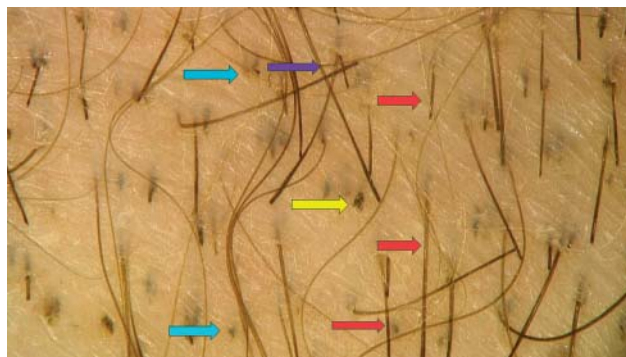
<http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Суворова К.Н., Ку克林 В.Т., Рукавишников В.М. *Детская дерматовенерология*. — Казань: Книга; 1996. — 441 с. [Suvorova KN, Kuklin VT, Rukavishnikova VM. *Detskaya dermatovenerologiya*. Kazan': Kniga; 1996. 441 p. (In Russ).]
2. Gurusamy U, Venkataswamy C. Hair Loss in Paediatric and Adolescent Age Group: A Clinico-Pathological Analysis in a Tertiary Health Care Centre. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11(12):EC01–EC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/30889.10930.
3. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest*. 2007;117(8): 2019–2027. doi: 10.1172/JCI31942.
4. Rakowska A, Maj M, Zadurska M, et al. Trichoscopy of focal alopecia in children — new trichoscopic findings: hair bulbs arranged radially along hair-bearing margins in aplasia cutis congenita. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1–2):1–6. doi: 10.1159/000445721.
5. Yamazaki M, Irisawa R, Tsuboi R. Temporal triangular alopecia and a review of 52 past cases. *J Dermatol*. 2010;37(4):360–362. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00817.x.

**Рис. 6.** Трихоскопия при трихотилломании: обломанные на разной высоте волосы (красные стрелки), V-знаки (фиолетовая стрелка), множественные черные точки (голубые стрелки), волосы в виде «языков пламени» (желтая стрелка) (×20, FotoFinder)

**Fig. 6.** Trichoscopy at trichotillomania: cadaverized hair of different length (red arrows), V-signs (purple arrow), multiple black dots (blue arrows), flame hair (yellow arrow) (×20, FotoFinder)



Источник: Гаджигороева А.Г., 2020.

Source: Gadzhigorieva A.G., 2020.

6. Yin Li VC, Yesudian PD. Congenital triangular alopecia. *Int J Trichol*. 2015;7(2):48–53. doi: 10.4103/0974-7753.160089.
7. Iorizzo M, Oranje AP. Current and future treatments of alopecia areata and trichotillomania in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1767–1773. doi:10.1080/14656566.2016.1217990.
8. Elghblawi E. Tinea capitis in children and trichoscopic criteria. *Int J Trichol*. 2017;9(2):47–49. doi: 10.4103/ijt.ijt\_54\_16.
9. Рудницкая Л., Ольшевская М., Раковская А. *Атлас трихоскопии* / пер. с англ. под ред. Ю. Овчаренко. — М.: ИД «Харизма Плюс»; 2019. — 507 с. [Rudnitskaya L, Ol'shevskaya M, Rakovskaya A. *Atlas trikhoskopii*. Per. s angl. pod red. Yu. Ovcharenko. Moscow: ID «Kharizma Plyus»; 2019. 507 p. (In Russ).]
10. Castelo-Soccio L. Diagnosis and management of alopecia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):427–442. doi: 10.1016/j.pcl.2013.12.002.
11. Chandran NS, Novak J, Iorizzo M, et al. Trichotillomania in children. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(1):18–24. doi: 10.1159/000371809.
12. *The Alopecias Diagnosis and Treatments*. Bouhanna P, Bouhanna E, eds. Boca Raton; London; New York: Taylor&Francis Group, LLC; 2016.

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2142>Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>4, 5</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.В. Фёдоров<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>3</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с atopическим дерматитом

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний детского возраста и первым звеном поэтапного развития аллергических заболеваний — «атопического марша». Формирование сенсибилизации на фоне неконтролируемого течения АтД ассоциировано с высоким риском развития серьезных аллергических патологий, увеличением степени тяжести течения болезни и снижением качества жизни пациентов. В связи с этим при тяжелом АтД у детей с ранним развитием заболевания необходимо добиться быстрого купирования воспалительного процесса. В статье рассмотрены современные терапевтические подходы к контролю заболевания у детей.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, atopический марш, сенсибилизация, дети, проактивная терапия, метилпреднизолон ацепонат

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с atopическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 514–519. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2142

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>4, 5</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Modern Outlooks on «Atopic March» Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory diseases of childhood, and it is the first one in gradual development of allergic diseases, also known as «atopic march». Sensitization establishment during the AD uncontrolled course is associated with the high risk of developing of serious allergic pathologies, increase in the severity of the disease course, and patients' quality of life reduction. Thereby, it is crucial to achieve quick jugulation of the inflammatory process in case of severe AD with early onset of disease. This article shows modern therapeutic approaches to disease control in children.

**Key words:** atopic dermatitis, atopic march, sensibilization, children, proactive therapy, methylprednisolone aceponate

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Modern Outlooks on «Atopic March» Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 514–519. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2142

## АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — ИСХОДНАЯ ТОЧКА РАЗВИТИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Атопический дерматит (АтД) является многофакторным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, поражающим как детей, так и взрослых, а также оказывающим огромное негативное влияние на качество жизни больных [1]. Наиболее подвержены заболеванию дети раннего возраста: до 50% всех случаев дебюта АтД регистрируют у детей первого года жизни, до 85% — в возрасте до 5 лет [2]. Более того, отмечено, что примерно у 60% детей с ранним дебютом АтД тяжелого течения происходит развитие серьезных аллергических заболеваний в типичной последовательности, сопровождающихся увеличением степени тяжести течения болезни и снижением качества жизни пациентов [3]. Данная последовательность манифестации, естественного развития и течения атопических заболеваний, переходящих «одно в другое», в зависимости от возраста, носит название «атопический марш» [4].

Первым звеном «атопического марша» часто выступает именно АтД, на фоне которого развивается пищевая аллергия, что в дальнейшем при бесконтрольном течении и влиянии неблагоприятных факторов, как внешних, так и внутренних, приводит к возникновению бронхиальной астмы (БА), а затем и аллергического риноконъюнктивита (АР) [5, 6]. Разумеется, описанный путь «атопического марша» — лишь одна из множества различных траекторий развития и вариаций прогрессирования атопических заболеваний. Возможна и полная регрессия атопии с возрастом, т.н. «перерастание» болезни, которого можно достичь у большинства пациентов только в случае полного контроля над заболеванием с достижением стойкой ремиссии и назначением поддерживающей терапии [7]. Несмотря на это, именно концепцию «атопического марша» чаще всего рассматривают в клинической практике, поскольку она является наиболее наглядным путем развития аллергических заболеваний в результате бесконтрольного течения тяжелого АтД у детей. Вместе с тем следует отметить, что оценка распространенности случаев, развивающихся по классическому пути «атопического марша», может быть завышена [8].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

АтД является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний детского возраста, диагностируемым у 15–25% детей и 4–7% взрослых [9]. Приблизительно у половины всех детей, страдающих АтД тяжелой степени, выявляют пищевую аллергию на компоненты таких продуктов, как коровье молоко, яйца, пшеница, соя, кунжут и арахис [10]. Согласно данным эпидемиологических исследований, пищевая аллергия обнаруживается у 6–10% населения по всему миру [11]. По данным стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, международное исследование астмы и аллергии у детей), эпизодические свистящие хрипы отмечены у 30% детей, персистирующая атопическая БА — примерно у 10% детей и 5% взрослых. При этом наиболее частыми аэроаллергенами выступают

клещи домашней пыли, пыльца деревьев и трав, особенно березы, полыни и амброзии, плесневые грибы, а также шерсть/перхоть домашних животных [12]. Кроме того, по данным S. Bantz и соавт., примерно у 70% пациентов с тяжелым течением АтД имеет место развитие БА по сравнению с 20% пациентов, страдающих АтД легкой степени тяжести, и с 8% населения в целом [13]. Интересно также наблюдение A. Lowe и соавт., отметивших, что указание на предшествующий АтД было у 40% детей с БА [14]. Важными являются наблюдения T. Knudsen и соавт., а также B. Leynaert и соавт., которые показали, что клинические симптомы АР уже имеют или продемонстрируют в будущем 80% пациентов с БА [15, 16]. В популяционном когортном исследовании HealthNuts регистрировали частоту пищевой аллергии у более 5 тыс. детей в возрасте 1 года и затем в возрасте 4 лет. Продемонстрировано, что показатель распространенности пищевой аллергии, подтвержденной кожным прик-тестом, в период исследования снизился с 11% в возрасте 1 года до 3,8% в возрасте 4 лет [17]. Вместе с тем опрос родителей (использовали стандартизированный опросник ISAAC) показал, что распространенность БА составила 10,8%, симптомы АтД наблюдали у 16%, АР был выявлен у 8,3% детей. В первые 4 года жизни 50% детей из исследуемой популяции испытывали симптомы различных аллергических заболеваний. R. Кароог и соавт., изучая распространенность атопической триады у 2270 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным диагнозом АтД, определили, что у 66% наблюдаемых была зарегистрирована как минимум одна дополнительная форма атопии (БА или АР), тогда как у 38% исследуемых пациентов наблюдались симптомы как БА, так и АР. Также была выявлена ассоциация аллергических заболеваний с тяжелым бесконтрольным течением АтД у этих детей [5].

Как было сказано выше, не у каждого пациента с АтД в дальнейшем развивается БА, как и не у каждого пациента развитию атопической БА предшествует АтД. Так, по данным анализа двух популяционных когортных исследований с общим объемом выборки около 10 тыс. детей было обнаружено, что профили развития аллергических заболеваний неоднородны, а путь развития атопии по сценарию «атопического марша» наблюдался лишь у 6% детей, страдающих АтД умеренной и/или тяжелой степени тяжести [18]. Все это указывает на возможность изолированного течения АтД, пищевой аллергии, АР и БА, каждый из которых в большей или меньшей степени связан с развитием сенсibilизации, что указывает на трудности прогнозирования развития новых или разрешения существующих симптомов атопических патологий [19]. Так или иначе, вне зависимости от возможной траектории развития аллергических заболеваний, у каждого конкретного пациента определяются общие глобальные цели, заключающиеся в усовершенствовании понимания механизмов формирования сенсibilизации, раннем выявлении пациентов с наибольшим риском развития и дальнейшего прогрессирования атопии, а также разработке и внедрении патогенетических методов лечения и профилактики в повседневную практику.

### ПАТОГЕНЕЗ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Определенно, немаловажную, если не ключевую роль в развитии аллергических заболеваний в рамках «атопического марша» играет наблюдающаяся при АтД дисфункция эпидермального барьера, ведущая к транскутанной сенсibilизации в сочетании с наследственной предрасположенностью и неблагоприятными факторами окружающей среды [20]. Различными авторами обнаружено, что именно сенсibilизация к пищевым аллергенам в раннем детском возрасте, сопровождающаяся высоким уровнем IgE, закладывает основу для последующей множественной сенсibilизации к аэроаллергенам с формированием более серьезных заболеваний, в т.ч. БА [20, 21]. У пациентов этой группы риска высокая концентрация общего IgE в сыворотке крови указывает также на избыточную активацию гуморального звена иммунитета посредством усиленного Th2-ответа, что лежит в основе патогенеза АтД [22]. Прохождение аллергенов через нарушенный эпидермальный барьер и их взаимодействие с дендритными клетками способствует усилению пролиферации эффекторных Th2-клеток и распространению в другие клетки-мишени, в т.ч. и в респираторный тракт, в т.ч. за счет коэкспрессии различных хоуминговых и хемокиновых рецепторов, особенно кожного лимфоцитарного антигена (cutaneous lymphocyte antigen, CLA), CCR4 и CCR6 [20].

Дисфункция эпидермального барьера является одним из критических факторов в развитии системной сенсibilизации. Дисфункция может наблюдаться даже при внешне нормальной коже (без высыпаний) у детей раннего возраста, страдающих АтД, и протекать с увеличением трансэпидермальной потери воды (transepidermal water loss, TEWL), при щелочном pH, снижении показателя гидратации рогового слоя, нарушении целостности рогового слоя и снижении порога раздражения [23]. А значит, весь кожный покров, особенно с клинически выраженными воспалительными изменениями, может оказаться «воротами» для проникновения во внутреннюю среду организма различных аллергенов. Обращают на себя внимание работы, указывающие на связь мутации гена филаггрина (FLG), играющего важную роль в поддержании барьерной функции кожи, с высоким риском возникновения АтД и пищевой аллергии [24, 25]. Низкий уровень экспрессии филаггрина, десмоглеина-1 (DSG1) или других структурных белков, равно как и любое другое нарушение барьерной функции кожи, усиливает продукцию эндогенных протеаз, интерлейкина (IL) 1, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) кератиноцитами и провоспалительных цитокинов Th2-клетками, что является благоприятным фоном для развития аллергических болезней [26].

Формирование транскутанной IgE-опосредованной сенсibilизации, происходящей вследствие дисфункции эпидермального барьера и проникновения чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма через воспаленную кожу, приводит к активации механизмов врожденного иммунного ответа с распознаванием «сигналов опасности» как непосредственно самого аллергена (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), так и антигенов поврежденных тканей (damage-associated

molecular pattern, DAMP) [27]. Одновременно с этим антигенная стимуляция усиливает секрецию кератиноцитами цитокинов IL 25, IL 33 и TSLP, что приводит к сдвигу иммунного ответа в сторону Th2-клеток, активации антигенпрезентирующих клеток (АПК), распознаванию DAMP и PAMP посредством связывания с рецепторами опознавания паттерна на поверхности АПК (в данном случае задействованы Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4) и поглощению антигена [28]. После этого АПК мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют антиген наивным Th0-лимфоцитам [29, 30]. В результате происходит праймирование Th0-клеток и инициация дифференцировки преимущественно в сторону Th2-лимфоцитов с экспрессией IL 4, IL 13, IL 25 и IL 33, индукцией пролиферации В-клеток и переключением изотипа иммуноглобулина на IgE-антитела в В-лимфоцитах. Вместе с этим происходит рекрутирование эозинофильных и базофильных гранулоцитов, тучных клеток, которые в дальнейшем высвобождают медиаторы воспаления и вазоактивные вещества, такие как гистамин, цистеинил и лейкотриены [31, 32]. Под влиянием хемокинов Th2-клетки мигрируют не только в кожу, но и в другие органы-мишени, тем самым индуцируя развитие аллергических заболеваний в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности [18, 33, 34].

Важным фактором патогенеза «атопического марша» также является колонизация кожи у больных АтД *Staphylococcus aureus*, которая, по некоторым данным, наблюдается у 70% пациентов [35]. Снижение интенсивности синтеза антимикробных пептидов LL-37, β-дефензинов и дермицидина в результате ингибирования провоспалительными цитокинами IL 4 и IL 13 экспрессии генов человеческого β-дефензина-2 и человеческого β-дефензина-3 создает благоприятные условия для размножения *S. aureus* [36]. Патологические изменения нормального кожного микробиома, в т.ч. по причине колонизации кожи *S. aureus* и экспрессии патогеном факторов вирулентности, повреждающих кератиноциты, выступающих в роли PAMP и усиливающих воспалительные реакции путем повышения высвобождения провоспалительных цитокинов и TSLP, ведущих к формированию Th2-иммунного ответа, приводят к закономерному увеличению степени тяжести АтД и повышению риска развития других atopических заболеваний [20]. Более того, описана взаимосвязь между зудом, нарушениями кожного барьера и патологическим иммунным ответом. Замкнутый патологический цикл в виде «зуд–расчесы/царапины–зуд» ведет к дальнейшему повреждению эпидермального барьера, повышению трансэпидермальной потери воды, усилению интенсивности экспрессии провоспалительных цитокинов Th2-пути (IL 2, IL 31, IL 4, IL 13) и TSLP, а также способствует присоединению вторичной инфекции [37].

### МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Учитывая вышеперечисленные сведения о патогенезе, важнейшей задачей в предотвращении развития «атопического марша» является осуществление эффектив-

ных и незамедлительных действий, направленных непосредственно на купирование воспаления и восстановление эпидермального барьера. Проактивное лечение, направленное на подавление острого воспалительного кожного процесса, включает топические глюкокортикостероиды (тГКС), которые могут быть безопасно использованы в течение 20 нед [38–40]. Одним из актуальных тГКС 3-го класса активности (сильные), по Европейской классификации Miller и Munro, продемонстрировавших наиболее благоприятное соотношение «риск-польза» и показавших высокий профиль безопасности, эффективности и переносимости в использовании у детей раннего возраста, является метилпреднизолон ацепонат (МПА) [41–43]. МПА (в РФ зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат Адвантан, LEO Pharma, Дания) представляет собой негалогенизированный тГКС с метильной группой в положении C<sub>6</sub>, которая обеспечивает более высокую внутреннюю активность [44]. МПА подходит для применения в педиатрической практике, поскольку препарат активируется непосредственно в очаге воспаления под действием эстераз и не влияет на здоровые окружающие ткани. При применении МПА побочные эффекты регистрируют относительно редко в связи с минимальной системной биодоступностью. Не отмечено влияния и на уровень эндогенного кортизола и гипоталамо-надпочечниковую функцию [45–47]. K. Hoffmann и соавт. отметили, что, несмотря на высокую активность, МПА не вызывает атрофии кожи, из местных эффектов после применения наблюдали лишь побледнение кожи за счет вазоконстрикции [48]. Быстрое и эффективное противовоспалительное действие достигается путем снижения уровня экспрессии провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IL 3, IL 5, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора) и медиаторов воспаления (лейкотриены, простагландины). В дополнение к этому МПА ингибирует функцию и созревание дендритных клеток, миграцию лейкоцитов и подавляет созревание эозинофилов [49, 50]. Быстрое наступление значимого клинического улучшения отмечено во многих исследованиях. Так, H. Mensing и соавт., а также N. Niedner и соавт. отметили явный терапевтический эффект у 50% пациентов уже на 2-е сут после начала лечения, а через 3 сут после начала лечения отчетливое улучшение наблюдалось у 83% пациентов детского возраста с АтД [51, 52].

