



Союз
педиатров
России

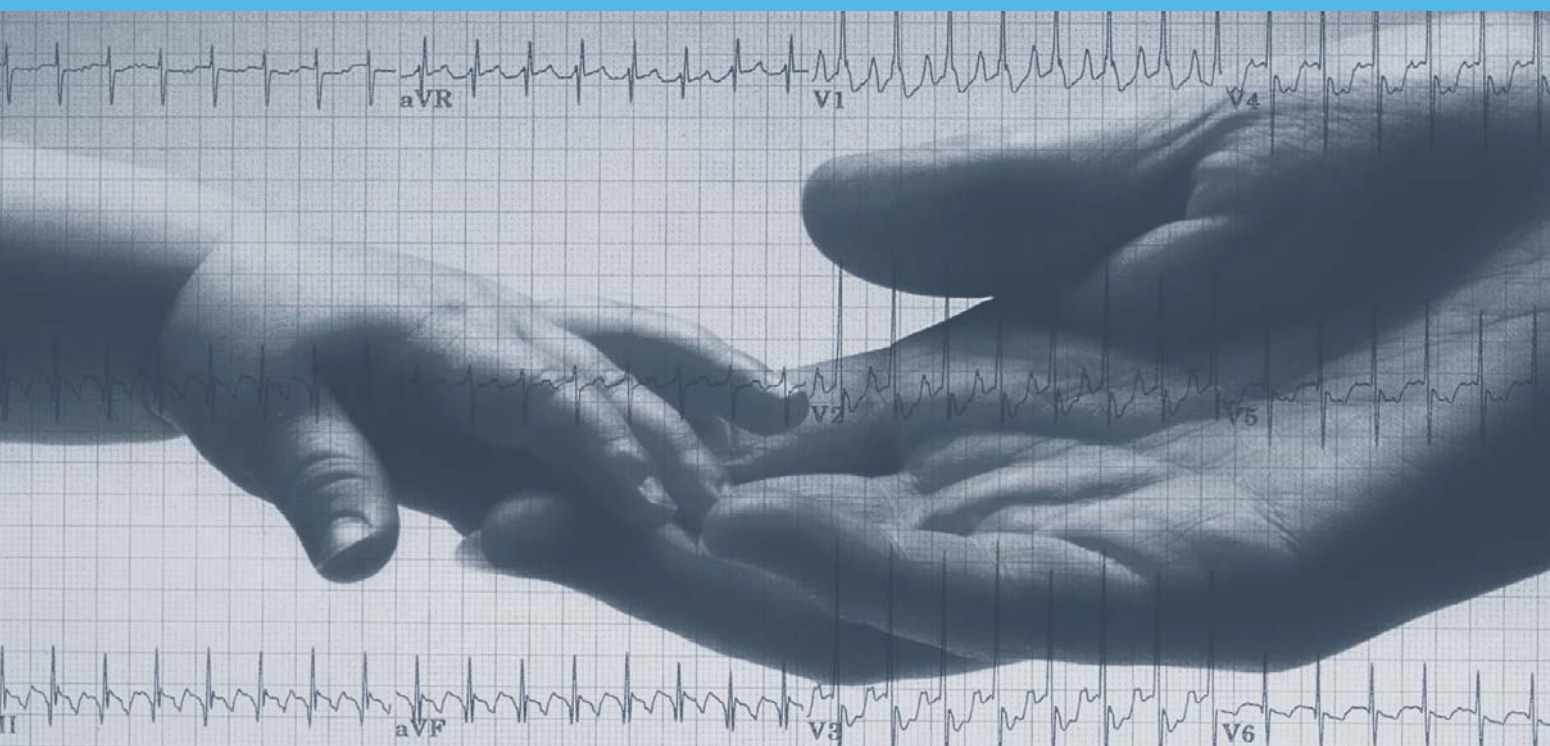
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2021 / том 20 / № 5
ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ



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



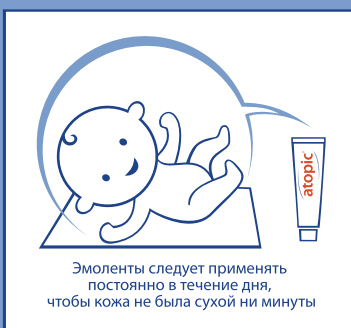
УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША



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



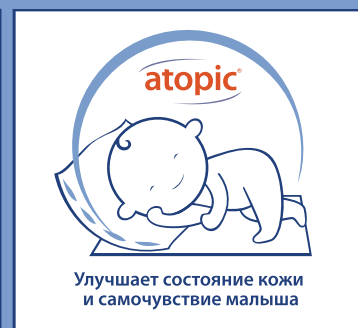
Кожа ребенка с АгД
должна содержаться в чистоте
с головы до пяток



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



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



Улучшает состояние кожи
и самочувствие малыша

www.atopicbaby.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.
(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Сукачёва 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

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

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., акад. 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.
акад. РАН

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

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сухарева Л.М. (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.,
иностраный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.,
иностраный 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 29.10.2021. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2021 / ТОМ 20 / № 5

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 360 Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, Д.С. Куколева
ФОТОДЕРМАТОЗЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
- 370 Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ
- 376 Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМА ПИМЕКРОЛИМУС 1% ДЛЯ ПРОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
- 383 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Федоров, Д.С. Куколева
УХОД ЗА КОЖЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО — ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
- 390 Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Федоров, Д.С. Куколева
НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 396 Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Э.И. Пильгуй
ОХВАТ ИММУНИЗАЦИЕЙ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ ПРОТИВ ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ СОГЛАСНО НАЦИОНАЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 402 Л.А. Опрятин, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, Н.Н. Мурашкин
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕЛИАКИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ОПИСАНИЕМ СЕРИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ
- 407 И.Ю. Пронина, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, Е.Л. Семикина, Д.С. Ясаков, С.Г. Григорьев
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 413 А.Л. Бакулев, С.С. Кравченко, И.А. Игонина
ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНАЯ ФОРМА МИКРОСПОРИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У РЕБЕНКА С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПУСТУЛЕЗНЫМ ПСОРИАЗОМ ТИПА ЦУМБУША: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 418 Т.С. Бельшева, Н.П. Котлукова, Т.Т. Валиев, Н.К. Константинова, Н.Д. Тележникова, Т.Р. Лаврова, Л.Р. Газалиева
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ СО СТОЙКИМИ ОСТАТОЧНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРОПРАНОЛОЛОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 426 А.Л. Бакулев, Е.Е. Тальникова
КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
- 430 Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова
СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ
- 435 Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, А.А. Савелова
ФИЛАГГРИН И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
- 441 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19
- 446 Л.С. Намазова-Баранова, А.Л. Бакулев, Н.Н. Мурашкин, Л.Н. Нам, Р.А. Иванов
ЛЕЧЕНИЕ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 451 Р.А. Иванов, Н.Н. Мурашкин
ВЫЖИВАЕМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПСОРИАЗОМ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

- 459 **АКАДЕМИКУ АЛЕКСАНДРУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ БАРАНОВУ — 80 ЛЕТ**

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ



М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2021 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА



Эффективность сокосодержащих обогащенных напитков «ФрутоНяня» ImmunoBaby доказана клинически*.

Детские сокосодержащие напитки «ФрутоНяня» ImmunoBaby "Вода и сок" обогащены витаминами: С, Е, А, D₃; минеральными веществами: Са и Fe + пребиотиком инулином. Регулярное употребление обогащенных напитков «ФрутоНяня» ImmunoBaby детьми старше 12 месяцев:

- ✓ помогает поддерживать нормальную функцию иммунной системы
- ✓ способствует улучшению пищеварения
- ✓ способствует гармоничному физическому развитию.

immuno
способствует
укреплению
ИММУНИТЕТА***
baby



Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Необходима консультация педиатра. Информацию о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке продукта.
*Исследование проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2020 г. При ежедневном употреблении детьми старше 12 мес. Рецепт: АО «ПРОГРЕСС». Реклама.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union
of Pediatricians
of Russia

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-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

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



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

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

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

While reprinting publications one must make
reference to the journal «**Current pediatrics**».
Printed at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny
proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com,
info@bukivedi.com.
Signed for printing 29/10/2021.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2021 / V. 20 / № 5

CONTENT

REVIEW

- 360 Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Daria S. Kukoleva
PHOTODERMATOSES IN CHILDHOOD
- 370 Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov
MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND VARIANTS OF THERAPEUTIC MANAGEMENT OF STEROID RESISTANCE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS
- 376 Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova
SUBSTANTIATION OF USING PIMECROLIMUS 1% CREAM IN PROACTIVE THERAPY OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS
- 383 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman A. Ivanov, Dmitriy V. Fedorov, Daria S. Kukoleva
NEWBORN SKIN CARE IS THE BASIS FOR PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS DEVELOPMENT
- 390 Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman A. Ivanov, Dmitriy V. Fedorov, Daria S. Kukoleva
NEW ERA IN ATOPIC DERMATITIS TREATMENT: RESULTS OF LONG-TERM DUPILUMAB ADMINISTRATION

ORIGINAL ARTICLE

- 396 Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Murashkin, Eleonora I. Pilguy
VACCINATION COVERAGE OF CHILDREN WITH EPIDERMOLYSIS BULLOSA AGAINST VACCINE PREVENTABLE DISEASES ACCORDING TO NATIONAL PREVENTIVE VACCINATION PROGRAMMES: CROSS-SECTIONAL STUDY
- 402 Leonid A. Opryatin, Tatiana E. Borovik, Elena A. Roslavtseva, Nikolay N. Murashkin
CELIAC DISEASE PREVALENCE AMONG CHILDREN WITH DERMATOLOGIC PATHOLOGY: CROSS SECTIONAL STUDY WITH CLINICAL CASE SERIES
- 407 Irina Yu. Pronina, Nikolay N. Murashkin, Svetlana G. Makarova, Elena L. Semikina, Dmitry S. Yasakov, Stepan G. Grigoriev
VITAMIN D PROVISION IN CHILDREN WITH CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA: CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 413 Andrey L. Bakulev, Sergey S. Kravchenya, Irina A. Igonina
INFILTRATIVE-SUPPURATIVE FORM OF SCALP MICROSPORIA IN A CHILD WITH GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS OF VON ZUMBUSCH: CLINICAL CASE
- 418 Tatyana S. Belysheva, Natalya P. Kotlukova, Timur T. Valiev, Nataliya K. Konstantinova, Natalya D. Telezhnikova, Tatyana R. Lavrova, Luiza R. Gazalieva
RESULTS OF INFANTILE HEMANGIOMA LASER THERAPY IN CHILDREN WITH PERSISTENT RESIDUAL SIGNS AFTER SYSTEMIC PROPRANOLOL THERAPY: CLINICAL CASES

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 426 Andrey L. Bakulev, Ekaterina E. Talnikova
CLINICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PSORIATIC ARTHRITIS IN PEDIATRICS
- 430 Larisa S. Kruglova, Natalia V. Gryazeva, Anait V. Tamrazova
SKIN MICROBIOTA CONTENT IN CHILDREN AND ITS EFFECT ON ACNE PATHOGENESIS
- 435 Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova
FILAGGRIN AND ATOPIC DERMATITIS: CLINICAL AND PATHOGENETIC PARALLELS AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES
- 441 Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov
MANAGEMENT OF CHILDREN WITH PSORIASIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC
- 446 Leyla S. Namazova-Baranova, Andrey L. Bakulev, Nikolay N. Murashkin, Lyudmila N. Nam, Roman A. Ivanov
MANAGEMENT OF MODERATE AND SEVERE FORMS OF PSORIASIS IN CHILDREN: NEW OPPORTUNITIES OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGIC DRUGS

A DOCTOR'S AID

- 451 Roman A. Ivanov, Nikolay N. Murashkin
BIOLOGICAL THERAPY SURVIVABILITY IN CHILDREN WITH PSORIASIS: COHORT STUDY

JUBILEE

- 459 **ACADEMICIAN ALEXANDER BARANOV — 80TH ANNIVERSARY**

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной
к атопии кожи¹

МОДУЛЯТОР
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА¹⁻³



УВЛАЖНЕНИЕ
И ЗАЩИТА
ДО 24 ЧАСОВ¹



ДАЖЕ ПРИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ^{2,3}



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Dr.Reddy's

1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001.R 003080.11.19 2. Paolo U. Giacomoni. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Relata Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J. et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol, 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762



ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ ЮИА³

Проверенный и предсказуемый
результат с надежным
профилем безопасности^{1,4-7}



- **Энбрел** – характеризуется благоприятным профилем безопасности, подтвержденным данными клинических исследований в течение периода до 10 лет^{1,5-9}
- **Энбрел** – дает возможность быстрой отмены, и последующего возобновления терапии, в случае необходимости¹
- **Энбрел** – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энбрел[®].

Международное непатентованное название: этанерцепт. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** фактор 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 (серонегативного и серопозитивного) 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 метотрексата. Лечение артрита, ассоциированного с энтезитами, у подростков в возрасте старше 12 лет, у которых наблюдалась недостаточная эффективность стандартной терапии. Псориатический артрит. Лечение активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, когда ответ на терапию БПВП был недостаточным. Аксиальная форма спондилоартрита. Анализирующий спондилит. Лечение взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых традиционная терапия не привела к общему улучшению. Дорзитоно-логическая стадия аксиальной формы спондилоартрита. Этанерцепт показан для лечения взрослых пациентов с тяжелым течением дорзитоно-логической стадии аксиальной формы спондилоартрита, у которых отмечался недостаточный 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 (серонегативного и серопозитивного) 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, гепатит), алкогольный гепатит средней тяжести и тяжелой степени, гепатит С, дисфункция крови, нервные болезни (расширенный 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. Взрослым. Рекомендованная 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 позволит 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) и очень часто ($\geq 1/10$): 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. Kosma M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012, Washington. 3. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-410. 4. Windschall D, et al. Clin Rheumatol. 2016;35:2925-31. 5. Lovell DJ, et al. Arthritis Rheum. 2008;58:1496-504. 6. Foeldvari 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 DJ, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:1987-94



Свобода жить полноценным детством



Козэнтикс – препарат для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у детей старше 6 лет, которым показана системная терапия

Комплексный подход в лечении псориаза
Дайте ребенку с псориазом шанс



Выглядеть
лучше



Двигаться
свободнее



Чувствовать
себя увереннее

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС.

Секунламба, Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ № 037315. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. **ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧА:** Термин «активный» означается с тем, что структура препарата и его форма применима к лечению активной фазы туберкулеза легких у взрослых пациентов, которым назначена стандартная терапия в течение 6 лет, которая должна быть системной терапией. • **Лечение активного спондилоартрита** в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • **Лечение активного спондилоартрита** с или без рентгенологических признаков поражения. • **Лечение активного анкилозирующего спондилита** у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. • **Лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита** у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Лечение спондиза средней и тяжелой степени. Взрослые пациенты, которым показана системная терапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 300 мг вводятся в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Дети и подростки в возрасте 6 лет и старше, которым показана системная терапия: рекомендуемую дозу рассчитывать исходя из массы тела, вводить в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 75 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 150 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг. **Лечение активного спондилоартрита** в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с спондизом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 300 мг вводятся в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. **АКСИАЛЬНЫЙ СПОНДИЛАРТРИТ.** **Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. **Лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секунламбе или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 6 лет по показаниям спондиз; возраст младше 18 лет по другим показаниям в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДУСТОРОЖИТЕЛЬНОСТИ.** • **Инфекция:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козитикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козитикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козитикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • **Воспалительные заболевания кишечника:** следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе фазы лечения препаратом Козитикс. • **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи редкой гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козитикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • **Поскольку сыевый коллаген** предварительно заполненный шприца с устройством для горизонтальной защиты иглы/предварительно заполненной иглы в ампулках содержит природные натуральные каучуковые герметики, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козитикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса. • **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козитикс. Период начала терапии препаратом Козитикс и период окончания терапии препаратом Козитикс являются периодами, когда вакцинация считается одобренным календарю прививок. • **Дети и подростки:** препарат Козитикс не рекомендуется применять у детей и подростков. **ОСОБОЕ ЗАМЕЧАНИЕ.** Около 9% (включая 6–10%) и инфлюэнзы перенесли два тяжелых случая (частота 1 до 10%), гриппозной инфекции полости рта, ринорея, фарингит, крапивница, частота нехарактерна, кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек. Не менее (от 0,1 до 1%) кандидозная инфекция полости рта, гриппозное поражение кожи, зуд, насморк, конъюнктивит. Полный список неблагоприятных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Препарат Козитикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у взрослых пациентов с спондизом не отмечено лекарственных взаимодействий между секунламбой и мидзоламоном (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секунламбы с метотрексатом или глюкокортикоидами при их одновременном применении у пациентов с артритом (включая ревматоидный артрит и аксиальный спондилоартрит). **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ.** Новartis Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ.** ЛЮОФИЛИЗАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ, РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ. Все сайты производства: Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ, Вторичная упаковка, выпускной контроль качества.** Общество с ограниченной ответственностью «СПОНДИАНТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СПОНДИАНФАРМ»), Россия.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников, для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Только для специалистов здравоохранения.



Адвантан®

для взрослых, детей и младенцев
с 4-х месяцев для лечения
дерматита и экземы¹

- 27 лет успешного применения
- Топический стероид №1 в выписке педиатров³
- Быстрое начало действия и быстрое избавление от зуда и других симптомов^{4,5}



Инструкция по медицинскому применению препарата ожег. **Противопоказания:** гиперчувствительность, туберкулез, П N013563/03, П N013563/02, П N013563/04, П N013563/01
Адвантан® – сокращенная версия. **Действующее вещество:** сифилис и вирусные инфекции кожи, розацеа, периоральный **Источники информации:** 1. Инструкция по медицинскому метилпреднизолона ацепонат 0,1%. **Лекарственная форма:** дерматит, участки кожи с реакцией на вакцинацию, применению препарата Адвантан®. 2. Blume-Peytavi U, мазь для наружного применения, крем для наружного детский возраст до 4 месяцев. **Способ применения и дозы:** Wahn U. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:508-15. 3. Ipsos, применения, эмульсия для наружного применения. 1 раз в сутки. Длительность – до 12 нед у взрослых и до 4 Prindex, осень 2018. 4. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid **Фармакодинамика:** подавляет воспалительные и нед у детей. **Побочное действие:** очень редко – местные itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. J Eur аллергические кожные реакции. После многократного реакции (зуд, жжение, эритема, сыпь); редко – фолликулит, Acad Dermatol Venereol. 2012 Nov;26 Suppl 6:9-13. 5. Mensing нанесения на большие поверхности (40–60 % поверхности гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация, H, Lorenz B. Experience with methylprednisolone aceponate (кожи), а также применении под окклюзионную повязку аллергические реакции. При применении >4 недель или на (MPA) in patients suff ering from acute and chronic eczema. Z не отмечается нарушений функций надпочечников. При площади >10% кожи, возможны атрофия, телеангиэктазии, Hautkrankh 1998; 73: 281–285. применении до 12 недель у взрослых и до 4 недель у детей стрии, акнеформные изменения и системные эффекты **ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»** (в том числе, раннего возраста) не было выявлено развития кортикостероидов. **Особые указания:** При наличии Адрес: 123315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2 атрофии кожи. **Показания к применению:** Атопический инфекционных осложнений необходимо дополнительное Тел.: +7(495) 789-11-60, e-mail: info.ru@leo-pharma.com дерматит, истинная экзема, микробная экзема, аллергический специфическое лечение. Избегать попадания в глаза. www.leo-pharma.ru и простой контактный дерматит, профессиональная экзема **Беременность и лактация:** Если польза превышает риск. При **Лекарственные** МАТ-26999-07-19 (для всех форм, кроме эмульсии). **Дополнительно для взаимодействия:** не выявлено. **Условия отпуска из** **Регистрационное удостоверение:** Информация для специалистов здравоохранения **эмульсии:** себорейный дерматит, фотодерматит, солнечный **аптек:** без рецепта.

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.

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2308>

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Э.Т. Амбарчян⁴, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹,
Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, Д.С. Куколева¹

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Фотодерматозы 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: 08.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Фотодерматозы — это гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате аномальной гиперчувствительности кожи к солнечному свету, выражающейся локальными или генерализованными высыпаниями. Специфическая чувствительность детской кожи к ультрафиолету часто является первым проявлением или клиническим симптомом фотодерматоза. Нарушение светочувствительности может быть представлено разнообразной группой первичных идиопатических состояний или фотоопосредованным обострением существующего дерматоза. Широко известно также о ряде генодерматозов, метаболических нарушениях и заболеваниях соединительной ткани, которые могут проявляться светочувствительностью, как правило, в дополнение к другим внекожным клиническим и лабораторным признакам. Своевременная диагностика фоточувствительности в детском возрасте позволяет свести к минимуму долгосрочные осложнения, связанные с недостаточной фотозащитой.

Ключевые слова: аутоиммунные фотодерматозы, фотоагgravированные дерматозы, метаболические фотодерматозы, генетические фотодерматозы

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С. Фотодерматозы в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):360–369. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2308

ВВЕДЕНИЕ

Физиологическое и патологическое влияние солнечного излучения на кожный покров хорошо изучено [1]. Дозированное ультрафиолетовое облучение необходимо для нормализации обмена витамина D, мета-

болизма кальция и формирования эстетичного вида здоровой кожи. Фоточувствительность можно определить как патологическую реакцию кожи на ультрафиолет или видимое солнечное излучение. Она является результатом аномальной реакции, возникающей при взаимодействии

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Eduard T. Ambarchian⁴, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹,
Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹, Daria S. Kukoleva¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Photodermatoses in Childhood

Photodermatoses is a heterogeneous group of diseases resulting from abnormal skin hypersensitivity to sunlight and presented as local or generalized rashes. Specific sensitivity of children's skin to ultraviolet is often the first sign or clinical symptom of photodermatosis. Abnormal photosensitivity can be represented by diverse group of primary idiopathic conditions or photo-mediated aggravation of existing dermatosis. Number of genetic genodermatoses, metabolic disorders and connective tissue diseases is also widely known. These conditions can manifest with photosensitivity associated to other extracutaneous clinical and laboratory features. Timely diagnosis of photosensitivity in childhood allows to minimize long-term complications associated with insufficient photoprotection.

Keywords: autoimmune photodermatoses, photoaggravated dermatoses, metabolic photodermatoses, genetic photodermatoses

For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S. Photodermatoses in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):360–369. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2308

отдельных компонентов электромагнитного спектра солнечного света и хромофоров в коже человека, в числе которых азотистые основания нуклеотидов ДНК, белки, липиды, меланин, порфирины и уроганиновая кислота. Под действием солнечного излучения образуются свободные радикалы, которые взаимодействуют с белками организма, в результате чего возникают соединения, обладающие антигенными свойствами и вызывающие аллергические реакции замедленного типа [2].

Клинические проявления фотодерматоза чаще возникают после воздействия солнечного света и в редких случаях могут быть вызваны источником искусственного освещения [3]. Как и у взрослых, повышенная фоточувствительность у детей характерна для многих заболеваний. Фотодерматозы зачастую являются результатом генетических или метаболических нарушений либо могут указывать на системное заболевание. При появлении у ребенка реакции на коже в виде эритемы, отека или интенсивного зуда после ограниченного пребывания на солнце либо изменении кожи с признаками ее хрупкости или формировании очагов рубцовой атрофии на участках, подверженных воздействию солнца (лицо, шея, предплечья и тыльная поверхность кистей), необходимо заподозрить заболевание, относящееся к группе фотодерматозов [4].

По данным крупного эпидемиологического исследования нарушений фоточувствительности у детей, дебют фотодерматозов у четверти пациентов наблюдается в возрасте ≤ 15 лет [5]. По данным I. Horkay и соавт., наиболее частым проявлением является полиморфная световая сыпь [6].

Нарушения фоточувствительности у детей можно подразделить на 5 основных групп (на основе модифицированной классификации H.W. Lim и J. Hawk, 2007 [7]).

1. Иммунологически опосредованные (аутоиммунные) фотодерматозы:

- полиморфная световая сыпь;
- ювенильная весенняя сыпь;
- актиническое пруриго;
- световая оспа Базена (*hydroa vacciniiforme*);
- солнечная крапивница;
- хронический актинический фоточувствительный дерматит.

2. Фотодерматозы, вызванные лекарственными препаратами или химическими веществами:

- фотосенсибилизирующие лекарственные препараты;
- фототоксичные химические вещества.

3. Фотоагgravированные дерматозы:

- атопический дерматит;
- болезнь Дарье–Уайта;
- красная волчанка и неонатальная волчанка;
- ювенильный дерматомиозит;
- пеллагра;
- псориаз.

4. Метаболические фотодерматозы:

- поздняя кожная порфирия;
- эритропозитическая протопорфирия;
- острая печеночная порфирия;
- эритропозитическая порфирия (болезнь Гюнтера).

5. Генетические фотодерматозы:

- пигментная ксеродермия;
- синдром Кокейна;
- трихотиодистрофия;
- синдром Блума;
- синдром Ротмунда–Томсона;
- синдром Смита–Лемли–Опица;
- болезнь Хартнупа.

АУТОИММУННЫЕ ФОТОДЕРМАТОЗЫ

Полиморфная световая сыпь является наиболее распространенной формой нарушения фоточувствительности, характеризуется периодическим возникновением высыпаний в виде нерубцующихся эритематозных папул, пузырьков или бляшек в течение нескольких часов или дней после воздействия солнечного света на кожу пациента [8]. Высыпания, как правило, локализуются на открытых для солнечного света участках кожи и могут напоминать укусы насекомых, крапивницу, реже — картину многоформной экссудативной эритемы. Вместе с высыпаниями у пациентов возникает изнуряющий зуд, который усиливается по мере распространения высыпаний и при появлении ощущения жжения. Клинические проявления длятся около недели [8]. При гистологическом исследовании биоптата кожи в период появления высыпаний наблюдается периваскулярная клеточная инфильтрация с преимущественным преобладанием лимфоцитов [9]. Для диагностики полиморфной световой сыпи проводится провокационная проба с локальным воздействием на кожу узкополосных (UVB) и/или широкополосных (UVA) ламп ультрафиолетового излучения. Более чем у 50% пациентов отмечается появление на коже эритематозных папул уже через 3 сут после проведения провокационной пробы, а при одновременном использовании UVB и UVA положительный результат теста наблюдается в 80% случаев [10]. Симптомы заболевания более выражены в начале летнего периода и менее выражены при дальнейшем воздействии солнечных лучей [11].

Ювенильная весенняя сыпь считается локализованным вариантом полиморфной световой сыпи, которым чаще страдают мальчики в возрасте от 5 до 12 лет, особенно при наличии у них короткой стрижки [12]. Клинически проявляется поражением кожи в области завитков ушей в виде эритематозных папул, которые могут трансформироваться в пузырьки и корочки. Заживление высыпаний иногда сопровождается минимальными (эстетически приемлемыми) рубцами. Гистологическая картина характеризуется апоптотическими клетками и легким или умеренным спонгиозом в эпидермисе, внутриэпидермальными и субэпидермальными пузырьками и дермальными мононуклеарными клеточными инфильтрациями [13].

Актиническое пруриго — это редкая форма аутоиммунного фотодерматоза, которая характеризуется поражением участков кожи, подверженных воздействию солнечного света (лицо, шея и предплечья) [14]. Описаны случаи актинического пруриго с поражением ягодичной области [14]. Актиническое пруриго обычно возникает весной и проявляется симметричными папулонодулярными элементами на коже, субъективно сопровождающимися интенсивным зудом. Признаки болезни могут сохраняться до конца зимнего периода [15]. У некоторых пациентов наблюдаются вторичная экзематизация и лихенификация [15]. Иногда может наблюдаться поражение нижней губы в виде отека, шелушения, формирования трещин, гиперпигментации и изъязвления красной каймы. В тяжелых случаях могут формироваться ссадины, хейлит, конъюнктивит, рубцы и псевдоптеригиум [16]. Актиническое пруриго чаще регистрируется у девочек в возрасте 10–12 лет, но может возникать в любом возрасте независимо от половой принадлежности [17]. Наиболее частым патоморфологическим признаком актинического пруриго является наличие в эпидермисе акантоза, паракератоза и спонгиоза. В дерме, как правило, наблюдается лимфоцитарный поверхностный и периваскулярный клеточный инфильтрат [18]. Типирование

генов гистосовместимости человека *HLA-DRB1*0407* позволяет подтвердить диагноз [19].

Хронический актинический фоточувствительный дерматит — это иммунологически опосредованный фотодерматоз, характеризующийся зудящими экзема-тозными и лихеноидными бляшками, расположенными преимущественно на участках, подверженных воздействию солнечного излучения [20]. Чаще поражает мужчин в возрасте старше 50 лет и практически не встречается среди детей. Считается, что хронический актинический фоточувствительный дерматит возникает в результате вторичной фотосенсибилизации к эндогенному антигену в коже [20]. При тяжелом течении может наблюдаться псевдолимфоматозный актинический ретикулоид на коже лба. Помимо зудящих и болезненных высыпаний, заболевание зачастую резистентно к проводимым методам терапии и может привести пациента к социальной изоляции и дезадаптации [21]. Наиболее частыми гистологическими признаками являются спонгиоз в эпидермисе и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме [22]. При наличии эпидермотропизма и атипичных лимфоцитов необходима дифференциальная диагностика с Т-клеточной лимфомой кожи. Дифференциальную диагностику следует проводить также с токсикодермией и заболеваниями соединительной ткани.

Световая оспа Базена (*hydroa vacciniforme*) — это крайне редкий фотодерматоз, характеризующийся рецидивирующими везикулопапулезными высыпаниями с формированием вариолиформных рубцов [23]. Заболевание у большинства пациентов, как правило, ежегодно рецидивирует в летний период [23]. Высыпания обычно локализуются на коже лица (рис. 1), груди и верхних конечностей, реже поражается красная кайма губ.

Рис. 1. Девочка, 2 года, с диагнозом «световая оспа Базена». На лице в области щек на эритематозном фоне локализованы подсыхающие эрозии, имеющие на поверхности корочки, и вариолиформные рубцы
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2018.

Fig. 1. Girl, 2 years old, diagnosed with *hydroa vacciniforme* (Bazin). There are dry erosions with crusts on the surface and varioliform scars with erythematous on the cheeks
Source: Murashkin N.N. et al., 2018.



Световая оспа Базена может сопровождаться кератоконъюнктивитом или увеитом. Зуд и легкое жжение могут возникнуть за несколько часов до появления первых поражений кожи [1]. Световая оспа Базена, как правило, возникает в детском возрасте и имеет тенденцию к самопроизвольному разрешению в подростковом периоде [24]. Несколько чаще дерматоз описывается у мальчиков [24]. Этиология и патогенез этого заболевания до сих пор неизвестны, однако некоторые авторы описывают его связь с латентным течением инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр [25].

Солнечная крапивница — это редкий IgE-опосредованный и хромофор-зависимый фотодерматоз [26]. На сегодняшний день точный патогенез солнечной крапивницы не выяснен. На ее долю приходится менее 0,5% всех случаев крапивницы и 7% всех фотодерматозов [27]. Треть больных солнечной крапивницей имеют в анамнезе случай атопического заболевания. Связь солнечной крапивницы с другими типами хронической крапивницы наблюдается у 16% пациентов [28]. Наиболее частыми триггерами являются ультрафиолет А и видимый свет [29]. Типичным является появление крапивницы в течение нескольких минут после воздействия солнечного света. Эритема и отечные папулы возникают на участках, подверженных воздействию солнца, в том числе покрытых тонкой белой одеждой. Высыпания сопровождаются зудом или жжением, крайне редко может наблюдаться ангионевротический отек периорбитальной области и/или слизистых оболочек. При длительной солнечной инсоляции возможно появление общей симптоматики (тошнота, шумное дыхание, одышка, в некоторых случаях — возникновение синкопального состояния). После прекращения солнечного воздействия высыпания, как правило, регрессируют в течение часа [30]. Солнечная крапивница наиболее часто возникает в возрасте от 20 до 40 лет, однако заболевание описано у пациентов всех возрастов [26, 27]. При патоморфологическом исследовании наблюдаются типичные признаки крапивницы, которые включают отек эндотелия и инфильтрацию нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в дерме. Диагноз солнечной крапивницы подтверждается фототестированием с определением спектра действия и минимальной дозы, вызывающей крапивницу. Источники света (UVA- и UVB-лампы) размещают на расстоянии 10–15 см от туловища пациента, и с дозы, составляющей 70% от минимальной эритемной дозы (МЭД), проводят их воздействие в область кожного покрова, свободного от высыпаний. После производится оценка ответной реакции на коже через каждые 10 мин в течение часа. Как правило, уртикарные элементы возникают сразу после фототестирования и исчезают через несколько минут после прекращения облучения. Однако во многих случаях фототестирование с искусственными источниками света не вызывает реакции со стороны кожного покрова, что свидетельствует о патогенетическом значении только естественного солнечного света [31].

ФОТОДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ИЛИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Фотодерматозы могут быть вызваны наружными и системными фотосенсибилизаторами. Патологическим их можно разделить на две группы: фототоксические и фотоаллергические. Фототоксические реакции протекают с участием видимого или ультрафиолетового излучения и непосредственно фотосенсибилизаторов, в результате чего активируются фотохимиче-

ские процессы, запускающие кожный патологический процесс [32]. Наиболее распространенными фотосенсибилизирующими препаратами являются антимикробные лекарственные средства (гризеофулвин, дапсон, сульфаниламиды, антибиотики тетрациклинового и фторхинолонового ряда), нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики (амилорид, гидрохлортиазид, фуросемид, хлортиазид). Применение amitriptилина, бензилпероксида, изотретиноина, хинина также повышает чувствительность к солнечному излучению. Высыпания на коже появляются в первые часы после воздействия ультрафиолетового излучения и, как правило, на открытых участках кожи. Фотоаллергические реакции возникают при сочетанном воздействии химического вещества и света, что ведет к образованию антигена и сенсибилизации через иммунокомпетентные клетки. Фотоаллергические реакции наблюдаются через 24–48 ч и характеризуются полиморфными высыпаниями, которые могут распространяться с открытых участков кожи на зоны, не подвергшиеся солнечному излучению [33].

ФОТОАГГРАВИРОВАННЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Фотоагgravированные заболевания кожи — это заболевания, при которых ультрафиолетовое излучение не является ключевым патогенетическим фактором, однако оно приводит к ухудшению течения болезни у некоторых пациентов [34]. Так, при красной волчанке независимо от формы заболевания фотоаггравация наблюдается у большинства пациентов. Фотосенсибилизация наблюдается также и у больных с дерматомиозитом, болезнью Дарье и пеллагрой [35]. При красной волчанке наблюдаются эритематозные очаги на переносице и щеках, которые обычно не затрагивают носогубные складки (рис. 2)

Рис. 2. Подросток, 14 лет, с красной волчанкой. Симметричные эритематозные высыпания на коже лица в области скул, переносицы, периорбитальной области, а также на коже лба и подбородка
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Fig. 2. Adolescent, 14 years old, with lupus. Symmetrical erythematous rashes on the face skin on cheekbones, nose bridge, periorbital area, as well as on the skin of the forehead and chin
Source: Murashkin N.N. et al., 2019.



Рис. 3. Девочка, 9 лет, с дерматомиозитом. Красно-фиолетовые эритематозные высыпания на веках («симптом лиловых очков») и в области щек. Высыпания с четкими границами, не возвышающиеся над поверхностью кожи
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Fig. 3. Girl, 9 years old, with dermatomyositis. Red-purple erythematous rashes on eyelids («purple glasses») and cheeks. Rashes have distinct boundaries and do not rise above the skin surface

Source: Murashkin N.N. et al., 2019.



[36]. Возникающая и усиливающаяся на фоне солнечного излучения неспецифическая пойкилодермия при дерматомиозите характеризуется тетрадой: гиперпигментация, гипопигментация, атрофия эпидермиса и телеангиэктазии; наблюдается в области лица, век, разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, иногда в области груди и спины. При дерматомиозите, в отличие от красной волчанки, пойкилодермия имеет более фиолетовый оттенок (рис. 3) [37, 38]. Болезнь Дарье (син.: болезнь Дарье–Уайта) — генодерматоз, который обычно проявляется в течение первых двух десятилетий жизни с пиком заболеваемости в подростковом периоде [39]. Клинические характеристики болезни Дарье включают множественные кератотические папулы, которые могут сливаться в бляшки и локализируются в основном на себорейных зонах туловища, на коже волосистой части головы и в области лба (рис. 4) [39]. Пеллагра, обусловленная клеточным дефицитом ниацина, характеризуется деменцией и диареей, а также симметрично локализованными высыпаниями на участках кожи, подвергшихся воздействию солнечного света [40]. Наоборот, при псориазе и атопическом дерматите воздействие ультрафиолетового излучения, как правило, приводит к положительной динамике и лишь у небольшого процента пациентов может вызвать обострение заболевания [41, 42]. Так, например, по данным R. Chantorn и соавт., атопический дерматит сопровождается патологической фоточувствительностью примерно у 3% пациентов [1].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФОТОДЕРМАТОЗЫ

Порфирии — это клинически и генетически гетерогенная группа метаболических заболеваний, возникающих вследствие наследуемой либо приобретенной дисфункции (дефицита активности) хотя бы одного из 8 ферментов, участвующих в синтезе гема [43]. В случае нарушения цепочки формирования гема образуются промежуточные соединения — порфирины, которые оказывают токсические эффекты, приводящие к кожным и неврологическим поражениям. Порфирины являются и мощными фотосенсибилизаторами, основной спектр их

Рис. 4. Девочка, 14 лет, с болезнью Дарье. В области шеи локализуется множество мелких папул 3–4 мм в диаметре, розоватого цвета, склонных к слиянию с образованием гиперкератотических бляшек
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2016.

Fig. 4. Girl, 14 years old, with Darier's disease. There are many small pink papules (3–4 mm in diameter) with tendency to fuse in hyperkeratotic plaques on the neck.
Source: Murashkin N.N. et al., 2016.



действия находится в диапазоне от 400 до 405 нм с малым диапазоном спектра действия от 600 до 650 нм, в связи с чем доступные солнцезащитные средства неэффективны [3]. Наиболее часто в детском возрасте встречается эритропоэтическая протопорфирия, при которой клиническая картина может наблюдаться после кратковременного воздействия солнечного или ультрафиолетового света. Симптомы эритропоэтической протопорфирии варьируют в зависимости от интенсивности и продолжительности пребывания на солнце и характеризуются гипо- и гиперпигментацией, папулезными элементами и очагами рубцовой атрофии линейной формы с восковидным блеском, реже — формированием пузырей на коже (рис. 5) [44]. Болезненность кожи может быть нечувствительна к анальгетикам, сохраняясь в течение нескольких часов или дней. Симптомы могут показаться несоизмеримыми по отношению к видимым повреждениям кожи. При гистологическом исследовании в эпидермисе определяются очаговый гиперкератоз с формированием роговых пробок в складках эпидермиса с прилежащими участками паракератоза, неравномерное утолщение зернистого слоя, неравномерный акантоз, очаговая вакуольная дистрофия клеток базального слоя. В субэпидермальном слое дермы обнаруживается периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат [45].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОТОДЕРМАТОЗЫ

Пигментная ксеродерма — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся выраженной фоточувствительностью, поражением органов зрения, высоким риском малигнизации и неврологических нарушений. Примерно у 50% больных в анамнезе имеется указание на остро возникший солнечный ожог с образованием пузырей или стойкой эритемы после минимального воздействия ультрафиолета [4]. Первые проявления заболевания, проявляющиеся эффеидами на лице и других открытых участках кожи, можно заметить до 2-летнего возраста. При продолжительном пребывании на солнце у пациентов формируются актиниче-

ские повреждения: сухая и похожая на пергамент кожа с гиперпигментацией, койкилодермия, множественные кератомы (рис. 6). Типично формирование участков атрофии кожи, наблюдаются гиперпигментации на фоне мелких рубцов белого цвета с блестящей поверхностью [46]. Приблизительно у 25% пациентов имеются неврологические проявления (приобретенная микроцефалия, уменьшение или отсутствие глубоких рефлексов растяжения сухожилия, прогрессирующая сенсоневральная тугоухость и прогрессирующая когнитивная недостаточность) [47]. Офтальмологические поражения, как и кожный синдром, характеризуются ранним началом и манифестируют в среднем в возрасте 4 лет [47]. У пациентов могут быть диагностированы хронический ультрафиолет-индуцированный конъюнктивит и кератит, приводящий к помутнению роговицы и повышенной васкуляризации. Они также могут прогрессировать до воспалительных поражений, таких как пингвекула и птеригиум. В редких случаях можно наблюдать атрофию век с формированием эктропиона. Эпителиома, плоскоклеточная карцинома и меланома в передней камере глаза являются частым явлением при пигментной ксеродерме [1]. Плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и меланома в целом очень часто встречаются у пациентов с пигментной ксеродермой. Пациенты с этим заболеванием имеют > 10 000-кратный риск развития

Рис. 5. Девочка, 7 лет, с эритропоэтической протопорфирией. Разлитая эритема на лице и груди, очаги рубцовой атрофии линейной формы с восковидным блеском на эритематозном фоне в области верхних конечностей. При лабораторном исследовании в плазме крови обнаружено повышение всех исследуемых порфиринов, особенно мезопорфирина и протопорфирина IX; повышенное содержание копропорфиринов I и III, мезопорфирина IX и протопорфирина IX
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2015.

Fig. 5. Girl, 7 years old, with erythropoietic protoporphyria. Spread erythema on the face and chest, foci of ulerythema of linear form with waxy gloss and erythematoses on upper limbs. Laboratory tests of blood plasma have revealed the increase of all studied porphyrins, especially mesoporphyrin and protoporphyrin IX (increased amount of coproporphyrins I and III, mesoporphyrin IX and protoporphyrin IX)
Source: Murashkin N.N. et al., 2015.



Рис. 6. Мальчик, 5 лет, с пигментной ксеродермой. В области лица, шеи и верхней трети груди очаги гиперпигментации, пойкилодермия, множественные кератомы, гиперпигментации на фоне мелких рубцов белого цвета с блестящей поверхностью. Офтальмологические нарушения: дисфункция мейбомиевых желез (синдром «сухого глаза»). Секвенирование экзона: в экзоне 09 гена XPC (OMIM: *613208) выявлена делеция c.1413del в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания p.A472Lfs*54. Делеция ранее не описана

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Fig. 6. Boy, 5 years old, with xeroderma pigmentosum. There are foci of hyperpigmentation, poikiloderma, multiple keratomas, hyperpigmentation and small white scars with shiny surface on face, neck and upper third of chest. Ophthalmological disorders: dysfunction of the meibomian glands (dry eye syndrome). Exome sequencing: we have revealed homozygous deletion c.1413del in exon 9 of the XPC gene (OMIM: *613208) leading to frameshift p.A472Lfs*54. This deletion is novel.

Source: Murashkin N.N. et al., 2019.



немеланоцитарного рака кожи в течение своей жизни по сравнению со здоровыми людьми и более чем 2000-кратный риск развития меланомы [48].

Синдром Кокейна — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся низким ростом, атрофией подкожно-жировой клетчатки и прогрессирующей неврологической дегенерацией. У пациентов обычно ярко выражены клинические стигмы заболевания: микроцефалия, западение глаз, тонкий нос и большие уши [49]. Могут наблюдаться пигментная ретинопатия, катаракта, нейросенсорная глухота и «кахектическая карликовость». Неврологическая картина характеризуется отставанием в умственном развитии. Фоточувствительность является частым признаком заболевания [4]. Непродолжительное пребывание на солнце приводит к кожной реакции, проявляющейся эритемой, отеком и образованием пузырьков на открытых участках. Гиперпигментация, рубцы и телеангиэктазии возникают в результате длительной и систематической инсоляции. В отличие от пигментной ксеродермии и синдрома Блума, у пациентов нет пигментных изменений, для них нехарактерен высокий риск развития рака кожи [1].

Трихотиодистрофия — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ломкостью волос и ногтей, ихтиозиформными изменениями кожи, отставанием в физическом и умственном развитии [50]. Клиническая картина трихотиодистрофии весьма разнообразна: от поражения только волос до тяжелых неврологических и соматических аномалий развития. Также, в зависимости от подтипа трихотиодистрофии, у пациентов могут наблюдаться фоточувствительность, гематологические аномалии и снижение фертильности [51]. Волосы при трихотиодистрофии за счет низкого содержания серы и цистеина кажутся редкими, короткими и сухими, отмечается их повышенная ломкость даже при незначительном механическом воздействии. Аналогичные изменения наблюдаются и с ногтевыми пластинами. Можно наблюдать их расщепление, ломкость, формирование гребней, тусклый цвет и медленный рост [52]. Для трихотиодистрофии характерен высокий риск развития врожденной катаракты, периферической остеопении и остеосклероза [52]. Неврологические проявления включают микроцефалию, умственные нарушения и атаксии.

Синдром Блума — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое распространено среди евреев-ашкенази [53, 54]. Заболеваемость выше среди мальчиков [53]. Для синдрома Блума характерны следующие клинические проявления: фоточувствительность, низкий рост, высокий риск злокачественных новообразований и иммунодефицит различной степени тяжести. Заболевание обычно проявляется уже в первые годы жизни в виде эритематозных очагов в форме «бабочки» в центральной части лица. При дальнейшей инсоляции на коже лица формируются телеангиэктазии, могут развиваться хейлит и пойкилодермия. Иногда на участках, подвергшихся солнечному излучению, формируются пятна цвета «кофе с молоком» и очаги гипопигментации. Иммунодефицитное состояние часто сопровождается возникновением инфекционных заболеваний, нередко с развитием пневмонии и летальным исходом [55]. Онкологическими осложнениями синдрома Блума являются лейкоз и карцинома, в том числе кожная форма, обычно возникающие только в зрелом возрасте [56].

Синдром Ротмунда–Томсона — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Выделяют тип I, характеризующийся пойкилодермией, эктодермальной дисплазией и ювенильной катарактой неизвестной этиологии, и тип II, который проявляется пойкилодермией, врожденными аномалиями костей, отличается высоким риском развития злокачественных новообразований, особенно остеосаркомы [57]. Изменения на коже развиваются обычно в возрасте от 3 до 6 мес, реже — до 2 лет [57]. Кожными проявлениями синдрома являются эритема, отек и образование уртикарных элементов на лице, которые впоследствии можно наблюдать на конечностях и в ягодичной области. Стоит отметить клинические изменения высыпаний, ключевыми паттернами которых являются ливедообразные очаги гипо- и гиперпигментации, образование телеангиэктазий и точно локализованные очаги атрофии (рис. 7), которые сохраняются на протяжении всей жизни. Гиперкератотические поражения встречаются примерно у 30% пациентов [58]. Скелетные аномалии могут включать дефекты лучевых и локтевых костей, отсутствие или гипоплазию надколенника и остеопению [58].

Синдром Смита–Лемли–Опица — это аутосомно-рецессивно наследуемый синдром, вызванный нарушением метаболизма холестерина в результате дефицита фермента 7-дегидрохолестерол редуктазы [59]. Основными особенностями синдрома Смита–Лемли–Опица являются

Рис. 7. Мальчик, 10 мес, с синдромом Ротмунда–Томсона. Отмечается мраморность кожи за счет сетевидных тонких красных полосок, которые слегка шелушатся; на их месте постепенно развиваются атрофические полосы; чередование красных атрофических и пигментных полос придает коже пестрый вид. Сопутствующие заболевания: сложный гиперметропический астигматизм, гипотрофия 2-й степени (дефицит массы тела 20–30%), низкорослость синдромального генеза, идиопатическая эпилепсия
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Fig. 7. Boy, 10 months, with Rothmund–Thomson syndrome. There is mottled skin due to the web of thin red stripes that slightly flake, then they gradually develop to striae atrophicae. Such alternation of red atrophic and pigment stripes makes the skin mottled. Comorbidities: compound hyperopic astigmatism, 2nd degree hypotrophy (weight deficit — 20–30%), syndrome-based low growth, idiopathic epilepsy
Source: Murashkin N.N. et al., 2019.



микроцефалия, битемпоральное сужение (уменьшенное расстояние между висками), птоз, короткий нос, обращенные вперед ноздри и микрогнатия. У большинства пациентов наблюдается синдактилия 2–3 пальца стопы [60]. Почти у всех пациентов присутствует повышенная фоточувствительность, которая проявляется возникновением эритематозных очагов на открытых участках кожного покрова. У большинства пациентов с синдромом Смита–Лемли–Опица наблюдается выраженное отставание умственного развития. Затруднено кормление, обусловленное слабым сосательным рефлексом, частыми эпизодами рвоты и отсутствием интереса к пище. Поведенческие особенности включают нарушения сна, раздражительность, агрессивность, самоповреждение, социальные и коммуникативные нарушения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и расстройство аутистического спектра [61].

Болезнь Хартнупа — редкое аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, вызванное нарушением транспорта нейтральных аминокислот, включая триптофан, через желудочно-кишечный тракт и почки и последующим снижением синтеза ниацина. Синдром может протекать бессимптомно до 3-летнего возраста [1]. Затем, как правило, развивается неврологическая симптоматика и появляются первые высыпания на коже. Кожный синдром характеризуется симметрично локализованными эритематозными высыпаниями (пятнами) на открытых участках кожи, которые появляются весной или ранним летом. Пятна имеют четкие границы, склонны к слиянию, а на их поверхности может наблюдаться шелушение. Неврологические симптомы включают атаксию,

спастичность, умственную отсталость и психиатрические проявления, такие как беспокойство, эмоциональная нестабильность. Кроме того, могут наблюдаться выпадение и ломкость волос, а также изменение ногтей в виде усиленной продольной исчерченности [1].

ДИАГНОСТИКА ФОТОДЕРМАТОЗОВ

Для своевременной верификации фотодерматоза необходим комплекс диагностических мероприятий. Так, сбор анамнеза должен включать вопросы, касающиеся возраста пациента на момент начала заболевания, сезонности, симптомов после пребывания на солнце, продолжительности высыпаний, принимаемых лекарственных препаратов и семейного анамнеза [62]. При физикальном осмотре необходима тщательная оценка локализации и морфологии поражений. При некоторых клинических ситуациях полезно проведение анализов крови, мочи и кала на содержание порфиринов. При подозрении на порфирию необходима оценка функций печени и концентрации железа в крови [43]. Пациентам с клинической картиной аутоиммунного заболевания, например красной волчанки, целесообразно проведение исследований антинуклеарных антител и антител к экстрагируемому нуклеарному антигену. Проведение биопсии кожи с последующим гистологическим исследованием рекомендовано большинству пациентов при подозрении на фотодерматоз. Хромосомный анализ и молекулярно-генетические исследования позволяют подтвердить синдром Блума или синдром Ротмунда–Томсона. Фоточувствительность иногда подтверждают методом определения МЭД для установления пороговой дозы ультрафиолетового облучения. Также проводится провокационная процедура с использованием многократных воздействий ультрафиолетовых лучей группы А и/или В в течение 4 дней подряд в попытке воспроизвести дерматоз [63]. Фотопатч-тесты в сочетании со стандартными патч-тестами являются вариантами диагностики при определении фотоаллергии [64].

ФОТОПРОТЕКЦИЯ

Кожный покров человека подвергается постоянно-му фотоповреждению, преимущественно за счет длинноволнового и средневолнового диапазона излучения. Ультрафиолетовое излучение является одним из наиболее известных факторов, инициирующих фотодерматозы и усугубляющих их течение. Проведение эффективной фотопroteкции является неотъемлемым базисом в их профилактике и лечении. Следует особо отметить, что незамедлительное принятие мер фотозащиты в некоторых случаях может быть ключом к предотвращению осложнений — злокачественных новообразований или калечащих рубцов.

В качестве метода профилактики фотодерматозов следует использовать солнцезащитные средства, нивелирующие большинство негативных воздействий солнечного излучения на кожный покров. В настоящее время используются комбинированные наружные средства, сочетающие свойства химических ультрафиолетовых фильтров, минеральных экранов и антиоксидантов. При фотодерматозах предпочтение следует отдавать средствам с высокой степенью защиты (SPF (sun protection factor) не менее 50) и использовать их рутинно на все потенциально открытые участки кожного покрова [4]. Пациентов с фотодерматозами необходимо информировать о необходимости правильного подбора одежды в летний период, основанного на достижении удовлетворительной фотозащиты. Известно, что льняные ткани более эффективны в этом отношении, чем хлопчатобумажные, а цветные ткани обладают

большим протективным эффектом по сравнению с белыми [65]. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости ношения головных уборов (шляпы, бейсболки, кепки) и в некоторых случаях — ношения перчаток. Пациентам с фоточувствительностью глаз следует носить солнцезащитные очки [66].

ЛЕЧЕНИЕ

При обострении фотодерматозов зачастую целесообразно топическое применение глюкокортикостероидов, которые обладают выраженным противовоспалительным действием и позволяют ускорить купирование клинических и субъективных симптомов [67]. Положительный эффект краткосрочного применения топических глюкокортикостероидов обусловлен снижением синтеза провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены, снижением количества антигенпрезентирующих и тучных клеток, а также ингибированием синтеза и выброса гистамина в местах поражения [67]. Подавление активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов приводит к снижению микрососудистой активности, тем самым уменьшая отек. Благодаря этому топические глюкокортикостероиды являются неотъемлемыми в лечении и контроле множества заболеваний из группы фотодерматозов [32]. Всем этим требованиям к наружной терапии соответствует метилпреднизолона ацепонат (Адвантан, LEO Pharma). Эмульсия и крем метилпреднизолона ацепоната оптимально подходят для лечения фитофотодерматозов. Одно из основных отличий препарата — создание депо-эффекта в коже с последующим постепенным высвобождением. Скорость высвобождения напрямую зависит от интенсивности воспаления: чем оно интенсивнее, тем сильнее противовоспалительный и противозудный эффект. Именно поэтому метилпреднизолона ацепонат — единственный глюкокортикостероид, все лекарственные формы которого относятся к сильному классу. Это оригинальный топический стероид последнего поколения, который выбирают врачи и пациенты во всем мире. Сравнительное 6-недельное исследование применения метилпреднизолона ацепоната и мометазона фуората для терапии эритемы, вызванной ультрафиолетовым излучением, показало их одинаковую эффективность [68]. Однако атрофия кожи и телеангиэктазии отмечались чаще и были более выражены в группе применения мометазона фуората. Также продемонстрировано отсутствие снижения концентрации кортизола в сыворотке крови в группе применявших метилпреднизолона ацепонат, в отличие от пациентов, применявших мометазона фуорат. Метилпреднизолона ацепонат выпускается в нескольких формах (эмульсия, крем, мазь), благодаря чему не возникает сложностей его применения как на различных участках кожи, так и при локальных клинических особенностях. Согласно инструкции по применению, препарат в форме эмульсии показан при фотодерматите и солнечном ожоге и разрешен к применению с 4-месячного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «фотодерматозы» объединяет многочисленные и разнообразные заболевания, которые возникают или течение которых ухудшается при воздействии солнечного света, проявляющиеся разнообразными изменениями кожного покрова. Особенности фотодерматоза определяют подходы к лечению, однако в период обострения в качестве наружной терапии рекомендовано применение топических глюкокортикостероидов. В настоящее время препаратом выбора в лечении фотодерматозов у детей является метилпреднизолона ацепонат. Метилпреднизолона ацепонат

обеспечивает быстрое, безопасное и высокоэффективное лечение воспалительных изменений на коже и обладает отличной местной и системной переносимостью, что обуславливает его широкое применение в детской дерматологической практике.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное добровольное согласие законного представителя пациента на проведение фотосъемки и использование фотоматериалов в образовательных и научных целях, в т.ч. в публикациях книг и/или статей, для рис. 1 получено 10.02.2018, для рис. 2 — 05.08.2019, для рис. 3. — 17.10.2019, для рис. 4 — 24.03.2016, для рис. 5 — 06.09.2015, для рис. 6 — 10.09.2019, для рис. 7 — 03.10.2019.

