

О.Г. Олехнович – кандидат филологических наук, доцент

Information about the authors

A.A. Shishkin * – Student

O.G. Olekhovich – Candidate of Sciences (Philology), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

negritos05@mail.ru

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.5-008.6

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ НЕТЕРТОНА

Дресвянкина Анна Дмитриевна, Самусенко Екатерина Сергеевна, Сорокина Ксения Николаевна

Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Синдром Нетертона редкое аутосомно-рецессивное заболевание, сочетающее ихтиоз со структурными аномалиями волосяного стержня и атопией. **Цель исследования.** Демонстрация клинического случая пациента с синдромом Нетертона. **Материалы и методы.** Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с помощью поисковых систем eLIBRARY.RU, SCOPUS, PubMed, РИНЦ. Клинико-анамнестический метод исследования: история болезни с изучением анамнеза жизни и клинических проявлений заболевания. **Результаты.** Представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Нетертона. С рождения у пациента диагностирован ихтиоз, очаговая аллопеция, диффузный атопический дерматит. В 10 месяцев инициация таргетной терапии. Проведено клинико-лабораторное обследование и динамическое наблюдение. **Выводы.** Синдром Нетертона является редким дерматозом, требующим междисциплинарного и персонализированного подхода с применением таргетной терапии, улучшающей качество жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром Нетертона, дерматоз, дупилумаб, секукинумаб

THE EXPERIENCE OF USING TARGETED THERAPY FOR NETHERTON'S SYNDROME

Anna Dmitrievna Dresvyankina, Ekaterina Sergeevna Samusenko, Ksenia Nikolaevna Sorokina.

Department of Dermatovenereology and Life Safety

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Netherton's syndrome is a rare autosomal recessive disease that combines ichthyosis with structural abnormalities of the hair shaft and atopy. The purpose of the study. Demonstration of a clinical case of a patient with Netherton's syndrome. **Materials and methods.** A review of foreign and domestic literary sources was conducted using the eLibrary search engines. RU, SCOPUS, PubMed, RSCI. Clinical and anamnestic research method: a medical history with a study of the life history and clinical manifestations of the disease. **Results.** A clinical case of a patient with Netherton syndrome is presented. Since birth, the patient has been diagnosed with ichthyosis, focal alopecia, and diffuse atopic dermatitis. Initiation of targeted therapy at 10 months. A clinical and laboratory examination and dynamic follow-up were performed. **Conclusions.** Netherton's syndrome is a rare dermatosis that requires an interdisciplinary and personalized approach using targeted therapy that improves the quality of life of patients.

Keywords: Netherton's syndrome, dermatosis, dupilumab, secukinumab

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Нетертона - аутосомно-рецессивный генодерматоз с частотой встречаемости 1 случай на 200 000 новорожденных, который характеризуется клинической триадой, включающей ихтиозиформную эритродермию, проявления атопии и аномалию стержня волоса (trichorrhexis invaginata, бамбуковые волосы). В 1949 году М. Комель описал характерные признаки линейного огибающего ихтиоза, представленного плоскими, вытянутыми в длину эритематозно-сквамозными бляшками, окаймленными двойным «воротничком» чешуек. Характерный симптом “бабуковые волосы” описал Э. Нетертон в

1958 году, как “ball in cup”. Впервые Уилкинсон в 1964 году объединил в единый синдром проявление ихтиозиформной эритродермии, атопический дерматит и изменение волос [1-3].

В основе патогенеза синдрома Нетертона лежит мутация в гене SPINK 5 (кодирующего ингибитор сериновой протеазы LEKTI (Lymphoepithelia Kazal-type related inhibitor)), который локализуется на хромосоме 5q32, и экспрессируется в тимусе и эпителии [4]. Дефицит LEKTI вызывает неограниченную активность эпидермальных сериновых протеаз калликреина 5 (KLK 5) и калликреина 7 (KLK 7). Активность KLK 5 разрушает десмоглеин 1, что приводит к усилению шелушения рогового слоя, и соответственно изменению барьерной функции кожи. Это обуславливает рецидивирующие бактериальные инфекции и дебют атопического дерматита [5]. В том числе следствием гиперактивности KLK 5 является активация ядерного фактора каппа В (NF- κ B) через сигналы активируемого протеазой рецептора 2 (PAR2), что приводит к повышению экспрессии TNF- α , IL-8 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP). Повышенная экспрессия TSLP индуцирует Т-клетки к фенотипу Т-хелперов 2 типа и повышает уровень Ig E [6]. В недавних исследованиях был обнаружен преобладающий профиль Т-хелперов 17 типа, что также является ответом на дефект барьерных структур в роговом слое эпидермиса и приводит к воспалению и эксфолиации эпидермиса [7].