Важно помнить, что все исследования по эффективности и безопасности МПА у детей проводились на оригинальном препарате Адвантан. Интересно отметить, что основа всех лекарственных форм этого препарата запатентована, входит в классические прописи для наружных препаратов и специально разрабатывалась для оригинального наружного МПА.

МПА можно использовать у детей в возрасте от 4 мес не только в режиме кратковременного нанесения для купирования острых проявлений АтД, но и пролонгированно, в режиме 2 раза/нед в качестве поддерживающей терапии в целях достижения длительной ремиссии и снижения риска возникновения рецидива заболевания [53]. Это особенно важно ввиду необходимости полного подавления активного

воспаления кожи при АтД. В противном случае лечение не будет считаться эффективным, как и не будет достигнут контроль над заболеванием, что повлечет за собой высокий риск развития рецидива [41]. Эффективным лечением будет считаться применение МПА в режиме 1–2 раза/сут на все пораженные зоны до полного подавления признаков воспаления с переходом на поддерживающую терапию с использованием МПА или топических ингибиторов кальциневрина в режиме 2–3 раза/нед на места прежних высыпаний в сочетании с эмолентами по потребности. Кроме того, в сравнении с пимекролимусом МПА продемонстрировал лучший контроль и клинически значимое уменьшение чувствительности / интенсивности зуда вместе с улучшением качества сна у детей и подростков, страдающих АтД тяжелого течения, тем самым заметно повышая качество жизни пациентов [54]. Дополнительный противозудный эффект МПА позволяет разорвать патологический круг «зуд–расчесы/царапины–зуд», улучшая течение АтД [55]. Особый интерес представляет работа J. Gong и соавт., которые показали, что местное лечение с применением глюкокортикостероидов даже в отсутствие применения антибиотиков эффективно снижает колонизацию *S. aureus* кожи больных АтД тяжелого течения и оказывает положительное влияние на состав микробиома [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция развития аллергических болезней по пути «атопического марша» не является универсальной, однако именно она расширила наше понимание патофизиологии аллергических состояний. Сенсибилизация к аллергенам через воспаленную кожу пациентов, страдающих АтД, может привести к аллергическим заболеваниям, которые проявляются в других органах, таких как желудочно-кишечный тракт (пищевая аллергия), верхние или нижние дыхательные пути (аллергический ринит и бронхиальная астма соответственно). Эти механизмы определяют важную роль незамедлительного терапевтического реагирования с использованием тГКС — МПА с целью как можно более раннего подавления острого воспаления кожного покрова и предотвращения развития атопии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании LEO Pharma.

## FINANCING SOURCE

The article has been funded by LEO Pharma.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

**А. И. Материкин, Р. В. Епишев** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

**Э.Т. Амбарчян** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

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

# CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

**Eduard T. Ambarchian** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma companies.

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

# ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**Р.А. Иванов**

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

**Д. В. Фёдоров**

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

**Э.Т. Амбарчян**

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

**Р.В. Епишев**

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

**А.И. Материкин**

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

**Л.А. Опрятин**

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

**А.А. Савелова**

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

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
- Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35–39. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70004-4.
- Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570.
- Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:269–280. doi: 10.1016/j.iac.2010.06.003.
- Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. doi: 10.4168/air.2011.3.2.67.
- Irvine AD, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):895–906. doi: 10.1111/bjd.17766.
- Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. doi: 10.1159/000502958.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17–27. doi: 10.1111/all.12268.
- Loh W, Tang M. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2043. doi: 10.3390/ijerph15092043.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)9283-0.
- Bantz SK, Zhu Z., Zheng T, et al. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
- Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1190–1195. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.034.
- Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma*. 2009;46(1):91–94. doi: 10.1080/02770900802524657.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):86–93. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.010.
- Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145–153.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019.
- Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
- Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748.
- Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on “Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions”. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):894–913. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.003.
- Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1160–1170. doi: 10.1111/cea.12169.
- Romeo MJ, Agrawal R, Pomes A, Woodfolk J. A molecular perspective on TH2-promoting cytokine receptors in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):952–960. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.006.
- Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111–1116.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
- Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1333–1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x.
- Brough HA, Simpson A, Makinson K, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):867–875.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.011.

26. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
27. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010; 11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863.
28. Hradetzky S, Werfel T, Rosner LM. Autoallergy in atopic dermatitis. *Allergo J Int.* 2015;24(1):16–22. doi: 10.1007/s40629-015-0037-5.
29. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015;43(1):29–40. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007.
30. Han H, Roan F, Ziegler SF, et al. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017;278(1):116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
31. Van der Pouw Kraan TC, Van der Zee JS, Boeijs LC, et al. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients. *Clin Exp Immunol.* 1998;111(1):129–135. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00471.x.
32. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325(12): 860–869. doi: 10.1056/NEJM199109193251206.
33. Czarnewicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
34. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol.* 2009;7(5):e1000067. doi: 10.1371/journal.pbio.1000067.
35. Totte JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566.
36. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human beta-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):659–661. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09892.x.
37. Cepelak I, Dodig S, Pavic I, et al. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med.* 2019;29(2):020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
38. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е. и др. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 380–385. [Levina YG, Namazova-Baranova LS, Efendiyeva KE, et al. Local Glucocorticoids in Treatment of Children with Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(5):380–385. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063.
39. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
40. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
41. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
42. Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
43. Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):508–515. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x.
44. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):85–92. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
45. Zaumseil R, Fuhrmann H, Kecskes A, et al. Methylprednisolone aceponate (Advantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. In: Macher E, Kolde G, Brocker EB, eds. *Jahrbuch der Dermatologie 1992/93.* Zulpich, Germany: Blermann Verlag; 1993. S. 247–263.
46. Zentel HJ, Toepert M. Preclinical evaluation of a new topical corticosteroid methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1994;3(Suppl. 1):S32–S38. doi: 10.1111/j.1468-083.1994.tb01061.x.
47. Haria M, Balfour JA. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the topical treatment of eczema. *Clin Immunother.* 1995;3:241–253. doi: 10.1007/BF03259059.
48. Hoffmann K, Auer T, Stucker M, et al. Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10(2):137–142.
49. Nawata H, Okabe T, Yanase T, et al. Mechanism of action and resistance to glucocorticoid and selective glucocorticoid receptor modulator to overcome glucocorticoid-related adverse effects. *Clin Exp Allergy Rev.* 2008;8(2):53–56. doi: 10.1111/j.1472-9733.2008.00137.x.
50. Newton R, Holden NS. Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Mol Pharmacol.* 2007;72(4):799–809. doi: 10.1124/mol.107.038794.
51. Mensing H, Lorenz B. Experience with Methylprednisolone Aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema — Is Results of a large observational study. *Z Hautkr.* 1998;73(5):281–285.
52. Niedner N, Zaumseil R-P. Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses — An Observational Study in 558 Children. *Aktuelle Derm.* 2004;30(6): 200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
53. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):801–807. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x.
54. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(2):184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x.
55. Ponte LG, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 6):9–13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x.
56. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):680–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x.

Н.Н. Мурашкин<sup>1,2,3,4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Л. Бакулев<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

## Влияние климата на течение атопического дерматита и возможности терапевтической коррекции

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи с высокой распространенностью и значимым негативным влиянием на качество жизни пациентов. Патогенез АтД обусловлен сложным взаимодействием факторов генетической природы, иммунных механизмов, состояния кожного барьера и воздействия окружающей среды. Климат представляет собой совокупность многих компонентов: температуры, влажности, осадков, ветра и времени года. Все они играют фундаментальную роль в формировании естественной экосистемы и здоровья человека. Климат быстро меняется, и изменения прогрессируют быстрее, чем когда-либо за последнюю тысячу лет. В обзоре рассмотрено, как изменения климата и факторов окружающей среды могут влиять на течение АтД. Приведены данные об эффективности использования «эмолиентов плюс» для нивелирования последствий негативного влияния неблагоприятных климатических условий на эпидермальные структуры при АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, климат, микробиом, дети

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Бакулев А.Л. Влияние климата на течение атопического дерматита и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 520–525. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2144

### ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия наша планета вступила в период серьезных изменений климата и погодных условий, во многом возникших в результате деятельности человека [1]. Вследствие этого мы наблюдаем естественные колебания глобальных средних температур,

выразившиеся в регистрации рекордного их повышения на протяжении 18 последних самых теплых лет за всю историю наблюдений [2]. Сжигание ископаемого топлива и уничтожение лесов являются главными факторами, которые делают естественный мир неспособным поддерживать углеродный гомеостаз. Изменение климата

Nikolay N. Murashkin<sup>1,2,3,4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>5</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

## Climatic Effect on Atopic Dermatitis Course and Therapeutic Capabilities

Atopic dermatitis (AD) is chronic recurrent inflammatory skin disease with a high prevalence and significant negative effect on patients' quality of life. AD pathogenesis is based on the complex interactions between genetic factors, immune mechanisms, state of the skin barrier and environmental effects. The climate itself is the complex of many components, such as: temperature, humidity, precipitation, wind and season. All of them play fundamental role in the natural ecosystem and human health establishment. The climate is changing rapidly, and these changes are progressing faster than ever in the last thousand years. This review shows how climate and environmental changes can affect the course of AD. The data on utilization efficiency of emollient plus for moderating of climatic conditions adverse effects on epidermal structures at patients with AD is presented.

**Key words:** atopic dermatitis, climate, microbiome, children

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Bakulev Andrey L. Climatic Effect on Atopic Dermatitis Course and Therapeutic Capabilities *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 520–525. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2144

происходит вследствие колебаний средних температур поверхности планеты и факторов, которые могут изменять параметры температурных величин (суточные и ночные температурные сдвиги, величина годовых пиков и падений температуры, сроки наступления заморозков), осадков (сумма атмосферных осадков, количество твердых осадков, сезонность, влажность) и атмосферных явлений (облачность, скорость и направление господствующих ветров) [3, 4]. Анализ результатов исследований воздействия климатических изменений на течение большинства кожных заболеваний подтвердил это, в т.ч. и для случаев атопического дерматита (АтД) [5–7].

Во второй половине XX в. распространенность АтД во всем мире увеличилась в 2–3 раза [8]. Новые данные свидетельствуют о высокой распространенности заболевания в развивающихся странах Африки, Азии, Латинской Америки [9]. Отмечено также, что дебют АтД у взрослого населения встречается чаще, чем считалось ранее, и в некоторых странах, таких как Швеция, Сингапур и Малайзия, заболевание диагностируют у 11–13% взрослого населения [10, 11]. Риск развития АтД в течение жизни в мире составляет > 20% у детского и 1–3% у взрослого населения с более высокой заболеваемостью в развитых странах [8]. При этом распространенность заболевания сильно варьирует в разных странах. Так, например, в группе детей школьного возраста она колеблется от 0,9% в Индии, 4,8% в Восточном Средиземноморье, 9,5% в Африке, 10,2% в Азии до 22,5% в Эквадоре. В подростковой группе распространенность варьирует от 0,2% в Китае до 24,6% в Колумбии [9–11]. Вместе с тем важно учитывать, что распространенность АтД в развивающихся странах может быть недооценена ввиду нехватки квалифицированных дерматологов.

Известно, что АтД возникает на участках тела, подверженных воздействию ветра и холода, особенно у лиц, имеющих мутацию в гене филаггрина (*FLG*) [12, 13]. По сообщению I. Nemoto-Hasebe и соавт., АтД среди японского населения с подтвержденной мутацией в гене *FLG* протекал тяжелее в зимнее время по сравнению с АтД у больных без патологических изменений в этом гене [14]. Интересен также и тот факт, что дети, живущие в субтропическом климате, имеют более низкую распространенность мутации гена *FLG*, чем дети, живущие в более холодных и сухих частях Японии [15]. Учитывая, что только 44% пациентов с АтД являются гетерозиготными носителями патологического аллеля в гене филаггрина, а 76% гомозиготных носителей мутации имеют признаки АтД, представляется, что патогенез заболевания во многом обусловлен другими факторами, и в частности факторами окружающей среды [16].

Известно, что АтД характеризуется не только иммунологическими изменениями и дисфункцией кожного барьера, но также и изменениями микробного состава кожи под влиянием генетических факторов и внешней среды [17]. Микробиом кожи находится в постоянном взаимодействии с кожным барьером и иммунной системой, оказывая воздействие на процесс воспаления. Кожа при АтД характеризуется избыточным ростом золотистого стафилококка, степень колонизации которым ассоциирована со степенью тяжести и развитием обострения заболевания, и низким микробиологическим разнообразием на воспаленных участках кожного покрова [18, 19].

Климатотерапия пациентов с АтД и/или астмой, сопровождающаяся снижением интенсивности воздействия аллергенов и загрязнений, а также увеличением интенсивности ультрафиолетового излучения, давала хорошие результаты в лечении [20–22]. В частности, отмечено улучшение состояния кожного покрова и снижение частоты использования местных глюкокортикостероидов [21, 22]. На фоне климатотерапии и снижения степени

тяжести заболевания отмечено значительное снижение содержания эозинофилов в крови и увеличение числа циркулирующих В-клеток памяти, CD8+ Т-клеток и Th2-клеток [23, 24]. Установлено и то, что климатические факторы могут влиять на микробиом кожи. Так, проведенное в 2019 г. исследование с участием 84 детей в возрасте от 8 до 18 лет показало положительное влияние альпийского и умеренно-морского климата на течение АтД. В результате этих воздействий наблюдали изменение в составе микробиома пораженной и визуально непораженной кожи у детей с АтД, выразившееся главным образом в снижении обсемененности кожного покрова золотистым стафилококком [17].

К основным факторам окружающей среды, играющим роль в развитии атопического дерматита, относят ультрафиолетовое излучение, температурные колебания, влажность, цветение растений и присутствие поллютантов. Хорошо известно, что иммуносупрессивное воздействие ультрафиолетового излучения на пациентов с АтД используется в терапевтической методике фототерапии. Было также показано, что UVA/UVB-облучение активирует экспрессию антимикробных пептидов, липидов и белков кожного барьера, снижает его проницаемость и высвобождение гистамина, обеспечивая благоприятное влияние на течение заболевания [25, 26]. С. Flohr и соавт. обнаружили, что UVA/UVB способствуют превращению транс-урокановой кислоты, продукта деградации филаггрина, в *цис*-урокановую кислоту, обладающую иммуносупрессивными свойствами [27]. Кроме того, ультрафиолет индуцирует выработку витамина D, что приводит к снижению интенсивности регуляции клеточно-опосредованной иммунной функции за счет усиления продукции регуляторных Т-клеток [28]. UVA/UVB также оказывают подавляющее действие на выработку суперантигена золотистого стафилококка — еще одного распространенного триггера обострения АтД [29]. Вместе с тем ультрафиолетовое излучение может модулировать состояние микробиома кожи, вызывая прямое повреждение микробной ДНК и воздействуя на иммунную систему [30–32]. Многочисленные исследования также показали, что местное иммуносупрессивное воздействие полного спектра ультрафиолетового излучения влияет на иммунную систему человека, стимулируя регуляторные Т-клетки, что приводит к увеличению продукции Th2-цитокинов и стимулирует воспаление [33].

Глобальное изменение климата может повлиять на действие ультрафиолетовых лучей путем изменения атмосферных условий, таких как содержание углекислого газа в атмосфере, усиливающее парниковый эффект и взаимодействие между озоновыми слоями [5]. Факторами, которые могут увеличить воздействие ультрафиолета, являются высота над уровнем моря, продолжительность и время пребывания на солнце, пигментация кожи и методы защиты от солнечного излучения [5]. Наблюдения показали увеличение числа случаев АтД в зимние месяцы (по сравнению с летними) в результате изменения влажности и повышения концентрации вредных веществ [34]. L. Nilsson и соавт. продемонстрировали, что АтД более распространен среди детей, рожденных осенью и зимой, по сравнению с теми, кто родился весной и летом [35, 36]. Наибольшая распространенность АтД была обнаружена в Атлантическом регионе, в то время как самая низкая зафиксирована в Средиземноморском регионе. Это коррелирует с уровнем атмосферных осадков и влажностью [37]. Исследования, проведенные в США, показали, что более высокая распространенность АтД была обнаружена в регионах с низкой влажностью, низким воздействием ультрафиолета и низкой температурой воздуха, а также при использовании отопительных приборов [38]. Подобные наблюдения были заре-

гистрированы в Японии, Китае, Индии, США, Финляндии и Австралии [39–44].

Ряд исследователей отмечают обратную тенденцию: увеличение частоты развития АтД с увеличением географической широты. Предполагается, что высокая температура и влажность, характерные для этих широт, вызывают усиление потоотделения, которое оказывает раздражающее действие на кожу, тем самым приводя к более тяжелому течению АтД [45, 46]. Так, немецкое исследование с участием детей показало, что 18 из 39 исследуемых имели прогрессирующие симптомы АтД в течение летних месяцев [46]. Однако в том же исследовании авторы отметили, что у 20 пациентов усиление выраженности симптомов АтД отмечалось в течение зимних месяцев [46]. В США 8-летнее проспективное исследование PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) пациентов с АтД показало, что более высокая температура окружающей среды и повышенная инсоляция были связаны с тяжелее протекающим заболеванием [47].