INFORMED CONSENT

Informed voluntary consents of patients' legal representatives on photography and use of any photo materials for educational and scientific purposes (including its publications in books and/or articles) were received for Fig. 1 on 10.02.2018, Fig. 2 — 05.08.2019, Fig. 3 — 17.10.2019, Fig. 4 — 24.03.2016, Fig. 5 — 06.09.2015, Fig. 6 — 10.09.2019, Fig. 7 — 03.10.2019.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «LEO Pharma».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by LEO Pharma.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. 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. Ambarchyan — 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

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

Э.Т. Амбарчян

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

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

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

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

- Chantorn R, Lim HW, Shwayder TA. Photosensitivity disorders in children: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1093.e1–e18; quiz 1111–1112. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.033
- Mang R., Krutmann J. Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: *Textbook of contact dermatitis*. Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds. 3rd ed. Berlin: Springer; 2001. pp. 134–143.
- Grossberg AL. Update on pediatric photosensitivity disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(4):474–479. doi: 10.1097/mop.0b013e328362c2c3
- Pacha O, Hebert AA. Pediatric Photosensitivity Disorders. *Dermatol Clin*. 2013;31(2):317–326. doi: 10.1016/j.det.2012.12.008
- Jansen CT. Photosensitivity in childhood. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1981;95:54–57.
- Horkay I, Emri G, Varga V, et al. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(2):56–60. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00341.x
- Lim HW, Hawk J. Evaluation of the photosensitive patient. In: *Photodermatology*. Lim HW, Hönigsmann H, Hawk J, eds. New York: Informa Healthcare USA; 2007. pp. 139–148.
- Guarrera M. Polymorphous Light Eruption. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:61–70. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_6
- Norris PG, Morris J, McGibbon DM, et al. Polymorphic light eruption: an immunopathological study of evolving lesions. *Br J Dermatol*. 1989;120(2):173–183. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb07781.x
- Das S, Lloyd JJ, Walshaw D, Farr PM. Provocation testing in polymorphic light eruption using fluorescent ultraviolet (UV) A and UVB lamps. *Br J Dermatol*. 2004;151(5):1066–1070. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06235.x
- Lembo S, Raimondo A. Polymorphic Light Eruption: What's New in Pathogenesis and Management. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:252. doi: 10.3389/fmed.2018.00252
- Tan E, Eberhart-Phillips J, Sharples K. Juvenile spring eruption: a prevalence study. *N Z Med J*. 1996;109(1027):293–295.
- Stratigos AJ, Antoniou C, Papadakis P, et al. Juvenile spring eruption: clinicopathologic features and phototesting results in 4 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2 Suppl):S57–S60. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02469-1
- Pile HD, Crane JS. Actinic Prurigo. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499957/>. Accessed on October 25, 2021.
- Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic Prurigo. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):335–344. doi: 10.1016/j.det.2014.03.010
- Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol*. 2002;43:128–132.
- Cuevas-Gonzalez JC, Vega-Memije ME, Borges-Yáñez SA, Rodríguez-Lobato E. Risk factors associated with actinic prurigo: a case control study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):774–778. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175105
- Pardo-Zamudio AC, Valbuena MC, Jiménez-Torres HD, Colmenares-Mejía CC. Actinic prurigo in a dermatological reference center in Colombia: 108 cases. Prurigo actínico en un centro dermatológico de referencia en Colombia: 108 casos. *Biomedica*. 2020;40(3):487–497. doi: 10.7705/biomedica.5139
- Grabczynska SA, McGregor JM, Kondeatis E, et al. Actinic prurigo and polymorphic light eruption: common pathogenesis and the importance of HLA-DR4/DRB1*0407. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):232–236. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02654.x
- Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):355–361, viii–ix. doi: 10.1016/j.det.2014.03.007
- Huang CM, Asai Y. Chronic actinic dermatitis. *CMAJ*. 2018;190(10):E297. doi: 10.1503/cmaj.171111
- Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2003;16(1):45–51. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01607.x
- Haddad JM, Monroe HR, Hardin J, et al. Hydroa vacciniforme: a rare photodermatosis. *Dermatol Online J*. 2014;20(8):13030/qt7961b22b.
- Ott H, Baron JM. Nichtereditäre Photodermatosen im Kindesalter. *Hautarzt*. 2006;57(12):1059–1066. doi: 10.1007/s00105-006-1255-z
- Ahad T, Rhodes LE. Images in paediatrics: Haemorrhagic vesicles and varioliform scarring: consider photosensitivity. *Arch Dis Child*. 2020;105(3):302–303. doi: 10.1136/archdischild-2018-316272
- Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(12):1250–1253. doi: 10.1111/ddg.12809
- Fityan A, McGibbon D, Fasshi H, Sarkany RS. Paediatric solar urticaria: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1453–1454. doi: 10.1111/bjd.16325
- Raigosa M, Toro Y, Sánchez J. Solar urticaria. Case report and literature review. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):371–375. doi: 10.29262/ram.v64i3.202
- Hölzle E. Lichturtikaria. In: *Hölzle E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2003. pp. 130–153.
- Harris BW, Badri T, Schlessinger J. Solar Urticaria. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441986>. Accessed on October 25, 2021.
- Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:909–920; quiz 921–922. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.020
- Хлебникова А.Н. Современные подходы к наружной терапии фотозависимых дерматозов // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2011. — № 4. — С. 88–95. [Khlebnikova AN. Current approaches to the external therapy of photodermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;(4):88–95. (In Russ).]
- Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Goldsmith LA, Katz SL, Gilchrist BA, et al, eds. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. pp. 1066–1074.
- O'Gorman SM, Murphy GM. Photoaggravated disorders. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):385–398, ix. doi: 10.1016/j.det.2014.03.008
- Oakley AM, Badri T, Harris BW. Photosensitivity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431072>. Accessed on October 25, 2021.
- Askanase A, Shum K, Mitnick H. Systemic lupus erythematosus: an overview. *Soc Work Health Care*. 2012;51(7):576–586. doi: 10.1080/00981389.2012.683369
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*. 2010;146(1):26–30. doi: 10.1001/archdermatol.2009.328
- Strowd LC, Jorizzo JL. Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(6):418–421. doi: 10.3109/09546634.2012.697540
- Alsharif SH, Alesa D, Baabdullah A. Type 1 Segmental Darier Disease: Case Report and Discussion of the Treatment Options. *Case Rep Dermatol*. 2020;12(3):159–167. doi: 10.1159/000509177
- Naji Rad S, Vashisht P, Malar Rash. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555981>. Accessed on October 25, 2021.
- Wolf P, Weger W, Patra V, et al. Desired response to phototherapy vs photoaggravation in psoriasis: what makes the difference? *Exp Dermatol*. 2016;25(12):937–944. doi: 10.1111/exd.13137
- Napolitano M, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Impact of sun exposure on adult patients affected by atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06582-7
- Balwani M. Erythropoietic Protoporphyrria and X-Linked Protoporphyrria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):298–303. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.020

44. Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet.* 2006;78(1):2–14. doi: 10.1086/498620
45. Horner ME, Alikhan A, Tintle S, et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol.* 2013;52(12):1464–1480. doi: 10.1111/ijd.12305
46. Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М. Пигментная ксеродерма // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 442–447. [Gadzhimuradov MN, Alieva MG, Mamasheva GD, Gadzhimuradova KM. Xeroderma pigmentosa. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2019;18(4):442–447. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201918041442
47. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):241–250. doi: 10.1001/archderm.123.2.241
48. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):139–144. doi: 10.1007/s12105-016-0707-8
49. Soffer D, Grotsky HW, Rapin I, Suzuki K. Cockayne syndrome: unusual neuropathological findings and review of the literature. *Ann Neurol.* 1979;6:340–348. doi: 10.1002/ana.410060407
50. Liang C, Kraemer KH, Morris A, et al. Characterization of tiger-tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:224–232. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.013
51. Ferrando J, Mir-Bonafé JM, Cepeda-Valdés R, et al. Further insights in trichothiodystrophy: a clinical, microscopic, and ultrastructural study of 20 cases and literature review. *Int J Trichology.* 2012;4(3):158–163. doi: 10.4103/0974-7753.100075
52. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:891–920; quiz 921–924. doi: 10.1067/mjd.2001.114294
53. Pesce K, Rothe MJ. The premature aging syndromes. *Clin Dermatol.* 1996;14(2):161–170. doi: 10.1016/0738-081x(95)00151-5
54. Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(3):393–401. doi: 10.1586/14737159.4.3.393
55. German JC. Bloom's syndrome. *Dermatol Clin.* 1995;13(1):7–18.
56. German J. Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(6):393–406.
57. Guerrero-González GA, Martínez-Cabriales SA, Hernández-Juárez AA, et al. Rothmund-thomson syndrome: a 13-year follow-up. *Case Rep Dermatol.* 2014;6(2):176–179. doi: 10.1159/000365625
58. Wang LL, Plon SE. Rothmund-Thomson Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet].* Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
59. Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, et al. Mutational spectrum in the Delta7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;66(2):402–412. doi: 10.1086/302760
60. DeBarber AE, Eroglu Y, Merckens LS, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e24. doi: 10.1017/S146239941100189X
61. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, et al. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;98(2):191–200. doi: 10.1002/1096-8628(20010115)98:2<191::aid-ajmg1030>3.0.co;2-m
62. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther.* 2003;16(1):1–7. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01601.x
63. Kim JJ, Lim HW. Evaluation of the photosensitive patient. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18(4):253–256. doi: 10.1016/s1085-5629(99)80024-8
64. Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(11):965–975. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.06010.x
65. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Фотопротекция в современной дерматологии и косметологии: классические представления и новые сведения // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2013 — № 3. — С. 114–118. [Aravitskaya ER, Sokolovsky EV. Photoprotection in contemporary dermatology and cosmetology: traditional issues and new data. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2013;(3):114–118. (In Russ).]
66. American Academy of Ophthalmology. *Sunglasses.* Available online: <http://www.aao.org/eyecare/tmp/Sunglasses.cfm>. Accessed on November 11, 2012.
67. Luger T. 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
68. Kecskés A, Heger-Mahn D, Kuhlmann RK, Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(4):576–580. doi: 10.1016/0190-9622(93)70224-h

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

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероидрезистентности у пациентов с атопическим 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

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

Статья поступила: 23.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Кожа является естественной средой обитания сложных сообществ (экосистем) бактерий, грибов и вирусов. Микробиом этих сообществ находится в тесной взаимосвязи с геномом хозяина, а формирование экосистем происходит под воздействием как морфофизиологических и иммунологических характеристик кожи (концентрация сальных желез, содержание влаги и температура), так и факторов окружающей среды. Метагеномные исследования демонстрируют значительное разнообразие в экосистемах кожи. При этом роль комменсальных микроорганизмов в модуляции иммунного ответа кожи на различные агенты и, таким образом, связь с патогенезом кожных заболеваний уже не вызывает сомнений. На основе этих знаний разработаны новые пробиотические и противомикробные средства, используемые для наружного лечения, в т.ч. стероидрезистентные формы болезни.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиом, *Staphylococcus aureus*, дети, стероидрезистентность

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А. Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероидрезистентности у пациентов с атопическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):370–375. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2309

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan⁴,
Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis

Skin is the natural habitat for complex bacterial, fungal, and viral communities (ecosystems). The microbiome of such communities is always in close relationship with the host genome, and the development of these ecosystems happens under the effects of morpho-physiological and immunological characteristics of the skin (sebaceous glands concentration, humidity, and temperature) and environmental factors. Metagenomic studies have shown significant diversity in skin ecosystems. Moreover, the role of commensal microorganisms in skin immune response modulating to various agents and, thus, its correlation with skin diseases pathogenesis is no longer in doubt. New probiotic and antimicrobial agents for external treatment have been developed according to these knowledges.

Keywords: atopic dermatitis, microbiome, *Staphylococcus aureus*, children, steroid resistance

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A. Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):370–375. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2309

РОЛЬ МИКРОБИОМА КОЖИ

Приблизительно 1 млн бактерий различных видов населяет каждый квадратный сантиметр кожи человека [1]. Более того, метагеномные исследования демонстрируют значительное разнообразие микробных сообществ, ареалом которых являются эпителиальные поверхности человеческого организма [2]. Эти сообщества влияют на физиологию человека, иммунную систему и развитие болезней, в т.ч. неинфекционных, таких как атопический дерматит, псориаз, розацеа и акне [3–5]. Обоснована новая парадигма того, как микробы вызывают заболевания, когда не столько патогены, сколько дисбаланс в комменсальной экосистеме реализуется в патологию кожи [3–5]. При этом остается нерешенным ряд вопросов. В частности, по-прежнему неясно, является ли дисбаланс в комменсальной экосистеме первичным или вторичным, вызванным изменениями в коже хозяина и иммунными диссоциациями. Не установлено также и то, как этот дисбаланс усиливает эпителиальную дисфункцию, иммунную дисрегуляцию или чрезмерный рост патогенных микробов [6–8]. Ответы на эти вопросы необходимы не только для лучшего понимания патогенеза кожных болезней, но и для разработки новых методов и средств их терапии, а также борьбы со стероидрезистентностью, формирующейся у отдельных пациентов.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которым страдает примерно 15% детей во всем мире [9]. Было выдвинуто множество гипотез о патогенезе АтД, включая дефицит белка эпителиального барьера филагрина, колонизацию *Staphylococcus aureus* и гиперергический характер иммунных реакций [10–14]. По некоторым данным, обострения АтД могут быть связаны с изменениями микробиома кожи [8].

Использование методов культивирования показало, что при АтД имеет место избыточная колонизация кожи *S. aureus*. Кроме того, метагеномное исследование продемонстрировало, что во время обострения заболевания количество видов стафилококков увеличивалось с 35 до 90% от всего микробиома кожи [15]. Интересно и то, что степень колонизации кожи как *S. aureus*, так и *S. epidermidis* возрастала почти одинаково [15]. Известно, что *S. epidermidis* может продуцировать вещества, которые избирательно ингибируют *S. aureus*, выступая, таким образом, в роли антагониста последнего [16]. В кишечнике патогенные микроорганизмы могут быстрее (в сравнении с кожей) колонизировать слизистую оболочку, несмотря на присутствие значительного количества комменсальных видов бактерий [16]. Этот факт позволяет предположить, что различные виды стафилококка могут существовать на коже в мутуалистическом (взаимовыгодном) симбиозе [17].

Вместе с тем многое в колонизации кожи стафилококками при АтД все еще остается неясным. Имеет ли место взаимное увеличение колонизации *S. aureus* и *S. epidermidis* или же активный рост *S. epidermidis* является результатом антагонистического ответа на увеличивающуюся популяцию *S. aureus*? Помимо очевидного изменения количества *S. aureus* и *S. epidermidis*, многие неродственные виды бактерий, не относящиеся к стафилококкам, тоже активно определяются во время обострения АтД [15]. В связи с этим важно выяснить, сопровождаются ли изменения на коже при АтД сначала изменениями состава видов микробиома, что приводит к чрезмерному увеличению количества стафилококков,

или, напротив, первичен рост количества стафилококков [16]. Понимание того, как *S. aureus* соотносится с изменениями количественных и структурных параметров микробиома кожи, необходимо для разработки новых методов лечения обострений АтД с целью восстановления баланса и повторной диверсификации микробиома кожи. Так, уменьшение пропорций *S. aureus* в микробиоме кожи и восстановление микробного разнообразия наблюдалось при соблюдении поддерживающей терапии в течение длительного времени, что приводило к уменьшению тяжести и наступлению ремиссии заболевания [15].

Интересно наблюдать, что *S. aureus* и *S. epidermidis* являются доминирующими видами микробиома кожи пациентов с АтД, в то время как у здоровых индивидуумов данные виды представляют лишь незначительную часть от всех бактериальных сообществ [16]. Считается, что значительное увеличение *S. epidermidis* во время обострения АтД представляет собой компенсаторный механизм, направленный на ограничение колонизации *S. aureus* [16]. Действительно, *S. epidermidis* является наиболее распространенным производителем внеклеточных сериновых протеаз (ESP), которые предотвращают поверхностную адгезию *S. aureus* к эпителию [16]. *S. epidermidis* может также продуцировать серин, цистеин и металлопротеазы, которые специфически ингибируют и разрушают биопленку *S. aureus* [18]. Более того, *S. aureus* полагается на коммуникационную систему «чувство кворума» для выделения определенных токсинов и протеаз, которые могут вызвать повреждение эпидермального барьера. Однако коагулазонегативные стафилококки (CoNS: *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. hominis* и др.) секретируют аутоиндуцирующие пептиды, которые ингибируют чувство кворума у *S. aureus*, подавляя тем самым секрецию факторов вирулентности [19]. Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что рост комменсальных бактерий на коже хозяина является защитным фактором от колонизации кожи патогенными бактериями [18].

Все это доказывает важность поддержания нормального микробиома кожи и демонстрирует, как комменсальные бактерии могут способствовать поддержанию нормального гомеостаза эпидермального барьера [18].

Как упоминалось ранее, в настоящее время имеется немало доказательств того, что колонизация или инфицирование кожи *S. aureus* являются факторами, усугубляющими течение АтД [20–22]. Многочисленные исследования показали, что суперантигены, вырабатываемые стафилококками и стрептококками, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний кожи, усиливают воспалительную реакцию, вместе с тем нивелируя ответ на применение топических глюкокортикостероидов (тГКС), а также противодействуют активации факторов врожденного иммунитета в коже [15, 20–22]. В пораженных АтД участках кожи преимущественно определяются инфильтративные Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги, которые могут активироваться суперантигенными токсинами этих микробов [20].

На сегодняшний день определены три основных механизма действия стафилококковых суперантигенов [16]. Во-первых, они проникают даже через неповрежденную кожу и вступают в реакцию с активированными кератиноцитами, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1 и TNF- α , которые активируют молекулы адгезии на эндотелиальных клетках сосудов и инициируют процессы экстравазации воспалительных клеток в кожу [22]. Во-вторых, суперантигены вызывают истощение в эпителиальных тканях клеток

Лангерганса, после миграции которых в региональные лимфатические узлы продуцируется IL-12, избирательно регулирующий экспрессию CLA (кожный лимфоидный антиген) на Т-лимфоцитах. Последний считается рецептором, контролирующим сродство Т-клеток к коже [22, 23], а также связывание Т-лимфоцитов с эндотелием посткапиллярных венул кожи и переходом в дерму [23, 24]. Этот процесс, вероятно, увеличивает миграцию иммунных клеток в кожу, в результате чего в коже происходит усиление воспалительной реакции [22, 24]. Наконец, в-третьих, у многих пациентов с хроническим присутствием на поверхности кожного покрова *S. aureus*, продуцирующего суперантиген, развивается специфический IgE-ответ на суперантигены [22, 23] с вовлечением тучных клеток, их дегрануляцией и высвобождением гистамина [22]. Последствием этих процессов может стать обострение и усугубление клинических проявлений АтД [22, 23]. К. Breuer и соавт. обнаружили, что тяжесть АтД по индексу SCORAD у 28 пациентов с положительным IgE-ответом на стафилококковый энтеротоксин В была значительно выше, чем у 43 пациентов, у которых этот вид сенсибилизации отсутствовал [25].

ПРОБЛЕМА СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Применение тГКС для уменьшения выраженности клинических проявлений АтД широко распространено в клинической практике. С появлением комбинированных препаратов (тГКС + антибактериальные средства) эффективность наружной терапии повысилась [8, 26]. Одним из первых исследований, посвященных изучению результатов применения тГКС в сравнении с комбинацией тГКС + антибактериальное средство, было исследование J.J. Leyden и A.M. Kligman, которые обнаружили, что комбинированный препарат более эффективно уменьшает выраженность воспаления кожи [26]. Аналогичные результаты были получены при использовании комбинации фузидиевой кислоты со стероидом [27]. Возможной причиной этого наблюдения может быть то, что стафилококки производят суперантигены, которые аннулируют действие тГКС, направленное на подавление воспаления в коже [28].

тГКС достаточно эффективно подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов [28]. Однако суперантигены, такие как стафилококковый энтеротоксин В, стафилококковый энтеротоксин Е и токсин синдрома токсического шока 1 (TSST-1), вызывают существенное снижение чувствительности лимфоцитов к тГКС [28]. Таким образом, суперантигены являются мощными ингибиторами действия тГКС на Т-лимфоциты человека, что и приводит к механизмам формирования стероидрезистентности у пациентов с АтД.

Один из других механизмов стероидрезистентности может быть связан с активностью человеческого глюкокортикоидного рецептора (hGR) α и β [29]. β -Форма рецептора не связывает тГКС [29]. Однако сверхэкспрессия hGR- β может снижать выраженность действия тГКС [29]. Действительно, hGR- β преобладает в Т-лимфоцитах, подвергшихся действию стафилококкового суперантигена [29]. Однако даже при очень высокой экспрессии hGR- β полного подавления ответа на тГКС не происходит, что может быть связано с действием протеинкиназ, в частности MAPK/ERK. MAPK (mitogen-activated protein kinases) относят к классу серинтреониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру [29]. Киназы MAPK подразделяются на 3 основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases) и киназы p38 [29]. ERK1 и ERK2 являются ключевыми участника-

ми сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку [30]. Стимуляция стафилококковым энтеротоксином В вызывает быстрое фосфорилирование ERK [29]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ERK может, в свою очередь, фосфорилировать рецептор тГКС, что, как известно, ингибирует его ядерную транслокацию [29, 30]. Действительно, ядерная транслокация рецептора тГКС в Т-лимфоцитах ингибируется после стимуляции суперантигеном в присутствии дексаметазона [29]. Ингибирование MAPK/ERK восстанавливает ядерную транслокацию рецепторов ГКС и, следовательно, уменьшает резистентность к тГКС [29].

РОЛЬ *S. AUREUS* У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

S. aureus продуцирует широкий спектр факторов вирулентности [31]. *S. aureus in vitro* быстрее колонизирует непораженную кожу у пациентов с АтД, чем кожу здоровых людей [31]. По мнению S.H. Cho, повышенное сродство *S. aureus* обусловлено Th₂-опосредованным типом воспалительной реакции кожи [31]. На мышинной модели АтД связывание *S. aureus* с участками воспаленной кожи зависело от IL-4 [32]. В коже пациентов, страдающих АтД, имеется повышенное количество фибронектина, с которым легко связывается *S. aureus* [32]. Способствуют этому нарушение барьерной функции кожи, зуд и провоцируемые ими экскориации, часто встречающиеся при АтД [32].

Дефекты врожденных механизмов иммунологической защиты кожи также во многом объясняют быструю колонизацию кожи *S. aureus* при АтД [33]. В связи с этим важная роль принадлежит антимикробным пептидам — эффекторным молекулам врожденного иммунитета, участвующим в реакциях иммунной системы на микробные патогены [33]. Наряду с этим антимикробные пептиды оказывают иммуномодулирующее действие, вызывая миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, регулируя выработку цитокинов/хемокинов, стимулируя ангиогенез и заживление ран, а также поддерживая барьерную функцию кожи [34, 35]. Показано также, что антимикробные пептиды, такие как кателицидин LL-37, человеческий β -дефенсин 1 (hBD-1), hBD-3 и белок S100A7, повышают количество белков, связанных с белками плотных контактов эпителия, и способствуют восстановлению функций эпидермального барьера [36–38].

Каждый антимикробный пептид обладает определенным антимикробным действием, что дает группе широкий спектр влияния против бактерий, грибов и вирусов. Такие антимикробные пептиды, как β -дефенсин 2 человека (hBD-2) и алармин (LL-37), обладают синергичной цитотоксической активностью в зависимости от их уровня экспрессии в ответ на присутствие *S. aureus*. При АтД наблюдается уменьшение экспрессии данных пептидов [39, 40].

Так, при проведении анализа биоптатов пораженной кожи пациентов с АтД с помощью технологии микроочипов (microarrays) показана экспрессия широкого спектра эффекторных молекул врожденного иммунитета, но не hBD-2, IL-8 и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), уровень экспрессии которых был снижен в сравнении с анализом биоптатов пораженной кожи пациентов с псориазом, для которых характерно усиление экспрессии антимикробных пептидов [41].

hBD-3, по-видимому, специфичен для *S. aureus*, проявляя дозозависимую цитотоксическую активность, независимую от других антимикробных пептидов [42]. Иммунохимический анализ показал, что количество hBD-3 в коже пациентов с АтД значительно ниже, чем

в коже пациентов с псориазом [42]. Можно предполагать, что существует врожденная неспособность кожи при АД реагировать на присутствие *S. aureus* увеличением продукции hBD-3 [42]. Вместе с тем не исключено, что это свойство приобретено в результате Th₂-воспалительного ответа, наблюдаемого при атопии. Известно, например, что синтез hBD-2 и hBD-3 индуцируется цитокинами Th₁ и подавляется цитокинами Th₂ [42]. Снижение Th₁- и усиление Th₂-воспалительного ответа при АД увеличивают адгезию *S. aureus* и снижают врожденный иммунный ответ, тем самым способствуя распространению микробной инфекции [42]. Таким образом возникает порочный круг вовлечения *S. aureus* в патогенез АД. Первый шаг — генетическая предрасположенность к нарушению кожного барьера, за которой следует усиленная колонизация кожи *S. aureus*. Затем суперантигены *S. aureus* запускают иммунологический каскад с высвобождением медиаторов воспаления, возникает воспалительное экзематозное поражение кожи на фоне нарушения врожденного иммунного ответа и по этой причине невозможности контроля чрезмерного роста *S. aureus*. Кроме того, формирование другого порочного круга, «зуд–расчесывание», усугубляет течение АД. Процесс расчесывания провоцируется хроническим зудом, что приводит к повреждению эпидермального барьера, облегчению колонизации кожи микроорганизмами и прохождению аллергенов через кожу, заставляя кератиноциты высвобождать провоспалительные цитокины (IL-1, TNF-β, IL-4), что ведет к усилению зуда [43]. Также большое значение в формировании чувства зуда при АД играет рецептор PAR2 (активируемый протеазой 2). Он широко экспрессируется в разных типах клеток кожи и играет многогранную роль в эпидермальном гомеостазе, формировании кожного барьера, обеспечении иммунного ответа, а также участвует в ощущении боли и зуда. Нарушение эпидермального барьера у пациентов с АД делает возможным проникновение внешних аллергенов и протеаз, в т.ч. протеаз агонистов PAR2, от пылевых клещей, которые являются одним из основных триггеров обострения АД [44]. Дефицит барьера дополнительно усиливает активность агонистов эндогенных эпидермальных протеаз PAR2, таких как калликреин-5 и -14, катепсины и триптаза тучных клеток. PAR2 высоко экспрессируется в кератиноцитах и иммунных клетках кожи, где он индуцирует воспалительные медиаторы IL-6, ICAM-1 и TSLP, которые усиливают инфильтрацию и активацию лейкоцитов.

Таким образом, для прерывания этих патологических процессов требуется комбинированная терапия, которая включает использование средств, способных восстановить барьерную функцию и микробиом кожи, уменьшить воспаление, чувство зуда и подавить инфекционный процесс, вызванный *S. aureus*.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Для снижения степени колонизации кожи *S. aureus* и преодоления связанной с этим торпидности к ГКС эффективным может быть применение средств, влияющих на микробиом кожи. Это эмоленты с активными компонентами, такими как лизаты бактерий (*Aquaphilus dolomiae*), сапонины, флавоноиды, обладающими противомикробным действием, которые получили название «эмоленты плюс». Одним из таких средств является увлажняющий комплекс XeraCalm A.D. (Avene, Франция). Активные ингредиенты этого комплекса способны прервать порочный круг АД, опосредованный влиянием

S. aureus, и устранить клинические проявления воспаления, зуда с возможностью восстановления микробиома кожи. В состав этих средств входит новейший биоактивный компонент I-modulia, оказывающий антимикробное, противовоспалительное и противозудное действие и позволяющий восстановить микробиом кожи [45–47]. Линейка этих средств представлена средствами для ухода (липидовосполняющий крем и бальзам) и для гигиены (очищающее масло). Они содержат успокаивающий концентрат с удвоенным содержанием I-modulia и ультраконцентрированными растительными маслами, содержащими Cer-Omega-липиды, которые состоят из ω-6 (линолевая, линоленовая) жирных кислот и «церамидоподобных» молекул, схожих с естественными липидами эпидермиса, входящими в состав естественных увлажняющих факторов кожи. Важно отметить, что успокаивающий концентрат рекомендован как средство экстренной помощи при появлении очагов воспаления, чувстве зуда и повышении сухости кожи [48]. Механизм противозудного действия основан на влиянии I-modulia на негистаминергический механизм зуда, опосредуемый активируемым протеазами PAR2 [49]. Кроме того, I-modulia снижает экспрессию генов медиаторов воспаления и зуда в кератиноцитах и лимфоцитах, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и рецепторы IL-4 [50]. Снижение иммуноопосредованного аллергического воспалительного процесса в коже и, как следствие, выраженности зуда на фоне использования I-modulia было продемонстрировано в ряде исследований [50, 51]. Результаты других работ указывают на способность I-modulia снижать колонизацию *S. aureus* в результате восстановления естественных факторов (антимикробные пептиды) системы антимикробной защиты кожи [52, 53]. Этот фактор способствует снижению выработки суперантигенов *S. aureus* [52, 53], тем самым преодолевается стероидрезистентность.

Переносимость, удовлетворительный профиль безопасности и эффективность вышеуказанной косметической продукции были подтверждены при применении у добровольцев как на нормальной коже, так и на коже с экспериментально индуцированным повреждением при условиях, благоприятствующих появлению реакций непереносимости [45, 54], а также у пациентов с АД, в т.ч. с участием детей в возрасте от 1 до 4 лет [51, 54, 55]. Важно также отметить, что благодаря специальной упаковке, была реализована концепция «стерильной косметики», которая исключает содержание в соответствующих средствах парабенов, консервантов и заменителей консервантов, гарантирует абсолютную безопасность состава и сохранение стерильности на протяжении всего срока применения, что особенно важно при использовании на участках кожи, колонизированных *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что колонизация или инфицирование кожи *S. aureus* усугубляет течение АД. Многочисленные исследования показали, что суперантигены, вырабатываемые стафилококками и стрептококками, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний кожи. Поражения кожи пациентов с АД содержат преимущественно инфильтрирующие Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги, которые могут активироваться суперантигенными токсинами патогенных микроорганизмов. Преодоление последствий воспаления кожи и резистентности к ГКС, вызванных суперантигенами, а также неспособности

врожденной иммунной системы кожи при АД противодействовать колонизации и инфицированию *S. aureus* является необходимым условием успешного лечения и достижения клинической ремиссии. Применение современных средств базисной терапии АД помогает устранить влияние суперантигенов стафилококков и стрептококков на формирование резистентного к ТГКС профиля кожного покрова, достичь быстрой и долгосрочной медикаментозной ремиссии, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера. Применение современных инновационных формул эмоленов дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pierre Fabre.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Janssen, Pfizer, Celgene. Scientific consultants of Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — scientific consultant of Eli Lilly, Janssen.

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

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

Э.Т. Амбарчян

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

Л.А. Опрятин

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

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18:1043–1050
- Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):143–155.
- Till AE, Goulden V, Cunliffe WJ, Holland KT. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol.* 2000;142:885–892.
- Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2933–2941.
- Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol.* 1988;42:441–464.
- Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132:933–939.
- Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1204–1208.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:244–253.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387:1109–1122.
- Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:9–19.
- Cramer C, Link E, Horster M, Koletzko S, Bauer CP, Berdel D, et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: Results from the 2 birth cohort studies LISAplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1254e5–1260e5.
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007;127:564–567.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:214–219.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441–446.
- Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22:850–859.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465:346–349.
- Stecher B, Chaffron S, Kappeli R, Hapfelmeier S, Friedrich S, Weber TC, et al. Like will to like: Abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000711.
- Jung Eun Kim, Hei Sung Kim. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(4):444. doi: 10.3390/jcm8040444
- Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, Gallo RL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine.* 2019;11(490). doi: 10.1126/scitranslmed.aat8329
- Tanaka A, Amagai Y, Oida K, Matsuda H. Recent findings in mouse models for human atopic dermatitis. *Exp Anim.* 2012;61:77–84.
- Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Sperl J, Tsudzuki M, Hiroi J, et al. Development of atopic dermatitis-like skin

- lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol*. 1997;9:461–466.
22. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:399–404.
23. Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю., Иванов А.М., Гумилевская О.П., Сухарев А.В., Сухина И.А. Роль CLA+Т-клеток в развитии кожных заболеваний. *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2018. — Т. 94. — № 3. — С. 20–29. [Patrushev AV, Samtsov AV, Nikitin VY, Ivanov AM, Gumilevskaya OP, Sukharev AV, Sukhina IA. Origin, function and role in the development of skin diseases CLA+T-lymphocytes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):20–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>
24. Clark RA, Chong B, Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunology*. 2006;176:4431–4439.
25. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000;55:551–555.
26. Leyden JJ, Kligman AM. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol*. 1977;96:179–187.
27. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;7(Suppl 1):S15–S22.
28. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DYM. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:782–787.
29. Li L, Goleva E, Leung DYM. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK-ERK) pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1059–1069.
30. Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Кутилин Д.С., Енгибарян М.А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 77–87. [Lyanova AA, Vladimirova LY, Frantsiyants EM, Kutilin DS, Engibaryan MA. Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies. *Malignant Tumours*. 2017;7(4):77–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
31. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:269–274.
32. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehring AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol*. 2001;116:658–663.
33. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:823–831.
34. Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: Natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des*. 2009;15:2393–2413.
35. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26:989–998.
36. Akiyama T, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Nguyen TT, Ushio H, Fujimura T, Ueno T, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function. *J Innate Immun*. 2014;6:739–753.
37. Goto H, Hongo M, Ohshima H, Kurasawa M, Hirakawa S, Kitajima Y. Human beta defensin-1 regulates the development of tight junctions in cultured human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2013;71:145–148.
38. Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2163–2173.
39. Hattori F, Kiatsurayanon C, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Okamoto K, Niyonsaba F. The antimicrobial protein S100A7/psoriasin enhances the expression of keratinocyte differentiation markers and strengthens the skin's tight junction barrier. *Cutan Biol*. 2014;171:742–753.
40. Ong-Peck Y, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151–1160.
41. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262–3269.
42. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. 2001;276:5707–5713.
43. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(Suppl 1):S1–S12.
44. Barr TP, Garzia Ch, Guha S, Fletcher EK, Nguyen N, Wieschhaus AJ, Ferrer L, Covic L, Kuliopulos A. PAR2 Peptide-Based Suppression of Inflammation and Itch in Atopic Dermatitis Models. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(2): 412–421.
45. Aries MF, 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.
46. Bade I, et al. Sensory analysis of 4 medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;38:784–786.
47. Boisnic S, et al. Inhibitory effect of Ave'ne spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23:89–95.
48. Wollenberg A, 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.
49. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49.
50. 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.
51. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoul s D. Activit s immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolrog nique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les mod les 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.
52. Martin H, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. Epub 2016 May 14.
53. Laborel-Preron E, 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.
54. 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(5Suppl 1):AB62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.257>
55. Bianchi P, 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.

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

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии, 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: 12.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Атопический дерматит (АтД) является многофакторным воспалительным заболеванием кожи с высокой распространенностью в детской популяции. Согласно актуальным клиническим руководствам и экспертным докладам, для предупреждения обострений АтД необходимо проведение длительного поддерживающего лечения. В статье обобщены результаты основных исследований крема пимекролимус 1%. Показаны его эффективность и благоприятный профиль безопасности при длительной проактивной терапии АтД у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, пимекролимус, проактивная терапия, поддерживающая терапия, лимфома, атрофия, топические ингибиторы кальциневрина, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):376–382. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2310

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атопический дерматит (АтД) — многофакторное воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежат генетическая предрасположенность, наличие дисфункции эпидермального барьера, иммунная дисрегуляция, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи и кишечника [1]. Болезнь характеризуется выраженным зудом и зачастую является предвестником

развития одного или нескольких аллергических заболеваний в рамках «атопического марша» [2, 3], возникновение которых значительно ухудшает качество жизни не только пациентов, но и их близких [4].

АтД выявляют приблизительно у 10–20% детей во всем мире, при этом первые симптомы в 45% случаев появляются в возрасте до 6 мес, в 60% выявляются до одного года, еще в 30% болезнь возникает в возрас-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman A. Ivanov^{1, 3}, Eduard T. Ambarchian⁴, Roman V. Epishev¹,
Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AtD) is multifactorial inflammatory skin disease with high prevalence in pediatric population. It is crucial to implement long-term maintenance therapy to prevent AtD exacerbations according to current clinical guidelines and expert reports. The article summarizes the results of the major studies on using pimecrolimus 1% cream. Its efficacy and safety in long-term proactive therapy of children with AtD are presented.

Keywords: atopic dermatitis, pimecrolimus, proactive therapy, maintenance therapy, lymphoma, atrophy, topical calcineurin inhibitor, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):376–382. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2310

те от 1 года до 5 лет, лишь в каждом 10-м случае — от 6 лет и старше [5]. Анализ исследований распространенности АтД у детей от 13 до 14 лет демонстрирует, что наибольшее снижение данного показателя наблюдается в развитых странах Северо-Западной Европы, таких как Великобритания, Ирландия, Швеция, Германия, а также в Новой Зеландии, тогда как наибольший рост распространенности отмечается в развивающихся странах, таких как Мексика, Чили, Кения и Алжир, а также в нескольких странах Юго-Восточной Азии [6]. При оценке распространенности АтД у детей в возрасте от 6 до 7 лет обращает на себя внимание увеличение данного показателя в Западной Европе, Канаде, Южной Америке, Австралии и на Дальнем Востоке [6]. Все это свидетельствует о том, что распространенность АтД в европейских странах неодинакова. Так, например, среди подростков в возрасте 13–14 лет она варьирует от 1,5% в Литве до 15–18% в Дании, Болгарии, Финляндии и Венгрии. При этом в странах Западной и Северной Европы показатель распространенности АтД выше, чем в странах Центральной и Восточной Европы [5], а в последних — выше, чем в среднем по миру (7,3%) [7].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Патофизиология АтД многогранна и включает в себя сложное взаимодействие таких факторов, как дисфункция эпидермального барьера и дисрегуляция иммунного ответа, происходящее на фоне наследственной предрасположенности и действия на организм неблагоприятных условий внешней среды [1, 8]. Одним из основных компонентов эпидермального барьера является роговой слой, формирующийся за счет процессов дифференцировки и ороговения кератиноцитов, в ходе которых синтезируется ряд важных структурных белков (в частности, филаггрин, лорикрин, инволюкрин), участвующих в реализации барьерной функции кожи [9, 10]. Соответственно изменения нуклеотидной последовательности генов структурных белков приводят к дефектам эпидермального барьера, ведущим к повышению уровня pH и трансэпидермальной потери воды с последующим развитием ксероза, а также к нарушению пропорций и количества свободных жирных кислот, керамидов и триглицеридов кожи [9, 11]. В частности, мутация гена филаггрина (*FLG*) признана одним из значимых факторов риска развития АтД и сопутствующих аллергических заболеваний (особенно пищевой аллергии и бронхиальной астмы) [11, 12], а также ассоциирована с ранним началом и более тяжелым течением АтД [13].

Мутации генов структурных белков, белков межклеточных соединений или протеаз, помимо дисфункции эпидермального барьера, влекут за собой активацию иммунного ответа из-за деградации межклеточных связей, увеличения активности протеаз и, как следствие, повышения проницаемости эпидермиса для антигенов внешней среды (микроорганизмы, аллергены) [10]. Нарушение регуляции иммунного ответа в острой фазе АтД обусловлено преимущественно дифференцировкой наивных Т-лимфоцитов в Th₂- и Th₂₂-клетки, вырабатывающие значимые для патогенеза АтД провоспалительные интерлейкины (IL-4, -5, -13, -22 и -31) [8], а также формированием IgE-опосредованной гиперчувствительности [14]. Необходимо отметить, что острое воспаление при АтД, ведущее к повышенной продукции IL-4 и -13, вызывает еще большее снижение синтеза структурных белков кожи (в особенности филаггрина, кератина, лорикрина, инволюкрина), эпидермальных липидов (длинноцепочечных свободных жирных кислот и керамидов) и антимикробных пептидов (кателицидина, β -дефензинов) [15, 16].

Немаловажное значение в патофизиологии АтД занимает порочный круг «зуд – расчесывание». Показано, что в основе зуда лежит высокая экспрессия IL-31 активированными Т-лимфоцитами и тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) кератиноцитами с активацией ваниллоидного рецептора 1-го типа (TRPV1) в результате связывания IL-31 со своим рецептором (IL-31RA) на сенсорных нейронах [17–19]. TSLP, в свою очередь, может напрямую стимулировать первичные сенсорные нейроны, вызывая устойчивое чувство зуда независимо от лимфоцитов и тучных клеток; более того, TSLP активирует врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), индуцируя выделение ключевых провоспалительных цитокинов (IL-4, -5 и -13) [19]. Явление гиперестезии кожи усиливает удлинение и увеличение количества ветвлений сенсорных нервных волокон в эпидермисе, что клинически проявляется феноменом «сенсibilизации нейронов» — повышением чувствительности кожи больных АтД к минимальным раздражителям и возникновением на этом фоне устойчивого чувства зуда [20–22]. Образование свежих экскориаций в результате расчесывания зудящей кожной поверхности создает дополнительные дефекты эпидермального барьера. Подобные дефекты являются входными воротами для аллергенов и инфекционных агентов (микроорганизмов, т.ч. *Staphylococcus aureus*, и их токсинов), которые, в свою очередь, вызывают активацию иммунной системы, способствуют присоединению вторичной инфекции, избыточной колонизации кожи *S. aureus* и хронизации воспалительного процесса. В конечном итоге все эти процессы оказывают стимулирующее и усиливающее кожный зуд действие, замыкая тем самым порочный круг «зуд – расчесывание» [23].

Происходящие при АтД изменения ассоциированы с высоким риском развития других аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия (которая зачастую становится отправной точкой так называемого «атопического марша»), бронхиальная астма и аллергический ринит [24]. Так, приблизительно 66% детей, страдающих АтД тяжелого течения, уже к трем годам жизни имеют как минимум одно сопутствующее аллергическое заболевание [25]. В основе развития atopических заболеваний у больных АтД лежит процесс транскутантной сенсibilизации к антигенам внешней среды, в норме являющимся безвредными [26]. Этот процесс происходит в результате прохождения антигенов через дефекты эпидермального барьера и их взаимодействия с иммунными клетками кожи на фоне дисрегуляции иммунной системы с преобладанием Th₂-иммунного ответа [26, 27]. Формирование на этом фоне сенсibilизации может быть причиной реакций гиперчувствительности немедленного типа с развитием анафилаксии [27, 28]. Данное обстоятельство подчеркивает важность проведения адекватной комплексной терапии детей с АтД.

ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Актуальные клинические руководства [29] и экспертные доклады [30] по ведению детей с АтД отмечают, что незамедлительная терапия обострения заболевания с применением топических глюкокортикостероидов (тГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в чувствительных зонах с целью быстрой купирования воспалительного процесса должна быть дополнена увлажняющими средствами на всех этапах лечения, а также средствами для поддерживающего лечения. В последнем случае речь идет о длительном применении тГКС или ТИК в интермиттирующем режиме для достижения и сохранения стойкой, продолжительной ремиссии забо-

лечения [29, 30]. Уже не вызывает сомнений, что лечение только лишь во время обострения, без соблюдения принципов базисной и проактивной терапии приводит к более частым, повторяющимся обострениям АтД с кратковременными промежутками ремиссии заболевания [31, 32]. Необходимость проведения поддерживающей терапии обусловлена еще и тем, что внешне нормальная кожа больных АтД, в т.ч. после достижения ремиссии с применением тГКС, характеризуется сохранением дисфункции эпидермального барьера, а также наличием в эпидермисе признаков минимального воспалительного процесса [31]. Об этом свидетельствуют повышение трансэпидермальной потери воды, снижение содержания длинноцепочечных жирных кислот [33], низкая степень лимфоцитарной инфильтрации кожи, высокая плотность высокоаффинного IgE-рецептора (FcεRI) на поверхности клеток Лангерганса и сохраняющееся высвобождение провоспалительных IL-1β, -25, -33 и TSLP кератиноцитов [34]. Проактивная терапия направлена прежде всего на подавление остаточного, зачастую невидимого внешне (субклинического) воспаления и предотвращение дальнейшего его развития, а также на восстановление и поддержание нормального состояния эпидермального барьера, что позволяет снизить риск обострения кожного патологического процесса [35]. Именно такой подход дает возможность добиться контроля над заболеванием, увеличить период ремиссии и снизить риск развития осложнений АтД в дальнейшем [36].

ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Схемы осуществления поддерживающей терапии зависят от индивидуальных особенностей (выраженности воспаления, возраста, локализации высыпаний). Возможно продолжение (на несколько месяцев) нанесения тГКС в интермиттирующем режиме в местах прежних наиболее выраженных и остающихся после курса активной терапии высыпаний [37]. Кроме того, может быть использована схема длительного (на срок до 1 года) назначения ТИК, что является более предпочтительным, поскольку продолжительное использование тГКС ограничено местными (атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, гипер- и гипопигментации) и системными (подавление функции гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, редко — развитие синдрома Кушинга) побочными действиями [38, 39]. Кроме того, тГКС необходимо с осторожностью использовать на чувствительных участках кожи, таких как лицо, веки, сгибы, складки и область половых органов, где абсорбция препарата через кожу, особенно у детей, намного выше [40]. В частности, бесконтрольное использование тГКС в периорбитальной области у детей в редких случаях приводило к развитию такого серьезного осложнения, как вторичная открытоугольная глаукома [41]. Важно учитывать, что у пациентов с АтД абсорбционная способность кожи увеличивается по сравнению со здоровыми приблизительно в два раза [42]. Поэтому применение тГКС у пациентов с АтД чаще приводит к их появлению в системном кровотоке и, как результат, к развитию системных побочных эффектов. ТИК, молекулы которых обладают большими размерами, отличаются более высокой по сравнению с тГКС липофильностью и высоким сродством связывания с белками кожи [42, 43]. Одним из ограничений длительного применения тГКС является кортикофобия (стероидофобия), вызванная в большинстве случаев плохой информированностью пациентов или их роди-

телей, а также бесконтрольным использованием высокоактивных тГКС и их неадекватным тяжестью болезни дозированием [44].

ТИК, в частности мазь такролимус (0,03% и 0,1%) и крем пимекролимус 1%, являются достаточно эффективными нестероидными средствами с благоприятным профилем безопасности для длительной проактивной терапии детей с АтД. Противовоспалительный и иммуносупрессивный механизм действия ТИК обусловлен ингибированием активности кальциневрина посредством связывания активного вещества (такролимуса или пимекролимуса) с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12) [45]. Это приводит к подавлению кальциневрин-зависимой активации и пролиферации Т-клеток, снижению синтеза и высвобождения ими провоспалительных цитокинов IL-2, -3, -4, -5, фактора некроза опухоли α, интерферона γ, а также к уменьшению высвобождения из тучных клеток и нейтрофилов других медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе АтД [45]. Элидел (пимекролимус), 1% крем для наружного применения, владелец регистрационного удостоверения Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ (Германия), является производным макролактама аскомицина. Препарат разрешен в Российской Федерации для использования с 3-месячного возраста. Пимекролимус по сравнению с тГКС и такролимусом не влияет на функцию, жизнеспособность и количество иммунных клеток (дендритных клеток и клеток Лангерганса) в здоровой коже [46, 47]. Особый интерес вызывает тот факт, что пимекролимус, в отличие от тГКС, не только не вызывает атрофии кожи (поскольку не оказывает влияния на фибробласты), но и, напротив, может восстановить тГКС-индуцированную атрофию. Так, C. Queille-Roussel и соавт. продемонстрировали, что использование в течение 4 нед триамцинолона ацетонида или бетаметазона-17-валерата по сравнению с кремом пимекролимус 1% приводит к значимому уменьшению толщины кожи приблизительно на 15 и 10% соответственно [48]. A.D.F. Murrell и соавт. с помощью динамического дерматоскопического исследования показали значимое улучшение состояния атрофированной глюкокортикостероидами кожи (восстановление истонченной кожи) в группе использования пимекролимуса (46,5% пациентов) в течение 6 нед — в отличие от группы плацебо (17,6% пациентов) [49].

По некоторым данным, пимекролимус способствует восстановлению эпидермального барьера, что особенно важно при лечении больных АтД [50, 51]. Данное действие пимекролимуса реализуется за счет восстановления липидного биполярного слоя кожи и положительного влияния на экспрессию генов структурных белков кожи филаггрина и лорикрина, тогда как тГКС, напротив, приводят к значительному снижению экспрессии инволюкрина и небольших пролин-богатых белков, связывающихся с церамидами [51, 52]. Кроме того, пимекролимус обладает выраженным противозудным действием, что опосредовано не только его иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами, но и влиянием на нервные волокна за счет связывания TRPV1 [52]. Вызванные этим деполяризация нервных волокон кожи и высвобождение основного медиатора зуда — субстанции Р [52], а также других нейропептидов [53] проявляются возникновением кратковременного ощущения жжения, тепла или зуда в месте нанесения пимекролимуса. Однако именно таким путем кратковременного стимулирования высвобождения нейропептидов с последующим блокированием их повторного накопления (истощение медиаторов зуда) и десенсибилизации нервных волокон кожи обеспечивается противозудное действие препарата [53, 54].

Метаанализ более 40 рандомизированных контролируемых исследований противозудного эффекта различных топических методов лечения АТД показал, что при использовании ТИК наблюдалось снижение интенсивности зуда на 36%, тГКС — на 34%, топических антигистаминных препаратов — на 27% по сравнению с плацебо [55, 56]. Крем пимекролимус 1% значительно уменьшал чувство зуда в течение 48 ч после начала лечения более чем у половины пациентов (56%) по сравнению с 34% пациентов, получавших плацебо [57].

Эффективность и безопасность пимекролимуса по сравнению с тГКС у младенцев с АТД легкого и среднетяжелого течения ($n = 2418$) продемонстрированы в *Petite Study* — крупнейшем и наиболее продолжительном многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах [58]. В течение 3 нед применения крема пимекролимус 1% в области лица у 61% пациентов был достигнут полный или почти полный регресс высыпаний, а к концу 5-летнего исследования этот показатель увеличился до 96,6% (61,8 и 97,2% детей в группе тГКС соответственно). После 5 лет лечения минимальная активность заболевания была отмечена у 89% пациентов (в группе пимекролимуса) и 92% (в группе тГКС), что свидетельствует о прогрессивном повышении эффективности лечения АТД с возрастом [58]. Кроме того, было отмечено, что 36% детей, длительно получающих крем пимекролимус 1%, не нуждались в использовании тГКС, а медиана длительности использования тГКС составила 7 сут в сравнении со 178 сут в группе детей, получавших только тГКС [58].

Снижение потребности пациентов с АТД в применении тГКС является первостепенной задачей, что обусловлено риском развития побочных эффектов при их длительном использовании, распространенной кортикостерофобией у пациентов и/или их родителей, приводящей к снижению комплаентности. В этой связи стероид-сберегающий эффект пимекролимуса является дополнительным основанием целесообразности его использования после реактивной терапии обострения АТД с помощью тГКС. Так, в исследовании U. Wahn и соавт. было показано, что при применении крема пимекролимус 1% меньше пациентов нуждались в дополнительном применении тГКС по сравнению с детьми, использовавшими эмоленды и тГКС (35 против 63% через 6 мес и 43 против 68% через 12 мес соответственно). Из числа больных, получивших тГКС хотя бы раз за 12 мес исследования, около 40% как в группе пимекролимуса, так и в контрольной группе получали их в течение 1–14 сут, остальные — более 14 сут [59]. В этом же исследовании доля пациентов, завершивших наблюдение без обострения, независимо от исходной тяжести течения заболевания была почти вдвое выше в группе пимекролимуса по сравнению с контролем (61 против 34% через 6 мес и 51 против 28% через 12 мес) [59].

В нескольких исследованиях на фоне длительной поддерживающей терапии с применением крема пимекролимус 1% было зафиксировано снижение не только тяжести АТД, но и риска развития транскутанной сенсibilизации к пищевым и бытовым аллергенам. В частности, отмечены более низкие концентрации IgE к аллергенам и более быстрое снижение индекса распространенности и тяжести экземы (*Eczema Area and Severity Index*; EASI) в группе применения пимекролимуса по сравнению с тГКС [60, 61]. Все эти наблюдения позволяют использовать пимекролимус в качестве средства первой линии терапии АТД легкого и среднетяжелого течения у детей, а также демонстрируют значимую роль пимекролимуса в предот-

вращении прогрессирования заболевания, уменьшении частоты обострений и увеличении периода ремиссии.

Возвращаясь к оценке результатов пятилетнего исследования *Petite* [58], можно утверждать, что пимекролимус имеет благоприятный профиль безопасности, поскольку не оказывает на организм системного иммуносупрессивного действия. Так, лечение кремом пимекролимус 1% детей с АТД продолжительностью до двух лет не приводило к увеличению частоты системных или кожных инфекций, а после вакцинации титр антител достигал нормальных значений [62–64]. Низкая частота возникновения инфекций кожи при применении пимекролимуса была подтверждена и в открытом 6-месячном исследовании, проведенном в повседневной практике с участием более 900 пациентов в возрасте от 3 мес и старше с АТД [65]. Одними из наиболее «устрашающих» побочных эффектов, указанных в инструкции по применению и распространенных в открытых источниках информации, являются случаи возникновения на фоне использования ТИК лимфомы и немеланомного рака кожи. Однако данное утверждение имеет лишь теоретический характер и связано с предположением о возможном системном действии такролимуса или пимекролимуса при нанесении их на кожу, даже несмотря на отсутствие доказательств их системной абсорбции при местном использовании [55]. Здесь полезно напомнить, что АТД тяжелого течения является значимым фактором риска развития лимфомы [66]. К тому же последние исследования с участием более десятков и сотен тысяч пациентов с АТД продемонстрировали благоприятный профиль безопасности ТИК и не выявили связи между использованием препаратов данной лекарственной группы и риском возникновения злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний [55]. Например, в ходе 10-летнего наблюдательного исследования с анализом более 40 тыс человеко-лет у более чем 7 тыс детей, получавших такролимус в течение 6 нед или более, не было обнаружено случаев лимфомы или немеланомного рака кожи [67].

Немаловажное значение для соблюдения пациентом режима лечения имеет индивидуальное восприятие определенных лекарственных форм, наносимых на кожу. Для поддержания высокого уровня комплаентности наносимое лекарственное средство в идеале не должно ограничивать жизнедеятельность пациента, должно легко наноситься, быстро впитываться, не оставлять следов на коже и одежде, а также не должно вызывать неприятных ощущений. Указанным требованиям, особенно при нанесении на кожу в чувствительных зонах, лучше всего соответствуют лекарственные средства в форме крема. Это подтверждается данными слепого рандомизированного исследования предпочтений при использовании в течение 6 нед у детей ($n = 141$) со среднетяжелым АТД крема пимекролимус 1% и мази такролимус 0,03%. Оказалось, что пациенты и ухаживающие за ними лица отдадут предпочтение крему пимекролимус 1%, объясняя это более удобным нанесением и отсутствием ощущения «липкой кожи» после впитывания препарата [68].

В завершение следует отметить, что оптимально эффективной терапевтической схемой лечения детей с АТД является стадийный алгоритм, состоящий из проведения короткого курса реактивной терапии тГКС (при необходимости — в сочетании с антибиотикотерапией), направленной на купирование обострения кожного процесса и уменьшение выраженности воспаления, с последующим незамедлительным началом поддерживающей терапии, заключающейся в длительном применении крема пимекролимус 1% в сочетании с эмолендами в каче-

стве смягчающей/базисной терапии для поддержания барьерной функции кожи [69]. Продолжительность поддерживающей терапии, как и частота/периодичность нанесения лекарственных препаратов, должна определяться лечащим врачом с учетом тяжести АД, длительности ремиссии и количества эпизодов обострения [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крем пимекролимус 1% имеет высокую эффективность, удобную лекарственную форму, хорошо переносится пациентами, может наноситься на чувствительные участки кожи и использоваться для профилактики развития транскутанной сенсибилизации к пищевым и бытовым аллергенам. Препарат обладает стероидсберегающим эффектом и благоприятным профилем безопасности, что делает его предпочтительным средством для осуществления длительной поддерживающей терапии АД у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Viatris.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Viatris.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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, Janssen, Amryt Pharma.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Janssen, Amryt Pharma.