Одним из важных клинических симптомов АтД является зуд, который приводит к нарушению сна, концентрации внимания, снижению когнитивных функций, а также к значительному ухудшению качества жизни ребенка и всех членов его семьи [48–50]. Отмечено, что у пациентов с АтД выраженность зуда максимальна в сухом климате, и состояние кожи при этом сопровождается трансэпидермальной потерей воды [48]. Общеизвестно, что пруритоцептивный зуд возникает, когда чувствительные нервные окончания, расположенные в коже (медленные проводящие миелиновые (A $\delta$ ) и немиелинизированные (C) нервные волокна), активируются в ответ на болевой раздражитель и изменения температуры кожи [51]. В развитии воспаления и зуда при АтД участвуют активируемые протеазами рецепторы (PAR-2), экспрессируемые С-волокнами и кератиноцитами [52]. Установлено, что эти нервные волокна более активны при высокой температуре [53]. Однако усиление зуда наблюдали и при низкой температуре, слабом солнечном свете, снежной погоде и тумане [54]. Вместе с тем сообщают, что у детей с АтД, которые провели 4 нед в солнечном субтропическом климате, отмечено уменьшение степени выраженности симптомов заболевания [15]. Таким образом, данные о взаимодействии температуры и зуда во многом противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

В оценке влияния климата на развитие АтД необходимо также учитывать и возрастные анатомо-физиологические особенности кожи. Так, например, исследования барьерной функции эпидермиса показывают, что поверхностная концентрация липидов и естественного увлажняющего фактора в коже младенцев снижены по сравнению с таковыми у взрослых [55, 56]. Также у детей зафиксированы высокий уровень pH, повышенная десквамация эпидермиса, увеличенная скорость пролиферации эпидермоцитов и трансэпидермальной потери воды [57]. В связи с этим влияние климата имеет более низкий порог воздействия на кожный покров у данной возрастной категории пациентов с АтД.

Волнообразное течение АтД во многом связано с влиянием климатических факторов, среди которых наибольшее значение имеют температура окружающей среды, повышенная потливость, сырость, а также внешние раздражители, в частности пыльца и поллютанты [58–60]. Как отмечено ранее, повышение температуры воздуха в последние годы приводит к более раннему цветению растений и тем самым к большему объему выделенной в окружающую среду пыльцы, что способствует обострению АтД [61–63]. Роль поллютантов в ухудшении течения АтД не менее значима. Различают поллютанты внешней среды и поллютанты помещений [63, 64]. Основными

внешними поллютантами являются твердые частицы, толуол, соединения серы и формальдегид [65–67].

Показано, что факторами риска развития и/или ухудшения течения АтД служат разнообразные поллютанты окружающей среды, такие как летучие органические соединения, табачный дым, диоксид азота, толуол, формальдегид, твердые примеси и прочие, которые могут вызывать окислительные реакции в коже, приводящие к нарушению иммунных реакций и дисфункции кожного барьера [68]. Источниками загрязнения воздуха помещений являются газовые плиты, табачный дым, строительные материалы, выделяющие вредные летучие соединения и формирующие благоприятные условия для размножения клещей домашней пыли, которые, как известно, являются сильнейшими триггерами обострения АтД [68]. В нескольких исследованиях с участием больших групп пациентов показали, что загрязнение воздуха увеличивает также и распространенность АтД [69–71].

С учетом изменений климата, агрессивного влияния факторов окружающей среды и особенностей микробиома кожи, играющих важную роль как в развитии, так и в обострении АтД, существует необходимость контроля над течением заболевания. В связи с этим большое значение в терапии АтД придается использованию средств базисного ухода, действие которых направлено на восстановление и поддержание барьерных свойств кожного покрова, качественного и количественного состава микробиома, устранение сухости. На практике это во многом достигается благодаря использованию современных эмоленов. Большинство из них сочетают в себе два важных качества — увлажнение и смягчение (липидовосстановление), что делает их использование особенно эффективным.

В настоящее время эмоленты доступны в виде кремов, бальзамов, масел для ванн, мазей, лосьонов, гелей и аэрозолей. Эмоленты являются базовой терапией, их применяют как при АтД, так и при других заболеваниях и состояниях кожи, связанных с преобладанием сухости и шелушения. С учетом многообразия форм эмоленов, различающихся текстурой, помимо стадии заболевания и особенностей повреждения кожи, при выборе препаратов следует учитывать и климатические изменения. Так, например, в холодное время года использование базисной терапии эмолентами предусматривает не только частое их применение, но и более жирную текстуру средств. Кроме того, зимой сухость воздуха повышается в связи с началом отопительного сезона, ввиду чего необходимость использования эмоленов возрастает. И наоборот: в летнее время с повышением температуры воздуха и влажности окружающей среды появляется необходимость в использовании эмоленов на водной основе с более легкой текстурой — кремов и эмульсий.

Применение эмоленов — неотъемлемая часть комплексной терапии АтД, оно показано при всех формах и стадиях болезни.

Достаточное количество и ежедневное многократное использование эмоленов приводит к уменьшению сухости кожи, увлажнению эпидермиса и повышению резистентности эпидермального барьера к внешним агрессивным воздействиям факторов окружающей среды [72].

Особенностью последнего времени стала доступность немедикаментозных средств для наружного лечения АтД, которые содержат активные ингредиенты таргетного патогенетического действия, но не соответствуют при этом определению «лекарственный препарат». Эти продукты имеют в составе активные ингредиенты, влияющие на микробиом кожи, такие как, например, лизаты бактерий (*Aquaphilus dolomiae*), сапонины, флавоноиды и другие, обладающие противомикробным действием и получившие название «эмоленты плюс».

Одним из инновационных средств, сочетающих в себе все эффекты, направленные на устранение воспаления и зуда, усугубляющихся у больных АД под воздействием факторов окружающей среды и климата, и на восстановление липидного слоя эпидермиса, является комплекс увлажняющих средств XeraCalm A.D (Avene, Франция). Комплекс действует благодаря входящему в его состав мультифункциональному биотехнологическому активному компоненту I-modulia, оказывающему мощное противовоспалительное, противозудное и антимикробное действие со способностью к восстановлению микробиома кожи [73–75]. Результаты исследований подтверждают достаточную регулируемую активность I-modulia в отношении иммуопосредованного аллергического воспалительного процесса в коже, обусловленного активацией кератиноцитов при АД, а также важную роль этой молекулы в уменьшении степени выраженности зуда и способности снижать колонизацию *Staphylococcus aureus* в результате восстановления естественных факторов системы антимикробной защиты кожи [76–78]. Все эти свойства также были усилены применением в формуле эомолента концепции так называемой стерильной косметики, что исключает содержание в ней консервантов.

В линейку входят средства для ухода — липидовосполняющий крем и бальзам для лица и тела и средство для гигиены — очищающее липидовосполняющее масло. Последняя инновация — появление успокаивающего концентрата с удвоенным содержанием I-modulia и ультраконцентрированным растительным маслом, содержащим липиды Cer-Omega, которые состоят из церамидоподобных биомиметических молекул и  $\omega_6$  (линолевая, линоленовая) жирных кислот, похожих на естественные липиды кожи. Необходимо отметить, что концентрат рекомендуют к использованию как средство экстренной помощи при зуде и сухости. Механизм противозудного действия основан на влиянии действующего вещества — I-modulia — на негистаминергический механизм зуда, ингибирующий активируемые протеазами рецепторы PAR-2. Также показано, что этот компонент снижает интенсивность экспрессии генов медиаторов воспаления и зуда кератиноцитов и лимфоцитов, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и рецепторы интерлейкина 4 (IL 4R) [76].

Вся продукция линии прошла клиническую проверку на переносимость в случае нанесения как на нормальную кожу, так и на экспериментально поврежденный кожный покров [73]. Следует отметить, что переносимости эомолента при нанесении на кожу вокруг глаз уделяли особое внимание [79]. Исследования показали хороший профиль переносимости, эффективности и безопасности косметики при применении у пациентов с АД, в т. ч. с участием детей в возрасте от 1 до 4 лет [77, 80].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология АД является многофакторной, с участием как генетических, так и факторов внешней среды. Изменение климата сопряжено с изменением факторов окружающей среды и влияет на течение АД. Применение современных средств для базисной терапии АД помогает нивелировать влияние факторов окружающей среды и меняющегося климата, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера, что во многом достигается благодаря использованию инновационных формул современных эомолентов. Использование таких средств дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АД.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Пьер Фабр».

## FINANCING SOURCE

The article has been supported by Pierre Fabre LLC.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB.

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

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

**А. Л. Бакулев** — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Mölnlycke Health Care AB.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Scientific consultant of Mölnlycke Health Care AB companies.

**Leonid A. Opryatyn** — scientific consultant of Eli Lilly, Jansen companies.

**Andrey L. Bakulev** — conducting clinical trials in cooperation with MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Expert data evaluation for Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Reading reports for Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, JADRAN (JGL), Zeldis Pharma.

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

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**А. Л. Бакулев**

<http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cook J, Nuccitelli D, Green SA, et al. Quantifying the consensus on anthropogenic global warming in the scientific literature. *Environ Res Lett*. 2013;8(2):024024. doi: 10.1088/1748-9326/8/2/024024.
- Sanchez-Lugo A, Berrisford P, Morice C. Surface temperature [in "State of the Climate in 2014"]. *Bull Amer Meteor Soc*. 2015; 96(7): S9–S14.
- IPCC 2007: *Summary for Policymakers*. In: Metz B, Davidsson OR, Bosch PR, Dave LAM R, eds. Climate change 2007: mitigation contribution of working group III to the fourth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge (United Kingdom) and New York (NY): Cambridge University Press; 2007. pp. 1–19.
- McCoy D, Hoskins B. The science of anthropogenic climate change: what every doctor should know. *BMJ*. 2014;349:g5178. doi: 10.1136/bmj.g5178.
- Woodward A, Smith KR, Campbell-Lendrum D, et al. Climate change and health: on the latest IPCC report. *Lancet*. 2014; 383(9924):1185–1189. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60576-6.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023): 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(1):8–13. doi: 10.1016/j.alit.2016.10.005.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537): 733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61513-X.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- Mei-Yen Yong A, Tay YK. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):395–402. doi: 10.1016/j.det.2017.02.012.
- Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767.
- Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2012; 7(11):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
- Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):682–689. doi: 10.1038/jid.2008.280.
- Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci*. 2014; 76(1):10–15. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.06.004.
- Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1361–1370. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036.
- van Mierlo MMF, Totte JEE, Fieten KB, et al. The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1437–1445. doi: 10.1111/cea.13492.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
- Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlov SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(3):481–493.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.066.
- Vocks E. Climatotherapy in atopic eczema. In: Ring J, Ruzicka T, eds. *Handbook of atopic eczema*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. pp. 507–523. doi: 10.1007/3-540-29856-8.
- Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(6):775–782. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03733.x.
- Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, et al. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(1):12–25. doi: 10.1111/all.12514.
- Heeringa JJ, Fieten KB, Bruins FM, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis in alpine and moderate maritime climates differentially affects helper T cells and memory B cells in children. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(6):679–690. doi: 10.1111/cea.13136.
- Simon D, Borelli S. The effects of high altitude climate therapy. *Phys Med Rehab Kuror*. 2001;11(3):104–109.
- Pearse AD, Gaskell SA, Marks R. Epidermal changes in human skin following irradiation with either UVB or UVA. *J Invest Dermatol*. 1987;88(1):83–87. doi: 10.1111/1523-1747.ep12465094.
- Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2880–2887. doi: 10.1038/jid.2008.169.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):3–16. doi: 10.1111/all.12270.
- Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):584–596. doi: 10.1038/nri3045.
- Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. *Физиотерапия в детской дерматологии*. — М.: ГЭОТАР; 2017. — 304 с. [Kruglova LS, Kotenko KV, Korchazhkina NB, Turbovskaya SN. *Fizioterapiya v detskoj dermatologii*. Moscow: GEOTAR; 2017. 304 p. (In Russ).]
- Patra V, Byrne SN, Wolf P. The skin microbiome: is it affected by UV-induced immune suppression? *Front Microbiol*. 2016;7:1235. doi: 10.3389/fmicb.2016.01235.
- Thyssen JP, Zirwas MJ, Elias PM. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1163–1169. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.042.
- Wang Y, Zhu W, Shu M, et al. The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UVB decreases porphyrin production. *PLoS One*. 2012;7(10):e47798. doi: 10.1371/journal.pone.0047798.
- Ullrich SE, Byrne SN. The immunologic revolution: photoimmunology. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):896–905. doi: 10.1038/jid.2011.405.
- Hancox JG, Sheridan SC, Feldman SR, et al. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):6–11. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.01828.x.
- Nilsson L, Bjorksten B, Hattevig G, et al. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch Dis Child*. 1997;76(4): 341–344. doi: 10.1136/adc.76.4.341.
- Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(4):281–287. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00526.x.
- Suarez-Varela MM, Garcia-Marcos Alvarez L, Kogan MD, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. *Int J Biometeorol*. 2008; 52(8):833–840. doi: 10.1007/s00484-008-0177-0.
- Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19.
- Yura A, Shimizu T. Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997. *Br J Dermatol*. 2001;145(6):966–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04506.x.
- Wang X, Li L-F, Zhao D-Y, Shen Y-W. Prevalence and clinical features of atopic dermatitis in China. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2568301. doi: 10.1155/2016/2568301.
- Dhar S, Kanwar AJ. Epidemiology and clinical pattern of atopic dermatitis in a North Indian pediatric population. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15(5):347–351. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015347.x.
- Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(5):478–485. doi: 10.1111/pai.12543.

43. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, et al. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy*. 1998;53(7):682–689. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03954.x.
44. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):865–867. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.037.
45. Langan SM, Silcocks P, Williams HC. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*. 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
46. Kramer U, Weidinger S, Darsow U, et al. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):514–523. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23625.x.
47. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):51–57. doi: 10.1038/jid.2013.274. Erratum in: *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1779.
48. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
49. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepletowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):e239–e242. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x.
50. Darsow U, Scharein E, Simon D, et al. New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1–3):326–331. doi: 10.1159/000053748.
51. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(2):148–159. doi: 10.1016/j.neubio.2009.08.004.
52. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. Epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
53. Pfab F, Valet M, Sprenger T, et al. Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema — a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy*. 2010;65(1):84–94. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02163.x.
54. Vocks E, Busch R, Froehlich C, et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol*. 2001;45(1):27–33. doi: 10.1007/s004840000077.
55. Lukas A, Wolf G, Folster-Holst R. Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(8):658–678; quiz 679–680. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.05995.x.
56. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
57. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
58. Ortiz de Frutos FJ, Torrelo A, de Lucas R, et al. Patient perspectives on triggers, adherence to medical recommendations, and disease control in atopic dermatitis: the DATOP study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):487–496. doi: 10.1016/j.ad.2014.01.004.
59. Andersen LK, Hercogova J, Wollina U, Davis MDP. Climate change and skin disease: a review of the English-language literature. *Int J Dermatol*. 2012;51(6):656–661; quiz 659, 661. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05258.x.
60. Kantor R, Silverberg JL. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
61. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, et al. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223–249. doi: 10.1111/jdv.13301.
62. Foelster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema — prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700.
63. Lee YL, Su HJ, Sheu HM, et al. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):2412–2420. doi: 10.1038/jid.2008.110.
64. Huss-Marp J, Eberlein-Koenig B, Breuer K, et al. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x.
65. Song S, Lee K, Lee YM, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis. *Environ Res*. 2011;111(3):394–399. doi: 10.1016/j.envres.2010.10.010.
66. Kim EH, Kim S, Lee JH, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119501. doi: 10.1371/journal.pone.0119501.
67. Kim J, Kim EH, Oh I, et al. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):495–498.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.019.
68. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):993–999. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023.
69. Herbarth O, Fritz GJ, Rehewagen M, et al. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209(3):241–247. doi: 10.1016/j.ijheh.2006.01.003.
70. Yi O, Kwon HJ, Kim H, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res*. 2012;113:40–45. doi: 10.1016/j.envres.2011.12.012.
71. Lee JY, Seo JH, Kwon JW, et al. Exposure to gene-environment interactions before 1 year of age may favor the development of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):363–371. doi: 10.1159/000328778.
72. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854–857. doi: 10.1111/jdv.12864.
73. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. eCollection 2016. doi: 10.2147/CCID.S113180.
74. Bade I, Meges S, Lauze C, et al. Sensory analysis of 4 medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;38(10):784–786. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00789.x.
75. Boissic S, Branchet-Gumila MC, Segard C, et al. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.
76. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, et al. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: 10.1684/ejd.2017.2994.
77. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolerogénique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia®, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49. doi: 10.1016/S0151-9638(17)31042-6.
78. Laborel-Preneron E, Bianchi P, Boralevi F, et al. Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Secretomes Isolated from the Skin Microbiota of Atopic Children on CD4+ T Cell Activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323. doi: 10.1371/journal.pone.0144323.
79. Nocera T, Fabre P, Rossi AB, Mengeaud V. Clinical development program of a new dermocosmetic range of products containing I-modulia (*Aquaphilus dolomiae* extract) in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5 Suppl 1):AB62. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.257.
80. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171. doi: 10.1111/pde.12786.

Е.И. Касихина<sup>1, 2</sup>, Л.С. Круглова<sup>1</sup>, М.О. Ващенко<sup>1</sup>, Р.Ю. Майоров<sup>1</sup><sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

# Анализ факторов риска, влияющих на течение мастоцитоза кожи у детей: одномоментное исследование

## Контактная информация:

Касихина Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, врач-дерматовенеролог МНПЦДК ДЗМ

Адрес: 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, e-mail: kasprof@bk.ru

Статья поступила: 25.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Кожный мастоцитоз — редкое заболевание, которое диагностируют у большинства детей в возрасте до 2 лет. Описание динамики регресса высыпаний и симптомов болезни отражено в литературе недостаточно полно.

**Цель исследования** — изучить факторы риска, ассоциированные с клиническими проявлениями и сроками регресса кожного мастоцитоза у детей. **Методы.** В исследование включены данные 28 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2016 по ноябрь 2019 гг. Сведения о диагнозе получены из медицинской документации. **Результаты.** У 28,6% детей диагностирован пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ), у 71,4% пациентов — солитарная мастоцитома. Анализ клинического течения кожного мастоцитоза показал непрерывно рецидивирующее течение процесса и замедление спонтанного регресса высыпаний более чем у 50% детей. Среди кожных проявлений ППКМ преобладали диффузные кожные высыпания, флашинг-реакции, стойкий кожный зуд, их сочетание с гепатомегалией и неврологическими симптомами. Факторами риска, влияющими на отсроченный регресс кожного мастоцитоза у детей с ППКМ, являются поздний дебют, распространенность кожного процесса, сопутствующая патология, выраженность ретикулярного сосудистого паттерна при дерматоскопии. Тяжесть кожных проявлений не воздействовала на активность триптазы. Основным фактором риска, влияющим на отсроченный регресс солитарной мастоцитомы, является травматизация высыпаний (ОШ — 6,10, 95% ДИ — 3,66–16,73). Выраженность ретикулярного сосудистого паттерна в очагах кожного мастоцитоза варьировала в зависимости от степени выраженности кожных проявлений. **Заключение.** У половины детей с кожными формами мастоцитоза регистрируется отсроченный регресс высыпаний. Это вызывает крайнее беспокойство у родителей и нарушает социальную адаптацию ребенка. Своевременная оценка факторов риска в сочетании с динамической оценкой дерматоскопической картины и активности триптазы важны для разработки правильной тактики диспансерного наблюдения и лечения детей. Для профилактики замедленного регресса заболевания следует исключать травматизацию высыпаний любой локализации у детей с кожными формами мастоцитоза.

**Ключевые слова:** кожный мастоцитоз, пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, солитарная мастоцитома, дети, факторы риска, дерматоскопия

**Для цитирования:** Касихина Е.И., Круглова Л.С., Ващенко М.О., Майоров Р.Ю. Анализ факторов риска, влияющих на течение мастоцитоза кожи у детей: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 526–530. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2154

## ОБОСНОВАНИЕ

Мастоцитоз — гетерогенная группа редких заболеваний, проявляющихся аномальной клональной пролиферацией и накоплением тучных клеток в различных тканях и внутренних органах, включая кожу, костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы и желудочно-кишечный тракт. Ежегодная заболеваемость всеми формами мастоцитоза составляет 0,89 случая на 100 тыс. населения [1], кожной формой — 0,2 на 100 тыс. населения [2]. По данным европейских исследований, в период с 1997 по 2010 г. зарегистрировано около 100 тыс. пациентов с мастоцитозом, в мировой врачебной практике — порядка 1 млн [3]. Согласно обобщенным статистическим данным, на каждые 10 тыс. пациентов, обратившихся к дерматологу, приходится 2–3 случая мастоцитоза [4, 5]. В России кожные формы мастоцитоза составляют, по разным данным, от 0,1 до 0,8% всех дерматологических диагнозов [6].

Этиология заболевания до конца не выяснена. Некоторые авторы указывают на роль генетических факторов в развитии мастоцитоза [2, 7]. Доля семейных случаев болезни, обусловленных изменениями зародышевой линии с-KIT, составляет 2–4% [2, 7]. Ранее считалось, что мастоцитоз у детей обусловлен временной гиперреактивностью тучных клеток, отвечающих дегрануляцией на разнообразные раздражители (механическое раздражение, инсоляцию, укусы насекомых и пр.) [1]. В современных исследованиях установлена связь мастоцитоза с различными патологическими вариантами гена KIT (ген трансмембранного белка тучных клеток, активируемый фактором роста стволовых клеток с последующей пролиферацией тучных клеток) [7, 8]. Различные патологические варианты гена с-KIT, в т.ч. изменения нуклеотидной последовательности в кодоне 816 (D816V), были выявлены у 86% детей с мастоцитозом [9]. Результаты исследований подтверждают также и клональную при-

роду детского мастоцитоза, несмотря на возможность спонтанного регресса [5]. Считается, что наличие активирующих вариантов гена *KIT* необходимо для развития мастоцитоза, а фенотипическое разнообразие заболевания может быть обусловлено их комбинацией с другими генетическими вариантами [5, 8, 9].

Согласно классификации экспертов Всемирной организации здравоохранения, выделяют мастоцитоз кожи, системный мастоцитоз и локализованные опухоли тучных клеток [10, 11]. Кожный мастоцитоз, в свою очередь, подразделяют на пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ), который также известен как пигментная крапивница (*urticaria pigmentosa*), диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи. ППКМ включает в себя мономорфный вариант, характеризующийся преимущественно длительным прогрессивным течением, и полиморфный вариант, имеющий благоприятный исход с высокой вероятностью самопроизвольного регресса.

В 70–75% случаев кожный мастоцитоз дебютирует у детей в возрасте от 1 мес до 1 года, но может начинаться и в более старшем возрасте [5, 12, 13]. Полагают, что благоприятный исход заболевания характерен для детей с типичным течением болезни и при возникновении его в возрасте до 2 лет [3, 7]. Описаны случаи спонтанного регресса мастоцитоза у детей к пубертату [3, 7]. Вместе с тем существуют указания на трансформацию кожных форм мастоцитоза в системные при отсутствии спонтанного регресса высыпаний, предположительно, связанные с усовершенствованием и доступностью методов диагностики мастоцитоза, появлением новых триггерных факторов по причине изменения экологической обстановки в мире [1, 13]. В настоящий момент имеются единичные работы, касающиеся описания клинических случаев мастоцитоза у детей без анализа динамики течения заболевания [5, 7, 14]. В зарубежной литературе преимущественно отражены данные о структуре мастоцитоза кожи у детей, оценке тяжести течения и трансформации

в системный мастоцитоз [2, 3, 13]. Существуют единичные работы о влиянии факторов риска на длительность существования высыпаний мастоцитоза у детей и возраст их спонтанного регресса [4, 7, 8].

**Цель исследования** — изучить факторы риска, ассоциированные с клиническими проявлениями и сроками регресса кожного мастоцитоза у детей.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

### Условия проведения

В исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии (Москва) в период с января 2016 по ноябрь 2019 г.

### Критерии соответствия

В исследование включали всех детей в возрасте от 3 мес до 12 лет с диагнозом «кожный мастоцитоз». Сведения о диагнозе получены из медицинской документации (учетная форма № 025/у «Медицинская карта амбулаторного больного»). Повторную верификацию диагноза не проводили. Критерии не включения не запланированы. Все пациенты с мастоцитозом были включены в исследование с единственной выборкой. Контрольная группа не формировалась.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Число событий, влияющих на спонтанный исход или дальнейшую прогрессию кожного мастоцитоза, оценивали на основании следующих анамнестических данных и клинических симптомов:

- течение беременности у матери;
- дебют и продолжительность болезни у ребенка;

Elena I. Kasikhina<sup>1, 2</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>1</sup>, Mariya O. Vashchenko<sup>1</sup>, Roman Y. Mayorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## Analysis of Risk Factors Affecting Skin Mastocytosis in Children: Cross-Sectional Study

**Background.** Skin mastocytosis is rare disease that is diagnosed in most children under the age of 2 years. The data on rash regression dynamics and disease symptoms is not fully presented in the literature. **Objective.** The aim of the study was to analyze risk factors associated with clinical manifestations and regression time of skin mastocytosis in children. **Methods.** The study includes data on 28 children aged from 3 months to 12 years who has undergone outpatient care and observation in Moscow Scientific and Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow City Health Department in the period between January 2016 and November 2019. The data about diagnosis was obtained from medical records. **Results.** Maculopapular skin mastocytosis (MPSM) was diagnosed in 28.6% of children, solitary mastocytoma — in 71.4%. The analysis of clinical course of skin mastocytosis has shown constantly relapsing process and slow spontaneous rash regression in more than 50% of children. Diffuse skin rash, flushing reactions, persistent skin itching or its combination with hepatomegaly or neurological symptoms were prevalent among MPSM manifestations. Risk factors affecting delayed regression of skin mastocytosis in children with MPSM are: late onset, area of skin lesions, comorbidities, severity of reticular vascular pattern at dermatoscopy. Severity of skin lesions did not affect the tryptase activity. The major risk factor affecting the delayed regression of solitary mastocytoma is rash injury (OR 6.10, 95% CI 3.66–16.73). The severity of reticular vascular pattern in skin mastocytosis foci has varied depending on the severity of skin lesions. **Conclusion.** Half of all children with skin forms of mastocytosis have delayed rash regression. This causes high concern among parents and violates social adaptation of children. Timely assessment of risk factors alongside with dynamic assessment of the dermatoscopy patterns and tryptase activity are important for implementation of correct follow-up monitoring and management for children. Rash (of any localization) injuries should be avoided to prevent delayed regression of the disease in children with skin forms of mastocytosis.

**Key words:** skin mastocytosis, maculopapular skin mastocytosis, solitary mastocytoma, children, risk factors, dermatoscopy

**For citation:** Kasikhina Elena I., Kruglova Larisa S., Vashchenko Mariya O., Mayorov Roman Y. Analysis of Risk Factors Affecting Skin Mastocytosis in Children: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 526–530. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2154

- тяжесть симптомов, опосредованных высвобождением медиаторов тучных клеток (приступы анафилаксии, флашинг-реакции, выраженность симптома Унны, выраженность зуда);
- сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в эпигастрии, рвота);
- наличие неврологических симптомов (головная боль, утомляемость, раздражительность, нарушение концентрации внимания).

Клинические особенности мастоцитоза были сопоставлены с длительностью течения процесса, тяжестью кожных и системных симптомов, активностью триптазы в сыворотке крови, дерматоскопическими паттернами.

В числе потенциальных факторов риска, влияющих на отсроченный регресс кожного мастоцитоза у детей, фиксировали следующие показатели: поздний дебют, распространенность кожного процесса, сопутствующую патологию, травматизацию высыпаний, выраженность ретикулярного сосудистого паттерна при дерматоскопии.

### Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ BioStat v. 6 (Analyst Soft Inc., США).

Оценку ассоциации степени риска утяжеления кожного процесса и замедления сроков регресса кожного мастоцитоза осуществляли с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для расчета 95% ДИ использовали онлайн-калькулятор (<http://vassarstats.net/prop1.html>).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось. При обращении за медицинской помощью родители / законные представители подписывали информированное добровольное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Общее число детей в возрасте от 3 мес до 12 лет, обратившихся в Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии в период проведения исследования, не фиксировали. Все пациенты с диагнозом «кожный мастоцитоз» были включены в исследование с единственной выборкой.

### Основные результаты исследования

В исследование включены данные 28 детей (12 мальчиков и 16 девочек), больных кожным мастоцитозом, в возрасте от 3 мес до 12 лет. У 8 (28,6%) детей отмечались высыпания по типу мономорфного варианта ППКМ. У 20 (71,4%) пациентов была диагностирована солитарная мастоцитома. Детей с замедленным регрессом высыпаний было 16 (57,1%), с классическим регрессом — 12 (42,9%, см. таблицу).

В ходе изучения анамнестических данных, катamnестических особенностей клинической картины ППКМ выявлен ряд особенностей. Интерес вызывает наличие сведений у 25 (89,3%) матерей детей, больных кожным мастоцитозом, об отягощенном акушерском анамнезе: указание на прием препаратов прогестерона до 22–28-й нед беременности, выраженная анемия, преэклампсия. Можно предположить, что отягощенный акушерский анамнез повышает шансы развития кожных форм мастоцитоза с замедленным регрессом в 3 раза (см. таблицу).

По сравнению с мальчиками клиническое течение ППКМ у девочек отличалось более поздним дебютом (возраст старше 2 лет), выраженной плотностью и распространенностью сыпи, наличием психосоматических расстройств, стойкой эозинофилией. Большое количество крупных папулезных очагов сочеталось с явлениями преобладающей гепатомегалии и неврологическими симптомами (обмороки, головокружения, повышенная раздражительность, нарушение сна). Флашинг-реакции зафиксированы у 4 детей (3 девочки и 1 мальчик) с ППКМ, они сочетались с множественными распространенными высыпаниями, сопровождавшимися стойким кожным зудом, резко выраженным феноменом Унны–Дарье, гепатомегалией, сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта и неврологическими симптомами. При наблюдении у 4 (50%) детей с ППКМ отмечено отсутствие тенденции к спонтанному регрессу сыпи к пубертату. При оценке динамики клинической картины имела место тенденция к постепенному прогрессированию заболевания: увеличение диаметра и числа очагов, а также распространенности процесса. В процессе анализа анамнестических данных было установлено, что при длительном (более 4 лет) течении ППКМ в случае отсутствия своевременной диагностики и адекватного лечения у детей наблюдалось постепенное увеличение плотности сыпи, что может свидетельствовать о постепенном прогрессировании заболевания. Лекарственная непереносимость и анафилактические реакции у наблюдаемых детей с ППКМ не зарегистрированы.

При обследовании детей с ППКМ активность триптазы во всех случаях не превышала 5,59 мкг/л (при норме < 11 мкг/л).

Солитарную мастоцитому диагностировали одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек. Высыпания представляли собой одиночные или множественные (до 3 элементов) образования округлых очертаний, плотно-эластичной консистенции, типичного цвета (желто-коричневого, реже — красноватого или розового). Пузыри наблюдали только у мальчиков (в 10% случаев). Семейные случаи солитарной мастоцитомы составили 2%.

При необычной локализации мастоцитомы (на коже подошвы, ладонях) до установления правильного диагноза часть детей неоднократно подвергали криодеструкции элементов, что приводило к ухудшению течения заболевания (увеличению размеров очагов, увеличению числа эле-

**Таблица.** Характеристика групп детей с кожным мастоцитозом ( $n = 28$ )

**Table.** Characteristic of children groups with skin mastocytosis ( $n = 28$ )

| Показатели                                      | Дети с замедленным регрессом высыпаний ( $n = 16$ ) | Дети с классическим регрессом высыпаний ( $n = 12$ ) | ОШ (95% ДИ)       | $p$   |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| Отягощенный акушерский анамнез матери, абс. (%) | 15 (93,7)                                           | 10 (83,3)                                            | 3,00 (1,42–6,01)  | 2,064 |
| Пол (девочки), абс. (%)                         | 9 (56,2)                                            | 7 (58,3)                                             | 0,91 (0,35–1,19)  | 0,691 |
| Деструкция и травматизация высыпаний, абс. (%)  | 13 (81,2)                                           | 5 (41,6)                                             | 6,10 (3,66–16,73) | 2,898 |

ментов, появлению стойкого зуда) и к снижению скорости ответа на лечение. У детей с наличием в анамнезе неоднократной травматизации высыпаний регресс солитарной мастоцитомы происходил только к 9-летнему возрасту. Обычный спонтанный регресс солитарной мастоцитомы к возрасту 4–5 лет мы наблюдали у 10 (50%) детей.

В процессе динамического наблюдения за пациентами нами была оценена дерматоскопическая картина. При дерматоскопии ППКМ наблюдали 4 дерматоскопических паттерна, а именно светло-коричневые и желто-оранжевые пятна, пигментную и сосудистую сеть. Пигментная сеть обусловлена гипермеланизацией тучных клеток дермы и базального слоя. Стойкий ретикулярный сосудистый паттерн был характерен преимущественно для макулопапулезной формы мастоцитоза с тенденцией к рецидивированию (рис. 1).

У детей с солитарными мастоцитомой центральная зона представляла собой сосудистую структуру (линейные сосуды) или пятно розового цвета с точечными сосудами, окруженными периферической зоной желтого или желто-оранжевого оттенка (симптом «радуги», рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Анализ клинического течения кожного мастоцитоза показал непрерывно рецидивирующее течение процесса и замедление спонтанного регресса высыпаний более чем у 1/2 детей, включенных в исследование. Среди кожных проявлений ППКМ преобладали диффузные кожные высыпания, флашинг-реакции, стойкий кожный зуд, их сочетание с гепатомегалией и неврологическими симптомами. Факторами риска, влияющими на отсроченный регресс кожного мастоцитоза у детей с ППКМ, являются поздний дебют, распространенность кожного процесса, сопутствующая патология, выраженность ретикулярного сосудистого паттерна при дерматоскопии. Тяжесть кожных проявлений не влияла на активность триптазы. Основным фактором риска, влияющим на отсроченный регресс солитарной мастоцитомы, является травматизация высыпаний.

### Ограничения исследования

Мастоцитоз является редким заболеванием. Формирование выборки для проведения исследования требует большого количества времени. Вопрос о числе наблюдений чрезвычайно важен в организации исследования, поскольку это дает возможность с минимальными затратами получить значимые результаты и, следовательно, использовать выводы для коррекции обнаруженных проблем. Теоретический расчет объема выборки было невозможно осуществить по причине отсутствия статистических данных о числе больных кожными формами мастоцитоза в Москве. Учет заболеваемости кожным мастоцитозом в структуре болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки Федеральной службой государственной статистики не ведется.