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

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

Л.А. Опрятин

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

Э.Т. Амбарчян

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d
- 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)69283-0
- Busse WW. The atopic march: Fact or folklore? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):116–118. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.029
- Kemp AS. Cost of Illness of Atopic Dermatitis in Children. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(2):105–113. doi: 10.2165/00019053-200321020-00003
- Kowalska-Oleńska E, Czarnecka M, Baran A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):947–954. e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004
- Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
- Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031
- Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):911–916. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.051
- 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
- Matsunaga MC, Yamauchi PS. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(8):925–929.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.033
- Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):1677–1689.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1002
- Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends Immunol*. 2014;35(2):49–50. doi: 10.1016/j.it.2013.12.001
- Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239–250. doi: 10.1111/jdv.15973
- Fujii M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier

- Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):12–19. doi: 10.1248/bpb.b19-00088
22. 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
23. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(2):90–97. doi: 10.5826/dpc.0902a03
24. 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
25. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.041
26. 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
27. 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
28. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1099–1110. doi: 10.1111/cea.12748
29. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
30. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
31. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):253–260. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253
32. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema—an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(2):117–121. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x
33. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;119(1):166–173. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01833.x
34. Wollenberg A, Rärer HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(3):272–281. doi: 10.1007/s12016-010-8227-x
35. Arakawa H, Shimojo N, Katoh N, et al. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy. *Allergol Int.* 2020;69(1):84–90. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.006
36. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. *Allergy.* 2009;64(2):276–278. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x
37. 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
38. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742–750.
39. Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
40. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
41. Garroth HM, Walland MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(2):224–226. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00787.x
42. Gschwind H-P, Waldmeier F, Zollinger M, et al. Pimecrolimus: Skin disposition after topical administration in minipigs in vivo and in human skin in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2008;33(1):9–19. doi: 10.1016/j.ejps.2007.09.004
43. Weiss HM, Fresneau M, Moenius T, et al. Binding of pimecrolimus and tacrolimus to skin and plasma proteins: implications for systemic exposure after topical application. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(9):1812–1818. doi: 10.1124/dmd.108.021915
44. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):808–814. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x
45. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(3):165–169. doi: 10.5114/pdia.2013.35619
46. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, et al. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2004;122(3):673–684. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22324.x
47. Sambyal K, Singh RV. Bioprocess and genetic engineering aspects of ascomycin production: a review. *J Genet Eng Biotechnol.* 2020;18(1):73. doi: 10.1186/s43141-020-00092-0
48. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):507–513. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x
49. Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):954–959. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x
50. Grzanka A, Zebracka-Gala J, Rachowska R, et al. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol.* 2012;21:184–188. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01417.x
51. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1124–1133. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.032
52. Luger T, De Raevle L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):758–766. doi: 10.1684/ejd.2013.2169
53. Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(2):213–218. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.2.213
54. Ständer S, Ständer H, Seeliger S, et al. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1020–1026. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07813.x
55. Luger T, Paller AS, Irvine AD, et al. Topical therapy of atopic dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1505–1518. doi: 10.1111/jdv.17272
56. Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):455–461. doi: 10.2340/00015555-1360
57. Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy.* 2006;61(3):375–381. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x
58. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135(4):597–606. doi: 10.1542/peds.2014-1990
59. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2
60. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Григорьев С.Г. и др. Профилактика развития транскутанной сенсибилизации к белкам коровьего молока при atopическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 538–544. [Murashkin NN, Makarova SG, Grigorev SG, et al. 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. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152
61. Федоров Д.В., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Иванов Р.А. Стратегии выбора терапевтической тактики снижения риска развития транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих atopическим дерматитом: когортное ретроспективно-проспективное исследование // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 8–16. [Fedorov DV, Murashkin NN, Makarova SG., Ivanov RA. Strategies

- for Selecting Therapeutic Tactics for Reducing Transcutaneous Sensibilisation Risk in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Retrospective Prospective Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v18i1.2219
62. Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics*. 2006;117(1):e118–e128. doi: 10.1542/peds.2005-1188
63. Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):247–253. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.046
64. Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):240–246. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.016
65. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):121–131. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005
66. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
67. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):375–381. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.075
68. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):515–525. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051
69. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatol Treat*. 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823
70. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. и др. Синдром чувствительной кожи при atopическом 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

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, В.А. Булгакова, Е.А. Вишнева и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 56 с.

Лихорадка у детей — наиболее частая причина обращения за медицинской помощью. Авторами руководства обобщены данные отечественной и зарубежной научной и методической литературы, освещающие современный взгляд на этиологию, патогенез и классификацию лихорадки. Детально рассмотрены способы измерения температуры тела, характеристики жаропонижающих препаратов и показания к их применению у детей. Отдельный раздел посвящен особенностям течения лихорадки в детском возрасте, таким как дегидратация, фебрильные судороги и др., а также представлены алгоритмы диагностики и лечения этих состояний у детей. В руководстве содержится актуальная информация, основанная на принципах доказательной медицины, по наблюдению детей с лихорадкой, что позволит избежать полипрагмазии и дать правильные рекомендации родителям для преодоления «пирофобии».



Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹,
Э.Т. Амбарчян⁴, Р.А. Иванов¹, Д.В. Федоров¹, Д.С. Куколева¹

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Уход за кожей новорожденного — основа профилактики развития атопического дерматита

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 НИИЦ 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: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Уход за кожей здорового новорожденного — непростая задача. Основным принципам ухода должны быть обучены как медицинский персонал, так и родители. В еще большей степени это важно для детей с atopическим дерматитом, у которых в результате многофакторного воздействия происходит нарушение регуляции кислотности кожи. Выраженное снижение pH влечет за собой обострение кожного процесса, которое требует проведения активных терапевтических мероприятий. В статье представлены рекомендации по первому очищению кожи младенца, проведению первых и ежедневных водных процедур, использованию очищающих средств и средств ежедневного ухода с целью профилактики нарушения кислотности кожи и развития atopического дерматита.

Ключевые слова: atopический дерматит, кожный барьер, pH кожи, дерматокосметика, эмолиенты

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. Уход за кожей новорожденного — основа профилактики развития atopического дерматита. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):383–389. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2311

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хронический воспалительный дерматоз мультифакториальной природы, признаки которого могут возникнуть уже в первые месяцы жизни [1, 2]. По этой причине уход за кожей ново-

рожденного является особо важной задачей, требующей внимания как со стороны врача, так и со стороны родителей. С этой целью в различных странах разрабатываются рекомендации по уходу за кожей новорожденного, включающие в себя первое очищение кожи после родов, прин-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹,
Eduard T. Ambarchyan⁴, Roman A. Ivanov¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Daria S. Kukoleva¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Newborn Skin Care is the Basis for Prevention of Atopic Dermatitis Development

Healthy newborn skin care is challenging task. The basic principles of care should be taught to both medical staff and parents. This care is more crucial in children with atopical dermatitis who have abnormal skin acidity due to multifactorial exposure. Significant pH reduction leads to aggravation of the skin process that requires active therapeutic measures. The article presents guidelines for the first infant's skin cleaning, for conducting first and daily bathing, for using cleansing agents and daily care solutions to prevent skin acidity disorders and the development of atopical dermatitis.

Keywords: atopical dermatitis, skin barrier, skin pH, dermocosmetics, emollient

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. Newborn Skin Care is the Basis for Prevention of Atopic Dermatitis Development. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(5):383–389. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2311

ципы купания младенца, принципы ухода за кожей после водной процедуры, использование очищающих средств для купания, особенности профилактики пеленочного дерматита, применение эмолентов, увлажняющих масел и других средств для ухода [3–5]. Очищению кожи новорожденного отводится особое внимание, в т.ч. и потому, что неоптимальный повседневный уход за кожей как влияние окружающей среды играет основную роль в манифестации АД у генетически предрасположенных лиц.

ПЕРВОЕ ОЧИЩЕНИЕ КОЖИ МЛАДЕНЦА

При рождении ребенка, после прикладывания к груди матери, первоначально применяют сухое вытирание. Делается это с целью нормализации и стабилизации температуры тела за счет высушивания кожного покрова. Для сохранения кожного барьера в послеродовом периоде необходимо сохранение *vernix caseosa* (сыровидной смазки), которая в пренатальном периоде обеспечивает физическую защиту кожи от неблагоприятного действия околоплодных вод, ферментов, а также снижает кислотность (рН) поверхности кожи. Кроме того, *vernix caseosa* является источником структурных компонентов эпидермиса — фосфолипидов — и оказывает увлажняющее действие. После рождения ребенка *vernix caseosa* не следует интенсивно растирать, хотя в случае большого количества смазки допускается применение воды [2].

После стабилизации температуры тела ребенка возможно принятие первой ванны. Купание сразу после рождения ассоциировано с высоким риском переохлаждения и развития респираторных инфекций [4], что может стать препятствием для первого грудного вскармливания [3]. При первом купании в родильном доме следует использовать перчатки, что, помимо защиты медицинских работников от контакта с кровью родильницы, снижает риск микробного обсеменения кожи новорожденного [5].

ЕЖЕДНЕВНОЕ КУПАНИЕ

Новорожденных можно купать без риска навредить, однако не в первые минуты после рождения [6–8]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, нет значимой разницы между обычным купанием новорожденных через 2 ч после рождения и мытьем с использованием смоченных водой полотенец [9]. С целью улучшения сна новорожденного купание может быть включено в обязательный распорядок дня [10, 11]. Кроме «ритуальной» подготовки ко сну, вечернее купание обеспечивает тактильную стимуляцию, что благоприятно влияет на связь между младенцем и родителем [12]. Купание не противопоказано и до отпадения пуповины [13]. Более того, в отношении очищения кожи в области пуповины купание не менее эффективно, чем протирание спиртосодержащими материалами [13–15]. Рекомендуемая длительность купания младенцев составляет 5–10 мин, частота купаний — не менее 2–3 раз/нед [16, 17].

С целью предотвращения распространения инфекции, в т.ч. синегнойной палочки, игрушки, используемые в ванной при купании, достаточно содержать в чистоте; они не требуют дезинфекции [18]. Напротив, в стационаре необходимость этого присутствует для профилактики развития у новорожденного внутрибольничной инфекции [18]. Температура воздуха в помещении во время купания не должна быть выше 24 °С, а температура воды должна находиться в пределах 37–37,5 °С, чтобы не вызвать перегревание ребенка [19]. Уровень воды во время купания должен частично перекрывать бедра младенца.

Ни в коем случае не следует оставлять ребенка в ванной одного [19].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЧИЩАЮЩИХ СРЕДСТВ ПРИ КУПАНИИ

В состав очищающих средств входят поверхностно-активные вещества. Они необходимы для более полного удаления с кожи загрязнений, в числе которых пот, кожное сало, остатки масел, топических лекарственных средств. Однако взаимодействие между очищающими поверхностно-активными веществами и белками и липидами рогового слоя может приводить к отрицательным последствиям: удалению с кожи естественного увлажняющего фактора и липидов и в конечном итоге — к развитию ксероза (сухости кожи), раздражению и зуду [20]. Важно учитывать различия между «мылом» и моющими средствами. Мыло представляет собой соли жирных кислот, а моющие средства на основе мыла являются щелочными (рН = 10). В настоящее время доступно большое количество очищающих средств, имеющих более нейтральный или кислотный рН в сравнении с таковым у мыла, что снижает вероятность нарушения кожного барьера [20].

Жидкие очищающие средства, специально разработанные для младенцев, хорошо переносятся и не изменяют физиологический процесс созревания кожи, поддерживая ее барьерную функцию у здоровых доношенных новорожденных [16, 21]. Помимо этого, жидкие очищающие средства не содержат мыла [22].

УХОД ЗА КОЖЕЙ В ЗОНЕ ПОДГУЗНИКА

Окклюзионная среда под подгузником создает ряд условий для комплексного воздействия повреждающих факторов. В частности, щелочной рН мочи нарушает баланс рН эпидермиса, что способствует чрезмерному росту микроорганизмов, активации фекальных липаз, эндогенных протеаз, солей желчных кислот, что может привести к дальнейшему повреждению кожи [23]. Кроме того, продолжительная и чрезмерная влажность кожи усиливает трение, приводит к ее мацерации, увеличивает проницаемость и стимулирует рост микроорганизмов [24].

Для снижения риска развития пеленочного дерматита, а также при его развитии рекомендуется поддерживать чистоту и сухость кожи в области подгузников и менять их по мере необходимости. Кожу зоны подгузника рекомендуется вытирать путем промакивания либо вовсе оставлять эту зону открытой до полного высыхания [25, 26]. С рождения при каждой смене подгузника могут использоваться салфетки, разработанные для новорожденных. По данным рандомизированного контролируемого исследования эквивалентности очищения кожи аногенитальной области водой и салфетками, наиболее значимой характеристикой детских салфеток является их рН [27]. Салфетки содержат буферы рН для поддержания умеренной кислотности поверхности кожи. Они не должны содержать потенциальных раздражителей, таких как спирт, ароматизаторы, эфирные масла, мыло и агрессивные моющие средства [27]. Учитывая, что влажные салфетки создают идеальную среду для роста микробов, важно, чтобы они содержали подходящие консерванты [28].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМОЛЕНТОВ

Данные контролируемых исследований здоровых младенцев и пациентов с АД подтверждают целесообразность использования увлажняющих средств с целью восстановления барьерных свойств кожи [29–31]. С профилактической целью можно применять увлажняющие средства и при этом учитывать необходимость их исполь-

зования не реже двух раз в неделю [32, 33]. Также следует принимать во внимание факторы окружающей среды, такие как влажность и температура воздуха [34–36]. В частности, в холодном климате могут потребоваться средства с более высокой долей смягчающего компонента [37–39].

Эмоленты следует наносить тонким слоем, чтобы избежать окклюзионных эффектов в результате скопления большого количества средства в складках, что может привести к нарушению водного баланса и тепловой регуляции кожи, а также повышает риск микробной колонизации [39]. Кроме того, при нанесении эмолентов следует уделять особое внимание периоральной области, чтобы защитить младенцев от раздражающего действия слюны, особенно во время прорезывания зубов, когда саливация увеличивается [40, 41].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСЕЛ

Масла являются распространенными косметическими средствами, используемыми для смягчения кожи младенцев во время купания и для смазывания во время массажа [42]. Исследования показывают, что детский массаж, особенно при использовании лубриканта, может иметь несколько положительных эффектов, в т.ч. уменьшение выраженности желтухи новорожденных и увеличение массы тела [43, 44]. Вместе с тем польза применения масел или их добавления в воду при купании здоровых доношенных младенцев ранее не изучалась.

В России распространено использование для очищения и ухода за кожей младенцев растительных масел [45]. Следует отметить, что такие масла чувствительны к окислению и свету [45]. Следовательно, эффекты местного применения кулинарных растительных масел сложно предсказать, поскольку они химически неоднородны, отдельные бутылки с одним и тем же типом масла могут отличаться химически из-за естественной изменчивости исходных ингредиентов, а характеристики масла в одной бутылке, вероятно, изменятся со временем по мере протекания окислительных процессов [46]. Масла фармацевтического класса, в т.ч. минеральные, химически инертны, стабильны и считаются безопасными. Детское масло с надлежащей рецептурой можно наносить тонким слоем на кожу для устранения физиологической (транзиторной) сухости, а небольшое количество детского масла соответствующей формулы можно добавлять в ванну при купании младенца [46].

КОЖНЫЙ БАРЬЕР И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

При наличии у новорожденного АтД соблюдения установленных правил по уходу за кожей будет недостаточно. Патогенез АтД в основном обусловлен структурно-функциональными нарушениями кожного барьера, дисфункцией иммунной системы, а также неблагоприятным воздействием факторов внешней среды [47]. Интересно, что в центре мультифакторных воздействий на кожный барьер лежит уровень кислотности (pH) кожи [47]. Этот параметр является основным регулятором гомеостаза кожного барьера и важным врожденным защитным механизмом [48]. Более того, показано, что пониженный pH может также вызывать изменение иммунных реакций при АтД [48].

Нормальный физиологический диапазон pH поверхности кожи составляет от 4 до 6 [49]. Это несколько более кислая среда по сравнению с внутренней щелочной средой организма [49]. Следовательно, создается градиент pH с поверхностью кожи, поддержание которого важно для ее нормального функционирования [48]. Однако, по сравнению со здоровыми, больные АтД демонстрируют

pH поверхности кожи на 0,9–0,1 единицы pH выше, что указывает на меньший градиент кислотности [48]. pH поверхности кожи у здорового ребенка варьирует в зависимости от анатомической локализации, тогда как у пациентов с АтД уровень кислотности не имеет таких различий [48, 49]. Степень увеличения pH у больных АтД зависит от ряда факторов, включая степень поражения кожи [50–52], интенсивность зуда [52, 53], сухость кожи [54], локализацию процесса [49, 55], пол больных [56], наличие генетической предрасположенности к дефекту кожного барьера (патологические варианты гена филаггрина) [57, 58]. Повышение pH поверхности кожи у больных АтД показано не только на пораженных участках, но и на здоровых, даже у пациентов в ремиссии [49]. В порядке возрастания pH участки кожи можно упорядочить следующим образом: здоровая кожа, непораженная кожа у пациентов в ремиссии, непораженная кожа у пациентов с высыпаниями на теле, кожа вокруг свежих высыпаний и непосредственно высыпания [56]. Таким образом, pH поверхности кожи может характеризовать АтД.

Существуют 3 ключевых механизма подкисления поверхности кожи:

- расщепление фосфолипидов секреторной фосфолипазой A₂ (sPLA2) с высвобождением свободных жирных кислот;
- транспорт протонов во внеклеточное пространство натрий-водородным насосом 1 (NHE1);
- образование свободных аминокислот посредством катаболизма структурных компонентов рогового слоя (рис. 1) [59, 60].

Из них третий механизм неразрывно связан с АтД, поскольку основным источником аминокислот в роговом слое является филаггрин [61].

На рис. 2 схематично изображено влияние различных факторов на pH поверхности кожи в патогенезе АтД. Последствия генетически обусловленного дефицита филаггрина и связанных с ним белков кожного барьера приводят к снижению содержания повышающих кислотность веществ кожи, что в сочетании со щелочными факторами окружающей среды повышает pH рогового слоя [60]. Повышенный pH подавляет гомеостаз кожного

Рис. 1. Механизмы физиологического снижения pH на поверхности кожи (адаптировано из [48])

Fig. 1. Mechanisms of physiological reduction of skin pH (adapted from [48])

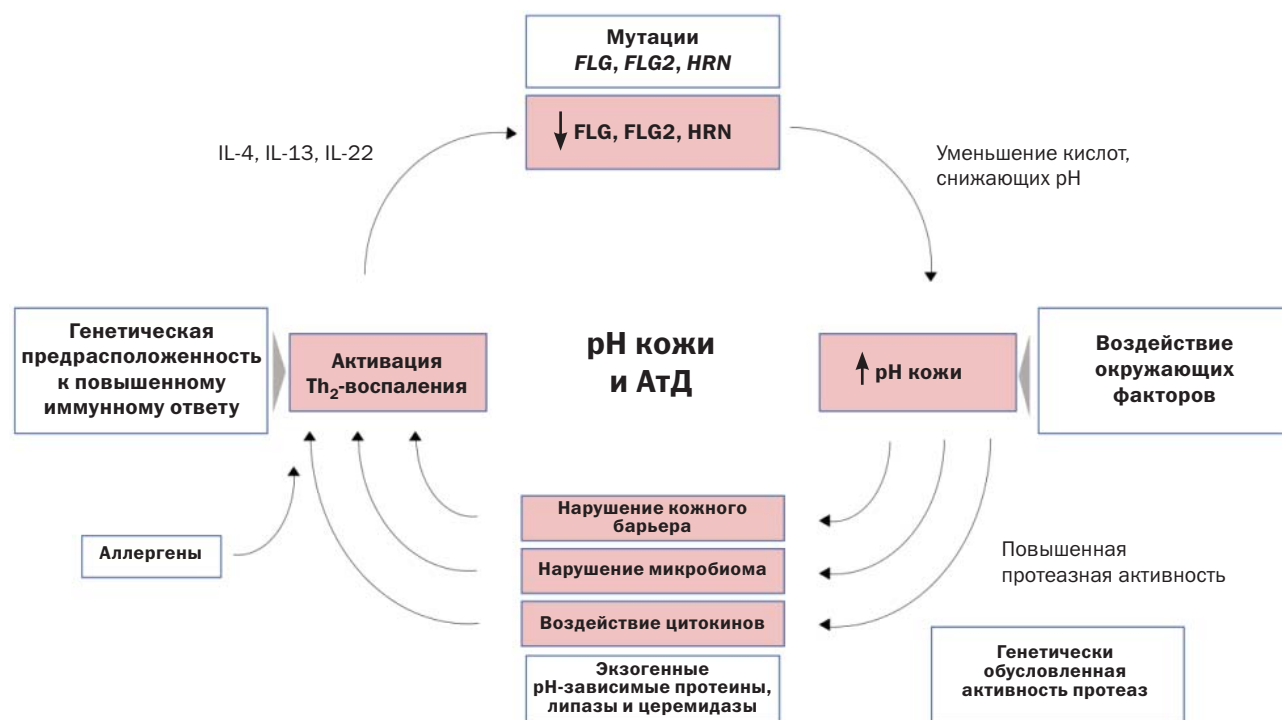


Источник: Danby S.G. и соавт., 2018.

Source: Danby S.G. et al., 2018.

Рис. 2. Влияние различных факторов на pH поверхности кожи в патогенезе АтД (адаптировано из [48])

Fig. 2. Effect of various factors on skin pH in pathogenesis of atopic dermatitis (adapted from [48])



Примечание. FLG — филаггрин, FLG2 — филаггрин 2, HRN — горнерин, IL — интерлейкины.

Источник: Danby S.G. и соавт., 2018.

Note. FLG — filaggrin, FLG2 — filaggrin 2, HRN — hornerin, IL — interleukins.

Source: Danby S.G. et al., 2018.

барьера и механизмы антимикробной защиты [60]. Это приводит к увеличению проницаемости кожи и ее колонизации *Staphylococcus aureus* на фоне нарушенного микробиома [60]. За этим следует высвобождение провоспалительных цитокинов из кератиноцитов — интерлейкинов 4, 13, 22 [48]. Аллергены, проходящие через дефектный кожный барьер, стимулируют Th₂-иммунный ответ, который дополнительно подавляет экспрессию структурных белков кожного барьера, замыкая порочный цикл [48].

Изменение pH поверхности кожи может быть скорректировано двумя основными путями: влиянием на факторы окружающей среды, повышающие кислотность кожи, а также воздействием топических средств [62]. В первую очередь следует исключить из применения у детей щелочных и агрессивных моющих средств [62]. Вместе с этим для снижения pH поверхности кожи следует применять смягчающие вещества с относительно низким pH, эффект которых был изучен в когортных исследованиях с участием людей со здоровой кожей [63, 64]. В этих исследованиях уменьшение pH поверхности кожи до 3,5–4,5 привело к улучшению ее барьерной функции, снижению раздражения от применения поверхностно-активных веществ и изменению микробного разнообразия. У пациентов с АтД предварительная обработка кожи кислотными кремами снижает реакцию на раздражения, вызванные внешними факторами [65]. Сообщалось о снижении колонизации кожи *S. aureus* у пациентов с АтД после принятия водных процедур на кислотных источниках [66, 67]. Обнаружено также, что длительное лечение смягчающими средствами снижает pH поверхности кожи и изменяет ее микробиоту у младенцев из группы высокого риска развития АтД [68]. Эти исследования демонстрируют, что использование смягчающих средств для снижения pH

поверхности кожи может быть важным аспектом лечения и профилактики АтД. Вместе с тем следует учитывать, что имеются значительные различия в действии смягчающих средств на кожный барьер и, следовательно, в их способности предотвращать рецидивы [69, 70].

Для ухода за кожей больных АтД предложена серия средств Atopic (Аванта, Россия), включающая «Гель для купания с головы до пяток», «Крем для ежедневного ухода», «Крем успокаивающий», «Крем-стик успокаивающий». В состав этих средств включен комплекс STIMU-TEX AS (в 5% концентрации), который содержит экстракты воска ячменного зерна, арганового масла и масла ши. Комплекс STIMU-TEX AS обладает противовоспалительным и гистаминоблокирующим действиями, эффективно купирует зуд [71]. Лечебное действие α-бисаболола, входящего в состав вышеупомянутых средств, связано с его противовоспалительным эффектом [71]. Средства способствуют нормализации pH на поверхности кератиоцитов [71], что является важным фактором нормализации состояния кожи при АтД, необходимо для ее увлажнения, а также снижения трансэпидермальной потери воды [72]. «Гель для купания с головы до пяток» предназначен для бережного очищения кожи и волосистой части головы у детей с чувствительной и сухой кожей. «Крем успокаивающий» и «Крем-стик успокаивающий» используют у детей с АтД в период обострения для нанесения на кожу лица и тела. Средства необходимо наносить на чистую сухую раздраженную кожу 2–3 раза в день. Согласно результатам клинических исследований и апробаций, данная серия косметических средств рекомендуется для ежедневного базового ухода за кожей детей начиная с грудного возраста (первого месяца жизни) при легком и среднетяжелом течении АтД — как в период ремиссии, так и при обострении [71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увлажняющая терапия — важный подход к лечению детей с АД, который сочетает в себе отказ от мыла и агрессивных моющих средств путем их замены специализированными моющими средствами и частое обильное использование смягчающих средств с самого рождения и в период раннего детства. Достижение кислого pH поверхности кожи является необходимым условием ухода за кожей детей с АД. Свойства специализированных моющих средств и эмоленов выступают важными детерминантами pH поверхности кожи. Вместе с тем необходимо учитывать эффекты местных противовоспалительных средств, которые составляют основу лечения АД. Препараты указанной линейки демонстрируют высокую эффективность в нормализации физиологических процессов кожи, в т.ч. поддержании ее pH.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Аванта».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Avanta.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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.

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

Eduard T. Ambarchyan — 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

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

Р.В. Епишев

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

Д.В. Федоров

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

А.И. Материкин

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

Э.Т. Амбарчян

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

Л.А. Опрятин

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

Р.А. Иванов

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

Д.С. Куколева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s13223-018-0281
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: Physiology, development, and care. *Clin Dermatol*. 2015;33(3):271–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003
- Sobel HL, Silvestre MA, Mantaring JB III, et al. Immediate newborn care practices delay thermoregulation and breastfeeding initiation. *Acta Paediatr*. 2011;100(8):1127–1133. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02215.x
- World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific, United Nations Children's Fund. East Asia and Pacific Region. *WHO/UNICEF regional child survival strategy. Accelerated and sustained action towards MDG 4*. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2006. 36 p.
- Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, et al. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):311–321. doi: 10.1111/pde.12819
- Medves JM, O'Brien B. The effect of bather and location of first bath on maintaining thermal stability in newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33(2):175–182. doi: 10.1177/0884217504263081
- Henningsson A, Nystrom B, Tunnell R. Bathing or washing babies after birth? *Lancet*. 1981;2(8260–8261):1401–1403. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92812-9
- Buehler DM, Heidelise A, Duffy FH, et al. Effectiveness of individualized developmental care for low-risk pre-term infants: Behavioural and electrophysiologic evidence. *Pediatrics*. 1995;96(5 Pt 1):923–932.
- Garcia Bartels N, Mleczo A, Schink T, et al. Influence of Bathing or Washing on Skin Barrier Function in Newborns during the First

Four Weeks of Life. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(5):248–257. doi: 10.1159/000235552

- Alam MA, Ali NA, Sultana N, et al. Newborn umbilical cord and skin care in Sylhet District, Bangladesh: implications for the promotion of umbilical cord cleansing with topical chlorhexidine. *J Perinatol*. 2008;28(Suppl 2):S61–S68. doi: 10.1038/jp.2008.164
- Mindell JA, Telofski LS, Wiegand B, et al. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood. *Sleep*. 2009;32(5):599–606. doi: 10.1093/sleep/32.5.599
- Darmstadt GL, Dinulos JG. Neonatal skin care. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(4):757–782. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70239-x
- Brazelton TB. Behavioral competence. In: *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp. 321–332.
- Bryanton J, Walsh D, Barrett M, et al. Tub bathing versus traditional sponge bathing for the newborn. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33(6):704–712. doi: 10.1177/0884217504270651
- Covas Mdel C, Alda E, Medina MS, et al. Alcohol versus bath and natural drying for term newborns' umbilical cord care: a prospective randomized clinical trial. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(4):305–313. doi: 10.1590/S0325-00752011000400005
- Lavender T, Bedwell C, Roberts SA, et al. Randomized, controlled trial evaluating a baby wash product on skin barrier function in healthy, term neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(2):203–214. doi: 10.1111/1552-6909.12015
- Little K, Cutcliffe S. The safe use of children's toys within the healthcare setting. *Nurs Times*. 2006;102(38):34–37.
- Egelrud T, Lundström A. Intercellular lamellar lipids in plantar stratum corneum. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(5):369–372.

19. Egelrud T, Hofer PA, Lundstrom A. Proteolytic degradation of desmosomes in plantar stratum corneum leads to cell dissociation in vitro. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(2):93–97.
20. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, et al. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther.* 2004;17(Suppl 1):16–25. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x
21. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatas GN, et al. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):1–14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x
22. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x
23. Andersen PH, Bucher AP, Saeed I, et al. Faecal enzymes: in vivo human skin irritation. *Contact Dermatitis.* 1994;30(3):152–158. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00696.x
24. Zimmerer RE, Lawson KD, Calvert CJ. The effects of wearing diapers on skin. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(2):95–101. doi: 10.1111/j.1525-1470.1986.tb00497.x
25. Ward DB, Fleischer AB Jr, Feldman SR, Krowchuk DP. Characterization of diaper dermatitis in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(9):943–946. doi: 10.1001/archpedi.154.9.943
26. Shin HT. Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatol Ther.* 2005;18(2):124–135. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.05013.x
27. Lavender T, Furber C, Campbell M, et al. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr.* 2012;12:59. doi: 10.1186/1471-2431-12-59
28. Siegert W. Preservative free trends in wet wipers. *Int J Appl Sci.* 2011;137:44–51.
29. Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F, et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:1–8.
30. Iarkowski LE, Tierney NK, Horowitz P. Tolerance of skin care regimen in healthy, full-term neonates. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:137–144. doi: 10.2147/CCID.S42559
31. Garcia Bartels N, Rosler S, Martus P, et al. Effect of baby swimming and baby lotion on the skin barrier of infants aged 3–6 months. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(12):1018–1025. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07710.x
32. Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(5):389–399. doi: 10.1007/s40257-013-0033-9
33. Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1267–1272. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03303.x
34. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, et al. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011
35. Liu K, Anthony BA, Yearsly MM, et al. CD103 deficiency prevents graft-versus-host disease but spares graft-versus-tumor effects mediated by alloreactive CD8 T cells. *PLoS One.* 2011;6(7):e21968. doi: 10.1371/journal.pone.0021968
36. Telofski LS, Morello AP III, Mack Correa MC, et al. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:198789. doi: 10.1155/2012/198789
37. Williams HC, Chalmers JR, Simpson EL. Prevention of atopic dermatitis. *F1000 Med Rep.* 2012;4:24. doi: 10.3410/M4-24
38. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):266–272. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02072.x
39. Denda M. Epidermal proliferative response induced by sodium dodecyl sulphate varies with environmental humidity. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):252–257. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04342.x
40. Willis I. The effects of prolonged water exposure on human skin. *J Invest Dermatol.* 1973;60(3):166–171. doi: 10.1111/1523-1747.ep12682082
41. Tsai TF, Maibach HI. How irritant is water? An overview. *Contact Dermatitis.* 1999;41(6):311–314. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06990.x
42. Kulkarni A, Kaushik JS, Gupta P, et al. Massage and touch therapy in neonates: the current evidence. *Indian Pediatr.* 2010;47(9):771–776.
43. Chen J, Sadakata M, Ishida M, et al. Baby massage ameliorates neonatal jaundice in full-term newborn infants. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(2):97–102. doi: 10.1620/tjem.223.97
44. Serrano MS, Doren FM, Wilson L. Teaching Chilean mothers to massage their full-term infants: effects on maternal breast-feeding and infant weight gain at age 2 and 4 months. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2010;24(2):172–181. doi: 10.1097/JPN.0b013e3181db5377
45. Рюмина И.В. Использование натуральных масел в уходе за кожей новорожденных и младенцев // РМЖ. Мать и дитя. — 2021. — Т. 4. — № 2. — С. 178–183. [Ryumina IV. Natural oils for skincare of newborns and infants. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):178–183. (In Russ).] doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-178-183
46. Divjak JM Jr. *Production of Technical White Mineral Oil.* US Patent 3629096. Assigned to Atlantic Richfield Company, US, June 21, 1967.
47. Knor T, Meholic-Fetahović A, Mehmedagić A. Stratum corneum hydration and skin surface pH in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19(4):242–247.
48. Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2018;54:95–107. doi: 10.1159/000489523
49. Schmid-Wendtner M-H, Korting HC. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. *Skin Pharm Physiol.* 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670
50. Hon KL, Kung J, Ng WG, et al. Are skin equipment for assessing childhood eczema any good? *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):45–48. doi: 10.1080/09546634.2018.1442551
51. Lee CH, Chuang HY, Shih CC, et al. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1100–1107. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07191.x
52. Sparavigna A, Setaro M, Gualandri V. Cutaneous pH in children affected by atopic dermatitis and in healthy children: a multicenter study. *Skin Res Technol.* 1999;5:221–227.
53. Pamler CAN, 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
54. Eberlein-König B, Schafer T, Huss-Marp J, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol.* 2000;80(3):188–191. doi: 10.1080/000155500750042943
55. Choi SJ, Song MG, Sung WT, et al. Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients. *J Korean Med Sci.* 2003;18(1):93–96. doi: 10.3346/jkms.2003.18.1.93
56. Möhrenschrager M, Schäfer T, Huss-Marp J, et al. The course of eczema in children aged 5–7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):505–513. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07042.x
57. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy.* 2010;65(7):911–918. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x
58. Winge MC, Hoppe T, Berne B, et al. Filaggrin genotype determines functional and molecular alterations in skin of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *PLoS One.* 2011;6(12):e28254. doi: 10.1371/journal.pone.0028254
59. Fluhr JW, Kao J, Jain M, et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol.* 2001;117(1):44–51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
60. Fluhr JW, Behne MJ, Brown BE, et al. Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):320–329. doi: 10.1046/j.0022-202x.2003.00204.x
61. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2011;66(7):934–940. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x

62. Cork MJ. Complete Emollient Therapy. In: *The National Association of Fundholding Practices Official Yearbook*. Dunstable: BPC Waterlow; 1998. pp. 159–168.

63. Blaak J, Kaup O, Hoppe W, et al. A long-term study to evaluate acidic skin care treatment in nursing home residents: impact on epidermal barrier function and microflora in aged skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(5):269–279. doi: 10.1159/000437212

64. Berardesca E, Distanto F, Vignoli GP, et al. Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):934–938.

65. Kim E, Kim S, Nam GW, et al. The alkaline pH-adapted skin barrier is disrupted severely by SLS-induced irritation. *Int J Cosmet Sci*. 2009;31(4):263–269. doi: 10.1111/j.1468-2494.2009.00491.x

66. Kubota K, Machida I, Tamura K, et al. Treatment of refractory cases of atopic dermatitis with acidic hot-spring bathing. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(6):452–454. doi: 10.2340/0001555577452454

67. Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A, et al. Reduction of *Staphylococcus aureus* in atopic skin lesions with acid electrolytic water — a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. *Allergy*. 1997;52(10):1012–1016. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02423.x

68. Glatz M, Jo JH, Kennedy EA, et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443

69. Akerstrom U, Reitamo S, Langeland T, et al. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: a randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(5):587–592. doi: 10.2340/00015555-2051

70. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, et al. The effect of an emollient containing urea, ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(3):135–147. doi: 10.1159/000445955

71. Мигачева Н.Б., Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. и др. Инновационные средства ухода за кожей детей с atopическим дерматитом // *PMЖ*. — 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).]

72. Ларькова И.А., Ревякина В.А., Кравцова П.О., Кувшинова Е.Д. Современные средства ухода за кожей в базисной терапии atopического дерматита у детей // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. — 2017. — № 1. — С. 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).]

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.



Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹,
Э.Т. Амбарчян⁴, Р.А. Иванов¹, Д.В. Федоров¹, Д.С. Куколева¹

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба

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: 08.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, характеризующееся хроническим воспалением кожи и дисфункцией эпидермального барьера, приводящими к снижению качества жизни пациентов. АтД широко распространен в популяции, включая детей. В статье обсуждены патофизиологические механизмы заболевания, в т.ч. в зависимости от эндотипа, рассмотрены основные принципы системной терапии детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. Описаны особенности таргетной терапии таких пациентов ингибитором интерлейкинов IL-4 и -13 — препаратом дупилумаб. Приводится обзор результатов исследований эффективности и безопасности дупилумаба в кратко- и долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: атопический дерматит, эндотипы, дупилумаб, дети

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. Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):390–395. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2312

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся экзематозными поражениями и зудом, часто сопровождающееся внекожными аллергическими состоя-

ниями, что снижает качество жизни пациентов [1, 2]. Больные АтД отличаются более высоким риском развития бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии, в т.ч. и в зрелом возрасте [3–5]. Особую озабоченность вызывает распространенность

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹,
Eduard T. Ambarchyan⁴, Roman A. Ivanov¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Daria S. Kukoleva¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration

Atopic dermatitis (AD) is a disease characterized by chronic skin inflammation and epidermal barrier dysfunction leading to decrease in patients' quality of life. AD is widespread in general population including children. This article covers the disease pathophysiological mechanisms including those that depend on the endotype, as well as core principles of systemic therapy for children with moderate and severe AD. Features of targeted therapy of such patients with dupilumab (IL-4 and IL-13 inhibitor) are presented. The studies' results on dupilumab efficacy and safety in the short- and long-term are shown.

Keywords: atopic dermatitis, endotypes, dupilumab, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):390–395. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2312

среди пациентов с АтД депрессивно-тревожных расстройств и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, что определяет психосоциальное бремя заболевания [6–8].

АтД имеет сложные патофизиологические механизмы развития и неоднородные клинические проявления [9–11]. Лучшее понимание роли иммуновоспалительных механизмов в развитии АтД позволило разработать биологические препараты и малые молекулы, действующие на ключевые патогенетические процессы болезни [12–14]. Вместе с этим лучшему пониманию заболевания, а также более точному подбору таргетного лечения способствует концепция фенотипов (клинических признаков) и эндотипов болезни (патогенетических механизмов) [15, 16]. Эндотип определяется как молекулярный механизм, лежащий в основе видимых признаков / фенотипа заболевания и подразделяется при АтД на тип 2 (Т2) и не-тип 2 (не-Т2). Как Т2-, так и не-Т2-эндотипы воспалительной реакции имеют характерные признаки эпителиальной дисфункции [16–18], выражающиеся в характерной клинической картине [15].

Изучение экспрессии генов в биоптатах кожи позволило установить молекулярный профиль, демонстрирующий активность иммунных клеток при АтД [19]. Особенности генотипа определяют иммунный профиль воспаления и кожного барьера у пациентов с АтД и здоровых [15]. При этом у 50% пациентов с АтД отмечен Т2-эндотип воспаления, связанный с более тяжелым течением болезни [20–22]. Ключевыми цитокинами, участвующими в патогенезе Т2-эндотипа, являются интерлейкины IL-4 и -13 (рис. 1) [9].

Современные исследования показали, что IL-4 и -13 присутствуют в коже больных АтД в высоких концентрациях и оказывают значительное стимулирующее влияние на воспалительные процессы (привлекая воспалительные клетки, преимущественно лимфоциты), на состояние микробиома кожи и снижение функции

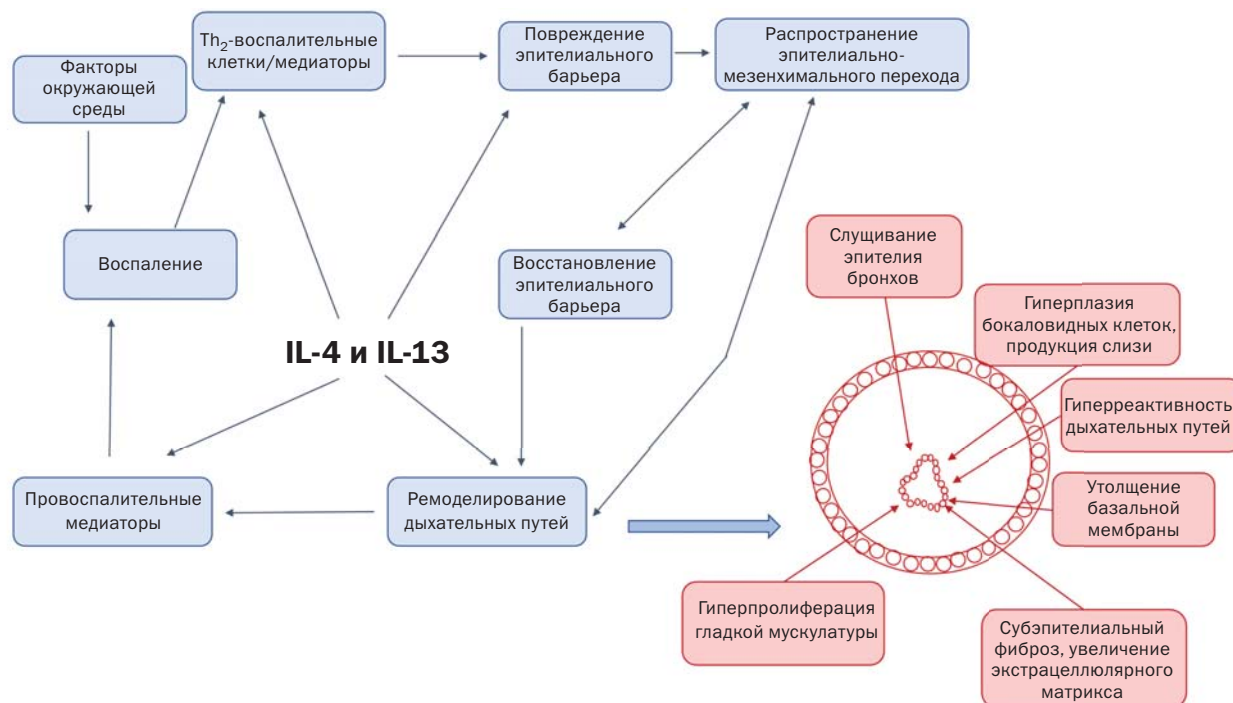
эпидермального барьера [1, 23, 24]. В публикациях последних лет продемонстрирована также и роль IL-33 в модулировании каскада воспалительных реакций в коже при АтД [25]. Наиболее изученные эффекты IL-33 связаны с инициированием врожденного и адаптивного иммунных ответов Т2-эндотипа, приводящих к продуцированию IL-4, -5 и -13 [25]. Введение IL-33 мышам способствует выработке большого количества цитокинов каскада Т2, повышению концентрации IgE, эозинофилии, гиперплазии эпителиальных клеток [25]. Вырабатываемые в процессе воспаления в коже у пациентов с АтД цитокины активируют сенсорные окончания чувствительных нервных волокон, влияя таким образом на нейрональную передачу сигналов рецепторов IL-4 (IL-4Rα) и JAK1 при хроническом зуде [26]. Т2 является преобладающим эндотипом АтД, однако распределение субэндотипов (Th₁/Th₂/Th₁₇/Th₂₂ с нарушенным эпидермальным барьером, включая терминальную дифференцировку и аномалии липидов и плотных контактов) зависит от возраста и этнической принадлежности. Так, у взрослых пациентов, как правило, определяются субэндотипы Th₂₂, Th₁₇ и Th₁ и характерно нарушение структурно-функциональной целостности эпидермального барьера [17]. У детей дефект кожного барьера обусловлен усиленной полярностью путей Th₁₇/Th₂₂ [27, 28]. У пациентов афроамериканского происхождения с АтД по сравнению с европеоидами изменения эпидермального барьера происходят параллельно с пониженной экспрессией маркеров врожденного иммунитета Th₁ и Th₁₇, а также с прогрессивной активацией Th₂/Th₂₂ [28]. Пациенты азиатского происхождения демонстрируют более высокую активность Th₂₂/Th₁₇ в сравнении с европеоидами, а также дефект эпидермального барьера при сохранении экспрессии филагрина и лорикрина. У афроамериканцев обнаруживают менее изученные мутации филагрина и небольшую активацию Th₁/Th₁₇ [29–31].

Рис. 1. Роль IL-4 и -13 в патогенезе Т2-эндотипа воспаления (адаптировано из [9])

Источник: Akdis C.A. и соавт., 2020.

Fig. 1. Role of IL-4 and -13 in pathogenesis of inflammatory endotype T2 (adapted from [9])

Source: Akdis C.A. et al., 2020.



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Спектр лекарственных препаратов для лечения АД представлен местными средствами — глюкокортикостероидами (ГКС), ингибиторами кальциневрина, кризaborола, полидоканола [32]. Однако эти средства недостаточно эффективны при лечении среднетяжелой и тяжелой форм заболевания [32]. Кроме того, длительное применение топических ГКС чревато развитием побочных эффектов, что диктует своевременное назначение системной терапии [32]. Системные иммуносупрессивные препараты, используемые в лечении больных АД (метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, азатиоприн), рекомендуют только для краткосрочной терапии из-за высокого риска развития инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, а также токсического влияния на печень, почки и гемопоэз [33–35]. Таким образом, актуальной является разработка безопасного и эффективного средства для длительного лечения детей со среднетяжелым и тяжелым течением АД.

За последние годы достигнуты большие успехи в разработке препаратов для таргетной терапии, ингибирующих ключевые цитокины. Так, высокую терапевтическую активность показал препарат дупилумаб — человеческое моноклональное антитело, связывающее рецептор IL-4Rα и таким образом ингибирующее передачу сигналов, индуцированных IL-4 и -13 [36, 37]. Препарат подавляет воспаление T2-эндотипа при различных аллергических болезнях, включая АД, бронхиальную астму и другие аллергические состояния [38]. Моноклональное антитело к IL-4Rα может либо ингибировать связывание IL-4 с рецепторным комплексом типа I, либо подавлять сборку рецепторного комплекса типа II, предотвращая форми-

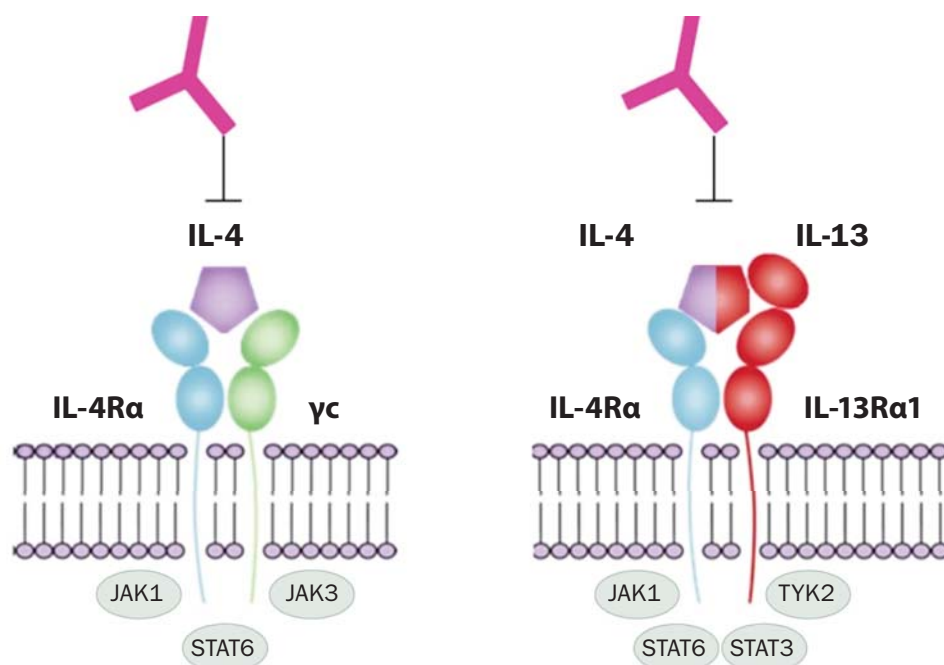
рование комплекса IL-4Rα с субъединицей IL-13Rα1 при связывании последней с IL-13 (рис. 2) [36]. Кроме того, у дупилумаба есть еще несколько мишеней. В частности, обсуждается его способность блокировать дифференцировку Th₂-лимфоцитов [39], снижать продукцию IgE В-лимфоцитами [39]. Препарат может воздействовать на сосудистый эндотелий, снижая таким образом транзит иммунных клеток в очаги воспаления и транссудацию из кровеносных сосудов, связанную с анафилактическими реакциями [39].

Проведенные в последние годы многочисленные рандомизированные исследования дупилумаба с участием пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АД показали, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности, при этом на фоне лечения не только достигался регресс кожного патологического процесса, но и отмечалось положительное влияние на показатели тревожности, депрессии и качества жизни [40–42]. Также сообщалось об успешном применении дупилумаба при хроническом полипозном риносинусите и эозинофильном эзофагите [43–45].

В 2020 г. были представлены данные многоцентрового открытого исследования, в котором оценивались результаты длительной (до 3 лет) терапии дупилумабом у взрослых с АД среднетяжелого и тяжелого течения, которые ранее участвовали в I–III фазах клинических испытаний этого препарата [46]. Первичной конечной точкой исследования была оценка безопасности. В результате было зарегистрировано 13 826 нежелательных явлений, связанных с лечением, у 2264 из 2677 пациентов (84,6%), из них тяжелые нежелательные явления наблюдались у 9,2% пациентов. Сообщалось о двух случаях смерти, не связанных с лечением. Наиболее частым побочным эффектом

Рис. 2. Возможные механизмы действия дупилумаба на комплекс IL-4R [36]

Fig. 2. Possible mechanisms of dupilumab effect on IL-4R complex [36]



Примечание. IL — интерлейкины; γс — гамма-цепь; IL-4Rα — альфа-субъединица рецептора IL-4; IL-13Rα1 — альфа-1-субъединица рецептора IL-13; JAK — янус-киназа; TYK — тирозинкиназа; STAT — signal transducers and activators of transcription (сигнальный белок и активатор транскрипции).

Источник: <https://www.huidziekten.nl/systemischetherapie/dupilumab.htm>

Note. IL — interleukins; γс — gamma chain; IL-4Rα — alpha-subunit of IL-4 receptor; IL-13Rα1 — alpha-1-subunit of IL-13 receptor; JAK — Janus kinase; TYK — tyrosine kinase; STAT — signal transducers and activators of transcription.

Source: <https://www.huidziekten.nl/systemischetherapie/dupilumab.htm>

являлись назофарингит, АтД, инфекция верхних дыхательных путей, конъюнктивит, головная боль, простой герпес и реакции в месте инъекции. Большинство случаев конъюнктивита были легкой или средней тяжести и не являлись причиной отмены лечения. Следует отметить, что частота конъюнктивита и развитие реакции в месте инъекции на фоне лечения дупилумабом были ниже, чем в ранее проведенном 52-недельном исследовании [47], что указывает на снижение вероятности развития данных побочных явлений при продолжении лечения препаратом в долгосрочной перспективе. Частота прекращения лечения в связи с нежелательными событиями была низкой (3,5%). Кроме того, немногим пациентам (7,5%), получавшим дупилумаб в этом исследовании, потребовалось назначение системной терапии. Дополнительно было отмечено, что дупилумаб обеспечивает длительную ремиссию АтД среднетяжелого и тяжелого течения.

Успешное применение дупилумаба у взрослых явилось основанием для изучения эффективности препарата у детей. Так, M.J. Cork и соавт. в 2020 г. представили результаты II (12 нед) и III фазы (52 нед) клинического исследования дупилумаба у подростков с неконтролируемым течением АтД средней и тяжелой степени [48]. Были продемонстрированы долгосрочная безопасность и эффективность препарата при применении в течение 52 нед с режимом приема 2 и 4 мг/кг массы тела. Число нежелательных событий в группе 4 мг/кг было выше, чем в группе 2 мг/кг, однако в открытой фазе исследования количество таких событий в группах не различалось. Ни одно серьезное нежелательное событие не было связано с дупилумабом. Кожные инфекции были зарегистрированы в обеих группах с более высокой частотой в группе 4 мг/кг. Более того, исследование с участием взрослых показало, что дупилумаб был связан со снижением риска кожных инфекций по сравнению с плацебо и не увеличивал общую частоту кожных инфекций по сравнению с плацебо у пациентов с АтД [46]. Реакции в месте инъекции дупилумаба и случаи конъюнктивита у подростков с АтД не приводили к отмене препарата. Обострения АтД были связаны с периодами прекращения приема дупилумаба во II фазе исследования, однако долгосрочное исследование показало, что профиль безопасности аналогичен таковому при краткосрочном лечении [48].

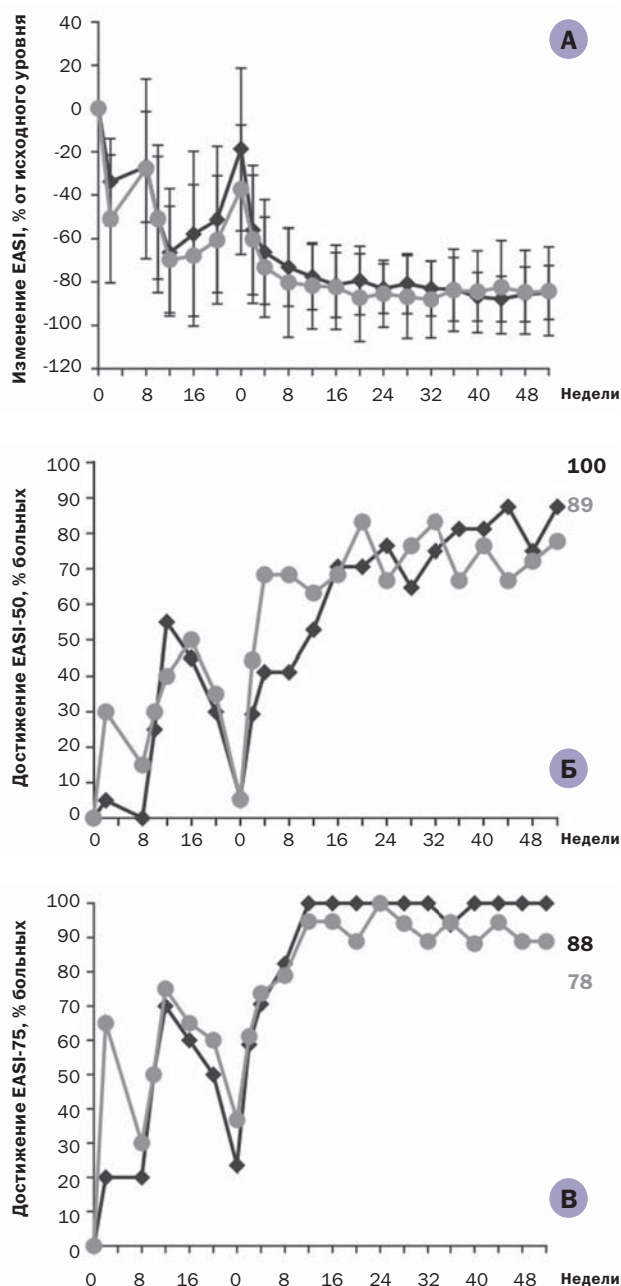
Об эффективности дупилумаба у подростков с АтД можно судить по результатам исследования II фазы [48]. После однократной инъекции дупилумаба отмечено, например, улучшение показателей индекса площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index; EASI) и числовой шкалы оценки зуда (Numerical Rating Scale; NRS). Хотя влияние дупилумаба на сопутствующие аллергические состояния в этих исследованиях не анализировали, в исследовании III фазы с участием подростков наблюдалась ремиссия сопутствующих состояний, таких как астма, аллергический ринит и пищевая аллергия. Результаты долгосрочного исследования также подтвердили безопасность и эффективность дупилумаба у подростков со среднетяжелой и тяжелой формами АтД (рис. 3) [48].

У детей с АтД, в отличие от взрослых пациентов, как указывалось выше, показана усиленная поляриность путей Th₁₇/Th₂₂ [31]. M. Patrick и соавт. продемонстрировали, что дупилумаб подавляет активность осей Th₁₇/Th₂₂ [31]. Данный факт указывает на необходимость продолжения изучения влияния дупилумаба на течение АтД у детей.

A. Paller и соавт. исследовали эффективность дупилумаба в сочетании с топическими ГКС у детей в возрасте от 6 до 11 лет с АтД, недостаточно контролируемым исключительно местными лекарственными средствами

Рис. 3. Некоторые показатели эффективности дупилумаба у подростков с АтД: результаты 52-недельного исследования (адаптировано с изменениями из [48])

Fig. 3. Some dupilumab success rates in adolescents with AD: 52-week study results (adapted with changes from [48])



Примечание. EASI — Eczema Area and Severity Index (Индекс площади и тяжести экземы); EASI-50 — повышение оценки $\geq 50\%$ от исходного уровня; EASI-75 — повышение оценки $\geq 75\%$ от исходного уровня. Серые кружки — дупилумаб в дозировке 4 мг/кг, черные ромбики — дупилумаб в дозировке 2 мг/кг. Повторное исчисление по оси абсцисс означает переход в открытую фазу наблюдения. Двуглав на рис. А означает стандартное отклонение, опирающееся на пояснения в оригинальной статье.

Источник: Cork M.J. и соавт., 2019.

Note. EASI — Eczema Area and Severity Index; EASI-50 — $\geq 50\%$ increase in EASI score from baseline; EASI-75 — $\geq 75\%$ increase in EASI score from baseline. Grey circles — dupilumab in a dose of 4 mg/kg, black rhombi — dupilumab in a dose of 2 mg/kg. Recalculation along the abscisse means a transition to the open phase of observation. I-beam on Figure A shows standard deviation based on the explanations from the original article. Source: Cork M.J. et al., 2019.

[49]. Применение дупилумаба в сочетании с топическими ГКС приводило к статистически и клинически значимым улучшениям, в частности снижению интенсивности зуда, оценки по шкалам тревоги, депрессии и качества жизни. Авторы подчеркнули положительное влияние дупилумаба в виде достижения ремиссии при таких коморбидных состояниях, как бронхиальная астма, аллергический ринит и пищевая аллергия, объясняя данный факт воздействием препарата на механизмы воспаления 2-го типа. Кроме того, если для системных ГКС, циклоспорина, ингибиторов янус-киназ, блокаторов фактора некроза опухоли и азатиоприна характерно повышение риска развития инфекции, применение дупилумаба, напротив, сопровождалось снижением этого риска [49].