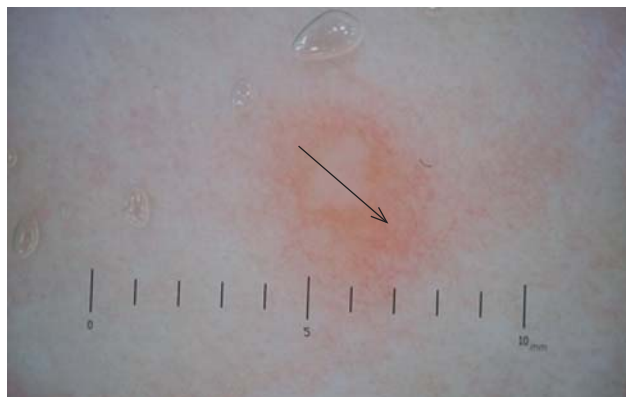
Возможно наличие информационных ошибок. Существует вероятность ненадежного воспроизведения материалами информации из прошлого, что может повлиять на оценку факторов риска. При проведении ретроспективного анализа сведений из медицинской документации (медицинских карт амбулаторного больного) возникают ограничения, связанные с точностью используемых определений, полнотой отражения динамики заболевания.

### Интерпретация результатов исследования

Согласно данным литературы, разрешение элементов ППКМ и исчезновение симптома Унны наблюдается в возрасте 6–7 лет, регресс солитарных мастоцитом — в 3–4 года [3, 7]. В нашем исследовании

**Рис. 1.** Дерматоскопическая картина (ретикулярный сосудистый паттерн, отмечено стрелкой) у пациента 6 лет с ППКМ

**Fig. 1.** Dermatoscopy pattern (reticular vascular pattern, marked with arrow) in 6 years old patient with MPSM



Источник: Касихина Е.И. и соавт., 2020.

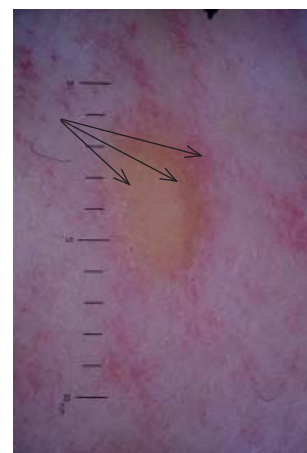
Source: Kasikhina E.I. et al., 2020.

показано, что у 16 (57,1%) детей с мастоцитозом имел место отсроченный регресс высыпаний. У 4 (50%) детей с ППКМ постепенное разрешение высыпаний произошло к периоду полового созревания (12–13 лет), что, вероятно, следует расценивать как благоприятное течение заболевания. У 4 (50%) детей с ППКМ с замедленным регрессом течение заболевания расценивали как тяжелое (поздний дебют, диффузное поражение кожи, флашинг-реакции, сопутствующая патология). Эти данные совпадают с исследованиями К. Brockow, в которых показано, что обильные высыпания, повышенные базальные значения триптазы в сыворотке крови и обширное образование пузырей являются факторами риска тяжелого течения кожного мастоцитоза [4, 7]. В нашем исследовании у детей с ППКМ активность триптазы во всех случаях не превышала 5,59 мкг/л. Существует мнение, что повышение содержания триптазы крови — нехарактерное явление для кожных форм мастоцитоза. Динамическое наблюдение за детьми свидетельствует, что повышение активности этого фермента можно принимать за прогностический фактор, в особенности при распространенном кожном процессе и отсутствии тенденции к регрессу у подростков в качестве индикатора перехода кожной формы в системную [7, 13].

Данных о распространенности солитарных мастоцитом в детской популяции в РФ нет. Часть авторов считает, что доля солитарной мастоцитомы от общего числа случаев кожного мастоцитоза составляет от 10 до 30% [14], другие говорят о цифрах 17–51% [13]. В нашем наблю-

**Рис. 2.** Дерматоскопический симптом «радуги» (отмечено стрелками) у пациента 3 лет с солитарной мастоцитомой

**Fig. 2.** Dermatoscopy rainbow pattern (marked with arrows) in 3 years old patient with solitary mastocytoma



Источник: Касихина Е.И. и соавт., 2020.

Source: Kasikhina E.I. et al., 2020.

дении число пациентов с солитарными мастоцитозами превалировало над пациентами с ППМК. Особенностью течения солитарных мастоцитом является отсутствие их спонтанного регресса в раннем детском возрасте [3]. Мы наблюдали солитарные мастоцитомы без тенденции к регрессу у детей в возрасте от 6 до 9 лет (с традиционным дебютом заболевания в возрасте до 6 мес жизни). Факторами риска, возможно, объясняющими замедленный регресс мастоцитом, являются проблемы с ранней постановкой правильного диагноза, отсутствие своевременных рекомендаций по уходу и терапевтической коррекции, регулярно повторяющиеся эпизоды травматизации элементов. По данным, полученным в нашем исследовании, деструкция и травматизация высыпаний повышает шансы замедленного регресса в 6 раз. К сожалению, большинство детей с различными формами кожного мастоцитоза получают неадекватное лечение по причине неправильно поставленного диагноза. Часть родителей настаивают на деструкции элементов, что приводит к ухудшению течения кожного процесса. Данный факт еще раз доказывает необходимость междисциплинарного обсуждения проблемы кожного мастоцитоза для формирования достаточных знаний у педиатров и дерматологов по диагностике и лечению заболевания.

Анализ дерматоскопических признаков кожного мастоцитоза показал, что при высыпаниях, внешне кажущихся невоспалительными, выраженный ретикулярный сосудистый паттерн свидетельствует об активности процесса с тенденцией к появлению новых высыпаний. Наличие выраженной сосудистой сети в очагах мастоцитоза, как правило, определяет необходимость назначения ежедневной антимедиаторной терапии. Данный дерматоскопический признак вместе с активностью триптазы в сыворотке крови и обильными высыпаниями на коже в виде бляшек может представлять комбинацию независимых факторов для прогнозирования течения заболевания и предполагает назначение пролонгированной антимедиаторной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4): 521–528. doi: 10.1111/bjh.12916.
2. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol.* 2003; 122(5):695–717. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04575.
3. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435–453. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
4. Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I, et al. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67(10):1323–1324. doi: 10.1111/all.1201325.
5. Asati DP, Tiwari A. Bullous mastocytosis in a 3-month-old infant. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):497–500. doi: 10.4103/2229-5178.142520.
6. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В., Катунина О.Р. Мастоцитоз у детей // *Тверской медицинский журнал.* — 2014. — Т. 2. — № 1. — С. 48–61. [Lebedeva TYu, Federyakina OB, Dubensky VV, Katunina OR. Mastocytosis in children. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal.* 2014;2(1):48–61. (In Russ).]
7. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283–295. doi: 10.1016/j.jiac.2014.01.003.
8. Gupta M, Akin C, Sanders GM, et al. Blisters, Vaccines, and Mast Cells: A Difficult Case of Diffuse Cutaneous Mastocytosis.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У половины детей с кожными формами мастоцитоза регистрируют отсроченный регресс высыпаний, что вызывает крайнее беспокойство у родителей и нарушает социальную адаптацию ребенка. Своевременная оценка таких факторов риска, как поздний дебют заболевания, распространенность и плотность высыпаний, флашинг-реакции, сопутствующая соматическая патология, в сочетании с динамической оценкой дерматоскопической картины и активности триптазы важны для разработки правильной тактики диспансерного наблюдения и лечения детей. Для профилактики замедленного регресса заболевания следует исключать травматизацию солитарных мастоцитом и высыпаний любой локализации у больных пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Е. И. Касихина**

<https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>

**Л. С. Круглова**

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

**М. О. Ващенко**

<https://orcid.org/0000-0001-8843-9138>

**Р. Ю. Майоров**

<https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>

*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1370–1372. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.046.

9. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):804–815. doi: 10.1038/jid.2009.281.

10. Horny HP, Akin C, Arber D, et al. eds. *World Health Organization (WHO) classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press; 2016.

11. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017;77:1261–1270. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234/

12. Arock M, Nadoszytko B, Gorska A, et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci.* 2012; 8(3):533–541. doi: 10.5114/aoms.2012.29409.

13. Lange M, Nadoszytko B, Gorska A, et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci.* 2012; 8(3):533–541. doi: 10.5114/aoms.2012.29409.

14. Охотникова Е.Н., Меллина К.В., Поночевная Е.В., и др. Системный мастоцитоз у детей: редкость, сущность, клиническая презентация и последствия (клинический случай) // *Педиатрия. Восточная Европа.* — 2018. — Т. 6. — № 4. — С. 594–612. [Okhotnikova EN, Mellina KV, Ponochevnaya EV, et al. Systemic mastocytosis in children: rarity, essence, clinical presentation and consequences (clinical case). *Pediatrics. Eastern Europe.* 2018;6(4):594–612. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2, 3</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 2</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, Я.В. Козырь<sup>6</sup>, А.Л. Бакулев<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

<sup>7</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование

531

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Изучение аспектов биологической терапии псориаза у детей представляет особый интерес ввиду малочисленности и разрозненности отдельных наблюдений и отсутствия регистров пациентов детского возраста.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной (БП), эритродермической (ЭП) и ладонно-подошвенной (ЛПП) формами псориаза. **Методы.** Проведен анализ эффективности и безопасности применения устекинумаба в течение 1 года. Оценка эффективности терапии основывалась на критерии улучшения показателей индекса PASI (PASI 75, PASI 90 и PASI 100) на 16, 28, 40 и 52-й нед наблюдения и детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI). Анализ безопасности терапии устекинумабом осуществлялся на основании регистрации и оценки нежелательных явлений. **Результаты.** В исследовании участвовали 67 детей с БП, ЭП и ЛПП в возрасте от 12 до 18 лет. В группе с БП ответ PASI 75 на 52-й нед терапии наблюдался у 35 детей (100%), PASI 90 — у 33 детей (94%), PASI 100 — у 30 (86%). В группе пациентов с ЭП на 16-й нед у 10 пациентов (56%) зарегистрировано достижение PASI 75, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано улучшения показателей до значений PASI 90 и PASI 100. Ответ PASI 75 на 52-й нед терапии наблюдался у 18 детей (100%), PASI 90 — у 17 детей (94%), PASI 100 — у 7 (39%). Только у 1 (7%) пациента с ЛПП отмечено снижение показателя до PASI 75 на 16-й нед. У 2 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления. **Заключение.** Устекинумаб является эффективным и безопасным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм БП и ЭП у детей, а также может быть рассмотрен как один из альтернативных методов терапии ЛПП в детском возрасте.

**Ключевые слова:** устекинумаб, дети, бляшечный псориаз, эритродермический псориаз, ладонно-подошвенный псориаз, PASI, CDLQI

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Помазанова М.Ю., Купцова Д.Г., Козырь Я.В., Бакулев А.Л. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 531–537. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2153

## ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи, которое примерно у трети пациентов манифестирует в детском возрасте [1]. Распространенность этой болезни в разных странах неодинакова и составляет от 0,51% (США) до 11,43% (Норвегия) [2] При этом распространенность дерматоза в детском возрасте увеличивается линейно, с 0,12% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [3].

Примерно у 75% пациентов подросткового возраста псориаз протекает в бляшечной (БП) форме и характеризуется присутствием на поверхности кожного покрова эритематозно-сквамозных папул и бляшек [4]. Высыпания различаются по размеру и локализуются чаще на коже волосистой части головы и на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. При этом кожа волосистой части головы зачастую является местом возникновения первых высыпаний в детском возрасте [5]. Эритродермический псориаз (ЭП) характе-

ризуется универсальным (> 90%) поражением кожного покрова с выраженной эритемой и шелушением. Развитие этой клинической формы, как правило, сопровождается системными расстройствами, а в некоторых случаях — жизнеугрожающими состояниями (тяжелая лихорадка, гипоальбуминемия, сердечная недостаточность) [6]. Ладонно-подошвенный псориаз (ЛПП) это редкая, но при этом тяжелая форма заболевания. Хроническое его течение отягощается локальной болезненностью кожи, ограничивая повседневную деятельность [7].

При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза в детском возрасте используют узкополосную фототерапию и системные иммуносупрессивные препараты — метотрексат и циклоспорин, а также ароматические ретиноиды (ацитретин) [8–10]. Генно-инженерные биологические препараты, эффект которых обусловлен таргетным воздействием на ключевые медиаторы воспалительной цепочки псориазического процесса, являются новой генерацией эффективных и относительно безопасных лекарственных средств [11–13]. В Российской Федерации для лечения псориаза в детском возрасте разрешены блокаторы фактора некроза опухоли (этанерцепт, адалимумаб) и блокатор интерлейкинов (IL) 12 и 23 (устекинумаб).

Устекинумаб — человеческое моноклональное антитело к субъединице p40 IL 12/23, разрешен для лечения детей старше 12 лет со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза [13]. Нейтрализуя субъединицу p40, препарат подавляет биологическую активность IL 12/23, активацию иммунных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [14]. Результаты многочисленных исследований подтвердили высокую клиническую эффективность устекинумаба в лечении псориаза с относительно низкой частотой развития нежелательных явлений

[15–17]. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей в возрасте 12–17 лет были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CADMUS ( $n = 110$ ) [13]. На 12-й нед исследования в группе пациентов, получавших устекинумаб в дозировке 0,375 мг/кг, показатель распространенности и тяжести псориаза PASI 75 был достигнут у 78%, в дозировке 0,75 мг/кг — у 81%, PASI 90 у 54 и 61% соответственно. Успешное применение устекинумаба показано и на примере пациента младшего возраста (9 лет) с тяжелой формой псориаза [18]. В настоящее время проходит фаза III открытого многоцентрового неслепого исследования устекинумаба в лечении детей, страдающих среднетяжелым и тяжелым БП, в возрасте от 6 до 12 лет (CADMUS Junior) [19]. Согласно первым результатам исследования, на 12-й нед улучшение PASI 75 было достигнуто у 84% пациентов, PASI 90 — у 64%. Также отмечена положительная динамика детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index). У 3 (6,8%) пациентов зарегистрированы серьезные нежелательные явления (монуклеоз, воспаление века и дефицит внимания / гиперактивность) [18, 19]. Вместе с тем вышеуказанные исследования касаются применения устекинумаба в терапии больных с бляшечной формой псориаза. Эффективность ингибитора IL 12/23 в лечении больных (как взрослых, так и детей) с ЭП и ЛПП остается неизученной.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2, 3</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 2</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Marina Y. Pomazanova<sup>1, 5</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Yana V. Kozyr<sup>6</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>7</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

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

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>7</sup> Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

## Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study

**Background.** The study of psoriasis biological therapy aspects in children has certain topicality due to the small number and disunity of individual observations and the lack of special registers for pediatric patients. **Objective.** Our aim was to study ustekinumab efficacy and safety in children with plaque (PP), erythrodermic (EP) and palmoplantar (PPP) forms of psoriasis. **Methods.** The analysis of ustekinumab efficacy and safety has been carrying out for 1 year. The evaluation of therapy efficacy was based on definition of improvement of PASI scores (PASI 75, PASI 90 and PASI 100) on the 16th, 28th, 40th and 52nd weeks of follow-up and children's dermatology life quality index (CDLQI). Ustekinumab therapy safety analysis was based on registration and evaluation of adverse effects. **Results.** The study included 67 children with PP, EP and PPP aged 12 to 18 years. PP group results: the PASI 75 response at the 52nd week of therapy was observed in 35 children (100%), PASI 90 — in 33 (94%), PASI 100 — in 30 (86%). EP group results: 10 patients (56%) have reached PASI 75 on the 16th week, while none of patients have improved to PASI 90 and PASI 100 scores. The PASI 75 response at the 52nd week of therapy was observed in 18 children (100%), PASI 90 — in 17 (94%), PASI 100 — in 7 (39%). Only 1 patient (7%) with PPP has showed the score decrease to PASI 75 on the 16th week. Adverse effects were reported in 2 patients. **Conclusion.** Ustekinumab is the effective and safe treatment for moderate and severe forms of PP and EP in children, and it can also be considered as one of the alternative methods for PPP treatment in pediatrics.

**Key words:** ustekinumab, children, plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis, palmoplantar psoriasis, PASI, CDLQI

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Pomazanova Marina Yu., Kuptsova Daria G., Kozyr Yana V., Bakulev Andrey L. Ustekinumab Efficacy and Safety in Children with Plaque, Erythrodermic and Palmoplantar Forms of Psoriasis: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 531–537. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2153

### Условия проведения исследования

В исследование были включены пациенты, которые находились на стационарном лечении в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с февраля 2015 по март 2019 г. Отслеживание исходов лечения завершено в марте 2020 г.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте старше 12 лет с БП, ЭП или ЛПП;
- впервые назначенная терапия ингибитором IL 12/23 устекинумабом;
- завершившие 52-недельный курс терапии устекинумабом.

Данные о диагнозе и назначении ингибитора IL 12/23 получены из медицинской документации (истории болезни стационарных больных). Во всех случаях устекинумаб назначали в соответствии с инструкцией по применению детям в возрасте от 12 до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым псориазом в дозе 45 мг подкожно с повторным введением через 4 нед, затем через каждые 12 нед сроком минимум 1 год. Введение препарата проводилось строго в отделении.

#### Критерии не включения:

- несоблюдение режима лечения;
- невозможность связаться с пациентом.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Достижение улучшения (снижение значений индекса в процентах от исходного уровня) по критериям PASI 75, PASI 90, PASI 100 на 16, 28, 40 и 52-й нед после начала терапии устекинумабом. Индекс PASI у пациентов оценивали с учетом площади поражения кожного покрова и основных признаков тяжести течения псориаза (эритема, шелушение, инфильтрация) [20]. Данные о значении индекса извлечены из историй болезни.

### Дополнительные показатели исследования

Изучали динамику на фоне лечения индекса качества жизни CDLQI. Качество жизни оценивали по таким сферам жизни ребенка, как досуг, учеба, отдых и межличностные отношения, а также наличие симптомов псориаза, влияние болезни на сон и отношение пациента к проводимому лечению [21]. Показатели индекса оцениваются в баллах: от 0 до 1 — при отсутствии негативного влияния на качество жизни, от 2 до 6 — как небольшая степень, от 7 до 12 — как средняя степень, от 13 до 18 — как большая степень, от 19 до 30 — как крайне тяжелая степень влияния [21]. Данные о значениях индекса на момент начала терапии устекинумабом и через 52 нед извлечены из историй болезни. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно, редко — при помощи родителя или представителя пациента. При CDLQI  $\geq 10$  течение псориаза расценивали как тяжелое [21].

Безопасность терапии оценивали на протяжении всего периода исследования по результатам регистрации нежелательных явлений, возникших, по мнению лечащего врача, после введения устекинумаба. Нежелательные реакции оценивались в течение 2 сут после подкожного введения препарата. Сведения о нежелательных явлениях были получены из медицинской документации (история болезни).

### Статистические процедуры

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Corp., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием значений среднего арифметического и стандартного отклонения. Изменение связанных выбо-

рок анализировали с применением *t*-критерия Стьюдента. Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось по причине ретроспективного дизайна исследования. При госпитализации в стационар от родителей (законных представителей) ребенка в возрасте младше 15 лет и от подростков в возрасте 15 лет и старше было получено информированное добровольное согласие на медицинские вмешательства в стационаре, обработку персональных данных и использование данных в научных целях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Общая характеристика пациентов

Из 105 пациентов, получавших устекинумаб в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, в исследование были включены 67 (64%). Из числа включенных в исследование 35 (52%) были с БП, 18 (26%) — с ЭП, 14 (22%) — с ЛПП (рис. 1). Общая характеристика больных в клинических группах представлена в табл. 1.

У пациентов с бляшечным псориазом наиболее часто были поражены зоны кожного покрова волосистой части головы и туловища (табл. 2, рис. 2). Более чем у 60% пациентов отмечалось поражение кожи в области локтевых суставов и нижних конечностей, у 40–60% — кожи ягодиц и umbilical области, у 1/3 — кожи лица, предплечий и тыльной поверхности стоп. Псориазические поражения ногтей пластин на руках отмечали вдвое чаще, чем на ногах.

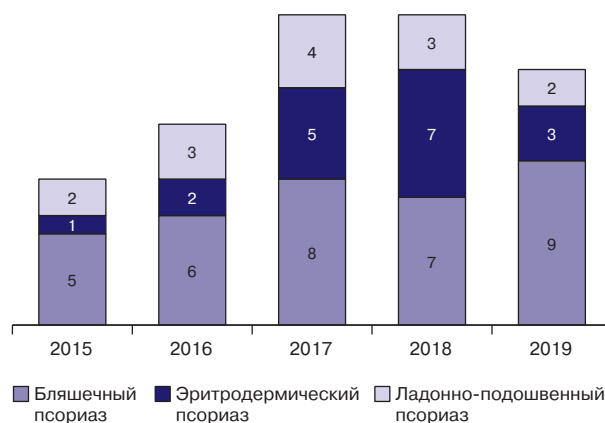
#### Основной результат исследования (табл. 3)

В группе пациентов с БП после 2 инъекций устекинумаба (16-я нед терапии) показатель PASI 75 был достигнут у 83%, а PASI 90 — у 31% пациентов (рис. 3). В этот же период у 14% пациентов наблюдался регресс всех патологических элементов. PASI 75 у всех больных был достигнут на 40-й нед после начала терапии устекинумабом и оставался таковым в последующем. На 52-й нед терапии PASI 90 был отмечен у 94%, PASI 100 — у 86% больных БП.

У пациентов с ЭП к 16-й нед улучшение PASI 75 наблюдалось в 56% случаев, PASI 90 и PASI 100 — ни у одного больного (рис. 4). Начиная с 28-й нед терапии и далее показатель PASI 75 сохранялся у всех пациентов этой группы. У 11% больных на фоне лечения устекинумабом к 52-й нед наблюдалось появление свежих папулезных элементов на коже волосистой части головы. Достижение показателя PASI 90 на 28-й и 40-й нед зарегистрировано у 89% пациентов, к концу лечения (52-я нед)

**Рис. 1.** Распределение пациентов по годам начала терапии устекинумабом

**Fig. 1.** Patient disposition according to the year of ustekinumab therapy initiating



**Таблица 1.** Характеристика пациентов с псориазом, включенных в исследование**Table 1.** Characteristics of enrolled patients with psoriasis

| Характеристика                          | БП (n = 35) | ЭП (n = 18) | ЛПП (n = 14) |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Возраст, годы                           | 14,3 ± 2,1  | 13,5 ± 1,5  | 15,1 ± 1,5   |
| Пол (м/ж), абс.                         | 20/15       | 9/9         | 10/4         |
| Возраст дебюта псориаза, годы           | 8,2 ± 3,5   | 8,1 ± 2,8   | 7,8 ± 3,2    |
| Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)* | 14 (21)     | 5 (7)       | 4 (6)        |
| Избыточная масса тела / ожирение**      | 21 (31)     | 6 (9)       | 5 (7)        |
| Предшествующая терапия, абс. (%)***     |             |             |              |
| • ацитретин                             | 1 (1)       | 4 (6)       | 6 (9)        |
| • метотрексат                           | 12 (18)     | 5 (7)       | 2 (3)        |
| • циклоспорин                           | 0 (0)       | 1 (1)       | 0 (0)        |
| • адалимумаб                            | 2 (3)       | 2 (3)       | 0 (0)        |
| • этанерцепт                            | 6 (9)       | 2 (3)       | 1 (1)        |
| • UVB 311 нм                            | 17 (25)     | 2 (3)       | 2 (3)        |

Примечание. БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

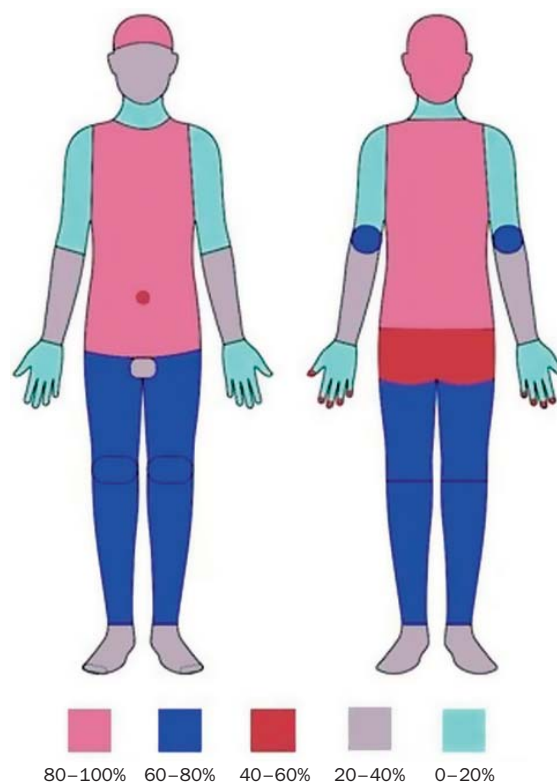
UVB — узкополосная фототерапия. \* Отягощенный семейный анамнез — псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства.

\*\* Согласно истории болезни. \*\*\* Указаны лекарственные препараты, применение которых было завершено до начала исследования.

Note. PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplanar psoriasis. UVB — narrow-band phototherapy. \* Burdened familial history — psoriasis in 1st and 2nd degree relatives. \*\* According to medical record. \*\*\* Prestudy therapy.

**Таблица 2.** Локализация псориатических поражений кожи в группе пациентов с бляшечной формой псориаза**Table 2.** Localization of psoriatic skin lesions in patients of PP group

| Локализация                   | Частота (n = 35), абс. (%) |
|-------------------------------|----------------------------|
| Голова                        | 32 (91)                    |
| Лицо                          | 8 (23)                     |
| Шея                           | 2 (6)                      |
| Плечи                         | 5 (14)                     |
| Локти                         | 21 (60)                    |
| Предплечья                    | 8 (23)                     |
| Кисти                         | 2 (6)                      |
| Ягодицы                       | 19 (54)                    |
| Бедра                         | 21 (60)                    |
| Колени                        | 22 (63)                    |
| Голени                        | 21 (60)                    |
| Стопы                         | 9 (26)                     |
| Передняя поверхность туловища | 30 (86)                    |
| Спина                         | 30 (86)                    |
| Умбиликальная область         | 16 (46)                    |
| Половые органы                | 7 (20)                     |
| Ногтевые пластины на руках    | 20 (57)                    |
| Ногтевые пластины на ногах    | 10 (29)                    |

**Рис. 2.** Клиническая картина у пациентов с бляшечной формой псориаза**Fig. 2.** Clinical picture of patients with PP**Таблица 3.** Динамика индекса PASI в клинических группах на фоне терапии устекинумабом**Table 3.** PASI score dynamics in clinical groups on the ustekinumab therapy

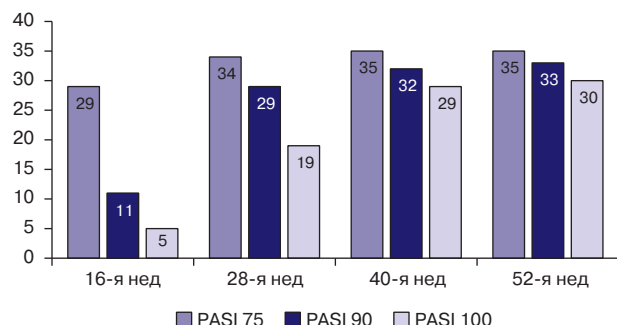
| Группы       | Исходно (0 нед) | Через 52 нед | p     |
|--------------|-----------------|--------------|-------|
| БП (n = 35)  | 20,1 ± 7,3      | 0,9 ± 1,3    | 0,015 |
| ЭП (n = 18)  | 51,9 ± 6,5      | 1,5 ± 1,5    | 0,033 |
| ЛПП (n = 14) | 5,2 ± 1,9       | 1,4 ± 1,5    | 0,04  |

Примечание. БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

Note. PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplanar psoriasis.

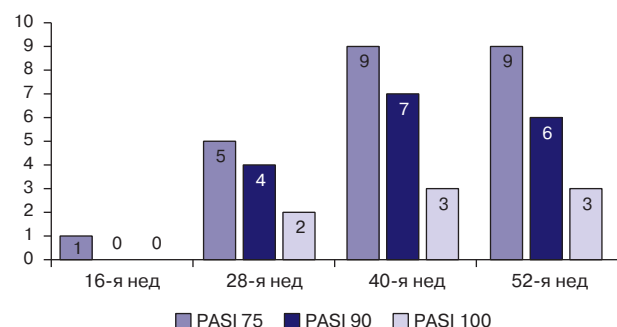
**Рис. 3.** Динамика индекса PASI у пациентов с бляшечным псориазом ( $n = 35$ )

**Fig. 3.** PASI score dynamics in patients with PP ( $n = 35$ )



**Рис. 5.** Динамика индекса PASI у пациентов с ладонно-подошвенным псориазом ( $n = 14$ )

**Fig. 5.** PASI score dynamics in patients with PPP ( $n = 14$ )



данный показатель был зафиксирован у 94% пациентов. Максимальный результат с полным регрессом высыпаний (PASI 100) отмечен у 28% пациентов на 28-й нед, у 56% пациентов — на 40-й нед и у 39% пациентов — на 52-й нед наблюдения.

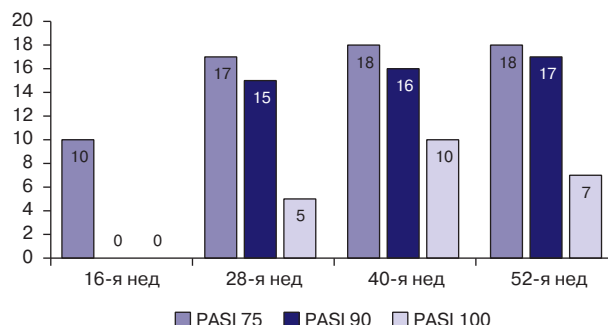
Только у одного пациента с ЛПП отмечалось значимое улучшение (PASI 75) к 16-й нед терапии (рис. 5). К 40-й нед улучшение PASI 75 отмечено у 64%, PASI 90 — у 50%, а PASI 100 — у 21% пациентов. На 52-й нед у 9 из 14 пациентов в связи с недостаточной эффективностью устекинумаба терапия была продолжена в комбинации с системным ретиноидом ацитретином (в дозе 0,5 мг/кг в сутки).

#### Дополнительные результаты исследования

Исходно (до начала терапии устекинумабом) значительное негативное влияние дерматоза на качество жизни имело место при ЭП и ЛПП. Среднее значение индекса CDLQI до инициации терапии устекинумабом в группе больных с БП было обусловлено преимущественно низким качеством жизни пациентов с вовлеченной в патологический процесс кожей лица и половых органов — у 9 (CDLQI  $10,1 \pm 0,8$  балла) и 7 (CDLQI  $9,1 \pm 1,0$  балл)

**Рис. 4.** Динамика индекса PASI у пациентов с эритродермическим псориазом ( $n = 18$ )

**Fig. 4.** PASI score dynamics in patients with EP ( $n = 18$ )



из 35 больных соответственно. Динамика индекса CDLQI в группах к 52-й нед лечения представлена в табл. 4.

#### Нежелательные явления

Согласно сведениям, полученным из медицинской документации, после введения устекинумаба были зарегистрированы единичные нежелательные явления. У 2 пациентов в период между 28-й и 40-й нед были отмечены эпизоды острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. В обоих случаях имело место выздоровление больных после курса антибактериальной терапии. К 52-й нед наблюдения у 1 пациента с ЛПП была отмечена потеря эффективности терапии устекинумабом (регресс высыпаний менее 75% при достижении PASI 75 до этого срока), в результате чего было принято решение об изменении тактики лечения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

При БП и ЭП к 52-й нед терапии устекинумабом достижение показателя PASI 75 отмечено у всех пациентов, а при ЛПП — только у 9 пациентов. Продemonстрирована информативность использования нескольких инструментов оценки степени тяжести псориаза у пациентов с различными формами болезни. Серьезных нежелательных явлений на фоне терапии устекинумабом не зарегистрировано.

##### Обсуждение основных результатов исследования

В настоящем исследовании все подростки страдали тяжелой формой псориаза, у большинства наблюдалась бляшечная форма заболевания. В группе детей, нуждавшихся в инициации биологической терапии устекинумабом, мы наблюдали преобладание мальчиков (58%) в сравнении с девочками (42%), однако другие исследования с выборкой детей, больных псориазом, показывают различные соотношения полов, и наш опыт не может быть поводом для определенного вывода о гендерном распределении заболеваемости [22–24]. Средний воз-

**Таблица 4.** Динамика индекса CDLQI в клинических группах на фоне терапии устекинумабом

**Table 4.** CDLQI score dynamics in clinical groups on the ustekinumab therapy

| Группы | Исходно (0 нед) | Через 52 нед  | <i>p</i> |
|--------|-----------------|---------------|----------|
| БП     | $6,3 \pm 4,5$   | 0             | 0,005    |
| ЭП     | $18,9 \pm 3,1$  | $1,6 \pm 0,6$ | 0,007    |
| ЛПП    | $14,0 \pm 2,9$  | $2,1 \pm 0,8$ | 0,013    |

*Примечание.* БП — группа пациентов с бляшечным, ЭП — с эритродермическим, ЛПП — ладонно-подошвенным псориазом.

*Note.* PP (БП) — group of patients with plaque psoriasis, EP (ЭП) — group of patients with erythrodermic psoriasis, PPP (ЛПП) — group of patients with palmoplantar psoriasis.

раст дебюта псориаза был равен  $8,2 \pm 2,9$  года, что сопоставимо с данными других исследований, посвященных изучению псориаза в детском возрасте, с репрезентативной выборкой пациентов [25–27]. При анализе наследственного фактора в развитии псориаза у пациентов наблюдаемых групп установлено, что отягощенный наследственный анамнез по псориазу имел место у 34%, что сопоставимо с данными работ других авторов [28]. Также при данном анализе нами выявлено, что у категории пациентов с избыточной массой тела и ожирением наследственная отягощенность по псориазу была всего у 7 из 32 пациентов (22%) в сравнении с группой пациентов без признаков избыточной массы тела — 15 из 35 (43%). Нами отмечено, что в группе пациентов, страдающих псориазом и избыточной массой тела или ожирением, проблема лишнего веса возникла значительно раньше дебюта псориаза, опережая его в среднем на  $3,2 \pm 1,2$  года. Используя несколько инструментов для оценки наличия или отсутствия признаков избыточной массы тела и ожирения, мы определили, что при наличии у подростков абдоминального типа ожирения показатель ИМТ может находиться в рамках показателей, соответствующих норме, что требует диагностики другим методом — измерением обхвата талии. Опираясь на данные методики, мы в нашем исследовании выявили проблему избыточной массы тела у 32 из 67 пациентов (48%), что подтверждает необходимость повышенного внимания к проблеме избыточной массы тела и ожирения среди подростков в аспекте коморбидности псориаза [29]. При клинической оценке кожного патологического процесса нами отмечено, что у подростков с тяжелым течением БП наиболее поражения часто локализуются на коже волосистой части головы, туловища, разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. Вместе с тем кожа волосистой части головы являлась зоной наименьшего клинического ответа на проводимое лечение, и у большинства пациентов, не достигших индикаторного показателя PASI 100, наличие высыпаний в данной области носило постоянный характер. К 52-й нед наблюдения папулы и/или бляшки на коже волосистой части головы сохранялись у 5 пациентов из группы с БП, 10 пациентов из группы с ЭП и у 3 пациентов из группы с ЛПП. Таким образом, по данным наших наблюдений, кожа волосистой части головы является не только излюбленной локализацией псориаза, но и областью наименьшего ответа на лечение устекинумабом. Выявленная нами разница в результатах оценки тяжести течения псориаза при использовании индексов PASI и CDLQI обуславливает потенциальные ошибки определения степени тяжести заболевания при БП и ЛПП и говорит о необходимости совместного использования этих инструментов в практической дерматологии при оценке тяжести процесса и эффективности проводимой терапии.