Опыт применения и исследования дупилумаба у взрослых и подростков с АтД позволил приступить к изучению безопасности и эффективности препарата у пациентов младших возрастных групп. В 2021 г. A. Paller и соавт. опубликовали результаты исследования дупилумаба в лечении пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АтД среднетяжелого и тяжелого течения [50]. В исследовании были сформированы 2 возрастные группы: в возрасте от 6 мес до 2 лет и от 2 до 6 лет. Исследуемые группы за 3 нед наблюдения продемонстрировали улучшение клинической симптоматики АтД по шкалам SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), EASI и NRS. На 4-й нед показатели клинической эффективности не имели выраженной отрицательной динамики, однако потеря эффективности была более выражена в группе с меньшей дозировкой [50].

В России дупилумаб одобрен для подкожного введения при лечении пациентов в возрасте от 6 лет и старше по показанию «АтД среднетяжелого и тяжелого течения», с 12 лет — «бронхиальная астма», с 18 лет — «полипозный риносинусит».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение АтД является сложной и многофакторной задачей, требующей тщательной клинической оценки состояния пациента и правильного выбора терапевтической тактики. В патогенезе заболевания превалирует воспаление 2-го типа, ключевыми цитокинами которого являются IL-4 и -13. Воспаление этого типа обуславливает развитие не только АтД, но и таких заболеваний, как бронхиальная астма, пищевая аллергия, полипозный риносинусит. Превалирование воспаления 2-го типа у детей раннего возраста указывает на необходимость патогенетической терапии, направленной на ключевые звенья воспалительного каскада с участием IL-4 и -13. С этой целью в настоящее время может быть применен дупилумаб. Этот препарат, по данным многочисленных клинических исследований, показал свою эффективность и безопасность у детей с АтД при длительном применении, что позволяет его рекомендовать к использованию в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
2. 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
3. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):668–671. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.003
4. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1847–1854. doi: 10.1038/jid.2014.70

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

Eduard T. Ambarchyan — 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

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

Р.В. Епишев

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

Д.В. Федоров

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

А.И. Материкин

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

Э.Т. Амбарчян

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

Л.А. Опрятин

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

Р.А. Иванов

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

Д.С. Куколева

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

5. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):176–180. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2104032
6. Ekbäck M, Tedner M, Devenney I, et al. Severe eczema in infancy can predict asthma development: a prospective study to the age of 10 years. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99609. doi: 10.1371/journal.pone.0099609
7. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388–398. doi: 10.1111/pde.12867
8. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from

- childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):280–285. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.018
9. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
10. Bieber T, Traidl-Hoffmann C, Schäppi G, et al. Unraveling the complexity of atopic dermatitis: The CK-CARE approach toward precision medicine. *Allergy.* 2020;75(11):2936–2938. doi: 10.1111/all.14194
11. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(3):100–103. doi: 10.12788/j.sder.2017.036
12. Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2020;3(10):34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7
13. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellingens PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
14. Roesner LM, Heratizadeh A, Begemann G, et al. Der p1 and Der p2-Specific T Cells Display a Th2, Th17, and Th2/Th17 Phenotype in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2324–2327. doi: 10.1038/jid.2015.162
15. Czarnowicki 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
16. Schwartz C, Moran T, Saunders SP, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL-1β. *Allergy.* 2019;74(10):1920–1933. doi: 10.1111/all.13801
17. Jiao Q, Qian Q, Liu C, et al. T helper 22 cells from Han Chinese patients with atopic dermatitis exhibit high expression of inducible T-cell costimulator. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):648–657. doi: 10.1111/bjd.18040
18. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy.* 2020;75(3):546–560. doi: 10.1111/all.14027
19. Dyjack N, Goleva E, Rios C, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1298–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.046
20. He H, Bissonnette R, Wu J, et al. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):199–212. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.048
21. Pavel AB, Renert-Yuval Y, Wu J, et al. Tape strips from early-onset pediatric atopic dermatitis highlight disease abnormalities in nonlesional skin. *Allergy.* 2021;76(1):314–325. doi: 10.1111/all.14490
22. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterize acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012
23. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):54–62. doi: 10.1111/all.13954
24. Yamanishi Y, Mogi K, Takahashi K, et al. Skin-infiltrating basophils promote atopic dermatitis-like inflammation via IL-4 production in mice. *Allergy.* 2020;75(10):2613–2622. doi: 10.1111/all.14362
25. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019;11(515):eaax2945. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2945
26. 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
27. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic variations of atopic dermatitis by age, race, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1840–1852. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.022
28. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
29. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
30. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(11):1269–1276. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946
31. Brunner PM, Israel A, Zhang N, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2094–2106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040
32. 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
33. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, et al. The European TREATment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):901–909. doi: 10.1111/bjd.12505
34. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):281–285. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.021
35. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
36. 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
37. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J. 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
38. 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
39. Harb H, Chatila T. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5–14. doi: 10.1111/cea.13491
40. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
41. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Dupilumab efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10013):40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
42. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
43. Castro M, Corren J, Pavord I, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
44. Rabe K, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
45. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
46. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):567–577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x
47. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in moderate-to-severe atopic dermatitis patients enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):377–388. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074
48. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):85–96. doi: 10.1111/bjd.18476
49. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054
50. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. A phase 2, open-label study of single dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):464–475. doi: 10.1111/jdv.16928

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Н. Мурашкин^{4, 5}, Э.И. Пильгуй⁴¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование

Контактная информация:

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач Консультативно-диагностического центра НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2. тел.: +7 (499) 967-14-20, e-mail: lina_pilgui@mail.ru

Статья поступила: 30.03.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний, для профилактики которых необходима своевременная иммунизация. В настоящее время исследований, отображающих охват вакцинацией этой категории детей, нет. **Цель исследования** — изучить охват детей с ВБЭ иммунизацией в соответствии с национальными программами профилактических прививок. **Методы.** В ретроспективном одномоментном исследовании изучали истории болезни пациентов с ВБЭ из Российской Федерации и стран ближнего зарубежья. Анализировали охват вакцинацией (полнота и своевременность) и возраст начала иммунизации. Дополнительно определяли спектр ранних поствакцинальных реакций и течение поствакцинального периода у впервые вакцинированных детей с ВБЭ. **Результаты.** В исследование включены истории болезни 134 пациентов с ВБЭ в возрасте от 8 мес до 17 лет 8 мес. Вакцинация проведена согласно национальным программам иммунизации 37 (28%) детям, из них только в 21 случае — своевременно. В большинстве случаев (82%) причиной отказа от вакцинации были медицинские отводы. В стационаре 48 пациентам с ВБЭ была проведена вакцинация от 12 вакциноуправляемых инфекций. Течение поствакцинального периода у 36 (76%) пациентов оставалось бессимптомным, у 10 (20%) отмечались болезненность и гиперемия в месте инъекции, у 2 (4%) пациентов зафиксирована субфебрильная лихорадка. **Заключение.** Большинство детей с ВБЭ остаются невакцинированными или вакцинированными несвоевременно. Иммунизация таких детей против вакциноуправляемых инфекций согласно индивидуальному плану является достаточно безопасной.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дети, вакцинация, национальный календарь профилактических прививок, побочные эффекты

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Пильгуй Э.И. Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):396–401. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2314

ОБОСНОВАНИЕ

Важным направлением государственной политики Российской Федерации в области здравоохранения является совершенствование медицинской помощи гражданам, страдающим редкими заболеваниями, при этом особое значение имеет профилактика инфекционных болезней [1]. На сегодняшний день охват вакцинацией пациентов с редкими заболеваниями остается низким, в частности из-за того, что курирующие специалисты имеют недостаточный опыт иммунизации данной категории больных [2, 3]. Однако как в России, так

и в ряде зарубежных стран происходит расширение опыта вакцинации детей с орфанными и аутоиммунными заболеваниями [4, 5], а также иммунокомпрометированных пациентов [6, 7].

К группе редких наследственных заболеваний относится врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ), для которого характерно формирование пузырей на коже и/или слизистых оболочках — как самопроизвольное, так и вследствие минимального физического и/или химического воздействия. Клиническая форма заболевания и тяжесть патологического процесса при разных

типах ВБЭ полиморфны и зависят от вариантов генов, кодирующих структурные белки кожи, и их локализации [8, 9]. Возникающие при тяжелых формах заболевания персистирующие эрозивные дефекты кожного покрова, аномальное длительное заживление ран и хроническое рубцевание, а также мультисистемность процесса негативно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с ВБЭ [10, 11]. Одним из наиболее серьезных осложнений ВБЭ являются кожные инфекции и ассоциированный с ними сепсис. Высокий риск развития таких осложнений у больных с ВБЭ обусловлен колонизацией кожи патогенными микроорганизмами [12, 13], в т.ч. резистентными к антибактериальным препаратам, частыми госпитализациями, многочисленными инвазивными процедурами, обширной раневой поверхностью кожного покрова и слизистых оболочек, недостаточностью питания [10]. Все это вместе с потерей белка, макро- и микроэлементов, витаминов приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния [14].

В настоящее время не разработано патогенетических методов терапии ВБЭ, поэтому целью ведения пациентов являются облегчение симптомов заболевания и профилактики осложнений [15, 16]. Важным аспектом профилактики инфекционных осложнений у детей с ВБЭ выступает своевременная иммунизация, препятствующая развитию вакциноуправляемых инфекций [10]. Согласно современным международным рекомендациям, ВБЭ не является противопоказанием для вакцинации [15, 17]. Вместе с тем, по нашему мнению, вакцинация детей с ВБЭ может быть ограничена в связи с редкостью болезни и, как следствие, отсутствием опыта у специалистов по ведению таких пациентов. Однако объективных данных по охвату вакцинацией этой категории детей нет.

Цель исследования

Изучить охват детей с ВБЭ вакцинацией в соответствии с национальными программами профилактических прививок.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное ретроспективное исследование госпитальных случаев.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва). В исследование включали данные электронных историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение в период с марта 2015 по ноябрь 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты с ВБЭ (диагноз согласно записи в истории болезни) в возрасте до 17 лет включительно.

Критерии не включения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Охват вакцинацией определяли по двум показателям: полноте и своевременности вакцинации. Вакцинацию считали проведенной в полном объеме, если ребенок на момент госпитализации был привит против всех инфекций, перечисленных в национальной программе иммуни-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nikolay N. Murashkin^{4, 5}, Eleonora I. Pilguy⁴

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Vaccination Coverage of Children with Epidermolysis Bullosa Against Vaccine Preventable Diseases According to National Preventive Vaccination Programmes: Cross-Sectional Study

Background. Patients with epidermolysis bullosa (EB) have higher risk of developing infectious diseases. Its prevention requires timely vaccination. For now, there are no studies showing vaccination coverage for this category of children. **Objective.** Our aim was to study vaccination coverage of children with EB according to national preventive vaccination programmes. **Methods.** This retrospective cross-sectional study examined medical records of patients with EB from Russian Federation and neighbouring countries. Vaccination coverage (completeness and timeliness) and age of immunization initiation were analyzed. Moreover, we have studied the spectrum of early post-vaccine reactions and the course of the post-vaccine period in children with EB vaccinated for the first time. **Results.** The study included medical records of 134 patients with EB aged from 8 months to 17 years 8 months. Vaccination was performed according to national immunization programs in 37 (28%) children, only 21 cases were carried out in a timely manner. Medical exemptions were the major reason for the refusal of vaccination in most cases (82%). 48 patients with EB were vaccinated against 12 vaccine preventable diseases in the hospital. The post-vaccine period was asymptomatic in 36 (76%) patients, 10 (20%) patients had tenderness and hyperemia at the injection site, 2 (4%) patients had subfebrile fever. **Conclusion.** Most children with EB are still unvaccinated or vaccinated untimely. Immunization of such children against vaccine preventable disease according to the individual plan can be pretty useful.

Keywords: epidermolysis bullosa, children, vaccination, national immunisation schedule, side effects

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Pilguy Eleonora I. Vaccination Coverage of Children with Epidermolysis Bullosa Against Vaccine Preventable Diseases According to National Preventive Vaccination Programmes: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):396–401. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2314

зации. В остальных случаях (отсутствие прививки против хотя бы одной инфекции из перечня национальной программы) вакцинацию считали неполной. Своевременной считали вакцинацию, выполненную в срок или в течение 6 мес от рекомендованного национальными программами иммунизации. В противном случае отмечали отставание от графика. Факт и сроки проведения вакцинации определяли на основании анамнестических сведений, приведенных в истории болезни или полученных со слов родителей.

Для пациентов с российским гражданством полноту и своевременность вакцинации устанавливали в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (НКПП), утвержденным приказом Минздрава России от 21 марта 2014 № 125н [18]. Согласно этой версии календаря, регламентирована иммунизация детей против 12 инфекций: туберкулез, вирусный гепатит В, пневмококковая инфекция, гемофильная инфекция, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, краснуха, эпидемический паротит, грипп. Согласно национальным программам Азербайджана [19] и Казахстана [20], вакцинация проводится от тех же инфекций, что и в России, за исключением вакцинации от гриппа. В Таджикистане не проводится вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, но при этом проводится иммунизация от ротавирусной инфекции [21]. В Узбекистане, помимо вакциноуправляемых инфекций, указанных в российском НКПП, проводится вакцинация от ротавирусной инфекции и вируса папилломы человека и не проводится вакцинация от гриппа [22].

Сроки вакцинации согласно национальным программам иммунизации России и стран ближнего зарубежья несколько различаются. Например, в Узбекистане, Азербайджане, Таджикистане и Казахстане вакцинация от полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка и гемофильной инфекции проводится начиная со второго месяца жизни, тогда как в России от указанных инфекций начинают вакцинировать с третьего месяца жизни.

Дополнительные показатели исследования

В период нахождения в отделении дерматологии детей с ВБЭ, ранее не проходивших вакцинацию, после подписания родителями или другими законными представителями информированного добровольного согласия вакцинировали согласно разработанному врачом-вакцинологом плану. У этих детей анализировали появление ранних поствакцинальных (аллергических) реакций (генерализованная крапивница, анафилактический шок, отек Квинке, острый стеноз гортани), возникновение которых в первые 30 мин после введения вакцинного препарата регистрировал врач, проводивший вакцинацию. Сведения о возникших поствакцинальных реакциях извлекали из историй болезни. Течение поствакцинального периода, развитие поствакцинальных реакций (гиперемия и болезненность в месте инъекции, лихорадка до субфебрильных цифр) оценивались в течение 3–5 сут после иммунизации.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не определяли.

Статистические методы

Статистические критерии для анализа полученных данных не использовали. Количественные показатели

описывали с указанием среднего арифметического, стандартного отклонения, минимального и максимального значений.

Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование включены 150 историй болезни пациентов с ВБЭ. Из их числа в период с марта 2015 по ноябрь 2020 г. 16 пациентов госпитализировались дважды. У этих пациентов учитывали данные, полученные во время последней госпитализации.

Характеристики выборки (групп) исследования

Проведен анализ историй болезней 134 детей с ВБЭ (девочек — 80), средний возраст — $6,7 \pm 4,1$ (диапазон от 8 мес до 17 лет 8 мес). Пациенты были из 52 регионов Российской Федерации ($n = 127$) и четырех стран ближнего зарубежья (Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Азербайджан; $n = 7$). Простой ВБЭ диагностирован у 45 детей, дистрофический — у 85, синдром Киндлер — у 4 пациентов. Из числа сопутствующих заболеваний, отягощающих течение ВБЭ, патология органов пищеварительной системы была у 33, зубов и периодонтальных тканей — у 32, белково-энергетическая недостаточность — у 27, поражение органа зрения — у 18, железодефицитная анемия — у 14, пищевая аллергия — у 9 пациентов.

Основные результаты исследования

Анализ историй болезни показал, что полностью (в соответствии с рекомендациями национальных программ иммунизации) вакцинированным был лишь каждый четвертый больной с ВБЭ. Из них только чуть более половины были привиты своевременно (см. таблицу). До поступления в стационар чаще всего дети были иммунизированы против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, менее часто — против кори, краснухи и эпидемического паротита. Реже всего дети с ВБЭ были вакцинированы против гемофильной и пневмококковой инфекций, гриппа (см. таблицу). Наиболее частой причиной несоблюдения графика или отказа от вакцинации были медицинские отводы — в 80 (82%) случаях; в 17 (18%) случаях пациентам своевременная вакцинация не проведена в связи с отказом родителей.

Дополнительные результаты исследования

В период госпитализации 48 ранее не вакцинированных детей с ВБЭ были привиты согласно плану, разработанному врачом-вакцинологом. От ветряной оспы был вакцинирован 31 (66%) пациент, от кори — 27 (56%), от эпидемического паротита — 25 (52%), от краснухи — 25 (52%), от коклюша — 24 (50%), от дифтерии — 24 (50%), от столбняка — 24 (50%), от полиомиелита — 22 (46%), от пневмококковой инфекции — 17 (35%), от гемофильной инфекции типа *b* — 17 (35%), от гепатита В — 12 (25%), от менингококковой инфекции — 4 (8%) ребенка. Согласно данным историй болезни (медицинское заключение врача, проводившего вакцинацию), ранних поствакцинальных реакций не отмечено ни у одного пациента. Течение поствакцинального периода (3–5 сут) у 36 (76%) пациентов оставалось бессимптомным, у 10 (20%) отмечалась болезненность и гиперемия в месте инъекции, у 2 (4%) детей зафиксирована лихорадка до субфебрильных цифр.

Таблица. Охват вакцинацией детей с ВБЭ ($n = 134$)**Table.** Vaccination coverage of children with EB ($n = 134$)

Инфекции	Охват вакцинацией	
	Полнота, абс. (%)	Своевременность, абс. (%)
Все инфекции*	37 (28)	21 (16)
Туберкулез	9 (7)	7 (5)
Вирусный гепатит В	8 (6)	6 (4)
Пневмококковая инфекция** ($n = 131$)	5 (3)	5 (3)
Гемофильная инфекция	2 (1)	2 (1)
Дифтерия	19 (14)	16 (12)
Столбняк	29 (14)	16 (12)
Коклюш	29 (14)	16 (12)
Полиомиелит	29 (14)	16 (12)
Корь	12 (9)	11 (8)
Краснуха	12 (9)	11 (8)
Эпидемический паротит	12 (9)	11 (8)
Грипп*** ($n = 129$)	1 (< 1)	1 (< 1)
Ротавирусная инфекция**** ($n = 4$)	4 (100)	4 (100)
Вирус папилломы человека***** ($n = 1$)	1 (100)	1 (100)

Примечание. <*> — вакцинация против всех инфекций, перечисленных в национальных программах иммунизации; <***> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана; <****> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана, Узбекистана, Азербайджана; <*****> — рассчитано для пациентов с гражданством Таджикистана и Узбекистана; <*****> — рассчитано для пациентов с гражданством Узбекистана.

Note. <*> — vaccination against all infections listed in national immunization programmes; <***> — except for patients from Tajikistan; <****> — except for patients from Tajikistan, Uzbekistan, Azerbaijan; <*****> — calculated for patients from Tajikistan and Uzbekistan; <*****> — calculated for patients from Uzbekistan.

Во всех случаях отмечено самостоятельное угасание симптомов, без терапевтического вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Большинство детей с ВБЭ остаются невакцированными или вакцинированными несвоевременно. Основная причина невыполненной иммунизации — медицинские отводы, в каждом пятом случае — отказ родителей. Иммунизация детей с ВБЭ против вакциноуправляемых инфекций, выполненная в стационаре согласно индивидуальному плану, является достаточно безопасной.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования можно считать качество информации, полученной из историй болезни пациентов и со слов родителей. Мы предполагаем, что данные о вакцинальном статусе, собранные из этих источников, могли быть неточными относительно соблюдения сроков иммунизации в соответствии с национальными программами профилактических прививок.

Учитывая то, что ВБЭ относится к орфанным заболеваниям, а в исследовании задействована выборка из 134 пациентов, представлены пациенты разного возраста, географической принадлежности, с различными типами и тяжестью течения ВБЭ, результаты нашего исследования имеют право на экстраполяцию в общей (генеральной) совокупности данной категории больных.

Интерпретация результатов исследования

Наиболее частой причиной отказа от вакцинации детей с ВБЭ согласно национальным программам иммунизации был медицинский отвод в первые месяцы жизни в связи с тяжестью заболевания и пролонгированный

на дальнейшие годы, несмотря на стадию компенсации болезни. Отвод от иммунизации предоставлялся педиатрами и дерматологами как в крупных городах, так и в отдаленных регионах Российской Федерации, что свидетельствует о повсеместной недостаточной информированности курирующих специалистов в отношении организации необходимой медицинской помощи детям с ВБЭ.

Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента (атипичный гемолитико-уремический синдром и пароксизмальная ночная гемоглобинурия) явилась темой обсуждения Междисциплинарного совета экспертов, созыв которого был инициирован в 2016 г. Союзом педиатров России и Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Согласно резолюции совета, пациентам с данными орфанными заболеваниями показана обязательная иммунизация против менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции типа *b* и гриппа перед стартом биологической терапии [4].

Расширяется опыт иммунизации пациентов с аутоиммунными заболеваниями, имеющих повышенный риск развития инфекций, обусловленный иммунологической дисфункцией, воздействием мощных иммунодепрессантов и активностью болезни. В ходе наблюдательного исследования, проведенного в НМИЦ здоровья детей (Москва), было показано, что применение 13-валентной пневмококковой вакцины у детей с ювенильным идиопатическим артритом было связано со снижением количества инфекционных событий и не сопровождалось развитием серьезных нежелательных эффектов [6]. Анализ историй болезни пациентов с ВБЭ, которые впервые приступили к вакцинации в НМИЦ здоровья детей, позволяет сделать вывод, что, независимо от тяжести

врожденного буллезного эпидермолиза, клиническое течение поствакцинального периода протекало без серьезных осложнений, легкие поствакцинальные реакции купировались самостоятельно. Однако подавляющее большинство пациентов имеют «плавающий» график госпитализаций, что затрудняет следование рекомендованным схемам вакцинации, а соблюдение их по месту жительства в большинстве случаев не выполняется. В этой связи, а также по причине редкости заболевания, тяжелого течения, низкого потенциала реабилитации ВБЭ можно отнести к группе орфанных заболеваний, в отношении которых необходимо создание стандартов профилактических и лечебно-диагностических мероприятий [23]. В настоящее время, следуя рекомендациям специалистов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, вакцинацию детей с ВБЭ необходимо проводить согласно национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации (приказ № 125н от 21 марта 2014 г.) с учетом индивидуальных характеристик пациента [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство детей с ВБЭ остаются невакцированными или вакцинированными несвоевременно. Основная причина невыполненной иммунизации — медицинские отводы, в каждом пятом случае — отказ родителей. Иммунизация детей с ВБЭ против вакциноуправляемых инфекций, выполненная в стационаре согласно индивидуальному плану, является достаточно безопасной. Для сокращения болевой и травматической нагрузки, а также расширения спектра применяемых вакцин следует отдавать предпочтение комбинированным препаратам, особенно в условиях «догоняющей» вакцинации. Пациентам с ВБЭ показана дополнительная вакцинация от пневмококковых инфекций, являющихся возбудителями инвазивных тяжелых форм болезней, таких как пневмония, сепсис, менингит. Особого внимания требует категория

пациентов с тяжелыми формами ВБЭ, получающая иммуносупрессивную терапию. Перечисленные аспекты диктуют необходимость дальнейших исследований в направлении иммунизации детей с ВБЭ и разработки подробных рекомендаций.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.Н. Мурашкин

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

Э.И. Пильгуй

<https://orcid.org/0000-0001-8960-0077>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law dated November 21, 2011 N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii". (In Russ).] Доступно по: minzdrav.gov.ru/7025. Ссылка активна на 28.10.2021.
2. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 13–30. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(1):13–30. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i1.1988
3. Калюжная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Преодоление «антипрививочного скепсиса»: поиски решения выхода из сложившейся ситуации // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 141–147. [Kaliuzhnaia TA, Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, et al. Overcoming 'Anti-Vaccination Scepticism': Seeking a Solution to the Situation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):141–148. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i2.1871
4. Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом: пресс-релиз о проведении Междисциплинарного совета экспертов // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 1. — С. 66–72. [Prevention of severe infections in patients with genetic disorders of the complement system regulation treating with eculizumab: Press release on the Interdisciplinary expert council meeting. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(1):66–72. (In Russ).]
5. Esposito S, Cerutti M, Milani D, et al. Vaccination coverage of children with rare genetic diseases and attitudes of their parents toward vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):801–805. doi: 10.1080/21645515.2015.1086046
6. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Денисова Р. В. и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 493–501. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017;16(6):493–501. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822
7. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. doi: 10.1093/cid/cit816
8. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: update recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
9. Uttito J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol*. 2001;137(11):1458–1461. doi: 10.1001/archderm.137.11.1458
10. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2019. [*Bulleznyy epidermoliz: Guide for doctors*. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Pediatr; 2019. (In Russ).]
11. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial asso-

ciated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367–384; quiz 385–386. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052

12. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Common wound colonizers in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(1):25–28. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.01070.x

13. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):267–269, ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.004

14. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 577–585. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):577–586. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1672

15. Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendation for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:76. doi: 10.1186/1750-1172-9-76

16. Boeira VL, Souza ES, Rocha Bde O, et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(2):185–198. doi:10.1590/S0365-05962013000200001

17. Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. Congenital epidermolysis bullosa: a review. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(10):842–856.

18. Национальный календарь профилактических прививок России. [National calendar of preventive vaccinations in Russia. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosпотреbnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=natskalend-ar-porfprivivok-2014.doc&goto=/upload/iblock/d12/natskalend-ar-porfprivivok-2014.doc>. Ссылка активна на 28.10.2021.

19. Национальный календарь прививок Азербайджанской Республики. [National vaccination calendar of the Republic of Azerbaijan. (In Russ).] Доступно по: <https://ambulatoriya.net/child-care/index>. Ссылка активна на: 28.10.2021.

20. Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 февраля 2013 г. № 119 «О внесении изменений и допол-

нений в постановление Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 г. № 2295 «Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам». [Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated February 12, 2013 N 119 “O vnesenii izmenenii i dopolnenii v postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 30 dekabrya 2009 g. N 2295 “Ob utverzhdenii perechnya zabolevanii, protiv kotorykh provodyatsya profilakticheskie privivki, Pravil ikh provedeniya i grupp nasele-niya, podlezhashchikh planovym privivkam”. (In Russ).] Доступно по: <https://government.kz/ru/decisions/12022013-119>. Ссылка активна на 28.10.2021.

21. Постановление Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2016 г. № 456 «О Национальной программе иммунопрофилактики в Республике Таджикистан на 2016–2020 годы». [Resolution of the Government of the Republic of Tajikistan dated October 28, 2016 N 456. “O Natsional'noi pro-gramme immunoprofilaktiki v Respublike Tadjikistan na 2016–2020 gody”. (In Russ).] Доступно по: https://base.spininform.ru/show_doc.fwx?rgn=90480#A4S10T35DN. Ссылка активна на 28.10.2021.

22. Санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы Республики Узбекистан от 22 сентября 2015 г. № 0239-07 (дополнение № 3) «Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан». [Sanitary rules, norms and hygienic standards of the Republic of Uzbekistan dated September 22, 2015 N 0239-07 (addition N 3) “Immunoprofilaktika infektsionnykh zabolevanii v Respublike Uzbekistan”. (In Russ).] Доступно по: https://nrm.uz/products?folder=411112_sanitarnye_normy_i_pravila&products=1_vse_zakonodatelstvo_uzbekistana. Ссылка активна на 28.10.2021.

23. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Поршина О.В., Часова Г.К. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 83–89. [Potekaev NN, Zhukova OV, Porshina OV, Chasova GK. Clinical and epidemiological features of the congenital epidermolysis bullosa in Moscow. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2017;16(6):83–89. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201716683-89

Л.А. Опрятин¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, Е.А. Рославцева¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев

Контактная информация:

Опрятин Леонид Андреевич, врач отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей

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

Статья поступила: 12.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. Целиакия (глютеновая энтеропатия) — относительно редкое заболевание. Однако у таких больных риск развития кожной патологии может быть выше, чем в популяции, а эффективность их терапии ограничена использованием безглютеновой диеты. В связи с этим актуальным может быть проведение скрининга пациентов дерматологического профиля на целиакию. **Цель исследования** — изучить распространенность целиакии среди детей с кожной патологией. **Методы.** В исследование включали детей, госпитализированных в дерматологическое отделение. Скрининг на целиакию включал определение в сыворотке крови антител (IgA, IgG, IgM) к тканевой трансглутаминазе с использованием экспресс-тестов. При положительном результате экспресс-теста в тех же образцах сыворотки проводили повторное определение антител (IgA, IgG) к тканевой трансглутаминазе иммунохемилюминесцентным методом с использованием технологии ImmunoCAP или методом иммуноферментного анализа. При положительном результате серологического исследования проводили HLA-типирование для определения гаплотипов DQ2 и DQ8, а также эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки для гистологической верификации диагноза. **Результаты.** Обследованы 1000 детей с различной дерматологической патологией, поступивших в отделение дерматологии с августа 2020 по май 2021 г. У 21 больного (2,1%; 95% ДИ 1,3–3,2%) экспресс-тесты показали положительный результат. Во всех случаях наличие антител к тканевой трансглутаминазе было подтверждено дополнительным серологическим исследованием. HLA-гаплотипы DQ2/8 выявлены у всех больных с положительным результатом экспресс-теста. По данным гистологического исследования типичная форма глютеновой энтеропатии была подтверждена у 18/21 пациента (86%), оценка распространенности целиакии — 1,8% (95% ДИ 1,1–2,8%). **Заключение.** Распространенность целиакии остается недооцененной среди детей с кожными заболеваниями. Необходимы дополнительные исследования диагностических свойств экспресс-тестов к тканевой трансглутаминазе, а также пользы скрининга на целиакию для достижения значимых для пациентов клинических исходов кожной патологии при более широком назначении безглютеновой диеты.

Ключевые слова: дети, кожные болезни, целиакия, экспресс-тесты, тканевая трансглутаминаза, антитела

Для цитирования: Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):402–406. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2313

ОБОСНОВАНИЕ

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная атрофическая энтеропатия с синдромом мальабсорбции [1]. Заболевание характеризуется стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), объединенных общим наименованием — «глютен» [2]. Среди ближайших родственников пациентов частота целиакии достигает 20%, среди монозиготных близнецов — 86% [3]. Доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), расположенными

на хромосоме 6p21. У 90–95% пациентов имеется гаплотип HLA-DQ2, у остальных — HLA-DQ8. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей говорит о низкой вероятности развития заболевания [4]. Разнообразие клинической картины заболевания от внекишечных, бессимптомных и малосимптомных форм до тяжелой мальабсорбции делает невозможной постановку диагноза только по клиническим проявлениям [5–7].

По данным систематического обзора и метаанализа, распространенность целиакии согласно результатам тестов на антитела к трансглутаминазе составляет 1,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,7%), подтвержденной гистологическим исследованием слизистой обо-

лочки тонкой кишки — 0,7% (95% ДИ 0,5–0,9%) с самой высокой распространенностью в Европе и Океании и наименьшей — в Южной Америке (0,4%) [8]. Вероятно, данные различия зависят от генетических факторов и воздействия окружающей среды, включая количество потребляемой пшеницы, возраст ее введения в рацион, распространенность желудочно-кишечных инфекций, использование антибактериальных препаратов. Объединение результатов двух российских исследований показало, что серологическая распространенность целиакии в России составляет 1,4% [8]. Кроме того, известно, что распространенность целиакии в России среди пациентов с отягощенным семейным анамнезом по глютенной энтеропатии варьирует от 1,2 : 1000 (Томск) до почти 12 : 1000 (Рязань) [9].

Известно также, что среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, рядом других, преимущественно аутоиммунных, заболеваний целиакия диагностируется чаще, нежели в общей популяции, что указывает на наличие групп риска по глютенной энтеропатии [10]. Описаны также спорадические случаи целиакии при IgA-линейном дерматозе, узловатой эритеме, красной волчанке, витилиго, болезни Девержи, дерматомиозите, склероатрофическом лихене, ладонно-подошвенном пустулезном псориазе, ихтиозе, кожном амилоидозе [11]. В некоторых исследованиях выделены группы кожных заболеваний, ассоциированных с глютенной энтеропатией, течение которых отличается благоприятным исходом на фоне безглютеновой диеты [12]. В одном исследовании (Эстония) было показано, что у детей с атопическим дерматитом (АтД) распространенность целиакии была более чем в четыре раза выше, чем в популяции. При этом было отмечено, что у некоторых пациентов с АтД с диагнозом «целиакия» не было характерных для нее симптомов, несмотря на обширные гистологически подтвержденные изменения слизистой оболочки тонкой кишки [13]. Положительный эффект

безглютеновой диеты был описан при аутоиммунных кожных заболеваниях (гнездная алопеция, васкулит, ограниченный кожный, аллергодерматозы (крапивница, АтД), псориазе [11]. Распространенность целиакии среди больных с кожной патологией в России ранее не изучали.

Цель исследования

Изучить распространенность целиакии среди детей с кожной патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было сплошным проспективным одномоментным с описанием серии случаев — больных с верифицированной целиакией.

Условия проведения

Исследование проводилось в дерматологическом отделении с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва). Период проведения исследования: август 2020 – май 2021.

Критерии соответствия

В исследование включали всех пациентов, независимо от возраста, диагноза и сопутствующей патологии, поступивших в дерматологическое отделение. Критерии невключения не запланированы.

Основной показатель исследования

Доля больных с подтвержденной целиакией.

Скрининг и диагностика целиакии

План обследования строился в соответствии с клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Минздрава России (2015) [1].

Leonid A. Opryatin¹, Tatiana E. Borovik^{1, 2}, Elena A. Roslavtseva¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Celiac Disease Prevalence Among Children with Dermatologic Pathology: Cross Sectional Study with Clinical Case Series

Background. Celiac disease (gluten enteropathy) is relatively rare disease. However, such patients have higher risk of skin pathology than general the population, and their therapy efficacy is limited by the use of gluten-free diet. Therefore, screening of dermatologic patients on celiac disease may be relevant. **Objective.** Our aim was to study the prevalence of celiac disease among children with skin pathology. **Methods.** The study included children hospitalized in dermatology department. Screening for celiac disease included detection in blood serum of antibodies (IgA, IgG, IgM) to tissue transglutaminase via rapid tests. In case of positive result of rapid test, we have repeated the estimation of antibodies (IgA, IgG) to tissue transglutaminase via immunochemiluminescent method with ImmunoCAP technology or via enzyme immunoassay. In case of positive serological test, we have performed HLA typing to determine haplotypes of DQ2 and DQ8, as well as esophagogastroduodenoscopy (EGDJS) with biopsy of the duodenal and jejunal mucosa for further histological verification of the diagnosis. **Results.** We examined 1,000 children with various dermatologic pathologies. Rapid tests showed positive result in 21 patients (2.1%; 95% CI 1.3–3.2%). The presence of antibodies to tissue transglutaminase was confirmed via additional serological examination in all cases. HLA-haplotypes DQ2/8 were revealed in all patients with positive rapid test results. Typical form of gluten enteropathy was confirmed in 18/21 patients (86%) according to a histological study, thus, estimated prevalence of celiac disease is 1.8% (95% CI 1.1–2.8%). **Conclusion.** The prevalence of celiac disease remains underestimated among children with skin diseases. More studies are needed on the diagnostic features of rapid tests on tissue transglutaminase, as well as the benefits of screening for celiac disease to achieve patient-relevant clinical outcomes of skin pathology with wider gluten-free diet. **Keywords:** children, skin diseases, celiac disease, rapid tests, tissue transglutaminase, antibodies

For citation: Opryatin Leonid A., Borovik Tatiana E., Roslavtseva Elena A., Murashkin Nikolay N. Celiac Disease Prevalence Among Children with Dermatologic Pathology: Cross Sectional Study with Clinical Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):402–406. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2313

Скрининг на целиакию и последующая верификация диагноза проведены в несколько этапов. На первом этапе у детей на момент поступления в дерматологическое отделение определяли антитела (IgA, IgG, IgM) к тканевой трансглутаминазе — маркеру целиакии [1]. С этой целью использовали экспресс-тесты (BIONIT, Финляндия). Согласно инструкции производителя, диагностическая чувствительность экспресс-теста составляет 85,7% (95% ДИ 69,7–95,2%), специфичность — 100% (95% ДИ 83,2–100%). Тест проводил лечащий врач. Для этого из упаковки извлекали кассету, которую располагали на ровной поверхности. Далее осуществляли приготовление раствора сыворотки предварительно отцентрифугированной венозной крови в объеме 2 мл с буфером в пропорции 1 : 10. После осторожного перемешивания полученный раствор пипеткой добавляли в окошко кассеты для тестируемого образца. Интерпретацию результатов теста врачи должны были проводить не позднее чем через 10 мин. Контроль точности выполнения теста лечащим врачом не осуществляли. Было предусмотрено 3 возможных результата экспресс-теста:

- отрицательный результат — одиночная голубая полоса (контроль);
- положительный результат — появление голубой (контроль) и красной (тест) полос;
- недействительный результат — отсутствие полос или появление только красной полосы (следствие повреждения планшета либо некорректного использования).

При положительном результате экспресс-теста сыворотку крови того же образца отправляли в тот же день в лабораторию для определения антител (IgA, IgG) к тканевой трансглутаминазе иммунохемилюминесцентным методом с использованием технологии ImmunoCAP (Phadia AB, ThermoFisher Scientific, Швеция) или методом иммуноферментного анализа (Orgente, Германия). Положительными считали следующие результаты: для иммунохемилюминесцентного метода концентрация антител > 10 Ед/мл, для иммуноферментного анализа — > 10 МЕ/мл.

При положительном результате серологического исследования на 3–5-е сут проводили HLA-типирование того же образца сыворотки крови с использованием наборов Olerup SSP HLA Typing kit (Olerup, США) и последующей интерпретацией результатов в программе SCORE (Olerup, США) для определения гаплотипов DQ2 и DQ8. В эти же сроки проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) аппаратом Olympus TGF-UC180J (Olympus Europa, Германия) с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки и последующей оценкой гистологического препарата врачом-патологоанатомом. В настоящем исследовании анализировали заключения указанных специалистов в историях болезни.

Серологические исследования и генотипирование выполнены в централизованной клинко-диагностической лаборатории, ЭГДС — в отделении эндоскопических исследований НМИЦ здоровья детей. Обследование пациентов с подтвержденной целиакией было дополнено изучением семейного анамнеза, результатов физического обследования, анализом параметров физического развития. Регистрировали дерматологическую патологию (клинический диагноз), ставшую причиной госпитализации.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали. Он был ограничен количеством доступных

для исследования экспресс-тестов (всего было закуплено 1000 тестов).

Статистические методы

Статистические методы для анализа данных не применяли. Для точечной оценки распространенности целиакии рассчитывали 95% ДИ с использованием онлайн-калькулятора.

Этическая экспертиза

Работа прошла экспертизу в июне 2020 г. и получила одобрение Локального независимого этического комитета НМИЦ здоровья детей (протокол № 8 от 26.06.2020). У каждого пациента старше 15 лет и его родителя перед включением в исследование было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспресс-тесты были проведены у 1000 детей, поступивших в дерматологическое отделение в период исследования. Недействительных тестов не было. Положительный результат экспресс-теста определен у 21 (2,1%) ребенка (95% ДИ 1,3–3,2%). Во всех случаях наличие антител к тканевой трансглутаминазе по данным экспресс-тестов было подтверждено дополнительным серологическим исследованием. Кроме того, у всех больных с положительным результатом экспресс-теста были выявлены HLA-гаплотипы DQ2/8. После ЭГДС диагноз «целиакия» был подтвержден морфологически у 18 пациентов, оценка распространенности по данным гистологического исследования составила 1,8% (95% ДИ 1,1–2,8%).

На момент проведения скрининга возраст детей с положительным результатом экспресс-теста составлял от 4 лет 4 мес до 17 лет 1 мес, средний возраст — 10 лет 3 мес. Среди них было 11 (61%) девочек. Семейный анамнез был отягощен у 6 (33%) пациентов: у одного ребенка мать страдала аллергическим ринитом, экземой; у троих детей отцы имели в анамнезе аллергию на животные аллергены, АтД, алопецию; у одного пациента брат страдал алопецией и псориазом; тетя одного ребенка страдала бронхиальной астмой.

При поступлении в дерматологическое отделение основными внекишечными жалобами были следующие: кожные высыпания — у 18 (100%), зуд кожи — у 13 (72%), выпадение волос — у 2 (11%), задержка физического развития — у 3 (17%) больных. На частую боль в животе жаловались 3 (17%) пациента, на увеличение живота — 1 (6%). Нарушение строения эмали и кариес отмечены у 6 (33%) пациентов, анемия диагностирована у 5 (28%) детей.

В результате обследования в стационаре среди детей с гистологически подтвержденной целиакией ($n = 18$) у 2/3 были выявлены аллергические болезни: у 10 (55%) был диагностирован АтД (код по МКБ-10 L20.8) и у 1 — острая крапивница (L50), у оставшейся 1/3 — другие иммуновоспалительные болезни: по 2 случая локализованной склеродермии (L94.0) и алопеции (L63.0), по 1 случаю витилиго (L80.0), кольцевидной гранулемы (L92.0), герпетического дерматита Дюринга (L13.0). Состояние при первичном осмотре оценивалось как среднетяжелое у 12 (67%) пациентов, тяжелое — у 6 (33%), из них у 5 (28%) — с аллергическими заболеваниями, у 1 (6%) — с иммуновоспалительным. У большинства детей (16; 88%) кожное заболевание протекало более 6 мес, кожный процесс носил хронический рецидивирующий характер,

по поводу чего эти больные неоднократно госпитализировались в дерматологическое отделение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По данным скрининга пациентов дерматологического отделения и последующей морфологической верификации диагноза целиакия была обнаружена менее чем у 2% больных с кожной патологией. Среди всех скринированных пациентов с АтД ($n = 406$) целиакия была выявлена у 10 (2,4%) человек, среди пациентов со склеродермией ($n = 147$) — у 2 (1,3%), с витилиго ($n = 36$) — у 2 (5,5%), с герпетиформным дерматитом — у 1 (100%), с кольцевидной гранулемой — у 1 (100%), с острой крапивницей — у 1 (100%). Таким образом, среди больных с целиакией более половины были госпитализированы с АтД. Кишечные проявления, отличающие типичное течение целиакии, отмечались относительно редко.

Ограничения исследования

Размер выборки ограничен количеством доступных в исследовании экспресс-тестов. Большая выборка позволила бы выявить дополнительно и другие, более редкие, дерматозы, ассоциированные с целиакией, как показывают ранее проведенные исследования. Учитывая редкость патологии, оценить распространенность целиакии отдельно при каждой кожной патологии было невозможно. В связи с этим полученный результат распространенности целиакии применим только к популяции больных с дерматологической патологией. Вместе с тем выборку настоящего исследования составили только стационарные больные, которые отличаются от всей популяции больных дерматологическими заболеваниями. Данный факт может повлиять на оценку распространенности целиакии, представленную выше.

В соответствии с инструкцией производителя диагностическая чувствительность экспресс-теста на антитела к тканевой трансглутаминазе в среднем относительно высокая (85,7%). Однако с учетом нижнего порога 95% ДИ для этого диагностического параметра (69,7%) нельзя исключить, что экспресс-тесты могли пропускать около 30% случаев целиакии в сформированной нами выборке. Таким образом, не исключено, что действительные значения распространенности целиакии среди больных с кожными болезнями могут быть значительно выше.

Интерпретация результатов исследования

В последнее время все чаще у пациентов с дерматологическим заболеванием торпидного течения выявляется такое коморбидное состояние, как целиакия, обуславливающая устойчивость к «стандартной» терапии кожного заболевания. Связано это с тем, что, в отличие от прежних представлений о глютенной энтеропатии, современные знания позволяют выделить ее внекишечные формы, в т.ч. с демонстрацией манифестации на коже у пациента. В соответствии с результатами систематического исследования и метаанализа глобальная распространенность целиакии составила 1,4% при обследовании более 275 тыс. человек, что основано на положительных результатах тестов на антитела к трансглутаминазе (так называемая серологическая распространенность). Глобальная распространенность целиакии (обследовано более 138 тыс. человек), подтвержденной морфологически, составила 0,7% [8]. Проведенное нами исследование показало более высокую частоту встречаемости глюте-

новой энтеропатии, подтвержденной морфологически, среди детей с дерматологическими болезнями (1,8%), в особенности в основе которых лежат иммуновоспалительные патофизиологические механизмы, по сравнению с популяцией. В России крупные эпидемиологические исследования распространенности целиакии до настоящего времени не проводились. Говоря о распространенности этой болезни среди пациентов с отдельными кожными нозологиями, можно сказать о том, что она повышена среди детей с герпетиформным дерматитом (31%), очаговой алопецией (23%), дерматомиозитом, витилиго (14%), красной волчанкой (11%), псориазом (3%), ихтиозом (1%) и лейконихией (0,5%) [14]. Недавним исследованием, опубликованным в 2020 г. [15], показана высокая распространенность АтД среди пациентов с целиакией, что также подтверждается полученными нами данными. При этом следует отметить, что у большинства пациентов с целиакией и кожным заболеванием отсутствовали классические проявления глютенной энтеропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена более высокая распространенность глютенной энтеропатии среди детей с дерматологической патологией. В этой связи необходимо подчеркнуть важность проведения скрининга пациентов дерматологического профиля на целиакию с целью не только разрешения кожного патологического процесса, но и профилактики развития осложнений глютенной энтеропатии путем элиминации глютенсодержащих продуктов из рациона.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Закупка экспресс-тестов для целей исследования осуществлялась на средства НМИЦ здоровья детей.

FINANCING SOURCE

The purchase of rapid tests for research was funded by National Medical Research Center of Children's Health.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ORCID

Л.А. Опрятин

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

Т.Э. Боровик

<https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Е.А. Рославцева

<https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Н.Н. Мурашкин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

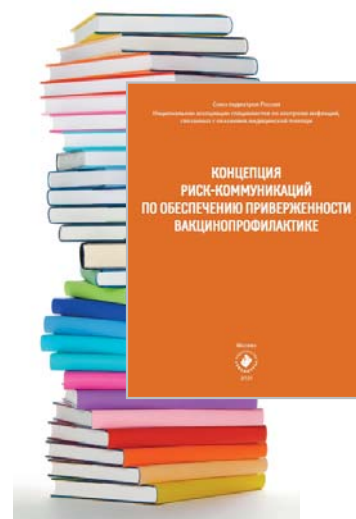
1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Союз педиатров России. — 2015. — 22 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s tseliakiei*. Ministry of Health of the Russian Federation; Union of Pediatricians of Russia. 2015. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html>. Ссылка активна на 10.10.2021.
2. Akhondi H, Ross AB. Gluten And Associated Medical Problems. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Greco L. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624–628. doi: 10.1136/gut.50.5.624
4. Mubarak A, Houwen RHJ, Wolters VM. Celiac disease: an overview from pathophysiology to treatment. *Minerva Pediatr*. 2012;64(3):271–287.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/mpg.0b013e31821a23d0
6. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical Pattern of Celiac Disease Is Still Changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(5):611–614. doi: 10.1097/mpg.0b013e31814c3d79
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/mpg.0000000000002497
8. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
9. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — № 1. — С. 23–31. [Bykova SV, Parfenov AI, Sabel'nikova EA. Global epidemiology of celiac disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):23–31. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31
10. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(6):674–679. doi: 10.1097/01.mog.0000245543.72537.9e
11. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2006;16(1):4–11.
12. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L, et al. The Skin in Celiac Disease Patients: The Other Side of the Coin. *Medicina*. 2019;55(9):578. doi: 10.3390/medicina55090578
13. Ress K, Annus T, Putnik U, et al. Celiac Disease in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):483–488. doi: 10.1111/pde.12372
14. Zhang H. The Skin of Celiac Disease: Systematic Review and Pooled Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:S479–S480. doi: 10.14309/0000434-201610001-01097
15. Shalom G, Kridin K, Raviv K-O, et al. Atopic Dermatitis and Celiac Disease: A Cross-Sectional Study of 116,816 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):133–138. doi:10.1007/s40257-019-00474-2

КОНЦЕПЦИЯ РИСК-КОММУНИКАЦИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

Авторы: Н.И. Брико., И.В. Фельдблюм, М.Х. Алыева и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 56 с.

Руководство посвящено вопросу приверженности населения профилактическим прививкам. Приведенные результаты отечественных социологических исследований позволили определить ведущие причины отказов и «нерешительности» в сфере принятия решения о вакцинации, через призму которых изложены основные методические подходы к преодолению недоверия иммунизации среди населения. Обозначены отправные точки и целевые установки, а также необходимые мероприятия, направленные на формирование приверженности общества вакцинопрофилактике. Особое внимание уделено приемам успешной коммуникации с целью выстраивания диалога врача с пациентом о профилактических прививках.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, представителей органов законодательной и исполнительной власти, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, научных работников медицинских организаций, студентов-медиков, ординаторов и аспирантов.



И.Ю. Пронина^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}, С.Г. Макарова^{1, 5}, Е.Л. Семикина¹,
Д.С. Ясаков¹, С.Г. Григорьев⁶

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

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

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

⁴ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁶ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование

Контактная информация:

Пронина Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, врач-диетолог НМИЦ здоровья детей, врач-эндокринолог НМИЦ эндокринологии

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

Статья поступила: 18.10.2020, принята к печати: 22.10.2021

407

Обоснование. У детей с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) недостаточность витамина D может возникнуть в результате нарушения его всасывания в кишечнике и пониженного синтеза в коже ввиду ограничений на пребывание больных на солнце. Однако распространенность недостаточности/дефицита витамина D среди пациентов с ВБЭ остается не до конца изученной по причине небольшого размера выборок ранее выполненных исследований.

Цель исследования — изучить обеспеченность витамином D детей с ВБЭ. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 3 до 18 лет с простой и дистрофической формами ВБЭ, госпитализированных в стационар. Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови выполнено методом иммунохемилюминесценции. Недостаточность витамина D устанавливали при концентрации 25(ОН)D в диапазоне 20–30 нг/мл, дефицит — 10–20 нг/мл, глубокий дефицит — менее 10 нг/мл. **Результаты.** В исследование включены 129 детей с ВБЭ, из них 62 (48%) мальчика, медиана возраста — 6 (3; 10) лет. С дистрофической формой заболевания был 101 пациент, с простой — 28. Медианное значение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с ВБЭ составило 21,7 (13,0; 36,6) нг/мл. Недостаточность витамина D была определена у 36 (28%) больных, дефицит — у 38 (29%), глубокий дефицит — у 16 (12%). Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами концентрации 25(ОН)D были форма ВБЭ (концентрация выше у детей с простой формой заболевания) и возраст (отрицательная связь), но не пол пациентов и сезон обследования. **Заключение.** Исследование показало низкий уровень обеспеченности витамином D детей с ВБЭ, при этом концентрация 25(ОН)D зависела от формы заболевания и возраста пациентов.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность, дефицит, врожденный буллезный эпидермолиз, дети

Для цитирования: Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Семикина Е.Л., Ясаков Д.С., Григорьев С.Г. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):407–412. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2315

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких и неизлечимых в настоящее время генетически гетерогенных наследственных заболеваний, для которых характерны механическая хрупкость кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей и эрозий при минимальных травмах [1, 2]. Клинические проявления ВБЭ развиваются с рождения или первых месяцев жизни ребенка, могут быть различной степени тяжести и часто приводят к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [2, 3]. Согласно масштабному эпидемиологическому исследованию,

проведенному в США, в которое было включено более 3300 больных с ВБЭ, распространенность заболевания составляет 11,1 случая на 1 млн населения и 19,6 на 1 млн новорожденных [4].

В настоящее время описаны патологические варианты более 20 генов, которые могут приводить к развитию ВБЭ за счет нарушения межклеточных связей в эпидермисе [5]. Фенотипически выделяют более 30 подтипов заболевания, которые сгруппированы в четыре основные формы: простую, пограничную, дистрофическую и синдром Киндлер [5]. Наиболее тяжелое течение ВБЭ наблюдается при пограничной и дистрофической формам,

при этом пограничная форма заболевания отличается высокой летальностью в младенческом возрасте [6]. Простая форма ВБЭ и синдром Киндлер имеют более благоприятные клинические проявления, однако последний встречается крайне редко [7]. ВБЭ, помимо поражения кожных покровов, характеризуется первичными патологическими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), урогенитальной системы, миокарда, скелетных мышц [5]. Так, при дистрофической форме ВБЭ поражение ЖКТ (стриктуры пищевода, изъязвления полости рта и глотки) происходит из-за повреждения слизистых оболочек фрагментами твердой пищи, а развитие кариеса и потеря зубов — вследствие сложности их гигиенической обработки [8, 9]. Более того, обширное буллезное поражение кожных покровов сопровождается потерей жидкости и белков, повышением метаболизма в условиях дефицита поступления питательных веществ из-за дисфагии. В совокупности это приводит к истощению организма, развитию недостаточности питания, микро- и макроэлементов, в т.ч. кальция и витамина D [10–12].

Витамин D поступает в организм в составе продуктов питания, в виде пищевых добавок, а также синтезируется в коже под действием солнечного света. Он участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, необходим для всасывания кальция в ЖКТ, обеспечения роста костей и минерализации костной ткани [13, 14]. Помимо влияния на скелет, витамин D оказывает антипролиферативное действие на кератиноциты [15], а его дефицит увеличивает риск новообразований кожи [15]. Кроме того, установлено положительное влияние витамина D на иммунную и сердечно-сосудистую системы [15], продолжают исследовать его роли в предупреждении злокачественных новообразований [15]. У детей с ВБЭ недостаточность витамина D может возникнуть

в результате нарушения его всасывания в кишечнике [16–18], а также при пониженном синтезе в коже ввиду ограничений на пребывание больных на солнце [16]. Как следствие, у детей с ВБЭ наблюдаются нарушение минерального обмена и торможение роста [19]. В этой связи детям с ВБЭ рекомендовано назначать пищевые добавки, содержащие витамин D [2, 20].

Исследования обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ малочисленны. В первом таком исследовании (2002 г.) концентрацию 25(OH)D определили у 7 детей с ВБЭ, в 4 случаях отмечен его дефицит (< 14 нг/мл) [18]. Позднее, в 2019 г., опубликованы данные крупного ретроспективного исследования 157 пациентов с дистрофической формой ВБЭ в возрасте до 25 лет: недостаточность витамина D (20–30 нг/мл) была выявлена у 67% больных [21]. В России исследование концентрации 25(OH)D у 30 детей с дистрофической формой и у 8 детей с простой формой ВБЭ выявило дефицит (< 20 нг/мл) в 67 и 100% случаев [22]. Эти сведения, однако, не позволяют сделать вывод об обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ ввиду малой выборки исследования.

Цель исследования

Изучить обеспеченность витамином D детей с ВБЭ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали пациентов, проходивших лечение в дерматологическом отделении с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва) в период с декабря 2015 по октябрь 2020 г.

Irina Yu. Pronina^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Svetlana G. Makarova^{1, 5}, Elena L. Semikina¹, Dmitry S. Yasakov¹, Stepan G. Grigoriev⁶

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

² National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross-Sectional Study

Background. Children with congenital epidermolysis bullosa (CEB) can have vitamin D deficiency due to its malabsorption in intestine and reduced synthesis in skin as these patients have restrictions on staying in the sun. However, the prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency among patients with CEB remains not fully studied due to the small samples' sizes in previously studies. **Objective.** Our aim was to study vitamin D provision in children with CEB. **Methods.** The study included children aged from 3 to 18 years old with simplex and dystrophic types of CEB hospitalized in our department. The serum level of 25(OH)D was determined via chemiluminescence immunoassay. Vitamin D deficiency was established at 25(OH)D concentration of 20–30 ng/ml, deficiency — < 10 –20 ng/ml, deep deficiency — < 10 ng/ml. **Results.** The study included 129 children with CEB (62 (48%) males, median age 6 (3; 10) years). 101 patients had dystrophic type of disease, 28 — simplex. The median 25(OH)D serum concentration in children with CEB was 21.7 (13.0; 36.6) ng/ml. Vitamin D insufficiency was revealed in 36 (28%) patients, deficiency — in 38 (29%), deep deficiency — in 16 (12%). Independent predictors of 25(OH)D concentration were the type of CEB (concentration was higher in children with simplex type) and age (negative association), but not the patients' gender and the examination season, according to multivariate regression analysis. **Conclusion.** The study has shown low level of vitamin D provision in children with CEB, whilst 25(OH)D concentration depended on the type of disease and the age of patients.

Keywords: vitamin D, insufficiency, deficiency, congenital epidermolysis bullosa, children

For citation: Pronina Irina Yu., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Semikina Elena L., Yasakov Dmitry S., Grigoriev Stepan G. Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):407–412. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2315

Критерии соответствия**Критерии включения:**

- дети в возрасте от 3 до 18 лет;
- простая и дистрофическая формы ВБЭ.

Диагноз ВБЭ устанавливали на основании общепринятых критериев [2, 3] с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей и иных результатов обследования [1].

Критерии не включения:

- острая инфекция в день, когда было запланировано взятие крови для определения концентрации 25(OH)D.

Целевой показатель исследования и его измерение

Определяли долю детей с ВБЭ с недостаточностью/дефицитом витамина D. Обеспеченность витамином оценивали по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Для этого у всех участников исследования после подтверждения диагноза проводился забор крови из периферической вены (утром, в период 08:00–10:00, натощак) с помощью иглы-бабочки BD Vacutainer Safety с люер-адаптером 0,6 × 19 мм в пластиковые пробирки Vacutainer Plus с активатором свертывания крови и гелем 13 × 75 и 13 × 100 (Becton Dickinson International, США). Для получения сыворотки после образования сгустка пробирку центрифугировали (HETTICH Rotanta 460, Германия) при 2000 об./мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки замораживали в аликвотах (эппендорфы объемом 2 мл) при температуре –40 °C.

Определение концентрации 25(OH)D выполнено на приборе Roche Hitachi Cobas E411 (Германия) методом иммунохемилюминесценции (реактивы Elecsys Vitamin D total, Германия) согласно инструкции производителя. Недостаточность витамина D определяли (согласно инструкции производителя) при концентрации 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, глубокий дефицит — < 10 нг/мл.

Статистические процедуры**Принципы расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Описание и анализ данных выполнены с помощью пакета статистических программ STATISTICA, v. 13.3 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25%; 75% перцентили). Распределение значений концентрации 25(OH)D, а также доли больных с недостаточностью/дефицитом витамина D выполнено с учетом следующих факторов: возраст и пол больных, форма ВБЭ (дистрофическая и простая формы), сезон госпитализации. При сравнении количественных показателей двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни, ≥ 3 групп — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении качественных показателей в несвязанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона.

Этическая экспертиза

Проведение исследования по теме «Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом» одобрено Локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

(выписка из протокола № 13 от 20.11.2020). Родители или законные представители детей, включенных в исследование, предварительно подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Формирование выборки исследования**

В период исследования в дерматологическое отделение с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей были госпитализированы 129 детей с ВБЭ. Все были включены в исследование. Уровень витамина D в сыворотке крови был определен во всех случаях.

Характеристики выборки (групп) исследования

Из детей, включенных в исследование, 28 были с простой и 101 — с дистрофической формой ВБЭ. Медиана возраста детей составила 6 (3; 10) лет, минимальный возраст — 0,8, максимальный — 17 лет. Мальчиков было 62 (48%). Осенью были госпитализированы 42 (32,6%), зимой — 21 (16,3%), весной — 17 (13,2%), летом — 49 (38,0%) человек. Только 5 из 129 детей регулярно получали колекальциферол в дозе 1000–3000 МЕ/сут в течение полугода до госпитализации.

Основные результаты исследования

Медианное значение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ВБЭ составило 21,7 (13,0; 36,6) нг/мл, минимальное было равно 3,2 нг/мл, максимальное — 70 нг/мл. Недостаточная обеспеченность витамином D была определена у 36 (28%) больных, дефицит — у 38 (29%), глубокий дефицит — у 16 (12%).

Анализ в подгруппах

У детей с простой формой ВБЭ концентрация 25(OH)D оказалась значимо выше, чем у пациентов с дистрофической формой (табл. 1). У детей разного пола и госпитализированных в разные сезоны концентрация 25(OH)D была сопоставимой. Обнаружена слабая отрицательная корреляция между концентрацией 25(OH)D и возрастом пациентов (см. рисунок).

В числе запланированных предикторов (форма ВБЭ, пол, возраст и сезон обращения за медицинской помощью) с концентрацией 25(OH)D по данным многофакторного регрессионного анализа были ассоциированы только два предиктора: форма ВБЭ и возраст ребенка (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ**Резюме основного результата исследования**

В настоящем исследовании впервые в России на относительно большой выборке детей с ВБЭ была изучена обеспеченность витамином D и ее связь с клинической формой заболевания, полом и возрастом пациентов, а также сезоном обследования. Установлено, что более чем у двух третей детей с ВБЭ имелись недостаточность или дефицит витамина D. Независимыми предикторами концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были клиническая форма заболевания и возраст пациентов.

Ограничения исследования

В исследовании не учитывались особенности питания пациентов, доза и регулярность принимаемых добавок витамина D, в том числе в питательных смесях. Тем не менее, учитывая, что только 4% из включенных пациентов регулярно принимали препараты витамина D, мы считаем, что данным фактом в концепции проведенного исследования можно пренебречь.

Таблица 1. Концентрация 25(OH)D в зависимости от формы ВБЭ, пола пациентов и сезона обследования

Table 1. 25(OH)D concentration according to the CEB type, patients' gender, and examination season

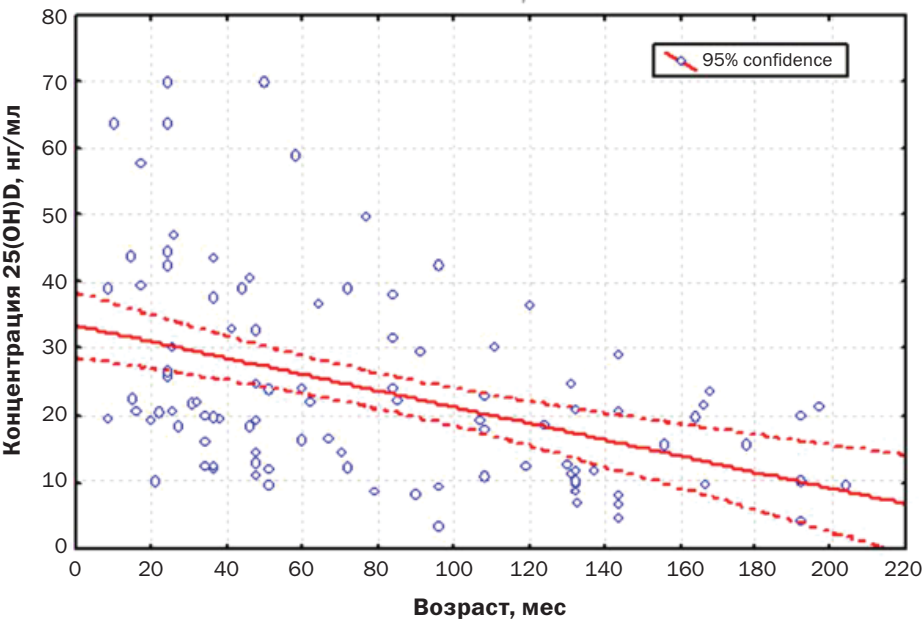
Показатели	25(OH)D, нг/мл	Дефицит витамина D*, абс. (%)	p**
Форма ВБЭ: • простая (n = 28) • дистрофическая (n = 101)	29,4 (22,2; 41,5) 20,0 (12,1; 30,3)	4 (14) 50 (49,5)	< 0,001
Пол: • мальчики (n = 62) • девочки (n = 67)	22,2 (15,7; 36,6) 21,2 (12,3; 36,6)	24 (39) 30 (45)	0,557
Сезон: • осень (n = 42) • зима (n = 21) • весна (n = 17) • лето (n = 49)	21,4 (15,7; 37,0) 19,8 (12,0; 21,4) 22,1 (12,7; 32,9) 22,3 (22,3; 38,9)	18 (43) 11 (52) 8 (47) 17 (35)	0,306

Примечание. <*> — дефицит витамина D определяли при концентрации 25(OH) < 20 нг/мл (согласно инструкции производителя); <*> — p-значение рассчитано при сравнении количественных показателей (для случая двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни, четырех групп — критерий Краскела–Уоллиса).

Note. <*> — vitamin D deficiency was established at 25(OH) concentration <20 ng/ml (according to manufacturer's instruction); <*> — p-value is calculated at comparing quantitative indicators (Mann–Whitney test for two isolated groups, Kruskal–Wallis test for four groups).

Рисунок. Корреляционный анализ между возрастом детей с ВБЭ и концентрацией 25(OH)D

Figure. Correlation analysis between age of children with CEB and 25(OH)D concentration



Примечание. Регрессионное уравнение: $y = 35,015 - 0,11 \times x$, где y — концентрация 25(OH)D, x — возраст пациентов. Коэффициент корреляции $r = -0,437$ ($p < 0,001$). Сплошная линия на графике — линия регрессии, показывающая расчетные значения концентрации 25(OH)D для конкретного возраста, пунктиром обозначен 95% доверительный интервал.

Note. Regression equation: $y = 35,015 - 0,11 \times x$, where y — 25(OH)D concentration, x — patients' age. Correlation ratio $r = -0,437$ ($p < 0,001$). Full line graph is the line of regression showing calculated values of 25(OH)D concentration for certain age, dotted line shows 95% confidential interval.

В исследовании не проведен анализ влияния на уровень витамина D таких факторов, как физическая активность и физическое развитие пациентов, что указывает на ограничение трактовки клинической формы ВБЭ и возраста пациентов как независимых предикторов концентрации 25(OH)D и, соответственно, обеспеченности витамином D.

Большинство детей, включенных в исследование, имели дистрофическую форму ВБЭ. Это связано с тем, что именно эти пациенты из-за полиорганности поражения характеризуются значительным нарушением нутритивного статуса и требуют активной диетологической поддержки, в отличие от детей с простой формой забо-

левания. В связи с этим следует с осторожностью экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных с ВБЭ, в которой доля больных с простой формой заболевания может быть выше, чем в настоящем исследовании.

Интерпретация результатов исследования

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, недостаточность витамина D имеется более чем у трети больных детей с ВБЭ. Ранее в зарубежных исследованиях также было показано наличие недостаточности/дефицита витамина D при генерализованных формах заболевания, однако такие исследования немногочисленны.

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ связи формы ВБЭ, пола, возраста пациентов и сезона обследования с концентрацией 25(OH)D

Table 2. Multivariate regression analysis of correlation between CEB type, gender, age, examination season and 25(OH)D concentration

Показатель	Коэффициент регрессии	p
Форма ВБЭ (дистрофическая — 1, простая — 2)	10,62	< 0,001
Пол (мальчики — 1, девочки — 2)	–1,54	0,540
Возраст, годы	–1,41	< 0,001
Сезон госпитализации (осень — 1, зима — 2, весна — 3, лето — 4)	0,45	0,646
Свободный член	23,69	23,69

Примечание. Модель статистически значима ($p < 0,001$), коэффициент детерминации $R^2 = 0,216$, т.е. степень влияния анализируемых показателей на дисперсию концентрации 25(OH)D составляет 21,6%. При исключении из модели статистически незначимых признаков (пол ребенка, сезон госпитализации) статистические характеристики модели не изменились ($p < 0,001$; $R^2 = 0,213$).

Note. The model is statistically significant ($p < 0,001$), determination coefficient $R^2 = 0,216$, in other words the degree of impact of analysed indicators on dispersion of 25(OH)D concentration is 21.6%. Statistical characteristics of the model did not change when the statistically insignificant indicators (child gender, hospitalization season) were excluded from the model ($p < 0,001$; $R^2 = 0,213$).

численны и проводились на малых выборках пациентов ввиду редкости патологии [18, 23, 24]. Наиболее близким по дизайну является отечественное исследование, в которое были включены 38 детей с простой и дистрофической формами ВБЭ в соотношении 1 : 3,7 [22]. Согласно результатам этой работы, у 84% пациентов концентрация 25(OH)D была < 30 нг/мл, в то время как в нашей работе недостаточная обеспеченность витамином D наблюдалась у почти 70% детей. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными данными, однако, как мы полагаем, являются более точными за счет увеличения размера выборки.

Факт синтеза витамина D в коже под действием солнечных лучей обуславливает то, что обеспеченность им в России в здоровой популяции колеблется в зависимости от сезона [25]. При ВБЭ имеются обширные поражения кожных покровов, препятствующие синтезу витамина D [9], поэтому мы ожидаемо не выявили сезонных различий в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови принимавших участие в исследовании детей. Учитывая большую площадь поражения кожи при дистрофической форме ВБЭ, концентрация 25(OH)D у пациентов ниже, чем при простой форме, что также ожидаемо. При этом в нашем исследовании распространенность дефицита витамина D (< 20 нг/мл) среди детей с дистрофической формой ВБЭ оказалась ниже, чем в опубликованном ранее отечественном исследовании (50 против 67%) [22]. Кроме того, в России было опубликовано только одно исследование распространенности дефицита витамина D у пациентов с простой формой ВБЭ, в которое были включены всего 8 детей. Дефицит витамина D был обнаружен во всех случаях. В нашем исследовании концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл отмечена только у 14% детей с простой формой ВБЭ. Более того, при сравнении с дистрофической формой ВБЭ концентрация 25(OH)D при простой форме заболевания была значимо выше. При простой форме ВБЭ чаще наблюдалась недостаточность витамина D (у 43% больных), однако в зарубежной литературе концентрация 25(OH)D выше 20 нг/мл в некоторых случаях рассматривается как удовлетворительная [5]. Тем не менее, даже в таких случаях необходимо обеспечить восполнение витамина D ввиду возможной ассоциации его недостатка при простой форме ВБЭ с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования.

Мы впервые изучили связь пола пациентов с ВБЭ, их возраста и сезона обследования с концентрацией 25(OH)D, однако, согласно полученным результатам, слабая отрицательная ассоциация была выявлена только

с возрастом детей. Исходя из этого, мы полагаем, что прием колекальциферола при ВБЭ должен быть непрерывным (без учета сезона) с динамической оценкой концентрации 25(OH)D и коррекцией дозы препарата. В нашем исследовании у всех 5 детей, ранее регулярно получавших колекальциферол в дозе 1000–3000 МЕ/сут, уровень витамина D в крови был выше 30 нг/мл. Всем детям с недостаточным уровнем обеспеченности витамином D по результатам обследования была назначена дотация в рекомендованных дозировках [26]. Однако, учитывая особенности детей с ВБЭ (недостаток солнечного света из-за низкой физической активности и обширного повреждения кожного покрова при дистрофической форме, нарушения всасывания за счет вовлеченности в патологический процесс слизистой оболочки ЖКТ и наличие хронического воспаления ввиду изъязвления кожи с повышением уровня провоспалительных цитокинов [9]), для создания рекомендаций по дотации витамина D (суточной дозы препаратов витамина D) этой категории детей необходимы дополнительные исследования с оценкой влияния вышеперечисленных факторов на усвояемость препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало низкий уровень обеспеченности витамином D у детей с ВБЭ, который снижался с возрастом и зависел от формы заболевания. Так, при дистрофической форме чаще наблюдался его дефицит, а при простой — недостаточность. Сезон обследования и пол пациентов не влияли на концентрацию 25(OH)D. Данные об обеспеченности витамином D детей с различными формами ВБЭ необходимы для оптимизации терапевтической стратегии ведения этой тяжелой категории больных, а изучение эффективности различных схем саплементации витамином D должно стать темой дальнейших исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Фонда «Дети-бабочки».

FINANCING SOURCE

The study was funded by “BELA. Butterfly Children” foundation.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0
2. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2019. — 444 с. [Bulleznyy epidermoliz: Guide for doctors. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Peditr; 2019. 444 p. (In Russ).]
3. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
4. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
5. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
6. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
7. Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Гольченко В.А. Синдром Киндлера — редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — № 4. — С. 95–104. [Albanova VI, Smolyannikova VA, Golchenko VA. Kindler syndrome — a rare type of hereditary epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;(4):95–104. (In Russ).]
8. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
9. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
10. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В. и др. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. — № 1. — С. 61–65. [Murashkin NN, Makarova SG, Epišev RV, et al. Assessment of nutritional imbalance in children with epidermolysis bullosa. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):61–65. (In Russ).]
11. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, et al. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2002;140(4):467–469. doi: 10.1067/mpd.2002.123287
12. Salera S, Tadini G, Rossetti D, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clin Nutr*. 2020;39(2):343–352. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.023
13. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
14. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. *Evid Rep Technol Asses (Full Rep)*. 2007;(158):1–235.
15. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976–989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004
16. Martinez AE, Mellerio JE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):353–355. doi: 10.1016/j.det.2010.01.006
17. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet*. 2007;44(3):181–192. doi: 10.1136/jmg.2006.045302
18. Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *J Invest Dermatol*. 2017;137:660–669. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.023
19. Rodari G, Guez S, Manzoni F, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. *Osteoporos Int*. 2017;28(4):1385–1392. doi: 10.1007/s00198-016-3883-1
20. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза диагностика в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 577–587. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):577–586. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1672
21. Reimer A, Hess M, Schwiager-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1437–1448. doi: 10.1111/bjd.18475
22. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. [Epišev RV. *Nutritivnaya podderzhka detei s vrozhdennym bulleznym epidermolizom*. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
23. Fine JD, Tamura T, Johnson L. Blood vitamin and trace metal levels in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1989;125:374–379.
24. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(6):649–653. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01067.x
25. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo10038
26. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 96 с. [Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossijskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". Moscow: Peditr; 2018. 96 p. (In Russ).]

ORCID

И.Ю. Пронина

<https://orcid.org/0000-0003-3306-6869>

Н.Н. Мурашкин

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

С.Г. Макарова

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

Е.Л. Семикина

<https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Д.С. Ясаков

<https://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

С.Г. Григорьев

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, И.А. Игони́на

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

Инфильтративно-нагноительная форма микроспории волосистой части головы у ребенка с генерализованным пустулезным псориазом типа Цумбуша: клинический случай

Контактная информация:

Кравченя Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410028, Саратов, ул. Провиантская, д. 22, e-mail: krawwww@mail.ru

Статья поступила: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. В статье обсуждаются трудности диагностики и терапии пустулезного псориаза у ребенка на фоне рецидивирующего дерматомикоза, а также иммунопатогенетические механизмы пустулезного псориаза, течение и прогноз. **Описание клинического случая.** Описан случай заболевания инфильтративно-нагноительной формой микроспории волосистой части головы у ребенка 11 лет, длительно страдающего вульгарным псориазом с его трансформацией в генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша). Необходимость назначения иммуносупрессивной терапии по поводу тяжелой формы псориаза диссонировала с грибковой инфекцией кожи, при которой иммунная супрессия приводила к рецидивирующему течению последней. **Заключение.** Комбинированное лечение (системные глюкокортикостероиды, метотрексат, антибиотики и гризеофульвин) позволило добиться клинико-лабораторного выздоровления в отношении микроспории у ребенка с генерализованным пустулезным псориазом.

Ключевые слова: дети, IL-36, генерализованный пустулезный псориаз, микроспория волосистой части головы, гризеофульвин, лечение

Для цитирования: Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Игони́на И.А. Инфильтративно-нагноительная форма микроспории волосистой части головы у ребенка с генерализованным пустулезным псориазом типа Цумбуша: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):413–417. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2316

ОБОСНОВАНИЕ

Генерализованный пустулезный псориаз (ГПП) — тяжело протекающее, иммунологически опосредованное системное заболевание с поражением кожи и внутренних органов [1]. В ряде случаев ГПП и бляшечный псориаз могут наблюдаться одновременно. Однако патогенетические механизмы формирования ГПП отличаются от таковых у бляшечного псориаза [1]. Ключевую

роль в развитии бляшечного псориаза играют следующие провоспалительные цитокины: IL-12, -23, -17, TNF-α. Иммунопатологические нарушения при ГПП преимущественно связаны с полиморфными вариантами генов сигнального пути рецептора IL-36 (IL-36R), приводящими к снижению функции гена и ассоциированными с высоким риском развития болезни [2]. В тканях кожи человека IL-36R экспрессируется в кератиноцитах, дермальных

Andrey L. Bakulev, Sergey S. Kravchenya, Irina A. Igonina

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Infiltrative-Suppurative Form of Scalp Microsporia in a Child with Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch: Clinical Case

Background. This article discusses issues of diagnosis and management of pustular psoriasis in a child associated with recurrent dermatomycosis, immunopathogenetic mechanisms of pustular psoriasis, its course and prognosis. **Clinical Case Description.** The clinical case of infiltrative-suppurative form of scalp microsporia in 11 years old child with long-term psoriasis vulgaris and its transformation to generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) is described. The need of immunosuppressive therapy prescription for severe psoriasis was challenged with fungal skin infection as immune suppression would lead to its recurrent course. **Conclusion.** Combination treatment (systemic glucocorticosteroids, methotrexate, antibiotics, and griseofulvin) resulted in clinical and laboratory recovery for microsporia in a child with generalized pustular psoriasis.

Keywords: children, IL-36, generalized pustular psoriasis, scalp microsporia, griseofulvin, treatment

For citation: Bakulev Andrey L., Kravchenya Sergey S., Igonina Irina A. Infiltrative-Suppurative Form of Scalp Microsporia in a Child with Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):413–417. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2316

фибробластах и инфильтрирующих миелоидных клетках [1]. Неконтролируемая активация сигнального пути IL-36 приводит к развитию воспаления и возникновению ГПП [3]. Активация IL-36R в тканях кожи, в свою очередь, стимулирует продукцию медиаторов воспаления (например, CCL20, MIP-1 β , TNF- β , IL-12, IL-17, IL-23, TGF- β) и модулирует экспрессию генов ремоделирования ткани [4]. В частности, изменение *CARD14* также приводит к развитию ГПП IL-36R. Гетерозиготная экспрессия *CARD14-E138A* приводит к формированию акантоза, выработке провоспалительных цитокинов, связанных с псориазом [1], и вызывает более глубокие и обширные воспалительные изменения со стороны как кожи, так и внутренних органов [5]. К развитию ГПП приводят мутации в гене сигнального каскада IL-36, кодирующем белок, содержащий домен активации каспазы *CARD14* [2, 6]. Сигнальный каскад IL-36R вызывает воспаление кожи, наблюдавшееся в нескольких моделях на животных, что также подтверждает явную связь между биологической природой IL-36R и нарушениями со стороны кожного покрова [2, 6].

Стойкая активация IL-36 инициирует экспрессию хемокинов Т-хелперами типов 1, 2 и 17, а также нейтрофилами с образованием пустул [4]. Согласно результатам метаанализа [4], носительство рецессивных аллелей IL-36RN является прогностически неблагоприятным признаком риска развития раннего галопирующего системного воспаления. В свою очередь, сам IL-36, будучи функционально схожим с другими представителями семейства IL-1 (в частности, IL-1, -18 и -33), активирует сигнальные пути в рецептор-положительных клетках, что приводит к нарушению гомеостаза плоского эпителия и дифференцировки Т-клеток [1, 2, 6].

Иммунопатологические сдвиги у пациентов с ГПП могут выступать дополнительными патогенетическими факторами развития инфильтративно-нагноительной микропсии, сопровождающейся нейтрофильной инфильтрацией кожи и расширением мелких сосудов в дерме [3]. В свою очередь, выход нейтрофилов в эпидермис и стаз крови могут способствовать формированию ГПП.

Клинические проявления ГПП заметно отличаются от вульгарного псориаза. Для ГПП характерно преобладание пустул, являющихся первичным морфологическим элементом на фоне эритемы при наличии или отсутствии папул и бляшек, покрытых серебристыми чешуйками, столь типичных для вульгарного псориаза. Кроме того, патоморфологическими признаками ГПП являются спонгиозоформные пустулы Когоя — многокамерные пустулы, расположенные в субкорнеальных слоях эпидермиса и характеризующиеся наличием мелких полостей, заполненных нейтрофилами, среди которых находятся деструктивно измененные под влиянием иммуночитов и медиаторов воспаления кератиноциты в виде остатков оболочек. В эпидермисе выражены акантоз и межклеточный отек. В дерме отмечаются отек, особенно сосочкового слоя, расширение сосудов и инфильтрация различной степени выраженности [7].

ГПП может сопровождаться системными проявлениями (лихорадкой, увеличением концентрации острофазовых белков крови, нейтрофилией) и тяжелыми внекожными нарушениями (нарушением функции печени, почечной недостаточностью, кардиогенным шоком) [8]. Пациенты с ГПП подвержены высокому риску наступления летального исхода [8–10]. Кроме того, существуют основания полагать, что показатели смертности недооцениваются по причине того, что ГПП не всегда рассматривается в качестве причины смерти, которую большей частью вызывают инфекционные осложнения и внекожные про-

явления болезни, например почечная, печеночная, дыхательная и/или сердечная недостаточность [11–13].

Первичный бляшечный псориаз при наличии вторичного пустулезного компонента можно отличить от случаев первичного ГПП с сопутствующим бляшечным компонентом по последовательности клинических проявлений (первичный морфологический элемент представляет собой пустулу), возникновению на эритематозном фоне пустул при ГПП, а не бляшек, как при вульгарном псориазе [9]. Специалистами ERASPEN (European Rare and Severe Psoriasis Expert Network) определены основные диагностические критерии ГПП: наличие первичных стерильных макроскопических пустулезных элементов на коже вне ладонно-подошвенной локализации (за исключением случаев, когда образование пустул ограничивается псориазическими бляшками) при наличии или отсутствии системного воспаления и бляшечного псориаза с рецидивами (> 1 эпизода) или торпидности процесса (> 3 мес) [14].

Обострения ГПП, как правило, возникают под влиянием разнообразных экзо- и эндогенных факторов (инфекций, применения или отмены глюкокортикостероидов, низкой приверженности лечению, стресса) [11].

Лечение ГПП направлено на обеспечение быстрого купирования симптомов заболевания с учетом тяжести состояния посредством воздействия на иммунологические механизмы системного воспаления и образования пустул, а также профилактики и/или лечение бактериальных, грибковых или вирусных осложнений, представляющих угрозу для жизни пациента, особенно в педиатрической практике.

Соответственно, критериями эффективности терапии ГПП являются быстрое купирование дерматологических симптомов, уменьшение выраженности системных признаков заболевания, сохранение длительной ремиссии и снижение риска развития инфекционных осложнений. При отсутствии надлежащего лечения клинические проявления дерматоза приобретают генерализованный характер [11].

В настоящее время таргетного лечения ГПП не существует, а спектр патогенетических методов лечения, позволяющих добиться длительной ремиссии, ограничен [11]. В частности, для лечения ГПП рекомендовано назначение ретиноидов, системных пероральных или парентеральных глюкокортикостероидов, циклоспорина или метотрексата [14, 15]. Указанные препараты эффективны у 70–84% пациентов [16]. Однако низкий профиль безопасности для метотрексата, циклоспорина и системных глюкокортикостероидов не позволяет широко использовать их в детской практике в течение длительного времени с учетом противопоказаний и по причине высокого риска побочных эффектов. Вместе с тем раннее назначение системных глюкокортикостероидов в высоких дозах, циклоспорина или метотрексата является залогом терапевтического успеха у пациентов с ГПП. Однако выраженное иммуносупрессивное действие этих лекарственных препаратов способствует повышению восприимчивости кожи к внешним патогенным факторам, приводящим к развитию бактериемии, чаще всего стафилококкового сепсиса, при невозможности избежать потери незаменимых белков и электролитов [9]. Как следствие, возникает гипоальбуминемия, периферический отек, гиповолемический и/или септический шок на фоне нарушения функции печени и почек. Вместе с тем уже само наличие у пациента ГПП существенно повышает риск контаминации патогенной микрофлорой, как бактериальной, так и грибковой, что может быть обусловлено нарушением

эпидермального барьера и являться следствием иммуносупрессивной терапии и снижает эффективность антибактериальной и антимикотической терапии.

В мировой литературе все чаще публикуются результаты исследований по применению биологических препаратов для лечения тяжелых распространенных или резистентных форм ГПП, главным образом ингибиторов фактора некроза опухоли, в некоторых случаях — ингибиторов IL-1, -17, -12, -23. В частности, приводятся данные об успешном применении секукинумаба [17], инфликсимаба [18], иксекизумаба [18], бродалумаба [18], адалимумаба [18], гуселькумаба [18] и рисанкизумаба [18]. Однако перечисленные препараты характеризуются ограниченной эффективностью (что зачастую проявляется в виде неполного или отсроченного ответа на лечение) и безопасностью, имеют эффект «ускользания», противопоказания (инфузионные реакции, туберкулез, сердечно-сосудистые заболевания), кроме того, их эффективность/безопасность, как правило, была изучена в небольшом числе клинических испытаний [17, 18].

Высокий риск развития первичного ГПП или трансформации бляшечного псориаза в ГПП при назначении тербинафина [19, 20], а также возрастные ограничения к применению итраконазола затрудняют системную антимикотическую терапию микроспории у детей с вульгарным и/или генерализованным пустулезным псориазом. Отсутствуют отдельные рекомендации по ведению детей с коморбидными кожными болезнями, в т.ч. микозами. Более того, в доступной литературе мы не встретили публикаций, посвященных описанию сочетания псориаза, в т.ч. пустулезного, и микроспории. Анализ клинического случая тяжелого псориаза с присоединением микотической инфекции представляется весьма актуальным как с точки зрения взаимного утяжеления патологий, так и в связи с необходимостью назначения системного антимикотического препарата на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Цель описания клинического случая — анализ клинической ситуации, представленной сочетанием генерализованного пустулезного псориаза и инфильтративно-нагноительной микроспории волосистой части головы у ребенка, и сложности терапевтического подхода к его ведению.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Б., 11 лет, госпитализирован в клинику кожных болезней медицинского университета в январе 2021 г. с впервые установленным диагнозом: «Псориаз генерализованный, пустулезный (тип Цумбуша), тяжелая стадия, фаза прогрессирования, парциальная эритродермия. L40.1. Микроспория волосистой части головы, инфильтративно-нагноительная форма». При поступлении предъявлял жалобы на болезненные, зудящие высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей.

Анамнез заболевания. Болен с 1,5-летнего возраста, когда на коже нижних конечностей, а впоследствии и по всему кожному покрову появились высыпания ярко-розового цвета, покрытые серебристо-белыми чешуйками на поверхности с венчиками эритемы, свободными от шелушения. Лечился у дерматолога амбулаторно с диагнозом «атопический дерматит», получал дезлоратадин, сорбенты, наружно — бетаметазон и мометазон — с временным улучшением. Обострения кожного процесса отмечались в холодный период. Через 10 лет консультирован на кафедре дерматовенерологии и косметологии медицинского университета. Диагноз «атопический дерматит»

был изменен на «псориаз диссеминированный, экссудативный, папулезно-бляшечный, фаза прогрессирования, тяжелая стадия». Пациент госпитализирован в стационар, с тех пор неоднократно находился на стационарном лечении в клинике кожных болезней медицинского университета в связи с отсутствием эффекта от терапии, проводимой на амбулаторном этапе. По поводу псориаза в стационаре получал ацитретин 20 мг/сут в течение 35 сут, UVB-терапию, дезинтоксикационные средства, гепатопротекторы, наружно — бетаметазон с кальципотриолом. После проводимой терапии процесс на коже разрешался с последующей ремиссией до 4–5 мес.

Анамнез жизни. Острые респираторные инфекции (часто), ветряная оспа, экзогенно-конституциональная задержка физического развития, киста Бейкера правого коленного сустава.

Семейный анамнез. Ребенок от вторых срочных родов. Наследственность по псориазу отягощена: у отца матери — бляшечный псориаз.

Физикальная диагностика

При поступлении патологический процесс на коже носил распространенный характер (рис. 1, а, б). По всему кожному покрову — диффузные очаги эритемы и выраженной инфильтрации, с нечеткими контурами, достигающие размеров 20–30 см в диаметре. На поверхности очагов — обильное крупнопластинчатое шелушение серебристо-белыми чешуйками, множественные чешуйко-корки грязно-серого цвета, пропитанные экссудатом. В области живота и спины — многочисленные мелкие пустулы с напряженной покрывкой, сливающиеся между собой, на фоне отечной эритемы. На волосистой части головы определяются участки эритемы ярко-розового цвета, с четкими ровными границами, размером до 3 см в диаметре, окруженные приподнятым периферическим валиком, состоящим из милиарных папул и везикул. На поверхности — пустулезные эфлоресценции с мутным содержимым (рис. 2). При осмотре в лучах лампы Вуда в области поражения на волосистой части головы визуализируется яркое салатное свечение (рис. 3), на гладкой коже зеленовато-желтое свечение отсутствует.

Предварительный диагноз

Псориаз генерализованный, пустулезный (тип Цумбуша), тяжелая стадия, фаза прогрессирования, парциальная эритродермия. L40.1.

Динамика и исходы

При обследовании в стационаре выявлено повышение СОЭ до 17 мм/ч, активности АЛТ — до 62,5 ммоль/л. При микроскопическом исследовании мазков с очагов на волосистой части головы обнаружены мицелий и споры грибов рода *Microsporum*.

Проведено комплексное лечение, включающее системные глюкокортикостероиды (дексаметазон по 12 мг/сут в/в капельно с последующим снижением дозы на 4 мг/сут в/м каждые 3 дня до полной отмены), цефтриаксон 1,0 2 раза/сут в/м в течение 7 сут, метотрексат 7,5 мг/нед п/к № 3 в сочетании с приемом фолиевой кислоты, гризеофульвин 16 мг/кг в сут, наружно — клотримазол, гидрокортизона бутаират.

В результате терапии пустулы исчезли на 8-й день, шелушение значительно уменьшилось на 12-й день и исчезло на 26-й день. Инфильтрация разрешилась к 21-му дню лечения. Полное разрешение эритемы констатировали на 35-й день (рис. 4, 5). Одновременно в этот срок было достигнуто клинико-лабораторное разреше-

Рис. 1 (а, б). Пациент Б., клинические проявления ГПП до лечения

Источник: Бакулев А.Л. и соавт., 2021.

Fig. 1 (a, b). Patient B., clinical signs of GPP before treatment

Source: Bakulev A.L. et al., 2021.



Рис. 3. Пациент Б., специфическое свечение очагов микроsporии в лучах лампы Вуда

Источник: Бакулев А.Л. и соавт., 2021.

Fig. 3. Patient B., specific glow of microsporidia foci in Wood's lamp rays

Source: Bakulev A.L. et al., 2021.



ние очагов микроsporии (при трехкратном исследовании патологического материала — чешуек кожи, волос — грибы не найдены, в лучах лампы Вуда специфического свечения нет). Выписан с разрешением процесса на коже. В настоящее время находится в ремиссии псориаза (длительностью 10 мес).

Клинический/окончательный диагноз

Псориаз генерализованный, пустулезный (тип Цумбуша), тяжелая стадия, фаза прогрессирования, парциальная эритродермия. L40.1. Микроsporия волосяной части головы, инфильтративно-нагноительная форма.

Прогноз

В отношении микроsporии прогноз благоприятный. По псориазу — прогноз сомнительный (вполне возможно рецидивирование дерматоза, вовлечение в патологический процесс опорно-двигательного аппарата).

Рис. 2. Пациент Б., клинические проявления микроsporии до лечения

Источник: Бакулев А.Л. и соавт., 2021.

Fig. 2. Patient B., clinical signs of microsporidia before treatment

Source: Bakulev A.L. et al., 2021.



Рис. 4. Пациент Б., разрешение проявлений ГПП после лечения

Источник: Бакулев А.Л. и соавт., 2021.

Fig. 4. Patient B., GPP manifestations after treatment

Source: Bakulev A.L. et al., 2021.



Рис. 5. Пациент Б., разрешение проявлений ГПП и микроsporии после лечения

Источник: Бакулев А.Л. и соавт., 2021.

Fig. 5. Patient B., GPP and microsporidia manifestations after treatment

Source: Bakulev A.L. et al., 2021.



ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе как ГПП, так и инфильтративно-нагноительной микроsporии волосистой части головы, приоритетную роль играют различные иммунологические сдвиги, в частности со стороны цитокинового звена системы иммунитета. Выраженные нарушения эпидермального барьера у ребенка с генерализованным пустулезным псориазом способствовали развитию грибковой инфекции. Развитие инфильтративно-нагноительной формы микро-

спории у пациента, вероятно, стало возможным на фоне имевшейся нейтрофильной инфильтрации кожи, стаза и расширения сосудов в дерме, чрезмерной активации провоспалительных цитокинов. Учитывая возрастные ограничения и нежелательные эффекты назначения ряда системных антимикотиков при псориазе, гризеофульвин показал высокий профиль эффективности и безопасности лечения инфильтративно-нагноительной микроспории в данном клиническом случае, даже несмотря на параллельное комбинированное использование «агрессивных» системных иммуносупрессивных лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание случая развития тяжелой формы микроспории волосистой части головы у ребенка с генерализованным пустулезным псориазом типа Цумбуша. Комбинированная терапия системными глюкокортикостероидами, метотрексатом, антибиотиками и гризеофульвином привела к разрешению как пустулезного псориаза, так и инфильтративно-нагноительной микроспории.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, а также использование и публикацию его медицинских данных, результатов обследования и лечения (дата подписания — 25 февраля 2021 г.).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and usage of his medical data, diagnostic and treatment results (signed on February 25, 2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hoegler KM, John AM, Handler MZ, et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32(10):1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620–628.
- Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):109–120. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056
- Hussain S, Berki DM, Choon SE, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):1067–1070 e9.
- Berki DM, Liu L, Choon SE, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):2964–2970.
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):432–437.
- Namba C, Murakami M, Hanakawa Y, et al. Infantile generalized pustular psoriasis: successful disease control with intermittent etretinate. *J Dermatol.* 2014;41(5):403–406.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27(Suppl 3):12–29.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000–1006.
- Jin H, Cho HH, Kim WJ, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol.* 2015;42:674–678.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Л. Бакулев — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Andrey L. Bakulev — conducting clinical studies with such companies as MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, Veropharm, Pfizer, UCB. Scientific assessment of data for Eli Lilly, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Lecturing for Eli Lilly, Bayer, MSD, Janssen, 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

А.Л. Бакулев

<https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

С.С. Кравченя

<https://orcid.org/0000-0002-0400-7846>

И.А. Игоница

<https://orcid.org/0000-0003-0510-9534>

- Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: Analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):676–684.
- Tay YK, Tham SN. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: A report of 28 cases. *Int J Dermatol.* 1997;36(4):266–271.
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis: A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1339–1345.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):279–288.
- Yi-Wei Huang, Tsen-Fang Tsai. Pharmacological Management of Pediatric Pustular Psoriasis. *Paediatr Drugs.* 2020;22(3):265–277. doi: 10.1007/s40272-020-00383-6
- Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):907–919. doi: 10.1080/1744666X.2019.1648209
- Levin EC, Debbanah M, Koo J, et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(3):342–354.
- Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol.* 2016;43(9):1011–1017. doi: 10.1111/1346-8138.13306
- Sakai H, Nomura W, Fukushima H, et al. Terbinafine-induced generalized pustular psoriasis in a patient carrying CARD14 mutation. *J Dermatol.* 2019;46(3):110–112. doi: 10.1111/1346-8138.14608
- Kim BS, Jang HS, Jwa SW, et al. Generalized pustular psoriasis and hepatic dysfunction associated with oral terbinafine therapy. *J Korean Med Sci.* 2007;22(1):167–169.

Т.С. Бельшева¹, Н.П. Котлукова^{2, 3}, Т.Т. Валиев¹, Н.К. Константинова^{2, 3},
Н.Д. Тележникова², Т.Р. Лаврова², Л.Р. Газалиева²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи

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, тел.: +7 (499) 324-17-94, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. Младенческие гемангиомы выявляют у 1–3% новорожденных и 10–12% детей первого года жизни. Имеются единичные данные об эффективности лазеротерапии в лечении этой патологии. Вместе с тем не выработано единого подхода к использованию метода в комплексном лечении младенческой гемангиомы у детей раннего возраста. **Описание клинических случаев.** Представлено описание двух клинических случаев младенческой гемангиомы. Пациентам проводилась комбинированная терапия в объеме системного лечения пропранололом и лазерного лечения с использованием импульсного лазера на красителе. Осуществлялся индивидуальный подбор режимов лазерного воздействия: размеры пятна составляли 10 и 12 мм, уровни энергии — от 5 до 10 Дж/см², импульсы по продолжительности короткие (0,45 мс) либо длинные (10–20 мс), длительность процедуры — от 15 до 40 мин, количество процедур — от 1 до 8. Показано, что лазерная терапия эффективна при лечении поверхностной младенческой гемангиомы. **Заключение.** При лечении младенческих гемангиом показанием к применению лазеротерапии в первую очередь являются стойкие остаточные явления в виде телеангиэктазий и эритемы после наступления или завершения фазы самопроизвольной или лекарственной инволюции. Согласно представленному описанию, лазеротерапия позволяет избежать агрессивных методов лечения и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: клинический случай, младенческая гемангиома, лазерная терапия, пролиферация, пропранолол

Для цитирования: Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р., Газалиева Л.Р. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):418–425. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2317

ОБОСНОВАНИЕ

Младенческие гемангиомы характеризуются доброкачественной пролиферацией эндотелиальных клеток и, согласно классификации ISSVA 2018 г. [1], включены в подгруппу доброкачественных сосудистых опухолей, составляя 75–80% от их общего количества [2, 3].

Младенческие гемангиомы выявляют у 1–3% новорожденных и 10–12% детей первого года жизни [4, 5], наиболее часто среди европеоидов [3, 5] и в челюстно-лицевой области (до 60% всех случаев) [5–7]. Развитие этих доброкачественных сосудистых образований связывают с гипоксическим стрессом во внутриутробном периоде [7, 8]. Факторами риска развития младенческих гемангиом являются женский пол, недоношенность, семейные случаи младенческих гемангиом и низкая масса тела при рождении [9]. Известно, например, что риск младенческой гемангиомы увеличивается на 25% на каждые 500 г снижения массы тела при рождении [9–11].

Гемангиомы отличаются бурным ростом в период новорожденности, который связывают с клеточной, преимущественно эндотелиальной, гиперплазией [6, 9]. Стадия пролиферации младенческих гемангиом продолжается в среднем от 3 до 6 мес, что обуславливает рост заболеваемости среди детей в возрасте ближе к концу первого года жизни [3]. При рождении клинические признаки сосудистой патологии, как правило, отсутствуют или представлены «знаками» будущей гемангиомы — округлыми участками белесоватого цвета, в центре которых видны точечные сосуды. Наиболее интенсивный рост гемангиомы наблюдается в течение первых 2 мес жизни ребенка, что является определяющим фактором при решении вопроса о сроках начала лечения [9, 12]. В последующем младенческая гемангиома переходит в 6–9-месячную фазу стабилизации, за которой в течение 3–7 лет следует фаза спонтанной полной или частичной инволюции [10, 13].

В зависимости от фазы и локализации сосудистого образования тактика ведения пациента может быть консервативной или активной. Срочного вмешательства требуют младенческие гемангиомы, представляющие опасность для жизни, сопровождающиеся функциональными нарушениями, осложненные изъязвлениями и болезненностью, инволюционирующие с исходом в рубец [14, 15]. Одним из наиболее распространенных подходов к лечению младенческих гемангиом является медикаментозная терапия, в первую очередь — применение блокаторов β -адренорецепторов [16–18]. В литературе отсутствуют сообщения о применении лазеротерапии после проведения медикаментозного лечения младенческих гемангиом. Вместе с тем установлено клиническое превосходство лечения с использованием импульсного лазера на красителе (ИЛК) в сравнении с другими типами лазеров по результатам применения [19, 20]. При использовании ИЛК отмечается уменьшение выраженности поверхностных телеангиэктазий как в регрессирующих гемангиомах, так и после окончания фазы инволюции образования [21–23]. Однако данные о клинической эффективности и безопасности применения импульсных лазеров на красителе в комплексном лечении детей с гемангиомами также отсутствуют.

Целью настоящей публикации является описание двух клинических случаев из 72 пациентов с младенческими гемангиомами, получавших комбинированную терапию в объеме системного лечения пропранололом и лазерного лечения с использованием ИЛК.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай № 1

Ребенок 3. Впервые поступил в отделение перинатального кардиологического центра в возрасте 2,5 мес

по направлению Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва) в связи с обширной сегментарной гемангиомой левой половины лица, волосистой части головы и периорбитальной области для проведения дополнительного обследования и предоперационной подготовки. При поступлении жалобы на наличие обширного сосудистого образования в указанных выше областях.

Анамнез заболевания. С рождения на левой половине лица у девочки было выявлено сосудистое пятно бледно-розового цвета. В течение первого месяца жизни ребенка наблюдался стремительный рост этого образования с распространением на периорбитальную область, что привело к значительному ограничению открытия левого глаза. В возрасте 1 мес ребенок направлен на консультацию к хирургу, после чего госпитализирован в стационар, где был поставлен диагноз «Младенческая гемангиома». Во время обследования у ребенка был выявлен критический врожденный порок сердца (ВПС) — критическая коарктация аорты в области перешейка, осложненная гипертрофией миокарда и выраженным снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), в связи с чем проведена консультация в Центре им. А.Н. Бакулева, где диагноз был подтвержден.

Анамнез жизни. Известно, что девочка родилась у соматически здоровой матери в возрасте 22 лет, которая во время беременности работала продавцом в отделе бытовой химии. Беременность вторая, протекала с токсикозом в I триместре, анемией. Роды самостоятельные, срочные. Масса тела ребенка при рождении составила 3550 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов.

Наследственный анамнез. По патологии сердца и сосудистым аномалиям неотягощен.

Tatyana S. Belysheva¹, Natalya P. Kotlukova^{2, 3}, Timur T. Valiev¹, Nataliya K. Konstantinova^{2, 3}, Natalya D. Telezhnikova², Tatyana R. Lavrova², Luiza R. Gazalieva²

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Results of Infantile Hemangioma Laser Therapy in Children with Persistent Residual Signs after Systemic Propranolol Therapy: Clinical Cases

Background. Infantile hemangiomas are revealed in 1–3% of newborns and 10–12% of infants. There are only anecdotal reports on the laser therapy efficacy in this pathology management. However, there is no common approach to the use of this method in the complex treatment of infantile hemangioma in infants. **Clinical Cases Description.** Two clinical cases of infantile hemangioma are presented. Patients underwent complex treatment: systemic propranolol and laser therapy via pulsed dye laser. Laser exposure modes were selected individually: laser spot sizes were 10 and 12 mm, energy levels were 5–10 J/cm², burst duration was short (0.45 ms) or long (10–20 ms), procedure duration was from 15 to 40 minutes, number of procedures varied from 1 to 8. Laser therapy has shown its efficacy in treatment of superficial infantile hemangioma. **Conclusion.** The indication for using laser therapy in management of infants with hemangiomas is especially persistent residual signs such as telangiectasias and erythema after spontaneous or drug involution phase. Laser therapy allows us to avoid aggressive methods and improves the quality of life of our patients according to this article.

Keywords: clinical case, infantile hemangioma, laser therapy, proliferation, propranolol

For citation: Belysheva Tatyana S., Kotlukova Natalya P., Valiev Timur T., Konstantinova Nataliya K., Telezhnikova Natalya D., Lavrova Tatyana R., Gazalieva Luiza R. Results of Infantile Hemangioma Laser Therapy in Children with Persistent Residual Signs after Systemic Propranolol Therapy: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):418–425. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2317

Рис. 1. Внешний вид ребенка в возрасте 2,5 мес с обширной сегментарной младенческой гемангиомой левой половины лица и волосистой части головы до лечения
Источник: Котлукова Н.П., 2021.

Fig. 1. General appearance of 2.5 months old child with large segmental infantile hemangioma of left half of the face and scalp before treatment
Source: Kotlukova N.P., 2021.



Физикальная диагностика

Состояние ребенка тяжелое. Визуализируется младенческая гемангиома ярко-красного цвета по срединной линии лица, распространяющаяся на левую половину лица с поражением периорбитальной области, носа, губ, щеки, лба, ушной раковины и волосистой части головы вплоть до затылка. Левая глазная щель закрыта полностью (рис. 1).

Выражены признаки сердечной недостаточности: частота дыхания (ЧД) — 68/мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 144 уд./мин. Над всей областью сердца выслушивается систолический шум средней интенсивности, который проводится на спину. Периферическая пульсация на правой руке усилена, на левой — ослаблена, на ногах практически не определяется. Печень +3 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, артериальное давление (АД) на правой руке — 150/90 мм рт. ст. с колебаниями систолического АД от 130 до 180 мм рт. ст.

Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Масса тела — 5340 г, длина тела — 57 см.

Динамика и исходы

Эхокардиография (в день госпитализации). Выраженное сужение аорты в области перешейка (диаметр — 1,8 мм), гипоплазия дистального отдела дуги аорты, увеличение левых отделов сердца, гипертрофия ЛЖ, снижение сократимости миокарда, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 42%, относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией до 3+. Кроме того, было обнаружено сужение грудного отдела аорты. Патология аорты сопровождалась множеством артериальных коллатералей и открытым артериальным протоком.

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (7-е сут госпитализации). У ребенка выявлены признаки венозного застоя и полнокровия мозга. Не визуализировались обе внутренние сонные артерии в экстракраниальном сегменте правой задней соединительной артерии.

Учитывая наличие сегментарной смешанной младенческой гемангиомы левой половины лица и волосистой части головы в сочетании с коарктацией аорты и пато-

логией сонных артерий, у ребенка был диагностирован РНАСЕ-синдром.

Большая площадь гемангиомы и риск развития амблиопии по причине распространения гемангиомы на периорбитальную область требовали незамедлительного начала системной фармакотерапии неселективным бета-адреноблокатором пропранололом. При этом назначение пропранолола в момент обследования было противопоказано в связи с выраженным нарушением сократительной способности миокарда на фоне критической коарктации аорты. В результате консилиума с кардиохирургами было принято решение о коррекции ВПС на первом этапе лечения.

После радикальной коррекции ВПС (резекция коарктации аорты с наложением анастомоза «конец в конец», перевязка открытого артериального протока) в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева на 8-е сут после операции ребенок (возраст 3 мес) был возвращен в перинатальный кардиологический центр для проведения запланированного лечения пропранололом. Противопоказаний к началу терапии выявлено не было. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) сократимость миокарда нормализовалась (ФВ ЛЖ составила 61%), нарушений сердечного ритма по данным ЭКГ в покое и суточного мониторингирования по Холтеру выявлено не было. Была начата системная фармакотерапия пропранололом с титрованием дозы препарата от 1 до 2 мг/кг/в сут. Показанием к проведению этого лечения было и наличие гипертрофии миокарда ЛЖ.

Системная терапия пропранололом

Положительный эффект лечения, проявившийся снижением яркости окраски гемангиомы, наблюдался уже на следующий день после его начала. После завершения титрования дозы пропранолола на 6-е сут ребенок в стабильном состоянии был выписан для продолжения лечения в домашних условиях (см. далее). В дальнейшем каждые 3 мес девочка поступала в тот же кардиологический стационар для динамического контроля эффективности и безопасности проводимого лечения. На фоне медикаментозного лечения процесс инволюции гемангиомы продолжился. Через 1 мес левый глаз полностью открылся. На 5-й мес терапии АД нормализовалось, исчез градиент давления на перешейке аорты, был отмечен регресс гипертрофии миокарда. По данным клинических осмотров и результатов инструментальных и лабораторных исследований нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, не зафиксировано. Внешний вид ребенка через 1,5 и 8 мес представлен на рис. 2.

В возрасте одного года в области левой половины лица гемангиома находилась в стадии выраженной инволюции, переходя в стадию резидуальных изменений в виде остаточной эритемы и телеангиэктазий. Консервативная терапия пропранололом была завершена, общая продолжительность лечения составила 10 мес. Глаз открылся полностью. Внешний вид ребенка через год после окончания системного лечения пропранололом представлен на рис. 3. Учитывая выраженность резидуальных изменений на лице, ребенку было показано проведение лазерной терапии.

В возрасте 2 лет 2 мес наблюдались выраженные резидуальные изменения в виде телеангиэктазий, занимавших всю левую половину лица с переходом на волосистую часть головы, что явилось причиной косметического дефекта, вызывало дискомфорт у ребенка и беспокойство родителей. В этот срок ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), где было выполнено 8 процедур лазерного лечения гемангиомы.

Рис. 2. Внешний вид ребенка с обширной сегментарной младенческой гемангиомой левой половины лица и волосистой части головы через 1,5 (слева) и 8 мес (справа) после начала системного лечения пропранололом
Источник: Котлукова Н.П., 2021.

Fig. 2. General appearance of the child with large segmental infantile hemangioma of left half of the face and scalp 1.5 months (left) and 8 months (right) after systemic propranolol treatment onset
Source: Kotlukova N.P., 2021.



Лазеротерапия

Лазеротерапию проводили с использованием селективного импульсного лазера на красителе с длиной волны 595 нм. Эффект этого метода обусловлен проникновением световых волн в эпидермис и поглощением их хромофором-мишенью в дерме. В качестве такой мишени рассматривается гемоглобин, находящийся в дерме. Пиковое поглощение светового импульса гемоглобином зависит от степени его насыщенности кислородом (для оксигемоглобина — 577 нм, для карбоксигемоглобина — около 585 нм). Длина волны (595 нм), генерируемая этим аппаратом, способствует проникновению излучения в дерму без потери энергии за счет феномена рассеивания. Лазер генерирует импульсы продолжительностью от 0,45 до 40 мс. Короткие импульсы (0,45 мс) с высокой плотностью энергии «разрывают» стенки тонких поверхностных патологически измененных сосудов, а воздействие длинных импульсов (20–40 мс) вызывает нагрев, способствующий коагуляции крупных сосудов глубоких слоев дермы.

Эффективность и безопасность импульсного лазера на красителе обусловлена используемой при его эксплуатации технологией микроимпульсных воздействий, при которых эмиссия лазерного излучения разбивается на «пакеты» из 8 импульсов малой длительности (микроимпульсов). Подобный вариант воздействия вызывает эффективную коагуляцию сосудов и сопровождается слабовыраженным нагревом эпидермиса и дермы, что способствует снижению риска развития осложнений в виде нарушений пигментации и рубцевания [20, 24]. Встроенная технология применения криогенного спрея перед эмиссией лазерного импульса обеспечивает охлаждение поверхностного слоя кожи и снижает риск ожога [22].

Выбор характеристик лазерного воздействия осуществляется на основании данных анамнеза пациентов и клинических особенностей заболевания [20]. Чаще всего размеры пятна составляли 10 и 12 мм, уровни энергии — от 5,0 до 10 Дж/см², импульсы по продолжительности — короткие (0,45 мс) либо длинные

Рис. 3. Выраженные остаточные явления младенческой гемангиомы у ребенка в возрасте 2 лет 2 мес через год после окончания системного лечения пропранололом
Источник: Бelysheva T.C., 2021.

Fig. 3. Persistent residual signs of infantile hemangioma in 2 years 2 months old child one year after systemic propranolol treatment
Source: Belysheva T.S., 2021.



Рис. 4. Внешний вид ребенка в возрасте 6 лет после серии из 8 процедур лазеротерапии
Источник: Бельшева Т.С., 2021.

Fig. 4. General appearance of the child at the age of 6 years after series of laser therapy procedures
Source: Belysheva T.S., 2021.



(10–20 мс). Длительность процедуры варьировала от 15 до 40 мин и зависела от площади обрабатываемой поверхности, а также от клинических проявлений заболевания. Общее число процедур составляло от 1 до 8. В рамках рассматриваемого клинического случая лазеротерапия проводилась с интервалами 3–18 мес [20]. Потребовалось 8 процедур, первые 4 из которых выполняли в условиях медикаментозной седации в связи с обширной площадью поражения и вовлечением периорбитальной зоны. Курс лечения был завершен с регрессом 98% остаточных явлений в возрасте 6 лет (рис. 4); регресс оценивали по соответствующей шкале [20, 24].

Клинический случай № 2

Ребенок Ц., поступил в возрасте 4,5 мес в отделение кардиологии детской городской больницы по направлению педиатра амбулаторного медицинского учреждения. При поступлении жалобы на наличие обширного образования в области грудной клетки и плеча. Состояние средней степени тяжести, обусловленное наличием обширной смешанной младенческой гемангиомы, занимающей всю правую сторону передней поверхности грудной клетки с переходом на правое плечо.

Анамнез заболевания. С рождения на коже правой половины грудной клетки была обнаружена сосудистая сеть. В течение первого месяца жизни началась бурный рост сосудистого образования. В возрасте 1 мес жизни хирургом в поликлинике поставлен диагноз «Младенческая гемангиома». Начата системная фармакотерапия преднизолоном, которая проводилась в течение 1,5 мес без эффекта. В возрасте 3 мес на фоне подъема температуры до 39,5 °С появились сыпь на коже, симптомы конъюнктивита, гиперемия губ, увеличение заушного лимфатического узла слева, гиперемия кистей и стоп, жидкий стул, гепатоспленомегалия. Через 2 сут ребенок был госпитализирован в стационар, где в результате обследования был поставлен диагноз «Синдром Кавасаки без поражения коронарных артерий, острый период». Выявлена умеренная гипертрофия миокарда обоих желудочков, выпот в полости перикарда. На фоне проводимой комплексной терапии (инфузионная терапия, габриглобин, аспирин, антибактериальная терапия) состояние улучшилось. После выздоровления, спустя 2 нед от начала лечения, ребенок выписан домой.