#### Ограничения исследования

Треть пациентов, которым была инициирована терапия устекинумабом, не включены в исследование по причине отсутствия данных, на основании которых можно было бы оценить исходы лечения (отсутствие анализируемых показателей оценки тяжести и эффективности методов терапии в медицинской документации, соответствующих критериям включения). Не исключено, что эффективность терапии у этих больных могла повлиять на результаты оценки эффективности и безопасности устекинумаба.

Различия в числе пациентов в группах наблюдения обусловлены относительно редкой встречаемостью в дерматологической практике пациентов с ЭП и ЛПП.

Ограниченность применения методик генно-инженерной биологической терапии является следствием устоявшегося мнения специалистов о необходимости «ступенчатого» подхода к лечению среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, что подразумевает длительное применение классических методов наружной и системной терапии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения устекинумаба в лечении пациентов подросткового возраста с псориазом продемонстрировал эффективность препарата и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Нами отмечена высокая эффективность монотерапии устекинумабом при бляшечной и эритродермической формах псориаза у детей старше 12 лет. Однако, по нашему мнению, оценка эффективности терапии с эритродермическим псориазом должна проводиться при более длительном наблюдении. С точки зрения терапии ладонно-подошвенный псориаз чаще остальных резистентен к лечению и в отдельных клинических ситуациях требует комплексных подходов с применением методов биологического и иммуносупрессивного лечения, а также системных ретиноидов и физиотерапии. Таким образом, устекинумаб является эффективным и безопасным методом терапии среднетяжелых и тяжелых форм бляшечного и эритродермического псориаза у детей и может быть применен в лечении ладонно-подошвенных форм заболевания у детей.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон».

#### FINANCING SOURCE

The article has been funded by «Johnson & Johnson».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

**А. Л. Бакулев** — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, BEPOФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, BEPOФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis companies.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson company.

**Andrey L. Bakulev** — conducting clinical trials in cooperation with MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, UCB. Expert data evaluation for Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Reading reports for Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, VEROPHARM, Pfizer, JADRAN (JGL), Zeldis Pharma.

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

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколева**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

**Д. Г. Купцова**

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

**Я. В. Козырь**

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

**А. Л. Бакулев**

<http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bronckers IMGJ, Paller AS, Van Geel MJ, et al. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3): 633–636. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
4. Круглова Л.С., Тамразова О.Б., Иванов Р.А. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения // *Журнал Международной Медицины. Педиатрия/Неонатология*. — 2019. — Т. 2. — № 36. — С. 19–25. [Kruglova LS, Tamrazova OB, Ivanov RA. Psoriasis in childhood: clinical course and management tactics. *Journal of International Medicine. Pediatrics/Neonatology*. 2019;2(36):19–25. (In Russ).]
5. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):195–213. doi: 10.1007/s40257-013-0026-8.
6. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):261–277. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.003.
7. Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther*. 2016;21(7): 25–38. doi: 10.2147/PHMT.S75834.
8. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(10): 1725–1734. doi: 10.1517/14656566.6.10.1725.
9. Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns E.P, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):406–412. doi: 10.3109/09546634.2014.996515.
10. Di Lernia V, Stingeni L, Boccaletti V, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):395–398. doi: 10.3109/09546634.2015.1120852.
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: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
12. Di Lernia V, Adalimumab for treating childhood plaque psoriasis: a clinical trial evaluation. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(12): 1553–1556. doi: 10.1080/14712598.2017.1369950.
13. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 25–28. [Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early prescription of genetically engineered biological therapy for patients with psoriasis. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):25–28. (In Russ).]
14. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–545. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
15. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011;63(3):154–163. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.
16. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2641–2648. doi: 10.1038/jid.2015.206.
17. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):851–861.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017.
18. Gonzalez-Barreto RM, Rochet NM, Nevares-Pomales OW, Colon-Fontanez F. Excellent response to ustekinumab in a 9-year-old girl with severe psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):e76–e78. doi: 10.1111/pde.13344.
19. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664–672. doi: 10.1111/bjd.19018.
20. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii65–ii68. doi: 10.1136/ard.2004.031237.
21. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942–949. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.
22. Blegvad C, Nybo Andersen AM, Groot J, et al. Clinical characteristics including cardiovascular and metabolic risk factors in adolescents with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7):1516–1523. doi: 10.1111/jdv.16229.
23. Lysell J, Tessma M, Nikamo P, et al. Clinical characterisation at onset of childhood psoriasis — A cross sectional study in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):457–461. doi: 10.2340/00015555-1986.
24. Zorko MS, Tockova O. *Retrospective study of childhood psoriasis*. In: Psoriasis gene to clinic. 8th International Congress. London, U.K., 30th November — 2nd December 2017. pp. 124–125.
25. Wu Y, Lin Y, Liu HJ, et al. Childhood psoriasis: a study of 137 cases from central China. *World J Pediatr*. 2010;6(3):260–264. doi: 10.1007/s12519-010-0213-0.
26. Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J Dermatol*. 2012;39(3):260–264. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01452.x.
27. Choon SE, Ngim CF, Supramaniam P, et al. Clinicoepidemiological profile, including body mass index of Malaysian children with psoriasis. *Med J Malaysia*. 2016;71(4):171–176.
28. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–987. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
29. Мурашкин Н.Н., Кожевникова О.В., Материкин А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 6. — С. 447–454. [Murashkin NN, Kozhevnikova OV, Materiikin AI. The Function of Large Vessels in Normal-Weight and Overweight Children With Psoriasis During Methotrexate Therapy. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15(6):447–454. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i6.1982.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 4</sup>, С.Г. Григорьев<sup>6, 7</sup>, Д.В. Фёдоров<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>,  
Э.Т. Амбарчян<sup>1, 2, 4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, А.А. Савелова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Профилактика развития транскутанной сенсibilизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 22.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом (АтД) может стать причиной развития транскутанной сенсibilизации с последующим формированием аллергических болезней, что ухудшает течение АтД и значительно снижает качество жизни пациентов. **Цель исследования** — изучить влияние наружного лечения и поддерживающей терапии с применением крема пимекролимус 1% (ПИМ) и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у детей первого года жизни, страдающих АтД, на снижение риска развития транскутанной сенсibilизации с помощью определения уровня специфического IgE к белкам коровьего молока (БКМ) в течение времени, а также на снижение тяжести течения заболевания, определяемой по шкале EASI. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 1 до 4 мес с ранними проявлениями АтД среднетяжелого и тяжелого течения. Оценка степени тяжести АтД проводили с помощью шкалы EASI с момента взятия под наблюдение, а затем в 6, 9 и 12 мес жизни. Определение класса и содержания специфического IgE к БКМ проводили методом ImmunoCAP в момент включения в исследование, в возрасте 6 и 12 мес. Статистический анализ динамики изучаемых показателей и их сравнение в исследовательских группах проводили с использованием многофакторного дисперсионного анализа. **Результаты.** В исследование включены 36 пациентов. Все пациенты получали базовую терапию ТГКС в сочетании с эмолентами (влажные обертывания) на протяжении 10 дней. После купирования острых воспалительных изменений назначали поддерживающую терапию, включавшую применение топического ингибитора кальциневрина ПИМ в режиме 2 раза/сут в течение 3 мес, а затем — в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза/нед до 1 года жизни (группа 1). Или проводили поддерживающую терапию, включавшую применение ТГКС в режиме 2 раза/нед в течение 3 мес, а затем — при обострении АтД (группа 2). Группа 1 продемонстрировала более низкий уровень сенсibilизации к БКМ в 6 и 12 мес жизни и выраженное уменьшение тяжести АтД по шкале EASI по сравнению с группой 2. **Заключение.** Лечение с применением ПИМ является эффективным в терапии АтД и профилактике развития транскутанной сенсibilизации у детей раннего возраста.

Ключевые слова: атопический дерматит, «атопический марш», дети, сенсibilизация, белки коровьего молока, IgE, ImmunoCAP, пимекролимус

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Григорьев С.Г., Фёдоров Д.В., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Профилактика развития транскутанной сенсibilизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 538–544. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — рецидивирующее хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом и негативным влиянием на качество жизни больных [1]. Распространенность АтД в промышленно развитых странах за последние 30 лет выросла втрое [3]. По разным данным, признаки АтД обнаруживают у 10–30% детей и 2–10% взрослых [4]. Распространенность АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), варьирует от 6,2 до 15,5% и за последние годы в детской популяции выросла почти вдвое [5]. В 45% случаев симптомы АтД появляются в первые 6 мес жизни, у 60% больных — в возрасте до 1 года, у 85% — до пятилетнего возраста. Приблизительно у 60% детей АтД является первым клиническим признаком «атопического марша» с высоким риском развития других аллергических болезней в последующем [6]. При этом у 2/3 пациентов с АтД другое аллергическое заболевание развивается к трехлетнему возрасту, что ассоциировано с более тяжелым течением АтД и более низким уровнем качества жизни в дальнейшем [7].

На ранних этапах «атопического марша» высок риск возникновения пищевой аллергии на фоне АтД [8]. Так, S. C. Dharmage и соавт. показали, что у 50% детей с ранней стадией тяжелой экземы развивается аллергия на арахис, яйца или кунжут [2]. В исследовании LEAP (Learning Early About Peanut) G. Du Toit и соавт. продемонстрировали, что у детей раннего возраста с АтД средней и тяжелой степени

уже в возрасте 4 мес было отмечено увеличение содержания специфического IgE к обычным пищевым аллергенам, таким как яичный белок (у 50%), белки коровьего молока (у 28%) и арахис (у 21%) [9]. При этом сочетание АтД и пищевой аллергии ассоциировано с более высоким риском возникновения бронхиальной астмы и прогрессирования «атопического марша» в сравнении с таковым при изолированных АтД (44 против 19%) или пищевой аллергии (44 против 31%). Эта закономерность справедлива и в отношении развития аллергического ринита [10].

В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие и неконтролируемое течение АтД у детей в возрасте 6 мес ассоциировано с более высоким риском развития пищевой аллергии по причине дисфункции эпидермального барьера и развития трансэпидермальной сенсibilизации, приводящих к формированию неадекватного патологического иммунного ответа [11, 12]. Индуцирующими факторами считают генетическую предрасположенность и факторы окружающей среды со всем разнообразием аллергенов, раздражителей и микроорганизмов [13]. Дисфункция эпидермального барьера может быть обусловлена патологическими вариантами нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих филаггрин, лорикрин и другие важные для структурной целостности и нормального функционирования эпидермиса компоненты. Так, в своей работе S. Weidinger и соавт. указывают, что изменения в гене филаггрина с потерей его функции ассоциированы с развитием АтД, повышенным уровнем IgE и высоким риском развития транскutánной сенсibilизации [14]. A. De Benedetto

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 4</sup>, Stepan G. Grigorev<sup>6, 7</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 2, 4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Alena A. Savelova<sup>3</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>7</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

## Prevention of Transcutaneous Sensitization to Cow Milk Proteins in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Study

**Background.** Malformations in epidermal barrier in children with atopic dermatitis (AD) can cause transcutaneous sensitization with further development of allergic diseases that can worsen the AD course and significantly reduces patients' quality of life.

**Objective.** The aim of the study was to determine the effect of topical treatment and maintenance therapy with pimecrolimus 1% cream (PIM) and topical glucocorticosteroids (tGCS) in infants with AD on reducing the risk of developing transcutaneous sensitization (due to the levels of specific IgE to the cow milk protein over time) and on reducing the disease severity (by the EASI scale).

**Methods.** The study included children aged from 1 to 4 months with early manifestations of moderate and severe AD. The severity of AD was estimated via the EASI scale at start of observation, then at 6, 9 and 12 months of life. The class and level of specific IgE to cow milk proteins (CMP) were determined by the ImmunoCAP method at the point of enrolment and at the ages of 6 and 12 months. Statistical analysis of studied indicators dynamics and their comparison in research groups was carried out using multifactorial dispersion analysis.

**Results.** The study included 36 patients. All patients have received standard tGCS therapy in combination with emollients (wet wrap) for 10 days. The maintenance therapy was prescribed in postacute period. It included topical calcineurin inhibitor PIM 2 times/day for 3 months, then double application (morning/evening) 3 times/week up to the age of 1 year old (group 1). Other group had maintenance therapy — tGCS 2 times/week for 3 months, and then at AD aggravation (group 2). Group 1 has shown lower level of sensitization to CMP at the age of 6 and 12 months and more significant decrease in AD severity according to EASI scale compared to group 2. **Conclusion.** The treatment with PIM is effective in therapy of AD and prevention of transcutaneous sensitization in infants.

**Key words:** atopic dermatitis, atopic march, children, sensibilization, cow milk proteins, IgE, ImmunoCAP, pimecrolimus

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Grigorev Stepan G., Fedorov Dmitri V., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Prevention of Transcutaneous Sensitization to Cow Milk Proteins in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 538–544. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152

и соавт. показали, что в эпидермисе пациентов с АтД, особенно при наличии патологических аллелей гена *FLG*, наблюдаются дефицит и подавление экспрессии некоторых TJs-белков (Tight Junctions — плотные контакты зернистого слоя эпидермиса, являются компонентом эпидермального барьера), в т.ч. *Cldn-1*, *Cldn-8* и *Cldn-23* [15]. А. Kubo и соавт. также отметили, что нарушение функции TJ-барьера ведет к активации клеток Лангерганса и поглощению ими антигенов, которые прошли через уже измененный эпидермальный барьер или вызвали его дисфункцию [16].

Современные терапевтические средства, применяемые при АтД в детском возрасте, воздействуют на компоненты кожного барьера, вовлеченные в патологический процесс, с целью скорейшего восстановления их структурно-функциональной целостности и прерывания процессов транскутанной пенетрации аллергенов, обуславливающих патологическую активацию местных и системных иммунных реакций. Более того, показано, что раннее начало терапии эффективно в первичной профилактике АтД (показано на примере эмолентов [17]) и вторичной профилактике (показано на примере антигистаминной терапии [18]) других аллергических болезней. Однако роль противовоспалительных средств, в т.ч. топических ингибиторов кальциневрина, в снижении риска развития аллергических заболеваний и «атопического марша» в результате транскутанной сенсибилизации у детей раннего возраста, страдающих АтД, остается неизученной [18, 19].

**Цель исследования** — изучить влияние наружного лечения и поддерживающей терапии с применением пимекролимуса (ПИМ) 1% и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) на снижение риска развития транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих АтД, с помощью определения содержания специфического IgE к белкам коровьего молока (БКМ) в течение времени, а также на снижение тяжести течения заболевания по шкале EASI.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

### Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва). Первый пациент был включен в исследование в декабре 2017, последний — в мае 2019 г. Отслеживание исходов у последнего включенного в исследование пациента завершено в марте 2020 г.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 до 4 мес с АтД;

- оценка степени тяжести АтД по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы) > 7 баллов;
- отягощенный семейный аллергологический анамнез (наличие хотя бы у одного из родителей АтД, пищевой аллергии, бронхиальной астмы и/или аллергического ринита);
- сенсибилизация к БКМ.

#### Критерии не включения:

- использование в последние 30 сут топических ингибиторов кальциневрина;
- сопутствующие тяжелые соматические заболевания в анамнезе;
- острая инфекция на момент скрининга.

#### Критерии исключения

Не запланированы.

### Описание критериев соответствия

#### Диагностика АтД

Диагноз АтД устанавливали при наличии трех основных и не менее трех дополнительных диагностических критериев (табл. 1) [20].

#### Оценка степени тяжести АтД

При оценке тяжести АтД по шкале EASI учитывали выраженность четырех клинических признаков болезни (эритема, инфильтрация, эксфолиация и лихенификация) отдельно в четырех локализациях (голова/шея, туловище, верхние и нижние конечности) по 4-балльной системе (0 — отсутствует, 1 — легкая степень, 2 — умеренная степень, 3 — выраженные/тяжелые проявления) [21]. Для каждой локализации оценка степени тяжести болезни рассчитывается как сумма баллов выраженности упомянутых клинических признаков. Оценку площади поражения проводили для каждой из четырех локализаций по 6-балльной системе, где 0 — отсутствие пораженной кожи, 1 — поражение 1–9% поверхности кожи, 2 — 10–29%, 3 — 30–49%, 4 — 50–69%, 5 — 70–89%, 6 — ≥ 90% соответственно. Затем для каждой локализации баллы тяжести клинических проявлений АтД умножали на баллы площади пораженной кожи, далее умножали на нормированный с учетом локализации и возраста коэффициент (у детей в возрасте до 7 лет для головы/шеи и верхних конечностей коэффициент равен 0,2; для туловища и нижних конечностей — 0,3). В конечном итоге баллы, вычисленные для каждой локализации, суммировали и получали итоговую оценку по шкале EASI (диапазон значений 0–72 балла) [21].

Тяжесть АтД рекомендовано оценивать в следующих диапазонах шкалы EASI: 0 — нет признаков болезни; 0,1–1 — почти чистая кожа; 1,1–7 — легкая степень тяжести; 7,1–21 — среднетяжелое течение; 21,1–50 — тяжелое течение; 50,1–72 — очень тяжелое течение АтД [22].