В то же время продолжался интенсивный рост младенческой гемангиомы, в связи с чем была дана рекомендация срочной госпитализации в отделение кардиологии детской городской больницы для лечения бета-адреноблокатором. В отделение ребенок поступил спустя 5 нед. В течение этого периода отмечен продолженный рост смешанной младенческой гемангиомы (с наружным и внутренним компонентом) в виде объемного сосудистого образования, занимавшего всю правую половину грудной клетки с распространением на область правого плеча (рис. 5).

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне ежемесячных острых респираторных инфекций у матери, по поводу которых мать принимала антибиотики. Во II триместре беременности была отмечена угроза ее прерывания (гипертонус матки), в связи с чем был назначен прогестерон (Утрожестан). Роды самостоятельные на 40-й нед гестации, масса тела при рождении — 3970 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов.

Рис. 5. Ребенок в возрасте 4,5 мес с обширной смешанной младенческой гемангиомой правой половины грудной клетки и правого плеча до лечения
Источник: Котлукова Н.П., 2021.

Fig. 5. 4.5 months old child with large combined infantile hemangioma of right half of thorax and right shoulder
Source: Kotlukova N.P., 2021.



Рис. 6. Внешний вид ребенка в возрасте 11 мес с обширной смешанной младенческой гемангиомой правой половины грудной клетки и правого плеча через 6 мес после начала системного лечения пропранололом
Источник: Котлукова Н.П., 2021.

Fig. 6. General appearance of 11 months old child with large combined infantile hemangioma of right half of thorax and right shoulder 6 months after systemic propranolol treatment onset
Source: Kotlukova N.P., 2021.



Наследственный анамнез. По патологии сердца и сосудистым аномалиям неотягощен.

Динамика и исходы

В ходе госпитализации выполнены УЗИ печени и ткани гемангиомы. *УЗИ печени:* умеренная гепатоспленомегалия. Признаков гемангиоматоза печени не выявлено. *УЗИ мягких тканей гемангиомы:* в области сосудистого образования грудной клетки справа определяются множественные сосуды, разнокалиберные, диаметром до 2,5 мм. Линейная скорость кровотока в питающем сосуде — 62 см/с.

По результатам комплексного предварительного обследования определены показания для проведения у ребенка системной фармакотерапии неселективным бета-адреноблокатором пропранололом.

Рис. 7. Внешний вид ребенка в возрасте 3 лет с обширной смешанной младенческой гемангиомой правой половины грудной клетки и правого плеча через 6 мес после окончания системного лечения пропранололом (слева) и после 2 процедур лечения ИЛК (справа)
Источник: Бельшева Т.С., 2021.

Fig. 7. General appearance of 3 years old child with large combined infantile hemangioma of right half of thorax and right shoulder 6 months after systemic propranolol treatment (left) and after 2 laser therapy procedures (right)
Source: Belysheva T.S., 2021.



Противопоказаний к лечению не было, в связи с чем незамедлительно была начата терапия; использовали дозу препарата 3 мг/кг/в сут.

Через 18 сут девочка была выписана домой со значительным улучшением и уменьшением объема сосудистого образования. Младенческая гемангиома стала бледнее, в центре образования появились светлые прожилки (симптом «мухомора»). К моменту выписки линейная скорость кровотока в питающем сосуде уменьшилась по сравнению с исходными значениями и составила 51 см/с.

В дальнейшем ребенок проходил динамическое обследование каждые 3 мес в отделении кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой. Оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы, включая проведение суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, УЗИ гемангиомы, проводилась коррекция дозы (пересчет дозы) пропранолола с учетом изменяющейся массы тела. Через 6 мес лечения в гемангиоме определялись только единичные мелкие сосуды, скорость кровотока в них составила 12 см/с, в приносящем сосуде (питающая артерия) максимальная скорость составила 42 см/с. Внешний вид ребенка через 6 мес после начала лечения представлен на рис. 6. Терапия была продолжена. Общий курс лечения пропранололом составил 2 года и был завершен в возрасте 2 лет 5 мес.

В связи с наличием резидуальных изменений в виде остаточной эритемы и телеангиэктазий в возрасте 3 лет и ввиду отсутствия видимого эффекта, обусловленного самопроизвольной инволюцией остаточных явлений гемангиомы, ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), где было выполнено 2 процедуры лазерного лечения с применением ИЛК. Лазеротерапия с анестезиологическим обеспечением проводилась с интервалом 9 мес в соответствии с режимами, описанными выше (см. описание клинического случая № 1). Курс был завершен в возрасте 4 лет, эффект лечения проявился регрессом 95% остаточных явлений. Внешний вид ребенка через 6 мес после окончания системного лечения пропранололом и после 2 процедур лазерного лечения с использованием ИЛК представлен на рис. 7.



Приверженность лечению

Приверженность назначенной терапии у родителей обоих пациентов была высокой, о чем свидетельствовали результаты анкетирования родителей, регулярная фотодокументация младенческих гемангиом, проводимая родителями (1 раз в 3 нед), соблюдение протокола проводимого лечения с правильным приемом лекарственного препарата, выполнение рекомендаций по пересчету доз, соблюдение сроков повторных госпитализаций и повторных обследований с целью оценки эффективности и безопасности проводимого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость совершенствования методов диагностики и лечения младенческой гемангиомы обусловлена высокой распространенностью этих новообразований, ранним началом заболевания (с периода новорожденности), а также риском развития ряда осложнений в виде изъязвлений, нагноений, кровотечений [3, 5]. У значительной части пациентов в дальнейшем могут наблюдаться функциональные нарушения, которые выступают в качестве патогенетических факторов дыхательной недостаточности при подскладковых гемангиомах гортани, сердечной недостаточности и легочной гипертензии при гемангиомах печени, амблиопии при гемангиомах периорбитальной области [13]. Резидуальные явления в виде атрофии и рубцовых изменений кожи нередко являются причиной психологического дискомфорта у детей и родителей [10].

Младенческие гемангиомы, представляющие опасность для жизни, требуют срочного начала лечебных мероприятий. В этих случаях при отсутствии противопоказаний терапией выбора является медикаментозное лечение блокатором β -адренорецепторов пропранололом. Данные о применении лазеротерапии после проведения системной терапии в доступной литературе отсутствуют. Вместе с тем описанные нами результаты лазеротерапии с использованием ИЛК соотносятся с данными, представленными в работах других авторов, согласно которым лазерная терапия эффективна при лечении поверхностных младенческих гемангиом [21, 22]. Использованный при лечении ИЛК функционирует по принципу селективного фототермолиза — избирательного светового воздействия на клетки, содержащие хромофор [20, 24]. Исходя из приведенного нами описания, можно сделать вывод, что при лечении пациентов с младенческими гемангиомами показанием к применению ИЛК в первую очередь являются стойкие остаточные явления в виде телеангиэктазий и эритемы после наступления или завершения фазы самопроизвольной или лекарственной инволюции. В этой связи терапия ИЛК может быть рекомендована при локализации поверхностных гемангиом в косметически значимых зонах (лицо, шея, конечности), а также на слизистых оболочках и интертригинозно. Поскольку применение ИЛК в ряде случаев сопровождается ускоренной эпителизацией рефрактерных к местной терапии изъязвленных гемангиом [20, 22, 24], по нашему мнению, использование этого метода лечения может быть также рекомендовано и для профилактики изъязвлений при высоком риске их развития. Подбор режимов лазерного воздействия должен осуществляться индивидуально и определяться размерами, локализацией и стадией гемангиомы [20, 22].

Лазеротерапия может привести к возникновению ожидаемых побочных эффектов в виде транзиторного отека в первые несколько суток после вмешательства и экхимозов, которые разрешаются самостоятельно

в течение 12–14 сут. Кроме того, нарушение методики лазерного лечения пациентов с младенческими гемангиомами может привести к развитию ожогов с возможным последующим исходом в рубцы [20, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение младенческих гемангиом неселективным бета-блокатором пропранололом, проводимое под контролем детского кардиолога, характеризуется высокой эффективностью и безопасностью. Вместе с тем в некоторых случаях (стойкие остаточные явления после обширных гемангиом) показано комплексное лечение с применением лазеротерапии. Наблюдавшиеся нами результаты применения ИЛК свидетельствуют об эффективности проведенного лечения у детей с младенческой гемангиомой.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента № 1 получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 13.01.2013) и его изображений в медицинском журнале (в объеме, приведенном в тексте статьи), включая его электронную версию (дата подписания 01.11.2013).

От родителей пациента № 2 получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 31.10.2019).

INFORMED CONSENT

Patient № 1 parents have signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description (signed on 13.01.2013) and his pictures in medical journal (as it is in the current article), on-line version included (signed on 01.11.2013).

Patient № 2 parents have signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and his pictures in medical journal, on-line version included (signed on 31.10.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Н.П. Котлукова

<https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.К. Константинова

<https://orcid.org/0000-0002-5774-2115>

Н.Д. Тележникова

<https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Т.Р. Лаврова

<https://orcid.org/0000-0002-8968-778X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ISSVA classification for vascular anomalies. Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision, May, 2018. Available online: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>. Accessed on October 22, 2021.
2. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ. et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475
3. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(12):1185–1190. doi: 10.1111/ddg.13365
4. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей // *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 56–61. [Roginsky VV, Nadtochy AG, Grigorian AS. Diagnostics of formations from blood vessels at maxillofacial area and the neck of children. *Pediatric dentistry and dental profilaxis*. 2010;9(1):56–61. (In Russ).]
5. Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т. и др. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 3. — С. 174–182. [Kotlukova NP, Belysheva TS, Valiev TT, et al. Interdisciplinary approach to the treatment of infant hemangioma. *Pediatric Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(3):174–182. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-174-182
6. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, et al. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvolving Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(4):231–239. doi: 10.1097/DAD.0000000000000983
7. Putra J, Al-Ibraheemi A. Vascular Anomalies of the Head and Neck: A Pediatric Overview. *Head Neck Pathol*. 2021;15(1):59–70. doi: 10.1007/s12105-020-01236-x
8. Briones M., Adams D. Neonatal Vascular Tumors. *Clin Perinatol*. 2021;48(1):181–198. doi: 10.1016/j.clp.2020.11.011
9. Satterfield KR, Chamber CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608–618. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.005
10. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):586–599. doi: 10.5863/1551-6776-25.7.586
11. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):437–459. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.011
12. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):692. doi: 10.21037/atm.2019.10.47
13. Adams DM, Ricci KW. Infantile Hemangiomas in the Head and Neck Region. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):77–87. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.009
14. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, et al. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020;16(4):377–384. doi: 10.1007/s12519-019-00327-2
15. Кузьмичев П.П., Егорова М.Л., Шадрина И.Е. Лечение младенческих гемангиом // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2020. — № 1. — С. 86–89. [Kuzmichev PP, Yegorova ML, Shadrina IYe. Treatment of infantile hemangiomas. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2020;1(83):86–89. (In Russ).] doi: 10.33454/1728-1261-2020-1-86-89
16. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatr Radiol*. 2017;47(9):1184–1195. doi: 10.1007/s00247-017-3885-y
17. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the hemangioma severity scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):868–873. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.003
18. Поляев Ю.А., Мыльников А.А., Гарбузов Р.В. Многолетний опыт лечения инфантильных гемангиом у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 4. — С. 102–109. [Polyaev YA, Mylnikov AA, Garbuzov RV. Many years of experience in treatment of infantile hemangiomas in children. *Pediatric Journal n.a. G.N. Speransky*. 2017;96(4):102–109. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-102-109
19. Шарафанович Е.М., Конопля Н.Е., Аверин В.И. Медикаментозное лечение инфантильных гемангиом // *Онкологический журнал*. — 2019. — Т. 13. — № 1. — С. 103–109. [Sharafanovich EM, Konoplya NE, Averin VI. Medical treatment of infantile hemangiomas. *Oncological Journal*. 2019;13(1):103–109. (In Russ).]
20. Бельшева Т.С., Моисеенко Е.И. Лазерная терапия сосудистых образований кожи у детей // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. — 2011. — № 3. — С. 37–48. [Belysheva TS, Moiseenko EI. Laser therapy of vascular birthmarks in children. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2011;(3):37–48. (In Russ).]
21. Трапезникова Т.В., Писклакова Т.П., Губина В.О. Объективные методы отбора детей с инфантильными гемангиомами для лечения методом лазерного излучения и оценка эффективности // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2018. — Т. 22. — № 2. — С. 191–208. [Trapeznikova TV, Pisklakova TP, Gubina VO. Objective methods selection of children with infantile hemangiomas for treatment by laser radiation and evaluation of effectiveness. *RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(2):191–208. (In Russ).] doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-191-208
22. Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста // *Российский педиатрический журнал*. — 2019. — Т. 22. — № 2. — С. 99–105. [Shakina LD, Ponomarev IV, Smirnov IE. Laser surgery for skin vascular tumors in infants. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019;22(2):99–105. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-2-99-105
23. Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Трунина И.И. и др. Современная стратегия и тактика ведения детей с младенческими гемангиомами // *Практика педиатра*. — 2020. — № 4. — С. 4–12. [Kotlukova NP, Konstantinova NK, Trunina II, et al. Sovremennaya strategiya i taktika vedeniya detei s mladencheskimi gemangiomami. *Praktika pediatria*. 2020;(4):4–12. (In Russ).]
24. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Christine Léauté-Labrèze Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855–865. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0

А.Л. Бакулев, Е.Е. Тальникова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

Клинико-социальные аспекты псориатического артрита 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, e-mail: mina_tlt@mail.ru

Статья поступила: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Псориатический артрит является актуальной проблемой современной детской дерматологии. В обзоре освещены вопросы эпидемиологии, клинической картины, классификации, диагностики, принципов терапии коморбидных состояний псориатического артрита, а также социальные аспекты болезни.

Ключевые слова: псориатический артрит, дети, качество жизни

Для цитирования: Бакулев А.Л., Тальникова Е.Е. Клинико-социальные аспекты псориатического артрита в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):426–429. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2318

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) является актуальной проблемой детской дерматологии. Как известно, ПсА — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее опорно-двигательный аппарат и относящееся к группе серонегативных спондилоартритов. Вместе с тем ПсА является одним из клинических проявлений псориаза, протекающего с поражением кожного покрова и ногтевых пластинок [1].

Уровень общей заболеваемости ПсА составляет 0,7% среди детей с псориазом [2] и возрастает до 1,2% среди пациентов в возрасте 18 лет [2]. Кроме того, на ПсА приходится от 6 до 8% от общего количества артропатий различной этиологии [3]. У 30–80% больных псориазом клинические проявления артрита опережают появление дерматологических симптомов болезни [2, 3].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Первое описание ПсА в детском возрасте, опубликованное в 1962 г., включало серию клинических случаев ювенильных артропатий, позднее классифицированных как псориатические [4]. В настоящее время, согласно J.M. Moll и V. Wright [5], выделяют пять подтипов ПсА: поражение дистальных межфаланговых суставов, моно- или олигоартрит, полиартрит, мутилирующий артрит, спондилоартрит и/или сакроилеит [1, 5].

К субъективным симптомам при ПсА относят болевой синдром в проекции вовлеченных в воспалительный процесс суставов, признаки отека в проекции пораженных суставов, а также чувство скованности при пробуждении и в покое [3]. Дебют псориатического артрита имеет место в любом возрасте. Однако по данным E. Osier и соавт., для ПсА характерно наличие двух пиков заболеваемости: первый — ранний детский возраст (2–3 года), второй — младший школьный возраст (10–12 лет) [2]. Для раннего дебюта заболевания характерно развитие олиго- или полиартрита с поражением мелких суставов и наличием антинуклеарных антител [6]. При появлении симптомов артрита в более позднем возрасте наблюдаются формирование энтезита, спондилоартрита, поражения аксиальных суставов, наличие антигена HLA-B27 [6–8].

Н.Н. Мурашкин и соавт. [1] опубликовали данные исследования, проведенного на базе НМИЦ здоровья детей (г. Москва), которые выявили ряд фактов, отражающих актуальные особенности клинической картины псориатического артрита в детском возрасте. У почти 40% больных клинические проявления артрита регистрировали в более ранние сроки, чем кожный синдром. Также авторы исследования заявили о бимодальном пике заболеваемости в младшем и старшем школьных периодах. Кроме того, в исследуемой когорте пациентов наблюдалось гетерогенное распределение различных

Andrey L. Bakulev, Ekaterina E. Talnikova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Clinical and Social Aspects of Psoriatic Arthritis in Pediatrics

Psoriatic arthritis is pending issue in modern pediatric dermatology. This review highlights issues of epidemiology, clinical signs, classification, diagnosis, management of comorbid conditions of psoriatic arthritis, as well as social aspects of the disease.

Keywords: psoriatic arthritis, children, quality of life

For citation: Bakulev Andrey L., Talnikova Ekaterina E. Clinical and Social Aspects of Psoriatic Arthritis in Pediatrics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):426–429. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2318

клинических форм ПсА: дактилит был диагностирован в 38% случаев заболевания, энтезит — в 26%, аксиальная спондилоартропатия — у 32% пациентов с преимущественным асимптомным течением [1].

Спектр клинических признаков ПсА расширяется при вовлечении в патологический процесс других органов и систем — с развитием воспалительных заболеваний кишечника, увеита, сахарного диабета 2-го типа и депрессивного расстройства, риск развития которых у детей с ПсА выше, чем у детей с псориазом без проявлений артрита [9]. Вместе с тем отмечено, что среди детей с псориазом без артрита наблюдается более высокий уровень холестерина в крови [9]. Именно вследствие этих причин пациентам с ПсА рекомендовано проведение скринингового обследования, включающего консультации офтальмолога, эндокринолога, гастроэнтеролога и психиатра [9].

Т.С. Meneghetti и соавт. было проведено исследование среди детей с псориазом в возрасте от 2 до 16 лет. Отмечена высокая частота болевого синдрома со стороны опорно-двигательного аппарата (персистирующая боль в проекции суставов, боль в поясничном и крестцово-подвздошном отделах позвоночника в покое и при пальпации), ассоциированного с тяжелым течением псориаатического процесса на коже, поражением ногтевых пластинок и повышенной утомляемостью [7]. Авторы исследования отметили у пациентов с псориазом пониженный болевой порог. Однако при проведении инструментальных исследований убедительных данных о наличии костно-мышечных изменений выявлено не было. Отмечено также более низкое качество жизни у пациентов с нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата. Утомляемость как одна из ведущих жалоб была наиболее выражена среди пациентов с симптомами со стороны костно-мышечной системы. В отношении увеличения индекса NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), включающего оценку степени тяжести поражения матрикса ногтя и ногтевого ложа, отмечалась аналогичная тенденция [7]. Данное исследование демонстрирует возможность развития системного иммуновоспалительного процесса, предшествующего полноценной клинической картине ПсА.

ДИАГНОСТИКА ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Верификация диагноза ПсА осуществляется согласно критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology): наличие у пациента псориаза и персистирующего ПсА продолжительностью более 6 нед и дебютом в возрасте до 16 лет или наличие только ПсА с вышеуказанными критериями, а также двух и более признаков (случаев болезни у родственника первой линии родства, дактилита, специфических псориаатических изменений ногтевых пластинок) [9, 10]. Для диагностики ПсА широко применяют и критерии CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis), которые включают оценку наличия активных проявлений псориаза на момент обследования, псориаатического процесса в анамнезе, семейного анамнеза по псориазу, дистрофических изменений ногтевых пластинок, дактилита, отрицательного ревматоидного фактора, радиологических признаков околосуставной костной пролиферации [11]. По данным D. Zisman и соавт., критерии CASPAR более специфичны и позволяют повысить уровень диагностики ПсА в тех случаях, когда критерии ILAR недостаточно специфичны [12].

По данным А. Butbul и соавт., диагноз ювенильного ПсА часто устанавливали пациентам, у которых ранее были диагностированы другие формы ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), когда дебют типичных псо-

риатических высыпаний происходил спустя несколько месяцев/лет после манифестации суставного синдрома [10]. Также авторы заявили, что у 1/3 пациентов период от диагностики иной формы ЮИА до верификации псориаатического артрита составлял в среднем 4,2 года [10]. У подавляющего большинства пациентов отсрочка была обусловлена невнимательной интерпретацией клинических и анамнестических данных, в частности наличия семейных случаев псориаза. Одной из наиболее тяжелых форм ПсА был полиартрит с отягощенным клиническим течением, высоким риском формирования контрактур и неблагоприятным прогнозом [10, 13]. Однако самым распространенным вариантом ПсА был олигоартрит, клиническое течение которого было сопоставимо с олигоартритом непсориаатического генеза [14–16].

СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Социальные последствия ПсА среди педиатрических пациентов изучены недостаточно. По некоторым данным, ПсА оказывает более выраженное негативное влияние на повседневную жизнь пациентов, чем псориаз без явлений артрита [17–19]. Среди взрослых пациентов отмечается снижение производительности труда вплоть до полного отказа от профессиональной деятельности по причине выраженного болевого синдрома, функциональной ограниченности, нарушения сна и нарастающей утомляемости [20]. Кроме того, комбинация псориаза и ПсА, как правило, приводит к стигматизации пациента — появлению чувства стыда, неловкости, смущения, симптомов депрессивного расстройства, нарушений социализации пациента в обществе [20].

В педиатрической практике трудности оценки психологического состояния пациента связаны со сложностью применения методов исследования в различных возрастных группах [21]. Опубликованы данные о сопоставимом качестве жизни пациентов с ПсА и среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, сахарным диабетом и бронхиальной астмой [2, 21, 22]. В литературе приведены результаты исследований когорты педиатрических пациентов с псориазом, которые продемонстрировали отношение родителей пациентов к заболеванию и проводимой терапии. В исследуемой группе наблюдалась тенденция приверженности родителей или попечителей проводимой терапии, однако 50% родителей испытывали чувство разочарования, ассоциированного со снижением их эмоционального благополучия, а 20% отмечали чувство подавленности и депрессии [23]. Также авторы заявили об усугублении негативного влияния заболевания на частную жизнь родителей (карьера, досуговые мероприятия, уход за собой, межличностные отношения) [23].

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В 2017 г. Американская академия дерматологии выпустила рекомендации по проведению скринингового исследования среди педиатрических пациентов с псориазом в отношении дислипидемии, ожирения, заболеваний психической сферы, сахарного диабета и артериальной гипертензии на основании данных, опубликованных Американской академией педиатрии, Американской академией диабета и Национальным институтом сердца, легких и крови, основными положениями которых выступили оценка влияния псориаатического процесса на различные сферы жизни с акцентом на ухудшение качества жизни пациента и тенденцию к развитию психических расстройств, в частности тревоги и депрессии,

возможность формирования других коморбидных состояний и повышение уровня информирования пациентов и их родственников о возможных рисках развития сопутствующей патологии, а также увеличение вовлеченности других педиатрических специалистов в процесс ведения пациентов данного профиля [2]. Необходимость скрининга продиктована тем, что сопутствующие заболевания способствуют более тяжелому течению ПсА и снижению качества жизни пациентов [24].

Согласно результатам ретроспективного одномоментного исследования, опубликованного в 2019 г., была продемонстрирована ассоциация между ПсА и наличием у детей некоторых заболеваний. В частности, среди детей с ПсА отмечена высокая частота случаев сахарного диабета 2-го типа, сопоставимая с таковой среди взрослого населения [24]. Кроме того, среди детей с ПсА установлена высокая распространенность (у более 40% обследованных) ожирения. Этот показатель также сопоставим с аналогичным у взрослого населения [24]. У 8% педиатрических пациентов была выявлена артериальная гипертензия различной степени выраженности, что значительно выше, по данным авторов, чем в ранее опубликованных исследованиях [24]. Кроме того, по данным экспертов GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), к группе коморбидных состояний следует относить воспалительные заболевания кишечника, офтальмологическую патологию аутоиммунного происхождения (увеит, кератит, блефарит, конъюнктивит, эписклерит, склерит), заболевания почек, метаболический синдром, патологию сердечно-сосудистой системы (дисфункцию левого желудочка, изменения диаметра интимы сонной артерии, диастолическую дисфункцию) [25].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, в терапии детей с ПсА в ассоциации со среднетяжелым или тяжелым псориазом при отсутствии противопоказаний препаратом первой линии является метотрексат [1, 26, 27]. При применении метотрексата снижения уровня индекса PASI на 75% на 12-й нед удается добиться у 4% детей, на 24-й нед — у 33%, на 36-й нед — у 40%, на 48-й нед — у 29% [28, 29]. Среди побочных эффектов метотрексата отмечены гепатоксичность, снижение функции кроветворной системы, изменения в формуле периферического русла крови, токсическое действие на легочную ткань с потенциальным развитием интерстициального пневмонита, фиброзных изменений легочной ткани и рецидива респираторных инфекций [29].

Согласно алгоритму терапии псориаза среднетяжелого и тяжелого течения у детей, разработанному Н.Н. Мурашкиным и соавт. [1], при неэффективности метотрексата препаратами выбора являются этанерцепт и адалимумаб, при превалировании кожного синдрома препарат выбора — устекинумаб. В числе критериев выбора в пользу генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с псориазом тяжелого течения выделяют наличие ПсА, присутствие коморбидных состояний, высокую активность заболевания, быстрое развитие рецидивов, развитие побочных эффектов при использовании других методов системной терапии псориаза, неконтролируемое другими препаратами в течение псориазического процесса [29, 30].

Одним из наиболее эффективных генно-инженерных биологических препаратов в терапии детей с псориазом и псориазическим артритом является этанерцепт. Согласно

данным A.S. Paller и соавт., этанерцепт продемонстрировал безопасность в исследовании у 69 детей на протяжении 264 нед [31]. В числе побочных эффектов препарата превалируют головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит и инфекции в месте введения препарата [31, 32]. Этанерцепт эффективен в отношении как ПсА, так и псориаза, что проявляется снижением индекса PASI, уменьшением активности суставного синдрома, подавлением формирования деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные аспекты, касающиеся диагностики и лечения ювенильного ПсА — одни из наиболее актуальных, обсуждаемых и многогранных проблем в современной детской дерматологии. При этом в детской популяции отмечается увеличение доли пациентов с ПсА и тяжелым течением патологического процесса. Проблемами остаются стигматизация пациентов, дифференциальная диагностика заболевания, недостаточная изученность социальных последствий и коморбидностей болезни. Кроме того, необходимо учитывать, что педиатрические пациенты с ПсА имеют больший риск рецидива заболевания, чем дети с другими формами ювенильного артрита (за исключением системного ювенильного идиопатического артрита) [9]. Перечисленные факторы обуславливают потребность в разработке индивидуализированной стратегии ведения пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Л. Бакулев — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, ЯДПАН (JGL), Zeldis Pharma.

Е.Е. Тальникова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Andrey L. Bakulev — conducting clinical studies with such companies as MSD, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, Veropharm, Pfizer, UCB. Scientific assessment of data for Eli Lilly, Janssen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Lecturing for Eli Lilly, Bayer, MSD, Janssen, 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

<https://orcid.org/0000-0001-5599-6245>

А.Л. Бакулев

<https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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. — Т. 19. — № 6. — С. 444–451. [Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchian ET, Epishev RV, Opryatyn LA, Ivanov RA, Kukoleva DS, Kuptsova DG, Pomazanova MU. Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Childhood. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):444–451. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i6.2146
- 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
- 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
- Stoll ML, Mellin ED. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clinical Immunology*. 2020;214:2–7. doi: 10.1016/j.clim.2020.108396
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- 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.0b013e32832848b278
- Meneghetti TC, et al. The musculoskeletal impairment negatively impacts the quality of life of children and adolescents with psoriasis. *Advances in Rheumatology*. 2020;60:33. doi: 10.1186/s42358-020-00136-6
- 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. — Т. 19. — № 6. — С. 460–467. [Murashkin NN, Kruglova LS, Kovalenko IA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatyn LA, Ivanov RA, Kukoleva DS, Kuptsova DG, Pomazanova MYu, Kozyr YV. Psoriasis Comorbidities in Childhood. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):460–467. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i6.2149
- Brandon TG, Manos CK, Xiao R, Ogdie A, Weiss PF. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2018;3(4):131–136. doi: 10.1177/2475530318799072
- Butbul A, et al. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPSA): Juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(1):11. doi: 10.1186/1546-0096-11-11
- Taylor W, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
- Zisman D, et al. The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA registry: Clinical characteristics, classification, and outcomes. *J Rheumatol*. 2017;44(3):342–351. doi: 10.3899/jrheum.160717
- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1974–1984. doi: 10.1002/art.22709
- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1858–1865. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1858::AID-ANR23>3.0.CO;2-A
- Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol*. 2001;28:1083–1090.
- Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2392–2401. doi: 10.1002/art.10444
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64: ii14–17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Rosen CF, Mussani F, Chandran V, et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology*. 2011;51:571–576. doi: 10.1093/rheumatology/ker365
- Orbai AM, de Wit M, Mease P, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:673–680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
- Ogdie A, et al. Patient's experience of psoriatic arthritis: A conceptual model based on qualitative interviews. *RMD Open*. 2020;6:e001321. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001321
- Бакулев А.Л., Тальникова Е.Е. Псориаз в педиатрической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 496–499. [Bakulev AL, Talnikova EE. Psoriasis in Pediatrics. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):496–499. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i6.2150
- 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
- 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
- Edens C, Antonelli M. The Prevalence of Comorbidities in Children and Young Adults with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):22–27. doi: 10.1177/2475530318807695
- 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
- Оказание медицинской помощи детям с псориазом / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Н. Мурашкина. — М.: Педиатръ; 2016. — 64 с. [Oказanie meditsinskoj pomoshchi detyam s psoriazom. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, eds. Moscow: Peditr; 2016. 64 p. (In Russ).]
- Псориаз у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России, 2016. [Psoriaz u detei: klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Soyuz peditrov Rossi; 2016. (In Russ).]
- Napolitano M, Megna M, Balato A, Ayala F, Lembo S, Villani A, Balato N. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):125–142.
- Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть I) // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 4. — С. 74–81. [Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, Ambarchian ET, Materikin AI. System therapy of psoriasis in children (part I). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(4):74–81. (In Russ).]
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с псориазом. — М., 2016. — С. 5–10. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN et al. *Federal Clinical Guidelines of Care for the Management for Children with Psoriasis*. Moscow; 2016. P. 5–10. (In Russ).]
- 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
- 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

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, А.В. Тамразова

Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне

Контактная информация:

Грязева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, e-mail: tynrik@yandex.ru

Статья поступила: 28.05.2021, принята к печати: 22.10.2021

Акне — распространенное в подростковом возрасте хроническое воспалительное заболевание кожи. Поражение косметически значимых зон неизбежно приводит к снижению качества жизни пациентов. В обзоре рассмотрены современные методы определения микробиоты кожи, описаны видовой состав микроорганизмов у новорожденных и его изменение в ходе взросления человека. Рассмотрено участие в патогенезе акне микроорганизмов *Cutibacterium acnes*, доминирующих в микробиоте тех областей кожи, в которых преобладают сальные железы.

Ключевые слова: акне, микробиом, микробиота, *Cutibacterium acnes*, геном, секвенирование

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):430–434. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2319

430

ВВЕДЕНИЕ

Акне — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся поражением волосяных фолликулов и сальных желез [1]. Распространено акне преимущественно среди подростков и молодых людей, однако в последние годы регистрируется все больше случаев заболевания у взрослых [2]. У многих пациентов развиваются рубцы постакне [3]. Поражение кожи лица часто приводит к развитию депрессии и другим психологическим нарушениям [4].

Микробиота кожи — важный этиопатогенетический фактор развития акне [5]. Бактерии являются наиболее многочисленными и наиболее изученными представителями микробиома кожи. Из более чем 40 родов бактерий на коже человека в основном были идентифицированы принадлежащие к 4 типам: *Actinobacteria* (например, *Corynebacterineae*, *Propionibacterineae*), *Firmicutes* (например, *Staphylococcaceae*), *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [5].

Соотношение бактерий различается в зависимости от возраста, участка тела, а также микроокружения [6]. В области кожи с большим количеством сальных желез (лоб, ретроаурикулярная область, спина и крылья носа)

преобладают пропионобактерии, поскольку они могут выжить в анаэробных условиях [7], на влажной коже (например, в подмышечных впадинах, паховой области, подколенной ямке) — стафилококки и коринебактерии, на сухой коже — грамотрицательные бактерии [8]. На всех участках тела наиболее распространены *Malassezia* spp. [9].

Кожные бактерии различаются не только по таксономии, но и по количеству. Предполагается, что общее количество колониеобразующих единиц на 1 см² кожи взрослого человека варьирует от $3,7 \times 10^4$ до $1,2 \times 10^6$ [10], больше на влажной коже (аэробных бактерий до 10^6 в сравнении с 10^2 на сухой коже; анаэробных 10^3 и 10^6 соответственно) [11]. Из числа вирусов на коже чаще всего присутствуют *Circoviridae*, *Polyomaviridae* и *Papillomaviridae* [12, 13].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КОЖИ

Для оценки количественных и качественных характеристик микробиоты используют различные методы отбора проб, методы секвенирования, биоинформационные конвейеры. Однако общепринятого «золотого стандарта» не существует. Различные методы отбора проб и опреде-

Larisa S. Kruglova, Natalia V. Gryazeva, Anait V. Tamrazova

Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Skin Microbiota Content in Children and its Effect on Acne Pathogenesis

Acne is a common chronic inflammatory skin disease in adolescence. The involvement of cosmetically important zones inevitably leads to decrease in our patients' quality of life. This review considers modern methods of skin microbiota analysis, describes the microorganisms' composition in newborns and its changes during growing-up. *Cutibacterium acnes* (that dominates in the microbiota of skin areas with sebaceous glands) role in acne pathogenesis is described.

Keywords: acne, microbiome, microbiota, *Cutibacterium acnes*, genome, sequencing

For citation: Kruglova Larisa S., Gryazeva Natalia V., Tamrazova Anait V. Skin Microbiota Content in Children and its Effect on Acne Pathogenesis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):430–434. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2319

ления состава микробиоты кожи у одного и того же человека дают неодинаковые результаты [14].

Детям чаще всего берут соскоб с кожи, позволяющий оценить микробиоту на поверхности кожи и в верхней части волосяного фолликула [14].

В последние годы идентификация микроорганизмов была усовершенствована за счет появления таких инновационных технологий, как секвенирование гена 16S субъединицы рибосомальной РНК (рРНК) (для диагностики бактерий), внутреннее секвенирование с использованием транскрибируемого спейсера (ITS1 или ITS2, для диагностики грибов) и полногеномное секвенирование (для диагностики бактерий, грибов и вирусов). Как и в случае с методами отбора проб, методы секвенирования не дают идентичных результатов у одного и того же человека, поэтому корректная интерпретация данных затруднена [15]. Полногеномное секвенирование считается «золотым стандартом», так как позволяет получить представление обо всем спектре микроорганизмов. Вместе с тем это самый дорогой метод исследования микробиоты [15]. В настоящее время широко используется секвенирование гена 16S субъединицы рРНК. Однако следует понимать, что интерпретация по результатам данного секвенирования во многом зависит от существующих баз данных и биоинформационных конвейеров (pipeline — способ обработки данных, при котором формируется последовательность задач, где заключительные данные предыдущей задачи становятся исходными для последующей) [16]. Для оценки результатов исследования необходимо оценивать показатели разнообразия: α -разнообразие (различие внутри микробных сообществ) и β -разнообразие (различие между микробными сообществами).

МИКРОБИОМ КОЖИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Вопросы формирования микробных сообществ в пренатальном периоде активно исследуются [17]. Считается, что присутствие микробов в пренатальном периоде подготавливает иммунную систему организма к контакту с микроорганизмами внешней среды [18]. Проведено большое количество исследований, описывающих микробиом кишечника младенцев и его влияние на организм. В то же время микробиом кожи младенцев малоизучен, а в проведенных исследованиях использовали методы секвенирования гена 16S рРНК или ITS2 [19, 20].

В течение первых нескольких дней жизни кожа младенцев, рожденных посредством кесарева сечения, в основном колонизируется комменсалами (стафилококками, стрептококками), а рожденных через естественные родовые пути — обычными вагинальными бактериями (*Lactobacillus*, *C. albicans*) [20]. При рождении через естественные родовые пути состав бактерий и грибов и их распространение на коже относительно однородны [20]. Напротив, кесарево сечение нарушает нормальную последовательность колонизации микроорганизмами кожи младенцев [21], происходят отсроченная колонизация кишечной микробиоты [21] или ее нарушение из-за использования антибиотиков [19, 21]. Более того, кесарево сечение увеличивает колонизацию кишечника микроорганизмами рода *Staphylococcus* и *Clostridium* [19]. Считается, что это связано с риском развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и ожирения [19]. Необходимо отметить, что колонизация вагинальными бактериями кожи младенцев, родившихся посредством кесарева сечения, может быть восстановлена путем протирания новорожденных вагинальными выделениями рожениц [21].

На состав микробиома кожи также влияет и зрелость внутриутробного ребенка на момент рождения. Так, у доношенных младенцев отмечается большее видовое разнообразие микроорганизмов, чем у недоношенных (< 37 нед) [22]. Также у доношенных было повышено количество специфических кожных и кишечных бактерий, включая стафилококки, стрептококки, коринебактерии, эшерихии и энтерококки [22]. Причины этих различий в составе микробиома кожи различны. Во-первых, кожа недоношенного ребенка не полностью развита, и поэтому возможна колонизация нетипичными бактериями [23]. Во-вторых, на колонизацию кожи влияют такие факторы, как способ родоразрешения, антибиотикотерапия и микроэкология в больнице [24].

В настоящее время предложена концепция «ось кишечник–кожа», предполагающая взаимодействие кишечника и кожи посредством микробиоты, метаболитов, иммунных медиаторов и диеты [25]. Нарушение взаимодействий в этой оси способствует развитию в том числе и акне [25]. Эта концепция, вероятно, применима к младенцам, а значит, при оценке здоровья кожи у детей в этих возрастных группах необходимо оценивать и здоровье кишечного микробиома.

СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Микробиом кожи здоровых взрослых достаточно стабилен [26]. Понимание последовательности изменения микробиома кожи с возрастом необходимо для установления механизмов взаимодействий между макро- и микроорганизмами [27, 28]. У каждого человека свой уникальный состав микробиома [29]. Он обусловлен как врожденными характеристиками кожи, включая влажность, содержание липидов, pH, температуру, так и факторами окружающей среды, в т.ч. средств по уходу за кожей [29].

Как отмечалось выше, при рождении распределение микроорганизмов на коже неспецифично, неоднородность колонизации различных участков кожи начинает появляться в течение нескольких дней или недель после рождения [30]. В течение первого года жизни качественный состав микробиоты не меняется, увеличивается только количество микроорганизмов [31]. В дальнейшем происходит уменьшение количества стафилококков и стрептококков и, напротив, увеличение количества других видов бактерий, таких как пропионо- и коринебактерии. [31]. Эта тенденция сохраняется в отношении детей от 4 до 12 лет, у которых бактериальное и грибковое разнообразие выше, чем у взрослых [31]. Видовой состав микробиоты кожи у подростков становится похожим на состав микробиоты взрослых [31]. Связано это с половым созреванием, гормональной стимуляцией активности сальных и апокриновых желез, в результате чего увеличивается синтез липидов в коже, а это, в свою очередь, способствует росту и размножению *Cutibacterium acnes* [29]. Кроме того, на состав микробиоты кожи влияет общее состояние иммунитета, который постепенно адаптируется и тем самым обеспечивает стабильность микробиома кожи, специфичного для каждого локуса тела в зрелом возрасте [32].

CUTIBACTERIUM ACNES

Cutibacterium acnes (*C. acnes*) является распространенным кожным комменсалом. Этот грамположительный анаэроб доминирует в составе микробиоты сально-волосяного фолликула, составляя примерно 85–90% всех идентифицируемых микроорганизмов [33]. Известно, что *C. acnes* нормализует микробиом кожи за счет выработки

короткоцепочечных жирных кислот с активным аденозинмонофосфатом (АМФ) [34]. Однако связь количества *C. acnes* с развитием акне и тяжестью болезни остается неустановленной. Тем не менее исследования подтверждают, что *C. acnes* является фактором патогенеза акне [35].

Секвенирование микробиоты кожи показывает, что внутри вида *C. acnes* можно выделить подгруппы (штаммы). Так, S. Fitz-Gibbon и соавт. описали различные штаммы фило типа IA-2 *C. acnes*, названные риботипами (RT). В здоровой коже присутствуют RT6, в коже с акне — RT4 и 5 [5]. Филотипы *C. acnes*, выделяемые у пациентов с акне (IB-1, IA-2, IC), стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, IL-17 и IFN- γ у здоровых людей. Напротив, филотипы, выделяемые из здоровой кожи (II-RT6, III), стимулируют синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10) [36]. Субпопуляции Т-лимфоцитов Th₁₇, активированные штаммами II-RT6 и III, проявляют сильную антибактериальную активность, а штаммами IB-1, IA-2, IC — нет [4].

Для пациентов с акне характерно большее, чем у здоровых людей, разнообразие филотипов *C. acnes* [37]. Повышают разнообразие бактерий в целом на коже препараты, используемые в терапии пациентов с акне, такие как бензоила пероксид и клиндамицин (при местном использовании), изотретиноин и миноциклин (при пероральном использовании) [38]. Вместе с тем эти препараты уменьшают бактериальную нагрузку [38]. Изотретиноин увеличивает число риботипов *C. acnes* с бактерицидной активностью в течение 5 мес после начала терапии [38]. Считается, что изотретиноин действует опосредованно, лишая *C. acnes* источника «питания» и увеличивая продукцию АМФ [39]. Тем не менее, чтобы понять точные механизмы влияния терапии акне на состояние микробиома кожи, необходимы дополнительные исследования.

При длительном системном или местном лечении тяжелого акне у некоторых пациентов развивается граммотрицательный фолликулит, вызванный условно-патогенными микроорганизмами [40]. Неселективное воздействие на *C. acnes* может способствовать длительному и устойчивому дисбиозу после терапии [40]. Целенаправленный подход, нацеленный на штаммы, ассоциированные с угрями, мог бы быть полезен.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОБИОТЫ

Микробиота кожи подавляет активность генов вирусов и активирует гены комменсалов [41]. Кроме того, путем продукции биоактивных молекул микробиота влияет на развитие придатков кожи, туморогенез, старение, функцию чувствительных нервов, внутреннюю иммунную систему [41]. Согласно эпиммунной теории, кожный барьер играет фундаментальную роль для обеспечения защиты и поддержания иммунной системы [42]. Такие кожные заболевания, как акне, розацеа, атопический дерматит, ассоциированы с нарушением кожного барьера, и восстановление его приводит к значимым клиническим улучшениям [43].

Локальное применение пробиотиков, таких как *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* и *L. plantarum*, улучшает результаты лечения акне, снижая колонизацию *C. acnes* [44]. Нанесение на кожу *L. paracasei* снижает концентрацию растворимых провоспалительных молекул, а именно субстанции Р [45], а местное применение *Streptococcus salivarius* K12 приводит к ингибированию экспрессии в кератиноцитах NF- κ B [45]. Также после локального применения экстракта *Vitreoscilla filiformis* увеличивается продукция дендритными клетками провоспалительного IL-10 [46]. *In vitro* исследования продемонстрировали способ-

ность пробиотиков, *Streptococcus salivarius* и *Enterococcus faecalis*, напрямую ингибировать рост *C. acnes* и подавлять воспалительный ответ через антимикробные пептиды, такие как бактериоциноподобная ингибирующая субстанция (BLIS) [47]. Кроме того, пробиотики способны снижать выраженность побочных эффектов от основной терапии акне [47]. Подавляет рост *C. acnes* также и *Staphylococcus epidermidis*, ингибирующее действие которого обусловлено ферментацией глицерола [48].

Исследование, проведенное J. Oh и соавт., показало *in vitro* ингибирующий эффект бактериоцина, продуцируемого *Lactococcus* sp. HY 499 на рост *S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes* и *C. acnes* [49]. Исследование, проведенное A. Gueniche и соавт., продемонстрировало ингибирующий эффект на кожное воспаление *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 [45]. B.S. Kang и соавт. протестировали анти-*C. acnes*-эффект лосьона, приготовленного из *Enterococcus faecalis* SL-5. Получен выраженный положительный эффект — значительно уменьшилось количество воспалительных элементов [50]. N. Muizzuddin и соавт. наблюдали уменьшение выраженности легкой степени акне с уменьшением эритемы и восстановлением кожного барьера в ходе клинического исследования с использованием *Lactobacillus plantarum* [44].

Пероральные пробиотики также могут влиять на состояние кожи с помощью различных механизмов, включая уменьшение системного воспаления — важного фактора патогенеза при акне [47]. Исследование подтвердило уменьшение высыпаний при акне на 38,6% по сравнению с плацебо, а также селективное снижение уровня поверхностных триацилглицеринов кожи у лиц с акне после ежедневного приема в течение 12 нед ферментированного молока, обогащенного 200 мг лактоферрина [51]. Пероральные пробиотики могут улучшить состояние кожи через ось «кишечник–мозг–кожа». Улучшается абсорбция нутриентов, что влияет на барьерную функцию [52]. Пероральный прием *Lactobacillus reuteri* уменьшает перифолликулярное воспаление [53]. Другие пробиотики также влияют на атопический дерматит, заживление ожогов, рубцов [54].

Микробиота кишечника влияет на абсорбцию и метаболизм в печени и продуцирует активные метаболиты, которые не могут синтезироваться в печени [55]. Кроме того, пробиотики влияют на выраженность побочных эффектов. В-глюкуронидазы, продуцируемые *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus* и *Clostridium ramosum*, реактивируют иринотекан из неактивного глюкуронида, который выводится с желчью в желудочно-кишечный тракт и отвечает за тяжелую пищеварительную токсичность [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кожи у детей изучен недостаточно. Вместе с тем не вызывает сомнений, что микробиом кожи здорового ребенка сильно отличается от такового у взрослых. По мере взросления ребенка состав его микробиоты значительно изменяется. Мониторинг изменений микробиоты у детей необходим для усовершенствования лечения кожных заболеваний. Видовой состав микробиоты кожи, а также выполняемые им функции, такие как синтез АМФ, производство метаболитов и липидов, влияют на стратегию лечения. Пробиотики являются относительно новым методом лечения кожных заболеваний. Многие исследования с выраженным положительным эффектом проведены пока *in vitro*. Таким образом, изучение микробиома и его возможностей — актуальная задача для будущих исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.С. Круглова

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

Н.В. Грязева

<https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>

А.В. Тамразова

<https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(Suppl 1):S1–S37. doi: 10.1067/mjd.2003.618
2. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(8):2927–2932. doi: 10.1073/pnas.0607077104
3. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015;8(3):153–158. doi: 10.4103/0974-2077.167272
4. Agak GW, Kao S, Ouyang K, et al. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):316–324. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.842
5. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–2160. doi: 10.1038/jid.2013.21
6. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep* 2016;6:39491. doi: 10.1038/srep39491
7. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: From commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):419–440. doi: 10.1128/CMR.00092-13
8. Ferčec I, Lugović-Mihic L, Tambić-Andrašević A, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(9):962. Published 2021 Sep 14. doi: 10.3390/life11090962
9. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-1
10. Dekio I, Hayashi H, Sakamoto M, et al. Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 12):1231–1238. doi: 10.1099/jmm.0.46075-0
11. Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, Webster GF. Skin microflora. *J Invest Dermatol*. 1987;88(3 Suppl):65s–72s. doi: 10.1111/1523-1747.ep12468965
12. Ma Y, Madupu R, Karaoz U, et al. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J Virol*. 2014;88(9):4786–4797. doi: 10.1128/JVI.00093-14
13. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
14. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, et al. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2033–2040. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.038
15. Clooney AG, Fouhy F, Sleator RD, et al. Comparing Apples and Oranges?: Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148028. Published 2016 Feb 5. doi: 10.1371/journal.pone.0148028
16. Kong HH, Andersson B, Clavel T, et al. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
17. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome*. 2018;6(1):196. Published 2018 Oct 30. doi: 10.1186/s40168-018-0575-4
18. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):318–325. doi: 10.1097/NMC.0000000000000373
19. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*. 2018;114(2):103–111. doi: 10.1159/000487102
20. Ward TL, Dominguez-Bello MG, Heisel T, Al-Ghalith G, Knights D, Gale CA. Development of the Human Mycobiome over the First Month of Life and across Body Sites. *mSystems*. 2018;3(3):e00140–17. Published 2018 Mar 6. doi: 10.1128/mSystems.00140-17
21. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250–253. doi: 10.1038/nm.4039
22. Younge NE, Araújo-Pérez F, Brandon D, Seed PC. Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants. *Microbiome*. 2018;6:98. doi: 10.1186/s40168-018-0486-4
23. Nikolovski J, Stamatias 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
24. Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):407–427. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.005
25. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167–1176. doi: 10.1002/bies.201600008
26. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
27. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*. 2015;6(5):e01578–15. Published 2015 Oct 20. doi: 10.1128/mBio.01578-15
28. Jo JH, Deming C, Kennedy EA, et al. Diverse Human Skin Fungal Communities in Children Converge in Adulthood. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2356–2363. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.130
29. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, et al. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep*. 2016;6:36062. Published 2016 Oct 27. doi: 10.1038/srep36062
30. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326. doi: 10.1038/nm.4272
31. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1233–1236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.053
32. Oh J, Freeman AF, NISC Comparative Sequencing Program, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*. 2013;23(12):2103–2114. doi: 10.1101/gr.159467.113
33. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987. Published 2019 Jul 7. doi: 10.3390/jcm8070987

34. Nakamura K, O'Neill AM, Williams MR, et al. Short chain fatty acids produced by *Cutibacterium acnes* inhibit biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Sci Rep*. 2020;10(1):21237. Published 2020 Dec 4. doi: 10.1038/s41598-020-77790-9
35. Kelh  la HL, Aho VTE, Fyh  rquist N, et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol*. 2018;27(1):30–36. doi: 10.1111/exd.13397
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. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2221–2228. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.615
38. McCoy WH 4th, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin Ecology during Sebaceous Drought-How Skin Microbes Respond to Isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):732–735. doi: 10.1016/j.jid.2018.09.023
39. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza MC, et al. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):302–310. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10362.x
40. Bni R, Nehrhoff B. Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(4):273–276. doi: 10.2165/00128071-200304040-00005
41. Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):353–366. doi: 10.1038/nri.2016.48
42. Swamy M, Jamora C, Havran W, Hayday A. Epithelial decision makers: in search of the 'epimunome'. *Nat Immunol*. 2010;11(8):656–665. doi: 10.1038/ni.1905
43. Deng Z, Chen M, Xie H, et al. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in rosacea. *J Dermatol*. 2019;46(4):314–321. doi: 10.1111/1346-8138.14792
44. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnittger S, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*. 2012;63(6):385–395.
45. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, et al. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):731–737. doi: 10.1684/ejd.2010.1108
46. Breton A, Novikov A, Martin R, Tissieres P, Caroff M. Structural and biological characteristics of different forms of *V. filiformis* lipid A: use of MS to highlight structural discrepancies. *J Lipid Res*. 2017;58(3):543–552. doi: 10.1194/jlr.M072900
47. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(2):85–89. Published 2015 Apr 6. doi: 10.1016/j.ijwd.2015.02.001
48. Wang Y, Kuo S, Shu M, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):411–424. doi: 10.1007/s00253-013-5394-8
49. Oh S, Kim SH, Ko Y, et al. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(8):1184–1190. doi: 10.1016/j.fct.2005.08.008
50. Kang BS, Seo JG, Lee GS, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol*. 2009;47(1):101–109. doi: 10.1007/s12275-008-0179-y
51. Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010;26(9):902–909. doi: 10.1016/j.nut.2010.05.011
52. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis — back to the future? *Gut Pathog*. 2011;3(1):1. Published 2011 Jan 31. doi: 10.1186/1757-4749-3-1
53. Gueniche A, Philippe D, Bastien P, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*. 2014;5(2):137–145. doi: 10.3920/BM2013.0001
54. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *Clin Plast Surg*. 2012;39(1):59–64. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.009
55. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(5):273–287. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17
56. Guthrie L, Gupta S, Daily J, et al. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism. *npj Biofilms Microbiomes*. 2017;3:27. doi: https://doi.org/10.1038/s41522-017-0034-1

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

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии, 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: 15.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Атопический дерматит (АтД) представляет собой многофакторное воспалительное заболевание кожи, одним из элементов патогенеза которого является дисфункция эпидермального барьера. Раннее развитие АтД ассоциировано с нарушением функции филаггрина — белка, участвующего в агрегации кератиновых филаментов в верхних слоях эпидермиса и удержании липидов и белков между корнеоцитами. Зачастую нарушение функции филаггрина сопровождается присоединением вторичной инфекции и высоким риском развития других аллергических заболеваний. Происходит это по причине нарушения процесса терминальной дифференцировки клеток эпидермиса и, как следствие, целостности кожного барьера. В связи с этим основой терапии АтД является длительное регулярное использование эмолиентов. Более эффективного лечения пациентов с АтД удалось добиться с внедрением в практику нового класса эмолиентов («эмолиенты плюс»), снижающих активность воспалительных процессов в коже за счет замещения структурных компонентов нарушенного эпидермального барьера.

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, эмолиенты, филагринол, эпидермальный барьер, роговой слой, керамида

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):435–440. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

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

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities

Atopic dermatitis (AtD) is multifactorial inflammatory skin disease, one of the aspects of its pathogenesis is epidermal barrier dysfunction. Early development of AtD is associated with filaggrin dysfunction. Filaggrin is a protein involved in aggregation of keratin filaments in the upper layers of epidermis and the retention of lipids and proteins between corneocytes. Frequently, filaggrin dysfunction can be accompanied by secondary infection and high risk of other allergic diseases development. This can happen due to disturbance in terminal differentiation of epidermal cells and, as consequence, malfunction of epidermal barrier. Thus, the long regular use of emollients is the basis of AtD therapy. New class of emollients ("emollients plus") allowed us to achieve more significant treatment results in patients with AtD. These emollients reduce inflammatory process activity in the skin by replacing structural components of abnormal epidermal barrier.

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, emollient, filagrinol, epidermal barrier, corneal layer, ceramides

For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи, происходящие на фоне генетической предрасположенности организма к развитию этой болезни [1]. В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [2, 3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД, наиболее характерный для стран с высокой степенью урбанизации, благоприятной экономической обстановкой, а также для быстроразвивающихся стран [4]. Так, в промышленно развитых странах распространенность АтД за последние 30 лет выросла в три раза [5]. При этом заболевание встречается в среднем у 20% детского и у 7% взрослого населения [6, 7]. Систематический обзор международных эпидемиологических исследований в период между 1990 и 2010 гг. показал, что распространенность АтД в детском возрасте постепенно увеличивается в быстроразвивающихся странах Западной Европы, Восточной Азии и Африки [8, 9]. Распространенность АтД в США у детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2003–2004 гг. составляла 10,7%, но несколькими годами позже (2007–2008 гг.) она уже достигла 12,9% [10].

СТРУКТУРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Эпидермальный барьер осуществляет защитную функцию, а также поддерживает гидратацию и внутриклеточный гомеостаз кожи за счет своей избирательной проницаемости. Барьер состоит из трех непрерывно взаимодействующих друг с другом структур: рогового слоя, TJs-барьера (tight junctions barrier) и иммунологического барьера в виде клеток Лангерганса [11]. А. Kubo и соавт. использовали интересную метафору — «три мушкетера», которая подчеркивает важность взаимодействия этих структур, совместно образующих единый высокоорганизованный эпидермальный барьер [12]. Одним из основных компонентов кожного барьера является роговой слой, образующийся в результате процесса дифференцировки и ороговения кератиноцитов [13]. Удобнее всего представлять роговой слой в виде модели «кирпичной стены», в которой клетки кожи (корнеоциты) являются «кирпичами», а «цемент» представляют собой межклеточные липиды/церамиды [14].

Терминальная дифференцировка (кератинизация) является важным физиологическим процессом, заключающимся в вертикальной миграции базальных кератиноцитов через слои эпидермиса с последующими изменениями их строения и состава [14]. В процессе прохождения кератиноцитов через шиповатый и зернистый слои образуются ламеллярные тельца и кератогиалиновые гранулы [14]. Ламеллярные тельца (гранулы Одланда) образуются в шиповатом слое, содержат полярные липиды, гликофинголипиды, свободные стеролы, фосфолипиды, холестерин и катаболические ферменты, необходимые для формирования межклеточных липидов — «цемента» [15]. Кератогиалиновые гранулы выделяются в зернистом слое эпидермиса, состоят из профилаггина, лорикрина и кератиновых промежуточных филаментов (в основном

кератина 1 и 10) [14, 15]. Кератиновые филаменты, связанные с десмосомами корнеоцитов, называются корнеодесмосомами, которые состоят из таких молекул адгезии, как десмоглеин 1 (DSG1) и десмоколин 1 (DSC1), а также различных цитоплазматических якорных белков (плакоглобин, плакофилин, десмоплакин) [16]. Начальные этапы формирования рогового слоя происходят путем последовательной экспрессии основных белков [14]. Так, в кератогиалиновых гранулах осуществляется протеолиз профилаггина сериновыми протеазами с образованием белка филаггина, играющего первостепенную роль в агрегации кератиновых филаментов в верхних слоях эпидермиса и удержании вместе липидов и белков между корнеоцитами [14]. При переходе кератиноцитов из зернистого слоя в роговой начинается формирование корнеоцитов-«кирпичей» посредством потери клетками ядер, внутрицитоплазматических органелл и замещения плазмолеммы нерастворимым белковым матриксом — «роговым конвертом» [16]. Пусковым механизмом такого превращения выступают внутриклеточное повышение Ca^{2+} и активация ферментов трансглутаминазы (TGM) 1 и 3, которые скрепляют между собой различные структурные белки (лорикрин, инволюкрин, филаггрин, кальций-связывающий белок S-100) и, в меньшей степени, богатые пролином белки — таким образом формируя «роговой конверт», или роговую оболочку, являющуюся важным компонентом эпидермального барьера [17].

Ламеллярные (пластинчатые) тельца, в свою очередь, направляются к апикальным поверхностям клеток зернистого слоя, соединяются с плазмолеммой кератиноцитов и секретируют свое содержимое в межклеточное пространство, образуя после процессов модификации и реорганизации межклеточные липиды и «липидный конверт» — липидную оболочку на внешней поверхности корнеоцитов [16, 18]. Формирование липидного конверта происходит за счет высвобождения из ламеллярных телец липидных дисков с ацилглюкозилцерамидами (в составе которых находится линолевая кислота, связанная с омега-гидроксицерамидом) и последующего последовательного окисления сложного эфира линолеата липоксигеназами — 12R-липоксигеназой (12R-LOX) и эпидермальной липоксигеназой 3 (eLOX-3) [15, 16]. Указанные липоксигеназы совместно участвуют в окислительной трансформации линолевой кислоты, этерифицированной в омега-гидроксиацилцерамиде, в специфичный гепоксилин и триоксилин [18, 19], за счет чего происходит высвобождение омега-гидроксиацилцерамида и его ковалентное связывание с белками корнеоцитов посредством TGM-1. Так формируется «липидный конверт», который обеспечивает целостность кожного барьера и предотвращает трансэпидермальную потерю воды [19].

Таким образом, филаггрин является основным связывающим кератин белком, обеспечивает целостность и прочность эпидермального барьера, а также участвует в синтезе липидов, поддержании pH эпидермиса и продукции натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor; NMF), отвечающего за сохранение и удержание воды в роговом слое [20, 21]. В свою очередь, профилаггрин является источником филаггина и регулирует терминальную дифференцировку клеток эпидермиса [22].

РОЛЬ ФИЛАГГИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время доказано, что некоторые варианты нуклеотидной последовательности гена филаггина

(FLG) приводят к потере функции филагрина, нарушению процесса терминальной дифференцировки клеток эпидермиса и, как следствие, нарушению целостности (дисфункции) эпидермального барьера и развитию АтД [23, 24]. По разным данным, такие варианты гена *FLG* имеются у 25–50% пациентов с АтД [25–27]. Однако сами они не являются единственным условием развития АтД, появление которого возможно только при взаимодействии множества неблагоприятных факторов — как внешних, так и внутренних [28]. Тем не менее, известно, что наиболее распространенные генетические аномалии гена *FLG*, особенно нуль- и гомозиготные мутации, связаны с ранним развитием АтД тяжелого течения, часто осложняющегося присоединением вторичной инфекции и развитием других аллергических заболеваний (пищевой аллергии, бронхиальной астмы и аллергического ринита) [29].

Возникновение atopических заболеваний на фоне АтД происходит в результате формирования транскутанной сенсибилизации к аллергенам внешней среды, проникающим через дефектный эпидермальный барьер во внутреннюю среду организма, где осуществляется их взаимодействие с антигенпрезентирующими иммунными клетками [29–31]. Развитие на фоне неконтролируемого тяжелого АтД аллергических заболеваний в раннем детском возрасте является типичной историей. Подобная картина наблюдается приблизительно у 60% детей с ранним началом АтД [9]. При этом присоединение сопутствующих аллергических патологий может как происходить по «классическому» пути «атопического марша» (пищевая аллергия сменяется бронхиальной астмой, а затем и аллергическим риноконъюнктивитом), так и проходить по множеству других различных траекторий с развитием одного или нескольких вышеперечисленных заболеваний вне зависимости от АтД [32–34]. В этой связи обращает на себя внимание ассоциация патологических вариантов гена *FLG* не только с развитием АтД, но и с более высоким риском развития пищевой аллергии в детском и подростковом возрасте (особенно в 10 и 18 лет жизни), а также с сенсибилизацией к аэроаллергенам до 10-летнего возраста и развитием аллергического ринита [35–37]. Лица с такими вариантами гена *FLG*, страдающие бронхиальной астмой, отличаются еще и более тяжелым течением болезни [31].

Как уже упоминалось выше, филаггрин участвует в поддержании (относительно низким) pH кожи [20, 21], что обеспечивает защиту от колонизации кожного покрова патогенными микроорганизмами. Так, например, железорегуляторная поверхностная детерминанта А, необходимая для колонизации кожи *Staphylococcus aureus*, подавляется кислой средой, обеспечиваемой филаггрином в неповрежденной коже [38]. Именно поэтому с кожи более 90% пациентов, страдающих АтД, удается выделить *S. aureus* [25]. Последний, как известно, ассоциирован с высоким риском развития сенсибилизации за счет выделения микроорганизмом суперантигенов, которые влияют на иммунный ответ организма [25]. Кроме того, патологические варианты гена *FLG* приводят к развитию такого заболевания, как вульгарный ихтиоз, который зачастую сопровождается АтД [39]. При подобном сочетании патологий наряду с типичными проявлениями АтД отмечаются генерализованное мелкопластинчатое шелушение, выраженный ксероз и фолликулярный кератоз кожи, а также характерный признак мутации гена *FLG* — гиперлинейность ладоней [40].

Немаловажное значение в патогенезе АтД имеют иммунные нарушения, характеризующиеся повышением уровней сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), преобладанием в острую фазу заболевания Th2-клеток, продуцирующих большое количество провоспалительных интерлейкинов (IL-4, -5, -13, -22, -31 и -33), а также повышенной экспрессией кератиноцитами тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) [11]. Более того, повышение концентрации таких патогенетически значимых провоспалительных цитокинов, как IL-4 и -13, снижает экспрессию антимикробных пептидов и структурных компонентов кожи (в том числе филагрина и клаудина 1), что приводит к дисфункции и нарушению целостности эпидермального барьера [41], что, в свою очередь, увеличивает риск присоединения вторичной инфекции [14, 41].

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Поскольку в основе патогенеза АтД лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, главенствующими принципами лечения больных являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. В связи с этим в качестве первой линии терапии рекомендовано использовать топические глюкокортикостероиды (ГКС) с последующим переходом на поддерживающую терапию с нанесением в местах прежних высыпаний топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) или ГКС по интермиттирующей схеме с целью подавления остаточного минимального воспаления и предотвращения повторного обострения заболевания [42, 43]. Кроме того, необходимо соблюдать принципы базисной терапии, заключающиеся в регулярном длительном использовании эмоленов на всех этапах лечения (особенно на фоне поддерживающей терапии) и стадиях заболевания (как в стадию выраженных клинических проявлений, так и в стадию ремиссии) [44]. Именно такой подход к лечению АтД позволяет воздействовать на все звенья патологического процесса: способствует восстановлению целостности и функций эпидермального барьера, уменьшает активность воспалительного процесса и предотвращает транскутанную пенетрацию микроорганизмов и аллергенов [44]. Также эмоленты, восстанавливая целостность эпидермального барьера, способствуют уменьшению чувства зуда и выраженности ксероза кожи [45]. В связи с этим некоторые клинические рекомендации рассматривают эмоленты в качестве средств первой линии терапии при АтД легкой степени тяжести [45, 46]. Ежедневное применение эмоленов у больных АтД значительно увеличивает время ремиссии и уменьшает общее количество обострений [47]. Более того, некоторые исследования демонстрируют, что использование эмоленов с рождения у предрасположенных к atopическим заболеваниям младенцев снижает риск развития АтД на 32–50% (по сравнению с контрольной группой, не использующей эмоленты) [48, 49]. В настоящее время проводятся исследования, в которых изучается эффективность эмоленов для профилактики развития аллергических заболеваний путем снижения риска формирования транскутанной сенсибилизации [50, 51].

Обращает на себя внимание новый класс эмоленов — так называемые «эмоленты плюс», содержащие в составе активные действующие компоненты, в том числе растительного происхождения: экстракт проростков овса, сапонины и флавоноиды, глицирризиновую

кислоту и витамины. Новые эмоленты могут содержать филагринол — модулятор синтеза филаггрина, продукты распада филаггрина (компоненты NMF), а также предшественники образования керамидов, холестерина, свободных жирных кислот. Такие наружные средства не только увлажняют кожу и восстанавливают эпидермальный барьер, но и оказывают патогенетическое воздействие, замещая недостаточность структурных компонентов кожи извне, уменьшая активность воспаления, проявляя стероидсберегающий и противозудный эффекты, а также способствуя заживлению кожного покрова [43, 52, 53]. Установлено, что эффективность «эмолентов плюс» сопоставима с таковой у ТГКС средней степени активности, при этом «эмоленты плюс» обладают более благоприятным профилем безопасности [54, 55].

Одним из новых представителей группы «эмоленты плюс» является крем, содержащий в своем составе филагринол, керамид PC104, ниацинамид, 18-бета-глициретиновую кислоту, глицерол и смесь натуральных растительных масел (ши, манго, алоэ, какао). Рассмотрим состав более подробно. Филагринол — это активный ингредиент, получаемый из неомыляемых фракций растительных масел (оливки, сои, ростков пшеницы) и экстракта пыльцы растений, опыляемых насекомыми, с низким аллергенным потенциалом. Филагринол стимулирует выработку филаггрина, способствуя организации и агрегации кератина и усилению образования NMF [56]. Ниацинамид (никотинамид), также известен как витамин В₃, является водорастворимым жизненно необходимым витамином, способствует снижению выраженности воспаления, уменьшению трансэпидермальной потери воды, увеличению толщины рогового слоя эпидермиса, усилению дифференцировки клеток, а также повышенному синтезу керамидов, свободных жирных кислот и холестерина [57]. Керамиды — это сфинголипиды, связанные с длинноцепочечными жирными кислотами, они участвуют в образовании «липидного конверта», что делает их крайне важным компонентом нормально функционирующего эпидермального барьера. Также керамиды подавляют действие ферментов, таких как эластаза и коллагеназа, которые разрушают коллаген, эластин и другие структурные белки кожи, обеспечивая таким образом хорошее состояние «цемента», удерживающего ороговевающие клетки (корнеоциты-«кирпичи») [58]. Глициретиновая кислота (глицирризин) образуется в результате гидролиза глицирризиновой кислоты, полученной из травянистого растения лакрицы (*Glycyrrhiza glabra*), и обладает значительной противовоспалительной и противоаллергической активностью за счет подавления экспрессии медиаторов воспаления [59]. Масло ши оказывает увлажняющее и противовоспалительное действие, характеризуется высоким содержанием витаминов А и Е [60]. Какао-масло используют для сохранения мягкости и эластичности кожи, оно легко впитывается кожей, создает барьер между чувствительной кожей и окружающей средой, а также помогает удерживать влагу [61]. Кроме того, масло какао содержит полифенолы, которые подавляют выработку иммуноглобулина IgE [62]. Масло алоэ хорошо увлажняет кожу, обладает противовоспалительными, противозудными, обезболивающими и ранозаживляющими свойствами [52]. Масло манго обладает естественными смягчающими свойствами, ранозаживляющей и регенерирующей активностью [63]. Подобное сочетание активных веществ позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза АТД, обеспечивая комплексный патогенетический подход к лечению пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение увлажняющих средств рекомендовано как для осуществления первичной профилактики АТД, так и для проведения базисной терапии, которая является обязательной, неотъемлемой частью лечения АТД. Расширение понимания патофизиологического процесса АТД привело к появлению нового класса эмолентов, содержащих керамиды, липиды, активные вещества растительного происхождения и естественные увлажняющие факторы. Такой состав позволяет целенаправленно воздействовать на патологический процесс АТД, модифицируя течение и тяжесть заболевания, предупреждая тем самым развитие его осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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, Janssen, Amryt Pharma.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Janssen, Amryt Pharma.

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

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

Л.А. Опрятин

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

Э.Т. Амбарчян

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maliyar K, Sibbald C, Pope E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d
2. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012
3. Xu X, van Galen LS, Koh MJ, et al. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15990. doi: 10.1038/s41598-019-51129-5
4. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol*. 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
5. 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)69283-0
6. 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
7. National Center for Health Statistics. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) body composition procedures manual*. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, MD; 2006.
8. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: A systematic review of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803
9. Kowalska-Olędzka 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
10. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251
11. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867
12. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416
13. Michael JC, Simon GD, Yiannis V, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133
14. Bosko CA. Skin Barrier Insights: From Bricks and Mortar to Molecules and Microbes. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1s):s63–s67.
15. Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control*. 2006;34(10):S98–S110. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.295
16. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol*. 2015;27(6):269–280. doi: 10.1093/intimm/dxv013
17. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1150–1158. doi: 10.1172/JCI28521
18. Natsuga K. Epidermal barriers. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a018218. doi: 10.1101/cshperspect.a018218
19. Muñoz-García A, Thomas CP, Keeney DS, et al. The importance of the lipoxygenase-hepoxilin pathway in the mammalian epidermal barrier. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):401–408. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.08.020
20. Nakagawa N, Sakai S, Matsumoto M, et al. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):755–763. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22317.x
21. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
22. Presland RB, Haydock PV, Fleckman P, et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene. Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *J Biol Chem*. 1992;267:23772–23781.
23. 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
24. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):128–137. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.001
25. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The Role of Skin Barrier in the Pathogenesis of Food Allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382
26. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int*. 2011;60(1):1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
27. Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):543–552. doi: 10.1038/jid.2008.413
28. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002
29. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
30. McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):649–655. doi: 10.4103/0019-5154.193674
31. 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
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):6773. doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.67
33. Belgrave DC, 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
34. Irvine A.D., Mina-Orsorio 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
35. Chan A, Terry W, Zhang H, et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(2):147–155. doi: 10.1111/cea.13077
36. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaarachy RJ, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):876–882.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.033
37. 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(6):1361–1370. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
38. Mijalovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
39. Rabinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *Pediatr Rev*. 1994;15(6):220–226; quiz 226. doi: 10.1542/pir.15-6-220
40. Sehgal VN, Khurana A, Mendiratta V, et al. Atopic dermatitis: Clinical connotations, especially a focus on concomitant atopic undertones in immunocompromised/susceptible genetic and metabolic disorders. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):241–250. doi: 10.4103/0019-5154.182433
41. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
42. Arakawa H, Shimojo N, Katoh N, et al. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy. *Allergol Int*. 2020;69(1):84–90. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.006
43. 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.
44. Reda AM, Ayman E, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East empha-

- sizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823
45. Catherine M., Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:836931. doi: 10.1155/2012/836931
46. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
47. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, et al. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):641–655. doi: 10.1007/s40257-020-00529-9
48. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011
49. 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
50. Lowe A, Su J, Tang M, et al. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024594. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024594
51. Lødrup Carlsen KC, Rehnbinder EM, Skjerven HO, et al. Preventing atopic dermatitis and ALLergies in children — the PreventADALL study. *Allergy.* 2018;73(10):2063–2070. doi: 10.1111/all.13468
52. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res.* 2017;15(3-4):75–87. doi: 10.3121/cmr.2017.1363
53. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214(1):61–67. doi: 10.1159/000096915
54. Hon KL, Pong NH, Wang SS, et al. Acceptability and efficacy of an emollient containing ceramide-precursor lipids and moisturizing factors for atopic dermatitis in pediatric patients. *Drugs R D.* 2013;13(1):37–42. doi: 10.1007/s40268-013-0004-x
55. Wollenberg A, Fölster-Holst R, Saint Aroman M, et al. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32 (Suppl 1):1–15. doi: 10.1111/jdv.14846
56. *Topical skin care compositions.* Patent. Publication Number: WO 2018/198039 A1. Publication Date: 01.11.2018. International Application No: PCT/IB2018/052866. International Filing Date: 25.04.2018. Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.
57. Mohammed D, Crowther JM, Matts PJ, et al. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2013;441(1–2):192–201. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.043
58. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):107–129. doi: 10.2165/00128071-200304020-00004
59. Kim ME, Kim HK, Kim DH, et al. Glycyrrhetic acid from licorice root impairs dendritic cells maturation and Th1 immune responses. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):329–335. doi: 10.3109/08923973.2013.768636
60. Akihisa T, Kojima N, Kikuchi T, et al. Anti-inflammatory and chemopreventive effects of triterpene cinnamates and acetates from shea fat. *J Oleo Sci.* 2010;59(6):273–280. doi: 10.5650/jos.59.273
61. Scapagnini G, Davinelli S, Di Renzo L, et al. Cocoa bioactive compounds: significance and potential for the maintenance of skin health. *Nutrients.* 2014;6(8):3202–3213. doi: 10.3390/nu6083202
62. Abril-Gil M, Massot-Cladera M, Pérez-Cano FJ, et al. A diet enriched with cocoa prevents IgE synthesis in a rat allergy model. *Pharmacol Res.* 2012;65(6):603–608. doi: 10.1016/j.phrs.2012.02.001
63. Mandawgade SD, Patravale VB. Formulation and evaluation of exotic fat based cosmeceuticals for skin repair. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(4):539–542. doi: 10.4103/0250-474X.44615

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.

Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.



<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2321>

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

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

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

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Особенности ведения пациентов с псориазом в детском возрасте в период пандемии COVID-19

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, 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: 21.07.2021, принята к печати: 22.10.2021

Распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продиктовано особое внимание специалистов к пациентам с хроническими заболеваниями, в т.ч. хроническими дерматозами. Высокий риск развития осложнений COVID-19 у больных с псориазом обусловлен особенностями патогенеза заболевания, в частности высокой активностью провоспалительных цитокинов, и применяемыми иммуносупрессивными методами терапии. Псориаз поражает до 1% детей в странах Европы, при этом от 10 до 20% из них переносят болезнь в среднетяжелой или тяжелой форме. Этим детям может потребоваться иммуносупрессивное лечение, в т.ч. генно-инженерная биологическая терапия. О состоянии взрослых и детей, больных псориазом, в период пандемии COVID-19 опубликовано ограниченное количество данных.

Ключевые слова: дети, псориаз, COVID-19, этанерцепт

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А. Особенности ведения пациентов с псориазом в детском возрасте в период пандемии COVID-19. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):441–445. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2321

441

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

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

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

Management of Children with Psoriasis During the COVID-19 Pandemic

The spread of new coronavirus infection (COVID-19) changes specialists' approaches to patients with chronic diseases, including those with chronic dermatoses. The high risk of COVID-19 complications in patients with psoriasis is connected to the features of disease pathogenesis (such as high activity of proinflammatory cytokines) and used immunosuppressive therapy. Psoriasis affects up to 1% of children in Europe, while 10–20% of them have moderate or severe form of disease. These children may require immunosuppressive treatment, including genetically engineered biological therapy. There is only limited data on adults and children with psoriasis during the COVID-19 pandemic.

Keywords: children, psoriasis, COVID-19, etanercept

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A. Management of Children with Psoriasis During the COVID-19 Pandemic. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):441–445. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2321

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. коронавирус SARS-CoV-2 начал распространяться по миру, что привело к пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. К 8 июля 2021 г. в России было зарегистрировано более 5,5 млн случаев COVID-19, доля детей в возрасте до 17 лет среди заразившихся коронавирусом только за год увеличилась с 5 до 7,5% [2]. В связи с быстрым распространением пандемии и опасениями по поводу роста смертности во многих странах был реализован ряд противозидемических мероприятий: призыв оставаться дома, соблюдать правила гигиены, поддерживать социальную дистанцию не менее 1 метра. В некоторых странах была избрана стратегия полной изоляции населения с закрытием школ, спортивных площадок, торговых центров и других мест массового общественного пользования [3]. Дополнительные ограничения были распространены на лиц с факторами риска тяжелого течения COVID-19: пожилых, больных ишемической болезнью сердца, диабетом, ожирением и артериальной гипертензией [4]. Однако нет данных, указывающих на высокий риск тяжелого COVID-19 у пациентов с псориазом, получающих иммуносупрессивное лечение [5]. Тем не менее, были подготовлены разъяснения о потенциально высоком риске развития осложнений COVID-19 в результате применения иммунодепрессантов у больных с хроническими заболеваниями [6]. Вместе с тем специалистов предупреждали о риске развития обострений хронических кожных заболеваний при прекращении или неприменении системного лечения [6]. Также сообщалось о прямом действии SARS-CoV-2 на клетки кожи и возникновении высыпаний [6].

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА В ПЕРИОД COVID-19

Псориаз поражает от 0,5 до 1% детей в странах Европы, при этом от 10 до 20% из них переносят болезнь в среднетяжелой и тяжелой форме [7]. Этим детям могут потребоваться традиционное иммуносупрессивное лечение или генно-инженерные биологические препараты [8]. О больных псориазом во время пандемии COVID-19 опубликовано незначительное количество исследований, большинство — с участием взрослых пациентов [9]. Ниже приведено описание результатов некоторых исследований.

F. Bardazzi и соавт. связались по телефону с 238 пациентами (средний возраст 62 года), из которых 176 получали биологическую или иммуносупрессивную терапию. Мазки из носа на SARS-CoV-2 были взяты только у двух пациентов, в обоих случаях был получен положительный результат теста [10].

В многоцентровом исследовании (Северная Италия) с участием 5206 пациентов с псориазом было показано, что распространенность COVID-19 составляла 5,6 на 10 000 человеко-месяцев, что аналогично показателю для общей популяции [11]. A. Carugno и соавт. сообщили, что не было подтвержденных тяжелых случаев COVID-19 у 159 пациентов с псориазом. Легкое течение инфекции наблюдались даже у пациентов, продолжавших биологическую терапию [12].

M. Megna и соавт. обследовали 168 пациентов с псориазом по телефону в период с 9 марта по 8 апреля 2020 г. Использовали анти-IL-17 45% больных, анти-TNF- α — 23%, устекинумаб — 24%, анти-IL-23 — 8%. Хотя симптомы острой респираторной инфекции наблюдались у 3 (1,8%) из 168 пациентов, ни у одного COVID-19 не был подтвержден лабораторно (мазок из носа или глотки) [13].

A. Ebrahimi и соавт. провели анализ опубликованных исследований, процитированных в базе данных Medline

(PubMed) по ключевым словам «биологическая терапия», «псориаз» и «COVID-19». Были изучены отчеты результатов исследований «случай-контроль» (всего 8769 пациентов), описание 17 клинических случаев и собственный опыт ведения 1723 пациентов с псориазом, получавших биологические препараты. Авторы обнаружили, что из 10 509 пациентов с псориазом COVID-19 был диагностирован только в 0,3% случаев, а 0,1% пациентов были госпитализированы в стационар. Случаи смерти зарегистрированы не были [14].

В ретроспективном исследовании типа «случай-контроль» (Северная Италия) P. Gisondi и соавт. изучали частоту госпитализации и смертность среди 980 пациентов с хроническим псориазом, получавших биологическую или иммуносупрессивную терапию [11]. Не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации или смерти от коронавирусной инфекции. В группе «контроли» (257 353 человека, проживающих в Вероне) пострадали от COVID-19 1,2% населения, частота госпитализаций при этом составила 0,2%, смертность — 0,08%.

G. Damiani и соавт. (Ломбардия, Италия; 10 060 574 жителей), изучив случаи COVID-19 в когорте 1193 пациентов с псориазом, показали, что биологическая терапия ассоциировалась с высоким риском заражения SARS-CoV-2 и госпитализации, но не с риском поступления в отделение интенсивной терапии или смерти по сравнению с населением региона в целом (0,012 и 0,1% соответственно) [15].

Согласно A.K. Polat и соавт. (Стамбул, Турция), доля лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в группе больных псориазом ($n = 1322$) была более чем вдвое выше, чем среди жителей города за сопоставимый период (до 28 июня 2020 г. 1,8 и 0,7% соответственно) [16]. В этот же период времени в Стамбуле было зарегистрировано 2687 случаев смерти, вызванных COVID-19, а заболеваемость составила 17,3 на 100 тыс. населения [17]. Среди 1322 пациентов с псориазом у 23 был диагностирован COVID-19; случаев смерти не зафиксировано [17]. Этой же группой исследователей было показано, что биологическое/иммуносупрессивное лечение не ассоциировалось с высоким риском заболевания COVID-19, а также сроками госпитализации заболевших, т.е. эти показатели были сопоставимы с таковыми в группе больных псориазом, не получавших указанное лечение. Ни один пациент с псориазом и COVID-19 не переводился в отделение интенсивной терапии и не умер. Интересно, что ожирение, курение, возраст и сопутствующий псориатический артрит не были среди факторов, ассоциированных с частотой заболевания COVID-19. Вместе с тем у больных с COVID-19 часто наблюдалось обострение псориаза [16].

Пандемия COVID-19 и связанные с ней профилактические меры по охране здоровья затронули в т.ч. и детей с псориазом. В частности, отмечены развитие обострений псориаза в случае инфекции, стресса или прекращения лечения, проблемы с последующим медицинским наблюдением и более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у детей, получающих иммунодепрессанты [16]. Опрос 92 детей с псориазом (Франция) в период пандемии COVID-19 показал, что во время изоляции у половины детей возникло обострение псориаза, 14% прекратили лечение, в основном по причинам, связанным с пандемией, 23% сочли затруднительным соблюдать профилактические меры по охране здоровья из-за своего заболевания, консультации около 3/4 пациентов проводили онлайн [18]. Однако только у двух детей развились симптомы COVID-19, и только один из этих пациентов сообщил об обострении псориаза во время инфекции.

Ни один из этих пациентов не применял системных иммуносупрессивных препаратов, и ни у одного из них не развилась тяжелая форма COVID-19. Симптомы у этих двух пациентов с COVID-19 были аналогичны описанным у детей в общей популяции [19]. Пятеро детей контактировали с инфицированным членом семьи, но ни у одного из них не развились симптомы COVID-19.

Предварительные результаты проекта PsoProtect показывают, что обострение псориаза после заражения испытали 29% пациентов с COVID-19 [20]. Кроме того, показано, что почти четверть пациентов могут испытывать трудности с соблюдением профилактических мер из-за псориаза в связи с болезненными ощущениями при обработке рук антисептиками, что затрудняло их выход в организованные детские коллективы. Более того, некоторые дети и родители были обеспокоены возвращением в школу из-за опасений по поводу риска, связанного с лечением, а также потенциального риска заражения COVID-19 [18]. Это исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, в исследуемой выборке было большое количество детей, получавших системную терапию: 45% по сравнению с 17 и 30% в двух других ранее проведенных исследованиях Е. Mahé [21]. Набор детей, проводившийся через ассоциации пациентов и через дерматологов клиник, может объяснить, почему в данной популяции было много пациентов с тяжелыми формами псориаза. Вторым ограничением был короткий период включения, что привело к относительно небольшому размеру выборки исследования и, как результат, в силу низкой мощности статистических критериев не было показано влияние возраста, тяжести заболевания или распространенности COVID-19 у пациентов.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД COVID-19

Ранее проведенные исследования у взрослых пациентов с псориазом, получающих биологическую терапию, не продемонстрировали высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 при применении генно-инженерных биологических препаратов [9]. В этой связи пока нет причин отказываться от применения этих методов лечения у детей во время пандемии, как предлагается в международных рекомендациях [6]. Тем не менее, согласно опросу, почти 20% детей прекратили системное лечение [22]. Причины прекращения приема биологических препаратов у этих больных могут быть связаны со страхом развития тяжелой формы COVID-19 — как у родителей, так и у детей [22]. Исследования показали, что обеспечение доступа к консультациям или телеконсультациям с участием специалистов во время изоляции может снизить количество пациентов, прекращающих лечение [22]. Данное исследование выявило тенденцию к предпочтению телеконсультаций. Однако некоторые специалисты считают, что для дистанционного консультирования должны быть разработаны стандартизированные инструменты измерения и мониторинга (оценка степени тяжести кожного процесса, анкеты и т.д.) состояния здоровья — как у детей, так и у взрослых [18].

Чтобы определить состояние пациентов с псориазом во время пандемии COVID-19, которые находились на терапии этанерцептом, исследователи связались с 57 пациентами по телефону. Опрос показал, что 41 (72%) пациент продолжал лечение без перерыва, 16 (28%) прекратили лечение по нескольким причинам, а именно: продолжение работы и невозможность соблюдения социальной дистанции на рабочем месте ($n = 6$), опасения по поводу безопасности ($n = 5$), трудности

с доступом к препарату ($n = 4$) и оперативное вмешательство на сердце ($n = 1$) [23]. Коронавирусная инфекция была подтверждена методом ПЦР только у одного пациента, контактировавшего с инфицированным человеком. Этот пациент не нуждался в госпитализации и выздоровел после лечения дома. За это время пациент прекратил лечение этанерцептом на 1 мес [23].

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ COVID-19

R. Haberman и соавт. провели исследование взрослых пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, принимающих препараты антицитокиновой терапии (ингибитор янус-киназы, блокаторы TNF- α , IL-17, IL-23 и IL-12/23). Результаты исследования позволили сделать предположение, что использование биологических препаратов не было связано с худшими исходами COVID-19. О каких-либо конкретных результатах относительно этанерцепта и псориаза не сообщалось [24]. A. Conti и соавт. описали четырех пациентов с псориазом, получавших биологические препараты, у которых был контакт с пациентами с COVID-19 [25]. Все пациенты были пожилыми (в возрасте > 60 лет) и имели сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет, хроническая почечная недостаточность или перенесенный инфаркт миокарда. Пациенты получали гуселькумаб, адалимумаб, секукинумаб и устекинумаб. Пациентов, принимавших секукинумаб и адалимумаб, не тестировали на COVID-19 и прекращали лечение только на период карантина без ухудшения течения псориаза.

Считается, что пациенты с ревматическими заболеваниями, использующие в лечении иммунодепрессанты, включая биологические препараты, потенциально подвержены риску заражения COVID-19 и ее осложнений. Было высказано предположение, что цитокиновый шторм связан с иммунопатогенезом COVID-19, во время которого происходит повышение концентрации TNF- α и IL-17, которые также играют роль в патогенезе псориаза и обладают провоспалительной активностью, которая может привести к обширному повреждению тканей [26]. Кроме того, выдвигалась гипотеза, что препараты против TNF- α или IL-17 могут быть полезными для предупреждения развития цитокинового шторма при COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома [26].

M. Feldmann и соавт. провели исследование по терапии анти-TNF- α при COVID-19 [27]. При данном методе лечения нейтрализуется TNF- α — один из компонентов цитокинового ответа, который является частью гипервоспалительной фазы патогенеза COVID-19. Такой ответ при COVID-19 характеризуется высокой концентрацией сывороточного TNF- α , IL-6 и IL-8, но относительно низкой концентрацией IL-1 [28]. Более того, данные мононуклеарного транскриптома показывают, что при тяжелой форме COVID-19 преобладают механизмы, активируемые TNF- α , IL-1 β и интерфероном типа I [29]. Значительное повышение концентрации TNF- α , IL-1, IL-6 и фактора роста эндотелия сосудов является основной причиной снижения функции легких у пациентов с COVID-19 вследствие критического повышения проницаемости капилляров [30]. Введение анти-TNF- α пациентам для лечения аутоиммунного заболевания приводит к снижению концентрации всех ключевых воспалительных цитокинов [30]. Таким образом, возможно, что анти-TNF- α -терапия может уменьшить проницаемость капилляров, вызванную воспалением, и существенно повлиять на потребность в искусственной вентиляции легких и снизить таким образом летальность при COVID-19.

При исследовании культуры синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом блокада TNF- α приводит к подавлению других провоспалительных медиаторов, включая IL-1, IL-6 и фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов, в течение 24 ч [30, 31]. Концентрация цитокинов и белков острой фазы, включая IL-6, антагонист рецептора IL-1, сывороточный амилоид А, гаптоглобин и фибриноген, в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом снижается после назначения терапии анти-TNF- α и тоже в течение 24 ч [30]. Концентрация биомаркеров системы свертывания крови быстро уменьшается, при этом значительное снижение концентрации D-димера и фракций протромбина наблюдается в течение 1 ч после введения блокатора анти-TNF- α [32].

Как отмечалось ранее, при иммуноопосредованных заболеваниях риск тяжелого течения COVID-19 может быть связан с хроническими воспалительными процессами и применением иммунодепрессантов [33]. Блокаторы TNF, по-видимому, обеспечивают защиту от развития более тяжелых форм инфекции и предотвращают повреждающее действие высоких концентраций цитокинов, связанных с иммунопатогенезом COVID-19 [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование иммунодепрессантов при иммуноопосредованных заболеваниях, в т.ч. при псориазе, может быть связано с высоким риском тяжелого течения COVID-19. Однако есть основания считать, что биологические препараты, блокируя цитокины — компоненты цитокинового шторма, могут защитить от возникновения тяжелых форм и осложнений новой коронавирусной инфекции. Необходимо дальнейшие исследования и наблюдения, чтобы расширить и уточнить наши знания об особенностях ведения детей с псориазом при этом заболевании.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, 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 Janssen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

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

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

Л.А. Опрятин и Р.А. Иванов подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

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

Leonid A. Opryatin and Roman A. Ivanov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

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

Э.Т. Амбарчян

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

Л.А. Опрятин

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

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Munster VJ, Koopman M, van Doremalen N. A novel coronavirus emerging in China — Key questions for impact assessment. *N Engl J Med*. 2020;382(8):692–694. doi: 10.1056/NEJMp2000929
- Стопкоронавирус.рф. [Stopcoronavirus.rf. (In Russ).] Доступно по: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/information>. Ссылка активна на 26.10.2021.
- World Health Organization. *Protect yourself and others from the spread COVID-19*. 2020. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Accessed on October 26, 2021.
- Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Gisoni P, Facheris P, Dapavo P. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373–374. doi: 10.1111/bjd.19158
- Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217–1218. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.031
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. 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
- Menter A, Cordero KM, Davis DMR. 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
- Mahil SK, Dand N, Mason KJ et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;147(1):60–71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007
- Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):320-321. doi: 10.1080/09546634.2020.1749545

11. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373–374. doi: 10.1111/bjd.19158
12. Carugno A, Gambini DM, Raponi F, et al. COVID-19 and biologics for psoriasis: a high-epidemic area experience-Bergamo, Lombardy, Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):292–294. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.165
13. Megna M, Ruggiero A, Marasca C, Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):328–329. doi: 10.1080/09546634.2020.1757605
14. Ebrahimi A, Sayad B, Rahimi Z. COVID-19 and psoriasis: biologic treatment and challenges. *J Dermatolog Treat*. 2020;1–5. doi: 10.1080/09546634.2020.1789051
15. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13475. doi: 10.1111/dth.13475
16. Polat AK, Topal IO, Karadag AS, et al. The impact of COVID-19 in patients with psoriasis: A multicenter study in Istanbul. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14691. doi: 10.1111/dth.14691
17. COVID-19 Situation report, Turkey. 2020. Available online: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37743/0/covid-19-situation-report-v4pdf.pdf>. Accessed on October 27, 2021.
18. Beytout Q, Pepiot J, Maruani A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on children with psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(2):106–111. doi: 10.1016/j.annder.2021.01.005
19. Ciuca I.M. COVID-19 in children: an ample review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:661–669. doi: 10.2147/RMHP.S257180
20. PsoProtect. Summary data from PsoProtect's first 200 cases. Available online: <https://psoprotect.org/current-data>. Accessed on October 27, 2021.
21. Mahé E, Maccari F, Ruer-Mulard M, et al. Psoriasis de l'enfant vu en milieu libéral: les aspects cliniques et épidémiologiques différent des données habituellement publiées. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146:354–362. doi: 10.1016/j.annder.2019.01.024
22. Skayem C, Cassius C, Ben Kahla M, et al. Teledermatology for COVID-19 cutaneous lesions: substitute or supplement? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):e532–e533. doi: 10.1111/jdv.16630
23. Onsun N, Güneş B, Yabacı A. Retention and survival rate of etanercept in psoriasis over 15 years and patient outcomes during the COVID-19 pandemic: The real-world experience of a single center. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14623. doi: 10.1111/dth.14623
24. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases-case series from New York. *N Engl J Med*. 2020;383(1):85–88. doi: 10.1056/NEJMc2009567
25. Conti A, Lasagni C, Bigi L, Pellacani G. Evolution of COVID-19 infection in four psoriatic patients treated with biological drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e360–e361. doi: 10.1111/jdv.16587
26. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(sup1):11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783
27. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
28. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
29. Lee JS, Park S, Jeong HW, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(49):eabd1554. doi: 10.1126/sciimmunol.abd1554
30. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999;163(3):1521–1528.
31. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993;36(12):1681–1690. doi: 10.1002/art.1780361206
32. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli E, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun*. 2008;31(2):175–179. doi: 10.1016/j.jaut.2008.07.002
33. Antunes Brito C, Paiva JG, Pimentel FP, et al. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218171
34. Yousaf A, Gayam S, Feldman S, et al. Clinical outcomes of CoVid-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors and/or methotrexate: a multi-center research network study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;84(1):70–75. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.009

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.Л. Бакулев⁴, Н.Н. Мурашкин⁵, Л.Н. Нам⁶, Р.А. Иванов⁵¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация⁴ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация⁵ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁶ Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация

Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии

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: 25.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

В статье показана ключевая роль IL-17 в патогенезе псориаза и возможность его блокирования секукинумабом — препаратом на основе моноклональных антител. Представлен обзор международных рандомизированных исследований клинической эффективности и безопасности генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у детей и подростков, больных псориазом. В сроки лечения от 12 до 52 нед секукинумаб демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в отношении тяжести псориаза и площади поражения кожи, благоприятное влияние на качество жизни детей и подростков по данным динамической оценки индексов PASI, IGA 0/1 mod 2011, опросника CDLQI. Профиль безопасности препарата секукинумаб у детей оценивается как благоприятный и сопоставимый с таковым при применении препарата у взрослых.

Ключевые слова: псориаз, дети, терапия, генно-инженерные биологические препараты, секукинумаб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Нам Л.Н., Иванов Р.А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):446–450. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2322

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Andrey L. Bakulev⁴, Nikolay N. Murachkin⁵, Lyudmila N. Nam⁶, Roman A. Ivanov⁵¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation⁴ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation⁵ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation⁶ Medical University Reaviz, Saratov, Russian Federation

Management of Moderate and Severe Forms of Psoriasis in Children: New Opportunities of Genetically Engineered Biologic Drugs

The article shows the key role of IL-17 in the psoriasis pathogenesis and the opportunities of its management via monoclonal antibodies product secukinumab. The review of international randomized trials on clinical efficacy and safety of genetically engineered biologic drug secukinumab in children and adolescents with psoriasis is presented. During treatment periods of 12 to 52 weeks, secukinumab has shown high therapeutic efficacy for psoriasis severity and skin lesion areas and has improved quality of life of children and adolescents according to dynamic assessments of PASI, IGA 0/1 mod 2011 indices, CDLQI questionnaire. The safety profile of secukinumab in children is estimated as favorable and comparable to using it in adults.

Keywords: psoriasis, children, therapy, genetically engineered biologic drugs, secukinumab, efficacy, safety

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Bakulev Andrey L., Murachkin Nikolay N., Nam Lyudmila N., Ivanov Roman A. Management of Moderate and Severe Forms of Psoriasis in Children: New Opportunities of Genetically Engineered Biologic Drugs. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2021;20(5):446–450. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2322

ПРОБЛЕМА ПСОРИАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Проблема псориаза у детей и подростков является весьма актуальной. Общая заболеваемость псориазом в России в возрасте 0–14 лет в 2017 г. составила 74,5 на 100 тыс. детского населения, в возрасте 15–17 лет — 326,0 на 100 тыс. [1]. Более того, помимо традиционного пика заболеваемости в возрасте 15–17 лет, стали отмечать второй пик манифестации псориаза в возрасте 5–7 лет [2, 3].

Псориаз перестали рассматривать как исключительно патологию кожи [4]. Произошло это вследствие:

- появления новых данных о патогенезе заболевания, а именно фокус внимания сместился с патологии кератиноцитов (клеток, выстилающих эпидермис) на роль системных нарушений иммунитета, ассоциированных главным образом с провоспалительными цитокинами [5];
- разработки в клинической практике новых методов ранней диагностики псориатического артрита, дебют которого может происходить в детском и подростковом возрасте [6, 7];
- расширения знаний об ассоциации псориаза с рядом коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет и ожирение, тревожно-депрессивные расстройства [8, 9].

Таким образом, псориаз необходимо рассматривать как хроническое, системное, иммуноассоциированное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, воспалительной инфильтрацией в дерме, частым вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата, развитием коморбидных состояний.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

После стимуляции различными триггерами дендритных антигенпрезентирующих клеток происходит активация Т-лимфоцитов, которые продуцируют значительные количества IL-12 и IL-23 [10]. Под действием последних начинается пролиферация Т-лимфоцитов с их последующей дифференцировкой и экспрессией генов, отвечающих за синтез цитокинов, определяющих профиль клеток Th₁ и Th₁₇ [10]. IL-1 стимулирует активность дендритных клеток, а высвобождение IL-17 поддерживает тканевое воспаление на высоком уровне не только в коже, но и в соединительнотканых структурах [10]. IL-17-опосредованная активация хондроцитов и фибробластов приводит к выбросу металлопротеиназ и окиси азота, что обуславливает повреждение хрящевой ткани суставов. Кроме того, IL-17 стимулирует остеокласты, которые, в свою очередь, активируют рецепторы нуклеарного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), что клинически реализуется появлением костных эрозий в проекции суставов [11]. Избыточное количество хемокинов и цитокинов начинают вырабатывать и кератиноциты, в результате чего в коже развиваются акантоз и нарушения дифференцировки клеток эпидермиса [12–14].

Лечение псориаза у детей включает использование при легких формах топических средств (глюкокортикостероидов, кальципотриола), а при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания — фототерапии (узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм, общей и местной фотохимиотерапии с внутренним или наружным применением фотосенсибилизаторов, эксимерного света с пиковой длиной волны 308 нм)

или системной терапии (метотрексата, ароматических ретиноидов) [8, 9, 15]. Вместе с тем в последнее десятилетие для лечения детей и подростков с псориазом стали применять генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В России по этому показанию зарегистрированы этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении педиатрических пациентов с псориазом, резистентных к другим средствам и методам терапии [16, 17]. К преимуществам применения ГИБП при псориазе относят: высокую терапевтическую эффективность, в т.ч. у больных с поражением ногтевых пластинок и кожного покрова в «проблемных» зонах (волосистая часть головы, лицо, складки, ладони и подошвы, половые органы); возможность достижения стойкой медикаментозной ремиссии дерматоза и контроля над его течением в долгосрочной перспективе; предотвращение прогрессирования псориатического артрита; повышение качества жизни [18, 19]. Несомненно, что такие преимущества ГИБП обусловлены их таргетным действием — способностью селективного блокирования ключевых провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в иммунопатогенезе псориаза.

Одним из таких препаратов является секукинумаб — селективный ингибитор IL-17. Секукинумаб показал свою высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности у взрослых, страдающих псориазом [20–22]. В настоящее время более 400 тыс. пациентов получили его во всем мире в условиях реальной клинической практики [23].

СЕКУКИНУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ

В 2021 г. секукинумаб зарегистрирован в России для лечения детей в возрасте старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом при наличии показаний для системной терапии [24]. Регистрации препарата предшествовала публикация результатов открытого рандомизированного клинического исследования фазы III по оценке безопасности, переносимости и эффективности секукинумаба в низкой и высокой дозах у детей со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом [25].

Критериями включения были: возраст от 6 до 18 лет на момент рандомизации; индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index; PASI) ≥ 12 ; шкала глобальной оценки исследователем модифицированная от 2011 г. (Investigator Global Assessment, IGA mod 2011) ≥ 3 ; площадь кожи, пораженной псориазом (body surface area, BSA), $\geq 10\%$ при рандомизации; длительность анамнеза бляшечного псориаза ≥ 3 мес до рандомизации.

Критерии не включения: формы псориаза, отличные от хронического бляшечного, с сохранением активности на момент рандомизации; наличие активных воспалительных и хронических рецидивирующих инфекционных заболеваний (кроме псориаза); лимфопролиферативные и злокачественные новообразования на момент скрининга для включения в исследование или в анамнезе; пациентки женского пола фертильного возраста, способные забеременеть.

Согласно дизайну, доза секукинумаба для инъекций рассчитывалась по массе тела: < 25 кг — низкая и высокая дозы (по 75 мг); от 25 до < 50 кг — низкая (75 мг), высокая (150 мг) дозы; ≥ 50 кг — низкая (150 мг), высокая (300 мг) дозы. Секукинумаб вводился подкожно еженедельно сразу после рандомизации (точка 0), затем через 1, 2, 3, 4 нед и далее 1 раз в 4 нед. Первичные конечные точки исследования: превосходство секукинумаба над плацебо в достижении PASI 75 и IGA mod 2011 0/1

на 16-й нед исследования. Вторичные конечные точки: превосходство секукинумаба над плацебо в достижении PASI 90 и PASI 100 на 16-й нед исследования, PASI 75/90/100 и IGA 0/1 через 52 нед, а также клиническая безопасность и переносимость препарата. Кроме того, на 24-й нед исследования была проведена оценка качества жизни с помощью адаптированного для детей опросника Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI).

В исследовании приняли участие 84 пациента (54% женского пола) в 40 центрах по всему миру. Среди них в возрасте от 6 до 12 лет было 33 (39%) пациента, от 12 до 18 лет — 51 (61%); с массой тела < 25 кг — 8 (9%), от 25 до 50 кг — 25 (30%); ≥ 50 кг — 51 (61%). Средний индекс массы тела у участников исследования составил 21,9 кг/м². Исходные значения индекса PASI ≤ 20 констатировали у 51 (61%); PASI > 20 — у 33 (39%). Исходный IGA mod 2011 составил 3 балла (средняя тяжесть псориаза) у 58 (69%); 4 балла — у 26 (31%) участников исследования. Средняя длительность псориаза (время после установления диагноза) составила около 4 лет.

В результате через 16 нед терапии секукинумабом индекс PASI 75 (уменьшение тяжести и распространенности псориаза на 75%) был достигнут у 93% пациентов, получавших низкие дозы, и у 91% — высокие дозы препарата; индекс PASI 90 — у 83 и 79%; индекс PASI 100 (абсолютно чистая кожа) — у 62 и 55%; индекс глобальной оценки псориаза IGA mod 2011 0/1 (чистая или почти чистая кожа) — у 88 и 86% детей соответственно. Оценка качества жизни детей, выполненная на 24-й нед исследования, не выявила влияния псориаза на качество жизни (значения 0/1 согласно опроснику CDLQI) 61% детей, получавших низкие дозы, и 67% — высокие дозы секукинумаба.

В течение 24 нед непрерывного применения секукинумаба различные инфекции были зарегистрированы в 33 (39%) случаях, в т.ч. назофарингиты — в 10 (12%), инфекции верхних дыхательных путей — в 3 (4%), кандидозный вульвовагинит — в 1 (1%); нейтропения обнаружена у 3 (4%) больных. При этом профиль безопасности секукинумаба совпадал с аналогичным показателем в исследованиях с участием взрослых [25]. У 1 пациента, получавшего высокие дозы секукинумаба, наблюдалась диарея геморрагического характера, позднее был установлен диагноз «синдром раздраженного кишечника». Случаев смерти либо отмены ГИБП из-за возникших нежелательных явлений не зафиксировано.

В другом рандомизированном клиническом исследовании фазы III эффективность секукинумаба изучалась в когорте детей с тяжелым бляшечным псориазом в сравнении с плацебо (двойной слепой контроль) и активным контролем — этанерцептом (с ослеплением исследователя, оценивавшего исходы лечения) [26].

Критерии включения: возраст от 6 до 18 лет на момент рандомизации; наличие тяжелого бляшечного псориаза (оценка PASI ≥ 20, IGA 0/1 mod 2011 ≥ 4 и/или поражение ≥ 10% площади поверхности тела); бляшечный псориаз в анамнезе ≥ 3 мес; наличие показаний к системной терапии псориаза по оценке исследователей.

Критерии не включения: хронические формы псориаза, отличные от бляшечного; пациентки женского пола фертильного возраста, способные забеременеть; наличие активных воспалительных заболеваний, инфекций (хронических и рецидивирующих инфекций в анамнезе, а также выявляемых при рентгенографии грудной клетки), лимфопролиферативных заболеваний в анамнезе; наличие сопутствующих состояний, при которых подавление иммунных функций может представлять угрозу для

пациентов, включая метаболические, гематологические, легочные, неврологические, эндокринные, кардиологические, инфекционные, желудочно-кишечные, а также болезни почек и печени.

Пациентов рандомизировали в четыре группы: терапия секукинумабом в низких и высоких дозировках, плацебо (с последующей рерандомизацией в группы секукинумаба в низких и высоких дозировках) и этанерцепта. Низкая дозировка секукинумаба при весе < 25 кг составляла 75 мг, от 25 до 50 кг — 75 мг, ≥ 50 кг — 150 мг, высокая дозировка — 75/150/300 мг соответственно. Секукинумаб и плацебо вводили подкожно сразу после рандомизации, затем через 1, 2, 3, 4 нед (индукционная фаза), далее — 1 раз в месяц. Плацебо применяли в течение 12 нед; затем после расслепления пациентов рерандомизировали в группы низкой и высокой дозировки секукинумаба, который вводили в режиме индукционной (12, 13, 14, 15, 16-я нед) и поддерживающей (1 раз в месяц) терапии. Наконец, детям, рандомизированным в группу этанерцепта, еженедельно начиная со дня рандомизации вводили этанерцепт подкожно по 0,8 мг/кг, максимум — 50 мг на введение. Первичные конечные точки исследования: превосходство секукинумаба над плацебо в достижении ответа по PASI 75 и IGA mod 2011 0/1 на 12-й нед. Вторичные конечные точки: превосходство секукинумаба над плацебо в достижении ответа по PASI 90/100 на 12-й нед, в достижении ответа по PASI 75/90/100 и IGA mod 2011 0/1 через 52 нед, а также клиническая безопасность и переносимость терапии.

В исследование были включены 162 пациента (60% женского пола), средний возраст — 13,5 года, в т.ч. в возрасте от 6 до 12 лет — 37 (22,8%) человек. Масса тела при включении в исследование < 25 кг была у 12 (7,4%) человек; от 25 до 50 кг — у 65 (41%); ≥ 50 кг — у 85 (52,5%). Средний индекс массы тела у детей, принимавших участие в данном протоколе, составил 21,2 ± 4,8 кг/м². Длительность псориаза составила 5,2 ± 4,5 года. Псориатический артрит был верифицирован у 14 (8,6%) детей, в среднем за 2,9 ± 2,9 лет до включения в исследование. Преобладали пациенты с тяжелым псориазом (по 1 случаю PASI ≤ 20 и IGA mod 2011 0/1 соответственно).

Через 12 нед непрерывного лечения индекс PASI 75 был достигнут у 80 и 77,5% больных на низких и высоких дозах секукинумаба соответственно, у 15% — в группе плацебо, у 63% — в группе этанерцепта. Терапевтический ответ с уменьшением тяжести и площади поражения кожи на 90% (PASI 90) в эти сроки был достигнут у 72,5; 67,5; 2,4 и 29,3% больных; полное разрешение псориатического процесса (PASI 100) — у 30; 27,5; 0 и 17% больных соответственно. При оценке терапевтического ответа по IGA mod 2011 полное / почти полное разрешение процесса на коже (оценка 0/1 балл) констатировали в 70 и 60% случаев на низких и высоких дозах секукинумаба соответственно, у 5% детей — в группе плацебо, у 34% — в группе этанерцепта.

Чрезвычайно важными оказались данные по эффективности секукинумаба у детей по данным индексов PASI 75/90/100 и IGA mod 2011 0/1 через 52 нед непрерывного лечения. Уменьшение тяжести псориаза и площади кожного поражения на 75% (PASI 75) по сравнению с исходными данными констатировали у 94 и 87,5% участников исследования, получавших секукинумаб в режиме низких и высоких доз соответственно (у 68% — получавших этанерцепт). Здесь важно отметить, что именно достижение значений PASI 75 в настоящее время рассматривается в качестве цели лечения больных псориазом

[27]. Ответ по индексу PASI 90 отмечен у 81; 78 и 51%; полное очищение кожи от псориазных эфлоресценций (PASI 100) — у 62,5; 56 и 22% больных соответственно. В подгруппах пациентов, рандомизированных после приема плацебо на введение секукинаумаба в низкой или высокой дозировке, наблюдалась аналогичная динамика анализируемых показателей.

Анализ безопасности долгосрочного (52 нед наблюдения) применения секукинаумаба у детей с тяжелым псориазом показал следующее. Случаев смерти среди участников клинического исследования зарегистрировано не было. Было выявлено 10 (8,8%) случаев серьезных нежелательных явлений, в т.ч. 3 (2,6%) потребовавших отмены секукинаумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: назофарингиты — 34 (29,8%); головная боль — 17 (14,9%); фарингиты — 12 (10,5%); риниты — 9 (7,9%). Особый интерес представляет анализ нежелательных явлений, возникновение которых могло быть связано с блокировкой мишени секукинаумаба — IL-17 — одного из ключевых провоспалительных цитокинов тканевого воспаления и противокандидозной защиты. Нейтропению констатировали в 3 (2,6%) случаях; кандидоз — в 2 (1,8%), по 1 случаю вульвовагинального кандидоза и кандидоза ногтей пластинок; реакции в месте инъекции — в 7 (6,1%). Случаев туберкулеза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии, а также воспалительных заболеваний кишечника зарегистрировано не было. Профиль безопасности секукинаумаба, зарегистрированный в данном клиническом исследовании, оказался сопоставимым с таковым в исследованиях препарата с участием взрослых пациентов с псориазом [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований указывают на высокую эффективность секукинаумаба через 12 и 52 нед терапии у детей, страдающих среднетяжелым или тяжелым бляшечным псориазом. Отмечается быстрая регрессия основных клинических симптомов болезни (выраженность эритемы, инфильтрации, шелушения, зуда, а также распространенность псориазического процесса). Эффективность

низких и высоких доз секукинаумаба на 12-й и 52-й нед непрерывного лечения, оцененная по PASI, IGA mod 2011 0/1, была значительно выше, чем на плацебо. Через 12 нед использования разных доз секукинаумаба отмечено и повышение качества жизни детей. Также секукинаумаб продемонстрировал высокую безопасность, профиль которой был сопоставим с таковым при применении препарата у взрослых пациентов с псориазом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова, А.Л. Бакулев, Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании «Новартис».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova, Andrey L. Bakulev, Nikolay N. Murachkin — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from Novartis.

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.Л. Бакулев

<https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Н.Н. Мурашкин

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

Л.Н. Нам

<https://orcid.org/0000-0001-6531-3073>

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2019. — Т. 95. — № 4. — С. 8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):8–23. (In Russ.)]
2. Dhar S, Banerjee R, Agrawal N, Chatterjee S, Malakar R. Psoriasis in children: An insight. *Indian J Dermatol*. 2011;56:262–265.
3. Silverberg NB. Update on pediatric psoriasis. *Cutis*. 2015;95(3):147–152.
4. de Moll EH, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016;34(6):717–723.
5. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68–73.
6. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960.
7. Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, Gerdes S, Hamm H, Höger P, Horneff G, von Kiedrowski R, Philipp S, Pleimes M, Schläger M, Schuster V, Staubach P, Weberschock T, Werner RN, Nast A, Sticherling M. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents — Short version part 1. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(8):856–870.

8. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:797–811.
9. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373–384.
10. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. Published 2019 Mar 23. doi: 10.3390/ijms20061475
11. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379–390.
12. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC, Van Erp PE, et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131:1853–1860.
13. Nestle F, Kaplan DH, Barcer J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
14. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485–517.
15. Eisert L, Augustin M, et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents — Short version part 2. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(9):959–973.
16. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis — efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):9–16.
17. Duarte A, Mebrahtu T, Goncalves PS, Harden M, Murphy R, Palmer S, Woolcott N, Rodgers M, Rothery C. Adalimumab,

etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(64):1–244.

18. Warren RB, Gooderham M, Burge R, Zhu B, Amato D, Liu KH, Shrom D, Guo J, Brnabic A, Blauvelt A. Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1138–1149.

19. Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):434–442.

20. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–338.

21. Berg SH, Balogh EA, Ghamrawi RI, Feldman SR. A review of secukinumab in psoriasis treatment. *Immunotherapy.* 2020;13:3.