**Таблица 1.** Критерии диагностики АтД (согласно [20] с изменениями)

**Table 1.** Diagnostic criteria of atopic dermatitis (according to [20] with changes)

| Основные критерии                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Дополнительные критерии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• чувство зуда</li> <li>• локализация высыпаний преимущественно в области лица и разгибательных поверхностей конечностей</li> <li>• хроническое рецидивирующее течение заболевания</li> <li>• наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• начало заболевания в раннем детском возрасте</li> <li>• ксероз кожного покрова</li> <li>• ихтиоз, фолликулярный гиперкератоз, гиперлинейность ладоней</li> <li>• IgE &gt; 2000 МЕ/мл</li> <li>• экзема сосков</li> <li>• хейлит</li> <li>• симптом Денье–Моргана (дополнительная складка нижнего века)</li> <li>• белый дермографизм</li> <li>• обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, пищевые продукты, стресс, раздражители)</li> </ul> |

### Определение сенсibilизации к БКМ

Взятие образцов крови для теста проводили из вены в вакуумные пробирки с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 3,5 мл (Vacutainer SST II Advance, BD, Великобритания). Сразу после сбора образца пробирку полностью переворачивали 5 раз (не встряхивая) и через 35 мин центрифугировали при скорости 1300–2000 об/мин в течение 10 мин при 25 °С. Полученные образцы сыворотки транспортировали в лабораторию в вертикальном положении в контейнере при комнатной температуре. В случае проведения анализа не в день взятия крови образцы сыворотки хранили при температуре 2–8 °С не более 1 нед, в случае большей задержки образцы замораживали и хранили при температуре –20 °С. Все тесты выполнены в течение не более 2 мес со дня взятия образца крови.

Сенсibilизацию к БКМ определяли по уровню аллерген-специфических IgE в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием набора реагентов ImmunoCAP Specific IgE for Phadia 250 (Thermo Scientific, Швеция) при помощи автоматизированного иммунологического анализатора ImmunoCAP250 (UniCAP System/Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). Порог аналитической чувствительности анализатора составляет 0,01 кЕд/л. Сенсibilизацию к БКМ устанавливали при концентрации специфических IgE в сыворотке крови > 0,35 кЕд/л (согласно инструкции производителя). Коэффициент вариации (coefficient of variation, CV) между партиями тест-системы ImmunoCAP, согласно инструкции производителя, составляет 4–9%.

Все лабораторные исследования проведены на базе НМИЦ здоровья детей.

### Группы сравнения

Лечение пациентов, включенных в исследование, определялось клинической ситуацией и мнением лечащего врача. Базовая терапия в период острых проявлений АтД включала применение тГКС — метилпреднизолона ацетата (МПА) — 2 раза/сут в сочетании с эмоглентами (влажные обертывания) в течение 10 сут. После купирования острых воспалительных изменений назначали поддерживающую терапию, включавшую применение топического ингибитора кальциневрина или тГКС (МПА), по признаку которой формировали группы сравнения.

Топический ингибитор кальциневрина — 1% крем ПИМ (Элидел, Mylan, Франция), разрешенный в РФ для использования с трехмесячного возраста, назначали в режиме 2 раза/сут в течение 3 мес, а затем — в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза/нед до 1 года жизни. тГКС (МПА) — в режиме 2 раза/нед в течение 3 мес, а затем — при обострении АтД.

Все пациенты использовали эмогленты в режиме 1–2 раза/сут длительно. Также всем детям была назначена гипоаллергенная безмолочная диета в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению детей с пищевой аллергией [23, 24]. При наличии грудного вскармливания гипоаллергенную безмолочную диету назначали и кормящей матери. При искусственном или смешанном вскармливании ребенку подбирали лечебную смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот согласно существующим алгоритмам [23, 24].

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Оценивали содержание специфического IgE и класс сенсibilизации к БКМ в 6 и 12 мес жизни в группах больных АтД, получавших в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина или тГКС. Метод определения IgE описан выше (см. разд. «Определение

сенсibilизации к БКМ»). Класс сенсibilизации к БКМ устанавливали по концентрации IgE: I класс — при уровне IgE 0,35–0,7 кЕд/л; II — 0,71–3,5 кЕд/л; III — 3,51–17,5 кЕд/л; IV — 17,51–50 кЕд/л; V — 50,01–100 кЕд/л; VI — > 100 кЕд/л.

### Дополнительные показатели исследования

Исследовали тяжесть АтД в группах сравнения (больные, получающие топический ингибитор кальциневрина или тГКС в возрасте 6, 9 и 12 мес жизни). Оценка степени тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы EASI сотрудниками лаборатории патологии кожи. Эффективным признавали лечение при оценке тяжести АтД по шкале EASI ≤ 7 баллов (легкое течение, почти чистая кожа) [21].

Сотрудниками лаборатории патологии кожи также проводился плановый мониторинг (в 6, 9 и 12 мес жизни) следующих нежелательных явлений: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи, появление высыпаний, шелушение, сухость, отечность); присоединение инфекции вирусной/бактериальной этиологии; возникновение аллергических реакций (крапивница, ангионевротический отек). В экстренных случаях родители или законные представители детей могли сообщать сотрудникам лаборатории о развитии нежелательных явлений по факту их возникновения.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

### Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием многофакторного дисперсионного анализа при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в независимых выборках осуществлено с применением LSD-теста (ANOVA), качественных показателей — с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ .

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020). Пациентов включали в исследование на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании, подписанного одним из родителей или другим законным представителем ребенка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Формирование выборки исследования

Процесс формирования выборки и отслеживание исходов представлены на рисунке. Всего было обследовано 108 детей, 36 из них соответствовали критериям исследования, из них 19 пациентов в качестве поддерживающей терапии получали топический ингибитор кальциневрина, 17 — тГКС.

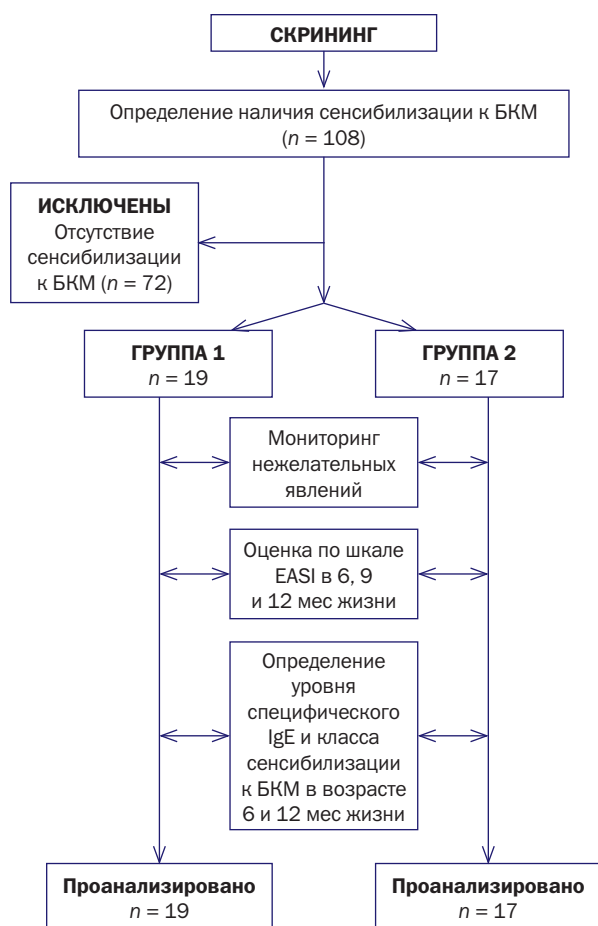
#### Характеристики групп исследования (табл. 2)

#### Основные результаты исследования

На фоне предложенного алгоритма лечения в группе 1 отмечались более низкие показатели уровня специфического IgE и класса сенсibilизации к БКМ, их снижение и стабилизация по сравнению с контрольной группой 2 с течением времени (в 6 и в 12 мес жизни, табл. 3).

Так, при изначально более высоких значениях медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR,  $Q_1 \div Q_3$ ) спе-

**Рисунок.** Схема исследования  
**Figure.** Study flow diagram



*Примечание.* БКМ — белки коровьего молока, АтД — atopический дерматит, МПА — метилпреднизолона ацепонат, тГКС — топические глюкокортикостероиды. Группа 1 — пациенты, получавшие в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина, группа 2 — дети, лечившиеся тГКС.  
*Note.* БКМ — cow milk proteins, АтД — atopic dermatitis, МПА — methylprednisolone aceponate, тГКС — topical glucocorticosteroids. Group 1 — patients managed with topical calcineurin inhibitor as maintenance therapy, group 2 — patients managed with topical glucocorticosteroids.

цифического IgE к БКМ в основной группе 1 относительно контрольной группы 2 в момент включения пациента в исследование с течением времени наблюдалась обратная картина в виде более низких вышеперечисленных

значений в группе 1, получающей в качестве поддерживающей терапии ПИМ.

Данная закономерность имела место и при сравнении значения класса сенсибилизации к БКМ в данных группах (табл. 4). В основной группе зарегистрировано снижение класса сенсибилизации к БКМ на 6-м и 12-м мес жизни по сравнению с контрольной группой.

#### Дополнительные результаты исследования

По результатам лечения в группе 1 наблюдалось более выраженное улучшение течения АтД в виде снижения степени тяжести по шкале EASI, тогда как группа 2, получавшая в качестве поддерживающей терапии тГКС, напротив, демонстрировала более продолжительное тяжелое течение заболевания (табл. 5).

#### Нежелательные явления

Наблюдалась хорошая переносимость ПИМ и МПА, нежелательных явлений, связанных с нанесением препарата, зарегистрировано не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Подтверждена клиническая эффективность разработанного алгоритма с использованием ПИМ в качестве длительной поддерживающей терапии. Отмечено выраженное уменьшение тяжести течения АтД по шкале EASI, а также снижение и стабилизация показателей класса сенсибилизации и уровня специфического IgE к БКМ. Пациенты группы 1 раньше достигли более продолжительной ремиссии заболевания.

#### Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования является его наблюдательный дизайн. Также в исследование было включено небольшое число больных. Возможно, при увеличении размера выборки могли бы быть зарегистрированы нежелательные явления, связанные с применением ПИМ или тГКС (МПА). Расчет показателя степени тяжести по шкале EASI проводился несколькими исследователями, что могло привести к искажениям и отличиям результатов ввиду субъективности оценки. Исследование воспроизводимости такой оценки нами не проводилось.

#### Интерпретация результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о том, что чем раньше и активнее начато лечение АтД, тем быстрее восстанавливаются барьерные свойства кожи и снижается риск перкутанной пенетрации аллергенов. Лечение кремом 1% ПИМ детей в возрасте от 1 до 12 мес показало хорошую переносимость, значительную эффективность и хороший профиль

**Таблица 2.** Характеристика пациентов при включении в исследование  
**Table 2.** Patients' characteristics at study enrolment

| Показатель                              | Группа 1 (n = 19) | Группа 2 (n = 17) | p       |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Возраст, сут                            | 81 (76; 89)       | 84 (75; 93)       | < 0,001 |
| Пол (девочки), абс. (%)                 | 8 (42)            | 8 (47)            | 0,764   |
| Шкала EASI, баллы                       | 18 (13; 24)       | 34 (19; 42)       | < 0,001 |
| Базовая терапия, абс.                   | 19                | 17                | < 0,001 |
| Применение эмоленов, абс.               | 19                | 17                | < 0,001 |
| Гипоаллергенная безмолочная диета, абс. | 19                | 17                | < 0,001 |

*Примечание.* Группа 1 — больные, получавшие в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина, группа 2 — пациенты, лечившиеся тГКС.

*Note.* Group 1 — patients managed with topical calcineurin inhibitor as maintenance therapy, group 2 — patients managed with topical glucocorticosteroids.

**Таблица 3.** Динамика содержания специфического IgE к белкам коровьего молока в группах в различные периоды исследования  
**Table 3.** Specific IgE (to cow milk proteins) levels dynamics in groups at different stages of study

| Группы            | Содержание IgE, кЕд/л |                    |                    |
|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
|                   | Исходно               | 6 мес              | 12 мес             |
| Группа 1 (n = 19) | 1,7 (0,69; 2,80)      | 0,63 (0,42; 3,70)  | 0,40 (0,28; 3,20)  |
| Группа 2 (n = 17) | 0,64 (0,45; 0,90)     | 7,50 (4,50; 14,20) | 11,9 (7,70; 17,80) |
| p                 | 0,339                 | 0,053              | 0,024              |

**Таблица 4.** Динамика класса сенсibilизации к БКМ в группах в различные периоды исследования (0–VI)  
**Table 4.** Sensitization to cow milk proteins levels dynamics in groups at different stages of study (0–VI)

| Класс сенсibilизации, I–VI |     | Группы            |                   | p     |
|----------------------------|-----|-------------------|-------------------|-------|
|                            |     | Группа 1 (n = 19) | Группа 2 (n = 17) |       |
| Исходно, n                 | 0   | 1                 | 0                 | 0,337 |
|                            | I   | 5                 | 11                | 0,020 |
|                            | II  | 9                 | 5                 | 0,271 |
|                            | III | 3                 | 0                 | 0,087 |
|                            | IV  | 1                 | 1                 | 0,936 |
| 6 мес, n                   | 0   | 2                 | 0                 | 0,167 |
|                            | I   | 9                 | 0                 | 0,001 |
|                            | II  | 3                 | 4                 | 0,555 |
|                            | III | 4                 | 11                | 0,008 |
|                            | IV  | 1                 | 2                 | 0,483 |
| 12 мес, n                  | 0   | 7                 | 0                 | 0,005 |
|                            | I   | 7                 | 0                 | 0,005 |
|                            | II  | 2                 | 3                 | 0,535 |
|                            | III | 1                 | 9                 | 0,001 |
|                            | IV  | 1                 | 3                 | 0,238 |
|                            | V   | 1                 | 2                 | 0,483 |

**Таблица 5.** Динамика степени тяжести по шкале EASI в группах в различные периоды исследования  
**Table 5.** Severity dynamics according to EASI in groups at different stages of study

| Группы            | EASI, баллы |             |          |          |
|-------------------|-------------|-------------|----------|----------|
|                   | Исходно     | 6 мес       | 9 мес    | 12 мес   |
| Группа 1 (n = 19) | 18 (13; 24) | 4 (3; 6)    | 2 (0; 3) | 1 (0; 2) |
| Группа 2 (n = 17) | 34 (19; 42) | 13 (11; 18) | 6 (4; 8) | 3 (2; 5) |
| p                 | < 0,001     | < 0,001     | < 0,001  | < 0,001  |

безопасности. Использование 1% крема ПИМ у детей первого года жизни является безопасным методом эффективного контроля над воспалением и состоянием барьеров кожного покрова, а также способствует уменьшению развития транскутанной сенсibilизации, а следовательно, и снижению риска развития и прогрессирования других проявлений «атопического марша» у детей с младенческой формой АТД. В настоящем исследовании мы акцентируем внимание на том, что именно восстановление барьерных свойств кожи и незамедлительное активное подавление воспалительного процесса являются основными аспектами профилактики развития транскутанной сенсibilизации и клинических проявлений «атопического марша».

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокий риск развития транскутанной сенсibilизации с формированием пищевой аллергии и других аллергических болезней в рамках «атопического марша» у детей первого года жизни с АТД среднетяжелого/тяжелого течения, крайне важным является проведение активной терапии в ранние сроки от момента начала заболевания с помощью предложенного нами алгоритма с целью профилактики развития ранних форм аллергических патологий, а также поддержания длительной ремиссии АТД за счет восстановления эпидермального барьера и подав-

ления воспалительного процесса. Может быть рекомендован следующий алгоритм терапевтической тактики: для купирования острых проявлений и обострения АТД следует использовать тГКС высокой активности (МПА) 2 раза/день в сочетании с применением эмолентов (с проведением влажных обертываний) в течение 10 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию ТИК (ПИМ) в режиме 2 раза/день в течение 3 мес, а затем в режиме 3 дня/нед 2 раза/день до 1 года жизни на места прежних высыпаний в сочетании с постоянным ежедневным использованием эмолентов в режиме 1–2 раза/день.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Майлан Фарма».

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

The article has been funded by Mylan Pharma LLC.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

**А. И. Материкин, Р. В. Епишев** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

**Э. Т. Амбарчян** — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

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

# CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

**Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

**Eduard T. Ambarchian** — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma companies.

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

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018; 31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2013;69(1):17–27. doi: 10.1111/all.12268.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537): 733–743. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69283-0.
- Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002;22(1):1–24. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00066-3.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15(3): 279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570.
- Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):68–73.
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. doi: 10.4168/aair.2011.3.2.67.
- Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:92–98. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.009.
- Samady W, Warren C, Kohli S, et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis in Children with Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):656–657.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.019.
- Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111–1116.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187–1197. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036.
- Bergmann MM, Caubet J-C, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of Food Allergy in Patients with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22–28. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.005.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773–786.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
- Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937–2946. doi: 10.1084/jem.20091527.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
- Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278(1):116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
- Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi:10.1016/j.anai.2017.11.023.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44–47. doi: 10.2340/00015555924447.
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11–18. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.
- Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5): 1353–1357. doi: 10.1111/bjd.13662.
- Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2016. [Atopicheskii dermatit u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2016. (In Russ).]
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство Здравоохранения Российской Федерации; Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s pishchevoi allergiei. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2015. (In Russ).]

# ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**С. Г. Макарова**

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

**С. Г. Григорьев**

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

**Д. В. Фёдоров**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Э. Т. Амбарчян**

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

**Р. В. Епишев**

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

**А. И. Материкин**

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

**Л. А. Опрятин**

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

**А. А. Савелова**

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