22. Augustin M, Jullien D, Martin A, Peralta C. RWE of secukinumab in psoriasis treatment. *JEADV.* 2020;34:1174–1185. doi: 10.1111/jdv.16180

23. Data on file. COSENTYX Access. Novartis Pharmaceuticals Corp; October 2020. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-cosentyx-gains-eu-label-update-first-its-kind-maximise-data-axial-manifestations-psoriatic-arthritis> (accessed: 20.10.2021).

24. Инструкция медицинскому применению препарата Козентикс, 2021. Available from: https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-02-18_Cosentyx_sol_NPlv0_full.pdf (accessed: 20.10.2021).

25. Magnolo N, et al. A phase III open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2021:S0190–9622(21)02509-3. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.066

26. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianakas A, Morita A, Rivas E, Papanastasiou P, Keefe D, Patekar M, Charef P, Zhang L, Cafoncelli S, Papavassilis C. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct 17.

27. Федеральные клинические рекомендации. Псориаз. Москва, 2020. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/#/recomend/866>

28. Galluzzo M, D'Adamio S, Silvaggio D, et al. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2020;20(2):173–182. doi: 10.1080/14712598.2020.1708897

29. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, Leonardi C, Porter B, Das Gupta A, Widmer A, Pricop L, Fox T. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Research & Therapy.* 2019;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2

ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И., И.В. Фельдблюм
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



Р.А. Иванов¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии, 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: 08.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Обоснование. В связи с ростом распространенности псориаза в детском возрасте и увеличением числа случаев назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) появилась необходимость в изучении ее выживаемости и выявлении значимых факторов риска наступления ее неэффективности. Подобные сведения имеют практическую значимость: необходимы для прогнозирования исходов лечения и разработки индивидуальной терапевтической тактики. **Цель исследования** — изучить выживаемость биологической терапии и выявить факторы риска наступления ее неэффективности у детей с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. **Методы.** В исследование были включены данные пациентов в возрасте от 4 до 17 лет со среднетяжелым и тяжелым течением вульгарного псориаза. Группы были сформированы в зависимости от применяемого биологического препарата. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics. Выживаемость биологической терапии определяли методом Каплана–Мейера с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия. Значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска, оценивали методом многофакторной регрессии Кокса. **Результаты.** В исследовании проанализированы данные из историй болезни 105 пациентов. Средняя выживаемость устекинумаба составила 28,7 мес, этанерцепта — 23,1, а адалимумаба — 18,4. В группе бионаивных пациентов показатель выживаемости оказался выше и составил для устекинумаба — 30,8 мес, для этанерцепта — 24,4, тогда как в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, показатель равнялся 24,2 и 8,3 мес соответственно. В случае терапии адалимумабом статистически значимой разницы получено не было. Значимыми факторами риска наступления неэффективности терапии оказались высокий индекс массы тела (ИМТ) на момент инициации ГИБТ, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий ГИБТ. **Заключение.** Показатель выживаемости терапии в динамике неуклонно снижается. Наилучший показатель отмечен у бионаивных пациентов, получавших устекинумаб, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии у детей с тяжелым и среднетяжелым течением псориаза.

Ключевые слова: псориаз, дети, выживаемость, генно-инженерная биологическая терапия, устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт, бионаивность

Для цитирования: Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):451–458. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2323

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз представляет собой хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, поражающее кожу, ее придатки, суставы и другие органы. Приблизительно 3% населения всего земного шара страдают данной патологией [1]. В одной трети всех случаев псориаз начинается в детском возрасте (чаще всего к 15 годам), сопровождается развитием различных коморбидных состояний и значимым снижением качества жизни ребенка [1, 2]. Известно, что показатели заболеваемости и распространенности псориаза варьируют в зависимости от возраста, пола, генетической разнородности и географического положения популяций, наличия неблагоприятных факторов окружающей среды [3–5]. Анализ опубликованных за последние 50 лет эпидемиологических данных указывает на уве-

личение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза [2].

В настоящее время в лечении детей с псориазом все чаще применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Назначение биологических препаратов жизненно необходимо при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания, в некоторых случаях раньше разрешенного возраста и на длительный срок, поскольку достижение ремиссии не гарантирует ее сохранения после отмены лечения, что неизбежно приводит к необходимости замены препарата [6]. Выбор ГИБП первой и последующих линий терапии в таких случаях остается трудной задачей. Возможным решением может быть изучение показателя выживаемости биологической терапии (длительности сохранения ответа на терапию) — времени с момента инициации терапии ГИБП до ее отмены

в результате наступления недостаточной эффективности или развития нежелательных явлений [7]. По нашему мнению, это может иметь особое значение, поскольку именно на основании показателя выживаемости биологической терапии становится возможным долгосрочное и более эффективное планирование терапии в каждом конкретном случае.

В настоящее время расширение понимания происходящих патогенетических процессов, лежащих в основе заболевания, изучение таргетных механизмов воздействия, поиск алгоритмов, направленных на увеличение эффективности и длительности назначаемой пациенту биологической терапии, а также выявление значимых факторов риска, приводящих к отсутствию/снижению эффекта биологических препаратов, являются главными целями ведущих научных исследований в области изучения ГИБП. Поскольку имеющиеся ограниченные данные о выживаемости биологической терапии при псориазе у детей требуют подтверждения, а также недостаточно изучен характер оказываемого на данный показатель влияния различных внутренних и внешних факторов риска, то тема данной работы, по нашему мнению, является актуальной [8]. Также мы считаем, что результаты этого исследования в дальнейшем позволят расширить использование генно-инженерных биологических препаратов в педиатрической практике и задать стандарты назначения / алгоритмы выбора определенного ГИБП в качестве первой или последующей линии терапии в зависимости от конкретных индивидуальных особенностей пациента для своевременного достижения длительной ремиссии, тем самым позволяя перейти в новый век персонализированной медицины.

Цель исследования

Изучить выживаемость биологической терапии и выявить факторы риска наступления ее неэффективности у детей с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование. Все данные, использованные в настоящем исследовании (критерии соответствия, целевые показатели), получены непосредственно из имеющейся медицинской документации (историй болезни пациентов).

Условия проведения исследования

В исследование включали данные пациентов, госпитализированных в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва) в период с марта 2015 по апрель 2020 г.

Извлечение данных из медицинской документации выполнено в период с февраля по март 2021 г. Статистический анализ данных, полученных из историй болезни, был проведен с апреля по июнь 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 4 до 17 лет;
- вульгарный псориаз среднетяжелого или тяжелого течения;
- применение в терапии псориаза ГИБП: адалимумаба, этанерцепта или устекинумаба.

Тяжесть вульгарного псориаза определяли по значениям индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index); минимальное значение — 0, а максимальное — 72. Псориаз среднетяжелого течения устанавливали при значениях PASI от 10 до 20, псориаз тяжелого течения — > 20 [9].

Выбор ГИБП определялся наличием зарегистрированных показаний для использования препаратов у детей

Roman A. Ivanov¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study

Background. There is a need to study genetically engineered biological therapy (GEBT) survivability and identify any significant risk factors for its ineffectiveness due to the increasing prevalence of psoriasis among children and the spreading GEBT administration. Such information has practical importance, it can be used to predict treatment outcomes and to develop individual therapeutic approaches.

Objective. Our aim was to study biological therapy survivability and to identify risk factors for its ineffectiveness in children with moderate and severe forms of psoriasis. **Methods.** The study included data from 4–17 years old patients with moderate and severe forms of psoriasis vulgaris. Groups were formed according to the biological medication used. Statistical analyses were performed via SPSS Statistics. Biologic therapy survivability was determined via Kaplan–Meier method with the assessment of differences significance using log-rank test. Significant factors affecting cumulative risk growth were determined by Cox multiple regression method. **Results.** The study analysed data from the medical records of 105 patients. The average survivability of ustekinumab was 28.7 months, etanercept — 23.1, and adalimumab — 18.4. In the group of bio-naïve patients, the survivability was higher: 30.8 months for ustekinumab and 24.4 months for etanercept, while in the group of patients administrated previously with biological medication the survivability was 24.2 and 8.3 months, respectively. No statistically significant difference was revealed for adalimumab therapy. Significant risk factors for therapy ineffectiveness were the following: high body mass index (BMI) at the time of GEBT onset, aggravated family history, and prior use of one or several subsequent GEBT lines. **Conclusion.** The therapy survivability is inevitably declining over time. The best results were noted in bio-naïve patients treated with ustekinumab that allows us to recommend it as the first-line drug in children with severe and moderate forms of psoriasis.

Keywords: psoriasis, children, survivability, genetically engineered biological therapy, ustekinumab, adalimumab, etanercept, bio-naïve

For citation: Ivanov Roman A., Murashkin Nikolay N. Biological Therapy Survivability in Children with Psoriasis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):451–458. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2323

с бляшечным псориазом, наличием противопоказаний к препарату у конкретного пациента и возможностью обеспечения препаратом для продолжения терапии по месту жительства. При этом на момент проведения исследования (извлечения данных из медицинской документации) адалимумаб был официально разрешен по показанию «вульгарный псориаз» с возраста 4 лет, этанерцепт — с 6 лет, а устекинумаб — с 12 лет. Все препараты вводились подкожно, дозировка и режим введения устанавливались согласно официальным инструкциям. Так, адалимумаб вводился в дозировке 0,8 мг/кг (максимум 40 мг) в следующем режиме: 0, 1, 2-я нед (инициация), а затем каждые 2 нед; этанерцепт вводился в дозировке 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) каждую неделю; а устекинумаб — в дозировке 0,75 мг/кг (при массе тела < 60 кг) или в дозировке 45 мг (при массе тела от ≥ 60 до ≤ 100 кг) в режиме 0-я, 4-я нед (инициация), а затем каждые 12 нед.

Все пациенты, включенные в исследование, имели повторные госпитализации за период с марта 2015 по апрель 2020 г., временной интервал между госпитализациями составлял от 3 до 7 мес, что позволило отследить динамику показателя PASI, зарегистрировать возникновение нежелательных явлений и установить развитие первичной/вторичной неэффективности ГИБП.

Критерии не включения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Выживаемость ГИБП в группах больных, получавших адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб, оценивали в месяцах. Выживаемостью считали период времени с момента начала применения ГИБП до его отмены в результате наступления первичной неэффективности (Δ PASI менее 50% через 16 нед после начала терапии и Δ PASI менее 75% через 32 нед после начала терапии), вторичной неэффективности (снижение или потеря достигнутого эффекта на 50% от первичного клинического ответа с течением времени) или развития побочных эффектов [10]. Для остальных случаев назначения ГИБП (без отмены препарата) конечной точкой периода отслеживания служила дата последней имеющейся госпитализации пациента в медицинской документации. В случае отмены ГИБП в результате развития побочных эффектов из медицинской документации извлекалась информация о конкретной причине.

Динамика индекса PASI (Δ PASI) до и после лечения рассчитывалась по следующей формуле: $[(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}) / \text{PASI до лечения}] \times 100\%$ [11].

Переменные (модификаторы эффекта)

В числе потенциальных предикторов выживаемости ГИБП анализировали:

- применение ГИБП в анамнезе: пациенты, уже получавшие предшествующее лечение ГИБП (с указанием линии терапии — второй или третий по счету получаемый биологический препарат, что соответствует второй или третьей линии терапии), в сравнении с теми, кто до этого никогда не применял ГИБП (бионаивные, получающие в данном случае препарат первой линии терапии);
- отягощенный по псориазу семейный анамнез;
- индекс массы тела (ИМТ) на момент начала применения ГИБП;
- длительность псориаза;

- возраст на момент начала применения ГИБП;
- пол пациента.

Выбор переменных был обусловлен наличием вышеуказанной информации в медицинской документации включенных в исследование пациентов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер необходимой выборки предварительно не определяли.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился с использованием SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Выживаемость биологической терапии определялась методом Каплана–Мейера с оценкой значимости различий с помощью логрангового критерия. Значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска, определялись методом многофакторной регрессии Кокса. Тест Колмогорова–Смирнова использовался для проверки нормальности распределения всех количественных признаков. Сравнение выборок осуществлялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа для независимых групп (One-way ANalysis Of VAriance; ANOVA). Критерий χ^2 Пирсона использовался для проверки значимости связи между двумя качественными признаками (анализ таблиц сопряженности). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все данные пациентов были анонимизированы, доступ к исходным табличным данным ограничен (полный доступ к этой информации имеет исследовательская группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Процесс формирования выборки, отслеживание исходов и дизайн исследования представлены в виде блок-схемы (рис. 1).

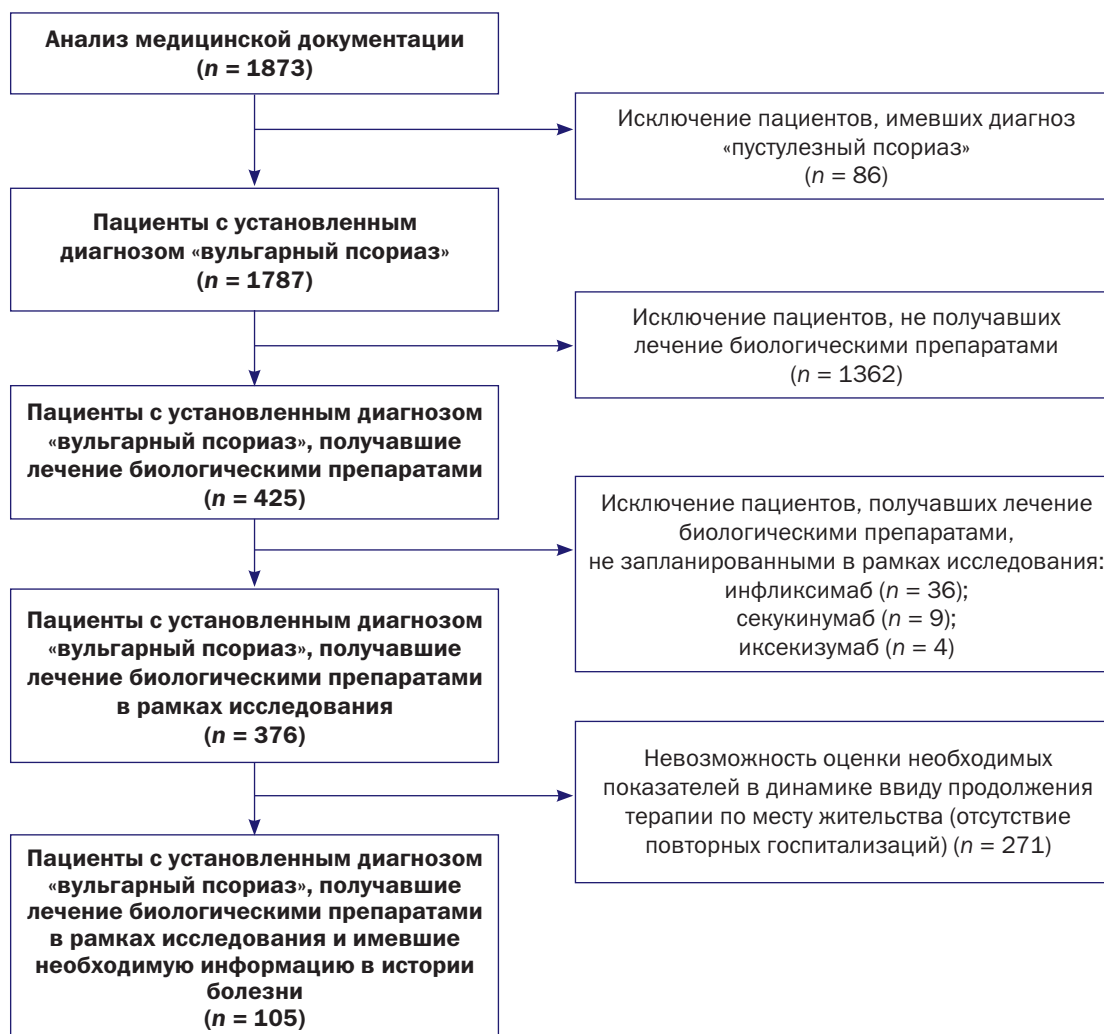
В ходе исследования было проанализировано 1873 истории болезни. Из-за несоответствия диагнозу было исключено 86 историй болезни (все — дети с диагнозом «пустулезный псориаз»). Отсутствие использования в терапии псориаза ГИБП исключило еще 1362 истории, применение в терапии псориаза других ГИБП — 49 (инфликсимаб — 36, секукинумаб — 9, иксекизумаб — 4), отсутствие необходимых данных о ключевых показателях исследования — 271 (индекс PASI — 168, длительность псориаза — 46, ИМТ — 34, семейный анамнез по псориазу — 23). В итоге в исследование были включены данные 105 больных с вульгарным псориазом.

Характеристики групп исследования

Из числа больных, данные которых были включены в исследование, адалимумаб был назначен в 22 случаях, этанерцепт — в 36, устекинумаб — в 47. Все количественные признаки в сравниваемых группах имели нормальное распределение. Сравнимые группы были однородны по полу, длительности болезни, наличию отягощенного семейного анамнеза и ИМТ (табл. 1). ГИБП, наиболее часто используемым в качестве первой линии терапии (ГИБП, применяемым в первую очередь при лечении больного), был этанерцепт, тогда как препаратом выбора в качестве второй и третьей линии терапии был устекинумаб. Стоит отметить, что устекинумаб был единственным препаратом, использующимся в качестве препарата третьей линии терапии. В целом наибольшее число случаев инициации ГИБП у бионаивных пациентов

Рис. 1. Схема формирования выборки исследования

Fig. 1. Study sampling scheme



Примечание. PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index); IMT — индекс массы тела.

Note. PASI — psoriasis area and severity index; IMT — body mass index.

также приходилось на этанерцепт, а у пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, наиболее распространенным было назначение устекинумаба.

Основные результаты исследования

Причины отмены терапии ГИБП

В табл. 2 отражены данные о причинах отмены биологической терапии в различных группах пациентов.

В 26 случаях терапия первоначально выбранным ГИБП была прекращена по таким причинам, как первичная неэффективность, потеря эффективности препарата со временем и развитие нежелательных явлений. Доля пациентов, у которых была отменена терапия биологическим агентом в связи с вышеперечисленными причинами, в группе применения адалимумаба составила 27%, в группе этанерцепта — 47%, а в группе устекинумаба — 6%.

Больше всего случаев потери эффективности и отсутствия первичного эффекта было в группе, получавшей терапию препаратом этанерцепт. Развитие нежелательных явлений было более характерно в группах применения ингибиторов TNF-α (адалимумаб и этанерцепт), где были отмечены единичные случаи дебюта туберкулеза, однако стоит отметить, что эти пациенты до назначения им био-

логической терапии длительно находились на лечении такими системными иммуносупрессивными средствами, как метотрексат и циклоспорин. В результате в период применения адалимумаба у одного ребенка развился диссеминированный туберкулез легких, а у пациента, находившегося в группе применения этанерцепта, во время планового мониторингового обследования органов грудной клетки был обнаружен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной группы справа в фазе частичной кальцинации. В связи с чем после проведения курса специфической противотуберкулезной химиотерапии и достижения ремиссии заболевания эти пациенты были переведены на терапию препаратом устекинумаб (с динамическим наблюдением у фтизиатра). Обострений, как и случаев развития туберкулезной инфекции, на фоне терапии устекинумабом зарегистрировано не было.

Показатель выживаемости биологической терапии

Общие показатели выживаемости терапии различными биологическими препаратами в месяцах представлены на рис. 2.

Было обнаружено, что средняя выживаемость терапии в группе пациентов, получавших устекинумаб, составила $28,7 \pm 1,8$ мес (с 95% доверительным интервалом

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатели*	Группа № 1 адалимумаб (n = 22)	Группа № 2 этанерцепт (n = 36)	Группа № 3 устекинумаб (n = 47)	p
Возраст, годы	9,9 ± 3,4	11,3 ± 3,8	14,1 ± 2,4	< 0,001
Пол (мужской), абс. (%)	10 (45%)	20 (56%)	28 (60%)	0,545
ИМТ, кг/м ²	17,8 ± 6,3	19,6 ± 4,9	20,6 ± 4,3	0,097
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	8 (36%)	9 (25%)	19 (40%)	0,331
Длительность болезни, годы	7,5 ± 4,2	9,2 ± 4,1	9,2 ± 4,8	0,264
PASI	23,9 ± 11,3	19,7 ± 8,8	26,2 ± 10,5	0,016
Линии терапии, абс.: • 1-я линия • 2-я линия • 3-я линия	19 3 0	33 3 0	32 12 3	0,061
ГИБП впервые (бионаивные), абс. (%)	19 (86%)	33 (92%)	32 (68%)	0,020

Примечание. <*> — значения всех показателей приведены на момент начала применения (первого введения) каждого из ГИБП. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ИМТ — индекс массы тела; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index).

Note. <*> — values of all indicators are given at the moment of each GEBD onset (first administration). ГИБП — genetically engineered biologic drugs; ИМТ — body mass index; PASI — psoriasis area and severity index.

Таблица 2. Причины отмены биологической терапии**Table 2.** Reasons for cessation of biological therapy

Причина отмены	Адалимумаб	Этанерцепт	Устекинумаб
Отсутствие эффекта, абс.	2	5	0
Потеря эффективности, абс.	1	10	2
Нежелательные реакции, абс.: • частые респираторные инфекции • туберкулезная инфекция* • токсический гепатит**	1 1 1	1 1 0	1 0 0

Примечание. <*> — включая случаи виража туберкулиновой пробы; <***> — включая случаи 3-кратного повышения активности печеночных трансаминаз.

Note. <*> — including cases of conversion of tubercular tests; <***> — including cases of three-fold increase in hepatic transaminase activity.

(ДИ) от 25,1 до 32,3), что статистически значимо дольше ($p < 0,001$), чем у пациентов в группах, получавших этанерцепт — $23,1 \pm 2,3$ мес (с 95% ДИ от 18,5 до 27,6) и адалимумаб — $18,4 \pm 1,9$ мес (с 95% ДИ от 14,6 до 22,2).

При проведении статистического анализа показателя выживаемость ГИБП в зависимости от предшествующего лечения биологическими препаратами были получены следующие данные (рис. 3).

В группе бионаивных пациентов показатель продолжительности терапии для устекинумаба составил $30,8 \pm 2,3$ мес (с 95% ДИ от 26,2 до 35,3), а для этанерцепта — $24,4 \pm 2,4$ мес (с 95% ДИ от 19,7 до 29,1) против $24,2 \pm 2,6$ мес (с 95% ДИ от 19,0 до 29,4) для устекинумаба и $8,3 \pm 3,7$ мес (с 95% ДИ от 0,9 до 15,7) для этанерцепта в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами (статистически значимые различия, $p < 0,001$).

При сравнении вышеуказанных показателей выживаемости терапии ГИБП в группах бионаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, получена статистически значимая разница в средней выживаемости терапии у этанерцепта и устекинумаба, тогда как в случае применения в терапии адалимумаба статистически значимой разницы установлено не было ($p = 0,406$): в группе бионаивных пациен-

тов показатель выживаемости составил $18,4 \pm 2,2$ мес (с 95% ДИ от 14,1 до 22,8), а в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, — $18,0 \pm 3,0$ мес (с 95% ДИ от 12,0 до 23,9).

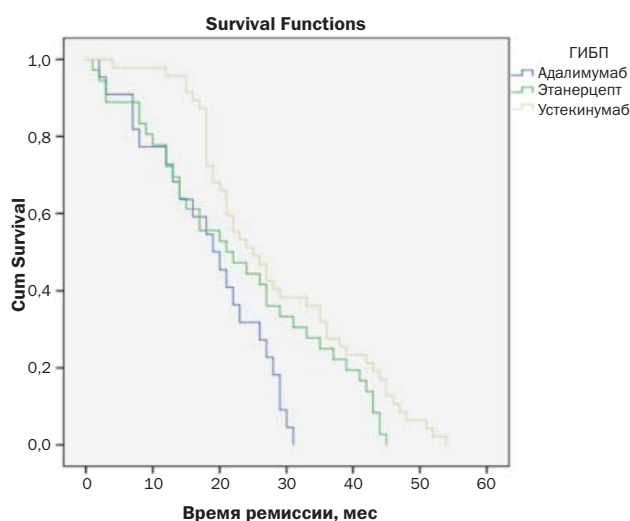
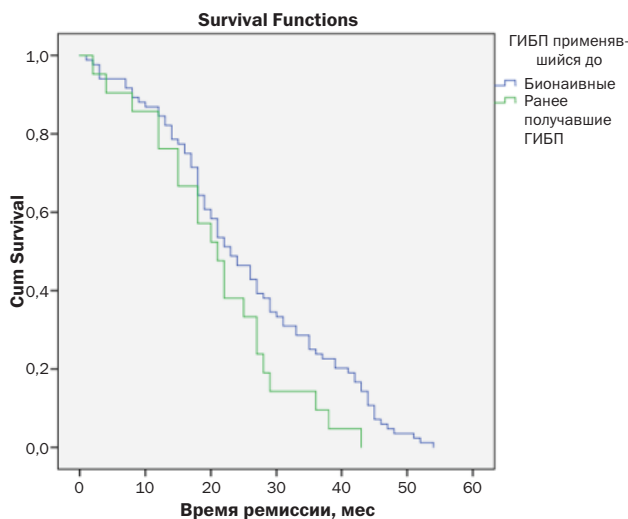
Рис. 2. Показатели выживаемости терапии ГИБП**Fig. 2.** Indicators of GEBT survivability

Рис. 3. Показатели выживаемости терапии в группах у бионаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами

Fig. 3. Indicators of therapy survivability in groups of bio-naïve patients and patients previously administrated with biological medications



Дополнительные результаты исследования

Определение значимых факторов риска наступления неэффективности биологической терапии

Методом многофакторной регрессии Кокса были определены факторы риска, влияющие на показатели выживаемости ГИБП (табл. 3).

Статистически значимым фактором, увеличивающим рост кумулятивного риска, оказался ИМТ на момент инициации терапии ГИБП. Тогда как факторы, снижающие рост кумулятивного риска, а значит, и увеличивающие показатель выживаемости терапии (с увеличением продолжительности эффективности ГИБП), были представлены неотягощенным семейным анамнезом и фактом отсутствия у пациента предшествующего лечения биологическими препаратами. Остальные показатели были статистически незначимыми.

Для наглядности были построены кривые кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии (рис. 4, 5).

Так, кумулятивный риск был выше в группе пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, и в группе применения адалимумаба.

С учетом влияния факторов риска были построены новые кривые выживаемости, более точно отражающие происходящие изменения показателя выживаемости биологической терапии (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показатель выживаемости генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) со временем неуклонно снижается. Наилучший показатель выживаемости биологической терапии отмечен в группе бионаивных пациентов, получавших препарат устекинумаб. Наиболее значимыми факторами, влияющими на рост кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии, являются высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий биологической терапии.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер и использование данных лишь медицинской документации. Для более значимых и достоверных результатов необходимо увеличение выборки (случаев назначения ГИБП), а также включение новых пациентов с дальнейшим проспективным наблюдением за ними. Кроме того, требуется расширить перечень возможных факторов риска (включить наличие коморбидных патологий, сопутствующую и предшествующую терапию различными иммуносупрессивными препаратами). Так, увеличение случаев использования ГИБП адалимумаб улучшило бы показатель выживаемости терапии данным препаратом, который в конечном счете превосходил бы этанерцепт. Анализ влияния назначения биологической терапии совместно с иммуносупрессивным препаратом метотрексат мог бы продемонстрировать уменьшение роста кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии и увеличение продолжительности использования ГИБП, тогда как при анализе влияния на показатель выживаемости коморбидных заболеваний (например, псориатического артрита), вероятнее всего, были бы получены прямо противоположные результаты.

Интерпретация результатов исследования

Общая выживаемость ГИБТ у детей со временем постепенно неуклонно снижается. Отмена ГИБП в дет-

Таблица 3. Оценка показателей кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии

Table 3. Estimation of cumulative risk indicators for biologic therapy ineffectiveness

Факторы риска	B	HR	p	95,0% ДИ для HR	
				Lower	Upper
Возраст на момент инициации	-,030	,971	,561	,879	1,073
ИМТ на момент инициации	,047	1,048	,039	,991	1,108
Семейный анамнез (не отягощен)	-,622	,537	,023	,314	,919
Длительность болезни, лет	-,082	,921	,078	,867	,978
Пол	,305	1,357	,248	,809	2,275
Бионаивность пациента	-,787	,455	,033	,221	,938
PASI на момент инициации	-,023	,977	,117	,949	1,006

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; B — коэффициент корреляции Спирмена; HR — коэффициент риска (= 1 — не влияет на рост риска, < 1 — риск снижается, > 1 — риск увеличивается); p — уровень значимости (p < 0,05 — отношение статистически значимо, p > 0,05 — статистически незначимо); ДИ — доверительный интервал.

Note. IMT — body mass index; PASI — psoriasis area and severity index; B — Spearman correlation coefficient; HR — hazard ratio (= 1 — does not affect risk growth, < 1 — risk decrease, > 1 — risk increases); p — significance value (p < 0,05 — ratio is statistically significant, p > 0,05 — statistically insignificant); ДИ — confidence interval.

Рис. 4. Кривые кумулятивного риска развития неэффективности ГИБП
Fig. 4. Cumulative risk curves for GEBD ineffectiveness

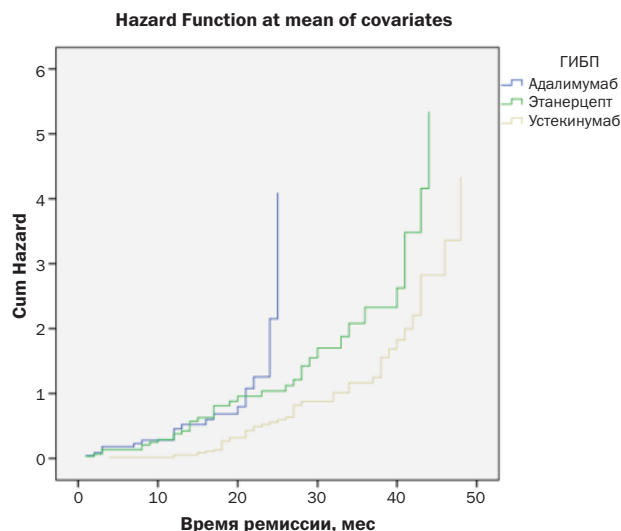
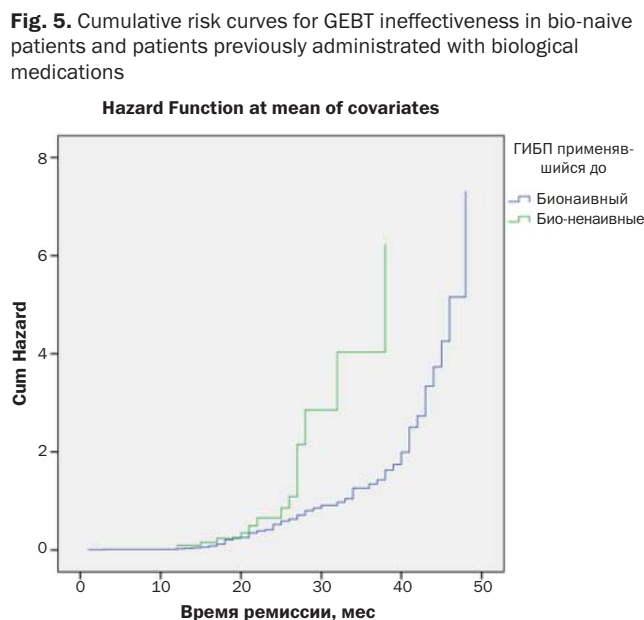


Рис. 5. Кривые кумулятивного риска развития неэффективности биологической терапии у биоинаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами
Fig. 5. Cumulative risk curves for GEBT ineffectiveness in bio-naïve patients and patients previously administrated with biological medications



ском возрасте в основном была связана с прогрессирующей потерей эффективности (13 случаев из 105). При этом следует отметить, что больше всего случаев потери эффективности приходилось на группу пациентов, применяющих этанерцепт (10 наблюдений). В целом у всех рассмотренных ГИБП отмечается благоприятный профиль безопасности, поскольку из 105 пациентов только у троих, получавших в качестве ГИБП ингибиторы TNF- α , развились серьезные нежелательные явления в виде токсического гепатита (1 пациент в группе применения адалимумаба) и туберкулезной инфекции (1 пациент в группе применения адалимумаба и 1 пациент в группе этанерцепта). Нежелательные явления в виде развития частых инфекций органов верхних дыхательных путей, послужившие причиной отмены ГИБП, наблюдались с одинаковой частотой.

После анализа полученных статистических данных можно сделать вывод, что лучшие показатели выжива-

емости биологической терапии наблюдаются в группе пациентов, получающих препарат устекинумаб (Стелара, Johnson & Johnson, США). Это связано как с более продолжительным периодом приема препарата и длительно сохраняющейся на этом фоне эффективностью лечения, так и с более благоприятным профилем безопасности устекинумаба по сравнению с ингибиторами TNF- α . Более того, ни в одном из 44 случаев применения устекинумаба не было зарегистрировано первичного отсутствия эффекта. При дополнительном анализе показателя выживаемости в зависимости от биоинаивности пациентов или получения ими предшествующей биологической терапии была также отмечена большая средняя продолжительность терапии при использовании препарата устекинумаб в обоих случаях. Однако лучшие

Рис. 6. Показатели выживаемости терапии ГИБП с учетом влияния факторов риска
Fig. 6. Indicators of GEBT survivability considering the impact of risk factors

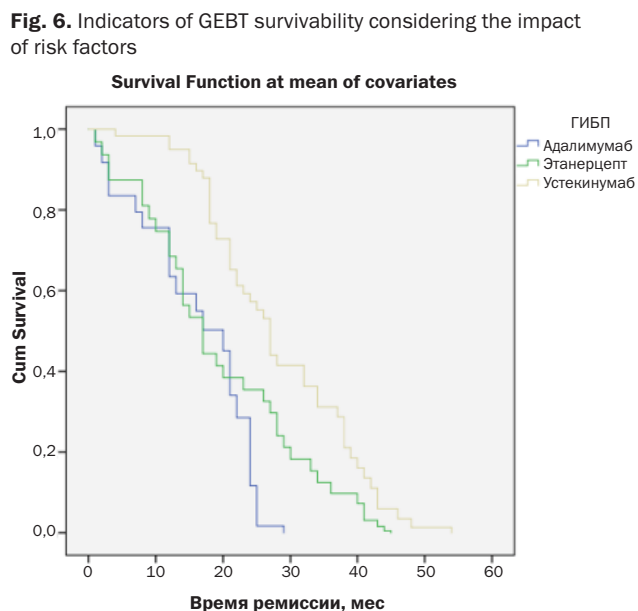
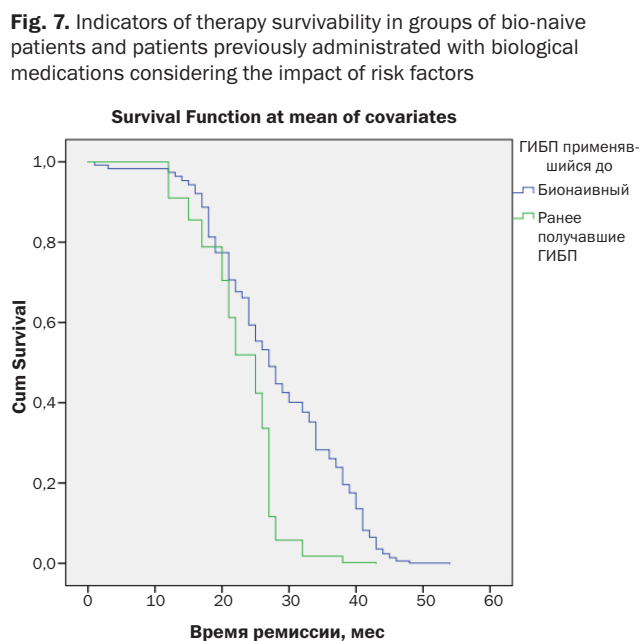


Рис. 7. Показатели выживаемости терапии в группах у биоинаивных пациентов и пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, с учетом влияния факторов риска
Fig. 7. Indicators of therapy survivability in groups of bio-naïve patients and patients previously administrated with biological medications considering the impact of risk factors



результаты достигались при использовании устекинумаба в качестве препарата первой линии терапии (у бионаивных пациентов) по сравнению с ингибиторами TNF-α. Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе бионаивных пациентов показатели продолжительности терапии биологическими препаратами выше в сравнении с группой пациентов, получавших предшествующее лечение биологическими препаратами, а значит, у таких пациентов наблюдается более длительное сохранение эффективности лечения.

Исходя из результатов исследования, можно с уверенностью сделать вывод, что немаловажное значение имеет выявление предикторов отмены биологической терапии и изучение их влияния на показатель выживаемости в целом. Отрицательными предикторами выживаемости биологической терапии оказались отягощенный семейный анамнез, факт применения в терапии нескольких ГИБП, а также высокий ИМТ на момент инициации ГИБП — чем выше ИМТ в момент инициации, тем быстрее и больше происходит нарастание кумулятивного риска, приводящего к развитию неэффективности биологической терапии, а значит, и ведущего к уменьшению показателя выживаемости. Также при сравнительной оценке ГИБП было установлено, что в группе детей, получавших устекинумаб, кумулятивный риск развития неэффективности ГИБП значительно меньше, а его накопление в процессе лечения происходит намного медленнее по сравнению с пациентами, получавшими адалимумаб и этанерцепт. Это утверждение справедливо и для бионаивных пациентов в сравнении с лицами, получавшими предшествующее лечение биологическими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что общая выживаемость ГИБТ у детей со временем неуклонно снижается, а отмена ГИБП в детском возрасте в основном связана с прогрессирующей потерей эффективности. На основании полученных результатов можно сделать вывод о наилучших показателях выживаемости терапии в группе бионаивных пациентов, получавших устекинумаб, что позволяет на современном этапе рекомендовать его в качестве

препарата первой линии биологической терапии у детей в лечении тяжелых и среднетяжелых форм вульгарного псориаза. Значимыми факторами риска наступления неэффективности биологической терапии оказались высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий биологической терапии, что также, вероятнее всего, может быть решено с помощью назначения в качестве первой линии терапии препарата с наибольшей продолжительностью сохранения ответа на терапию (устекинумаб).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Johnson & Johnson.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Johnson & Johnson.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 2016;31(2):205–212. doi:10.1111/jdv.13854
2. Murzina E. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. *OAJBS*. 2020;1(5):207–209. doi: 10.38125/OAJBS.000147
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. 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
5. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерологии» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2019. — Т. 95. — № 4. — С. 8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):8–23. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
6. Torrello A. The use of biologics for childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1816–1816. doi: 10.1111/jdv.15855
7. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
8. Phan C, Beauchet A, Burztein A-C, et al. Biological treatments for paediatric psoriasis: A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1984–1992. doi: 10.1111/jdv.15579
9. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008;216(4):366–372. doi: 10.1159/000119415
10. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2015. — Т. 18. — № 6. — С. 32–38. [Sokolovskiy EV, Kruglova LS, Ponich ES. The flaws of total systems therapy with biological preparations in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2015;18(6):32–38. (In Russ).]
11. Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2010. — Т. 86. — № 1. — С. 57–66. [Lesnaya IN, Frigo NV, Kaganova NL, et al. Molecular markers in forecasting the clinical efficacy of infliximab in psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;86(1):57–66. (In Russ).] doi: 10.25208/jdv827

Академику Александру Александровичу Баранову — 80 лет

Academician Alexander Baranov — 80th anniversary



15 июля 2021 г. выдающемуся ученому, признанному лидеру отечественной педиатрии академику РАН Александру Александровичу Баранову исполнилось 80 лет. Это юбилей не только ученого-педиатра, но и общественного деятеля государственного масштаба в сфере охраны материнства и детства. Его лозунг «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию» стал, по существу, программой деятельности педиатрического сообщества в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса 90-х гг. прошлого века. И продолжает оставаться таковым в реалиях новых вызовов современной России.

Выходец из сельской глубинки Кировской области, окончив в 1964 г. педиатрический факультет Казанского медицинского института, отработав 2 года районным педиатром в Республике Татарстан, А.А. Баранов становится аспирантом в *alma mater* на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения. С 1969 г. научная деятельность юбиляра протекала в Горьковском НИИ педиатрии, в котором он сделал блестящую карьеру, начав ее старшим научным сотрудником, а в 1977 г. став руководителем учреждения. В 1987 г. А.А. Баранов назначается на должность заместителя министра здравоохранения СССР, в 1991 г. становится первым заместителем министра. С 1992 по 2015 г. возглавляет ряд педиатрических кафедр в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. В 1996 г. назначается директором НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 1998 по 2018 г. возглавляет созданный по его инициативе Научный центр здоровья детей РАМН. В настоящее время продолжает научную деятельность в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, оставаясь с 2004 г. главным внештатным специалистом-педиатром Минздрава России. Выдающаяся научная, педагогическая и общественная деятельность А.А. Баранова отмечена в 1991 г. избранием членом-корреспондентом, в 1995 г. — действительным членом

РАМН, а в 2011 г. — действительным членом РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины.

Наиболее важными, имеющими принципиальное значение для развития педиатрической науки и практики, в целом для охраны материнства и детства в Российской Федерации являются следующие направления и достижения деятельности юбиляра.

1. Блестящий организатор здравоохранения, внесший заметный вклад в развитие российской системы охраны здоровья детей. В кризисные 90-е гг. прошлого столетия А.А. Баранов — инициатор ряда федеральных программ по актуальным направлениям охраны здоровья матери и ребенка, вошедших в президентскую программу «Дети России». Он инициировал создание и внедрение в педиатрическую практику следующих системных инноваций: организацию перинатальных центров, непрерывное наблюдение за детьми от рождения до 18 лет, медико-социальное сопровождение детей, находящихся в трудной жизненной ситуации.

Значительным, характеризующим А.А. Баранова как принципиального ученого с активной гражданской позицией было событие, уже ставшее яркой страницей в развитии отечественной педиатрии. В 2004 г. в стране задумали внедрять модель врача общей практики, передавая ему функции участкового педиатра. Против этого нововведения, бездумного подражания западным образцам А.А. Баранов организовал мощную общественную кампанию, которая убедительно доказала, что отечественная система оказания медицинской помощи детям высокоэффективна в российских условиях и стала примером для внедрения во многих странах.

2. Идеолог и организатор системного подхода к решению проблемы снижения младенческой смертности в стране. Одна из наиболее острых, «вечных» социальных проблем царской и советской России — высокий, значимо превышающий таковой в экономически развитых странах уровень смертности грудных детей — попала в центр внимания А.А. Баранова в самом начале его научной деятельности. В ходе выполнения кандидатской диссертации «Детская смертность в сельской местности Татарской АССР» (1969) им было сделано заключение о существенном (до 30%!) недоучете случаев смерти младенцев на селе. Из-за цензурных ограничений того времени этот факт не получил широкой огласки. Однако он стал в дальнейшей научной и организаторской деятельности ученого своего рода предиктором по наведению порядка в статистическом учете младенческой смертности, финишем которого явился переход в стране с 2012 г. на международные критерии регистрации живого и мертворождений.

В годы перестройки (1987–1990) выдающимся событием в борьбе с младенческой смертностью стала реали-

зация системы мер по ее снижению. Под руководством и при непосредственном участии А.А. Баранова были научно обоснованы методология и стратегия снижения младенческой смертности. Минздравом СССР совместно с ведущими научными учреждениями страны была создана директивно-нормативная, научно-методическая и организационная база для преодоления стагнационных тенденций в динамике этого показателя. Именно успешной реализацией названной стратегии следует объяснить следующий выдающийся феномен. В 1990-е гг. на фоне обвального ухудшения большинства показателей в социально-экономической и демографических сферах уровень младенческой смертности не только не увеличился, но и неуклонно снижался. В последующих публикациях ученого обосновано положение о том, что, достигнув стратегической цели — сопоставимости уровня младенческой смертности с таковым у европейских соседей, проблема снижения смертности детского населения из разряда социально-экономической, демографической перешла в разряд гуманитарной, и предложена система мер по сбережению жизней российских детей. Заслуга юбиляра в деле снижения детской смертности отмечена присуждением ему Премии Правительства Российской Федерации.

3. Весомый вклад в становление детской гастроэнтерологии в качестве самостоятельного предмета педиатрической науки и практики. Возглавив НИИ педиатрии в г. Горьком, А.А. Баранов создает из рядового учреждения российский центр детской гастроэнтерологии, на базе которого стали функционировать проблемная комиссия и республиканская гастроэнтерологическая клиника, впервые в стране организованы отделение лечебного питания и детское хирургическое гастроэнтерологическое отделение. Его докторская диссертация «Эпидемиология и организационные принципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей» (1977) не только обогатила педиатрию новыми научными фактами, но и имела большое методологическое значение. Это было первое в отечественной педиатрии комплексное исследование по эпидемиологии неинфекционной патологии, которое доказало научную и практическую необходимость и важность аналогичных исследований в других сферах педиатрии.

4. Вклад в развитие основ современной профилактической педиатрии. Неоспоримой заслугой ученого является создание современной концепции профилактической педиатрии. В его докторской диссертации фактически был создан образец угрозометрического подхода к изучению факторов риска формирования патологии у детей, приоритетным направлением которого является выявление и оздоровление детей из групп риска по определенной патологии. Так, была разработана и внедрена организационная модель профилактики желудочно-кишечных заболеваний путем оздоровления детей из групп риска по данной патологии в санаторных сменах пионерских лагерей и санаторных группах «Мать и дитя» на базе санаториев-профилакториев промышленных предприятий. Это был первый опыт «превентивной педиатрии» (определение А.А. Баранова), когда оздоравливали не больных детей, а контингент риска по конкретной патологии.

Другим проектом, реализующим данное направление, стала разработка под руководством А.А. Баранова

профилактических и организационных принципов оздоровления часто болеющих детей. Был создан образец межсекторального сотрудничества (органов здравоохранения, образования, профсоюзов, работодателей) в сфере охраны здоровья детей. Часто болеющие дошкольники и школьники оздоравливались в детских дошкольных учреждениях Горьковского автозавода, в санаторных сменах санаториев-профилакториев, в пионерских загородных и городских лагерях. Это исследование было отмечено серебряной медалью Всесоюзной выставки достижений народного хозяйства (ВДНХ).

К некоторым наиболее важным достижениям в области профилактической педиатрии относятся также нижеперечисленные научные проекты, выполненные под руководством А.А. Баранова.

- Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации.
- Концепция федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации».
- Тенденции и закономерности состояния здоровья детского населения Российской Федерации.
- Региональные особенности состояния здоровья детей России.
- Изучение качества жизни в педиатрии.

5. Инициатор создания и первый директор Научного центра здоровья детей РАМН. В 1998 г. А.А. Баранов инициирует создание уникального (подобных нет нигде в мире!) педиатрического учреждения, включающего в себя все основные составляющие (научная, клиническая, профилактическая, социальная) современной педиатрии, интегрирующего высокоэффективные лечебно-диагностические, профилактические, реабилитационные технологии и совместный труд ученых разных специальностей. Это учреждение в своем развитии приобрело сущность национального центра и стало таковым («НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, 2015 г.) в системе охраны здоровья детей России.

6. Инициатор создания Союза педиатров России. Более 20 лет А.А. Баранов возглавлял Союз педиатров России (СПР). Созданная в 1994 г. по его инициативе данная общественная профессиональная организация стала правопреемником Обществ детских врачей СССР и РСФСР. Этот факт и то, что с 2007 г. отсчет (номера) съездов и конгрессов Союза стал вестись от первого и единственного в Российской Империи съезда детских врачей (1912), ярко свидетельствуют об историческом мышлении и истинном патриотизме юбиляра. Он глубоко убежден, что традиции и преемственность в истории Российской империи, Советской России и современной Российской Федерации являются обязательной нравственной составляющей любой сферы жизни и деятельности российского государства и общества. Признание заслуги (уже ставшей исторической) по созданию Союза педиатров России получило яркое выражение в избрании А.А. Баранова его почетным президентом и почетным членом организации.

Союз педиатров России и его первый руководитель получили международное признание. Свидетельства тому — проведение 3–6 июля 2009 г. 4-го Европейского педиатрического конгресса в Москве, избрание А.А. Баранова на должность вице-президента Европейской педиатрической ассоциации (2007–2013).

Академиком А.А. Барановым созданы ведущие научные школы в области педиатрии и организации детского здравоохранения. Он является автором более 500 научных публикаций, из них более 70 монографий и руководств, а также атласов, клинических рекомендаций, учебников и учебных пособий. Им подготовлено 39 докторов и 44 кандидата наук. Вклад юбиляра в развитие отечественной педиатрии отмечен Премиями РАМН имени Н.Ф. Филатова и А.А. Богомольца.

Выдающиеся заслуги А.А. Баранова в деле охраны здоровья российских детей, развития педиатрической науки отмечены высокими государственными наградами Российской Федерации: Орденом Трудового Красного Знамени (1986), Орденом Почета (2001), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2006), орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2010), орденом

«За заслуги перед Отечеством» II степени (2016), орденом «За заслуги перед Отечеством» I степени (2021), а также медалями и целым рядом общественных наград и поощрений, в числе которых почетные грамоты Федерального Собрания Российской Федерации, ордена Русской православной церкви.

Исполком Союза педиатров России, коллектив НИИ педиатрии и охраны здоровья ЦКБ РАН, ученики юбиляра сердечно поздравляют академика Александра Александровича Баранова с его славным юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в деятельности на благо здоровья детей России.

Отделение медицинских наук Российской академии наук присоединяется к этим поздравлениям.

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2021 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва	congress2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	16–17 марта	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	22 апреля	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа (онлайн-режим)	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская конференция «Клиническая электрокардиография в педиатрии»	29 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Школа педиатра: орфанные заболевания»	май	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания в практике педиатра и терапевта»	27 мая	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Первый Съезд педиатров Приволжского федерального округа совместно с V Всероссийской мультимедийной конференцией «Время жить»	3–4 июня	Союз педиатров России Нижегородское и Мордовское региональные отделения Союза педиатров России	Нижний Новгород, Саранск, Москва	taras.al@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	5 июня	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com

Уральский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»: вопросы междисциплинарного взаимодействия во имя охраны здоровья подрастающего поколения	июль	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
VI Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	1–2 октября	Союз педиатров России, Томское региональное отделение Союза педиатров России	Томск	conference2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детских инфекций»	21 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Петрова Алла Германовна rudial75@gmail.com
VI Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	21–22 октября	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Межрегиональный образовательный онлайн-проект «Педиатр педиатру»: школы педиатрии — традиции, опыт, инновации	ноябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	19 ноября	«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	23–24 ноября	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	декабрь	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Всероссийская конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы нейропедиатрии»	15 декабря	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, офис 2–8. Телефон: +7 (499) 132-02-07, +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа. нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа. нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

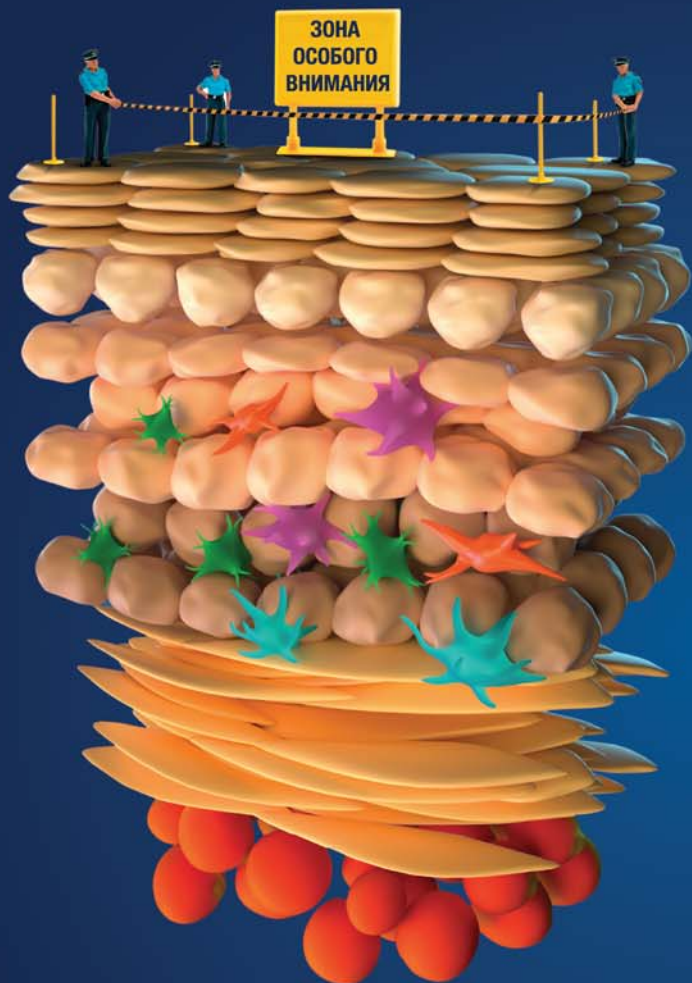
Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru



Эффективное и бережное лечение атопического дерматита^{1*}

Для медицинских и фармацевтических работников. Рег. уд.: П N014689/01



- Негормональный препарат с противовоспалительным действием²
- Препарат выбора для чувствительных участков кожи¹
- Снижает потребность в ТКС^{**3}



РЕКЛАМА RU.EL.21.10.12

*атопический дерматит легкой и средней степени тяжести

**топические кортикостероиды

Литература

1. Лыов А.Н. Актуальные аспекты применения пимекролимуса в клинической практике. РМЖ. 2019; 1:83-88

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Элидел, крем для наружного применения 1% 15 г, 30 г и 100 г, РУ П N014689/01

3. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. Br J Dermatol. 2017;177(4):999-1003

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ЭЛИДЕЛ

Торговое название лекарственного средства: Элидел. **Международное непатентованное название:** пимекролимус. **Лекарственная форма:** крем для наружного применения. **Состав:** 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса. **Фармакологические свойства:** пимекролимус является производным макролактама асконида и обладает противовоспалительным действием. **Показания к применению:** препарат показан для кратковременного и длительного лечения атопического дерматита у взрослых, подростков и детей (от 3 месяцев). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к пимекролимусу или любым компонентам препарата. Детский возраст до 3 месяцев. Крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. С осторожностью: учитывая возможный риск повышения системной абсорбции препарата, крем Элидел не рекомендуется применять у больных с синдромом Нетертона или при тяжелых формах воспаления или поражения кожи, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом. Препарат не следует наносить на поврежденные участки кожного покрова с возможным озокоплением или диспластическими изменениями. В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел на пораженных участках возможно только после излечения инфекции. **Способ применения и дозы:** лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения. 1% крем Элидел 2 раза в день наносят тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирают до полного впитывания. Препарат можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей, до полного исчезновения симптомов заболевания. При сохранении выраженности симптомов через 6 недель применения препарата необходимо провести повторное обследование пациента для подтверждения диагноза атопического дерматита. При первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить. Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения препарата. После водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел. **Побочное действие:** применение 1% крема Элидел может вызывать незначительные преходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или жжения. Наиболее частые нежелательные явления - реакции в месте нанесения препарата отмечались у 19% больных, получавших лечение 1% кремом Элидел, и у 16% пациентов из контрольной группы. Эти реакции в основном возникали на раннем этапе лечения, были незначительными/умеренными и непродолжительными. Наиболее частые побочные явления: жжение в месте нанесения крема. Частые побочные явления: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). **Особые указания:** при лечении ингибиторами кальциневрина местного применения, включая Элидел, в редких случаях отмечалось развитие злокачественных новообразований. Причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена. В клинических исследованиях при применении крема Элидел у 0,9% пациентов (14 из 1544) отмечалось развитие лимфаденопатии. Обычно лимфаденопатия была обусловлена инфекционными заболеваниями и исчезала после проведения курса соответствующей антибиотикотерапии. У всех пациентов или удавалось выявить причину развития лимфаденопатии или отмечалось исчезновение данного нежелательного явления. У больных, получающих лечение Элиделом, при развитии лимфаденопатии необходимо установить этиологию процесса и обеспечить наблюдение за пациентами до полного исчезновения данного нежелательного явления. При неустоленной этиологии лимфаденопатии или наличии у пациента острого моноуклозного воспаления препарат следует отменить. При лечении кремом Элидел пациентам рекомендуется уменьшить до минимума искусственную или естественную инсоляцию кожи или полностью избежать ультрафиолетового облучения. Возможное влияние применения препарата при поражениях кожи, вызванных ультрафиолетовым облучением, неизвестно. **Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Элидел одобрена МЗ РФ П N014689/01)**



ООО «Майлан Фарма» (группа компании Viatris)
Серебряническая наб, д. 29, Москва, 109028, Россия
БЦ «Серебряный город», 9-й этаж



ОБЩИЕ УСИЛИЯ



ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ® — ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ¹

1. Под неконтролируемым атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19.