Ихтиозиформная эритродермия диагностируется при рождении ребенка. Диффузная эритема кожного покрова, гиперкератотические наслоения наиболее выражены на шее, в крупных складках и сгибах тыльных поверхностей кистей и стоп. В складках могут образовываться глубокие, болезненные трещины. На волосистой части головы визуализируется отрубевидное шелушение. Волосы склонны к выпадению, обламываются. Структурные аномалии волос могут быть разных типов — перекрученные волосы, инвагинирующий и узловатый трихорексис, изменение толщины волос, возможно развитие тотальной или субтотальной алопеции. Ногти с течением времени становятся дистрофичными. Характерны изменения лица: кожа отечна, эктропион век, ротовое отверстие зияет, ушные раковины деформированы. Секретция сальных и потовых желез снижена [8-11].

Атопия проявляется в виде бронхиальной астмы, крапивницы, ангионевротического отека, однако в большинстве случаев характерны изменения кожи по типу атопического дерматита [12]. В ряде случаев у больных синдромом Нетертона отмечается высокий уровень IgE в сыворотке крови, изменения в иммунном статусе, аминокислотурия. Возможно отставание в физическом и психическом развитии [13].

При гистологическом исследовании в эпидермисе выявляют гиперкератоз, паракератоз, акантоз, явления спонгиоза; в дерме обнаруживают периваскулярные инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов [6,12].

Лечение синдрома Нетертона включает комплексный подход, направленный на восстановление целостности кожного барьера и нормализацию иммунного ответа. Ключевой целью терапии является купирование кожных инфекций и минимизация как локальных, так и системных проявлений заболевания. Базисная терапия включает комбинацию различных фармакологических групп: увлажняющие и защитные средства (эмоленты), антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды. Заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулина приводит к улучшению состояния кожи у пациентов с тяжелым течением. Применение генно-инженерной биологической терапии, направленной на ингибирование IL-17A, IL-12/IL-23, IL-4R, IL-13R и TNF- α у детей с синдромом Нетертона, также показало свою эффективность в серии клинических случаев [14].

В настоящее время в терапии синдрома Нетертона используется таргетная терапия. В литературе описан опыт применения дупилумаба (Sübmuth K, DOI: 10.1111/jdv.16883, 2021г.), ингибитора альфа-рецептора IL-4, который является общим для рецепторов IL-4 и IL-13, у двух пациентов с синдромом Нетертона — девочки 12 лет и мальчика 8 лет. К 4 месяцу терапии у первого пациента и к 10 месяцу у второго пациента отмечены положительная

динамика кожного процесса, а также уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-17A, IL-1RA, IL-18, CXCL9), в динамике после лечения [15]. В других опубликованных клинических случаях положительная динамика заболевания отмечена после 6 и 10 месяцев терапии, включавшей дупилумаб [16].

I. Luchsinger и соавт. описали результаты применения секукиумаба — ингибитора IL-17A — у четырех пациентов (двое — дети), которые находились под наблюдением в течение 1 года. При этом положительная динамика дерматологических индексов отмечена уже через 3 месяца лечения, в большей степени у пациентов детского возраста [17].

Таким образом, применение таргетной терапии позволяет купировать симптомы заболевания и повышать качество жизни пациента.

Цель исследования - демонстрация клинического случая пациента с синдромом Неттертона, получающего таргетную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с помощью поисковых систем eLIBRARY.RU, SCOPUS, PubMed, РИНЦ. Клинико-анамнестический метод исследования: история болезни с изучением анамнеза жизни, клинических проявлений заболевания. Динамическое наблюдение больного, дерматоскопическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент М., 1 год 8 месяцев, поступил в ГАУЗ СО «ОДКБ» с жалобами на сухость кожи, шелушение, покраснение всего кожного покрова.

Anamnesis vitae: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне инбридинга (родители троюродные брат с сестрой), анемии, обострения хронического пиелонефрита (курс амоксициллин/клавулановая кислота), хронической фетоплацентарной недостаточности компенсированной (кальцинаты в плаценте). Роды в срок 37 недель, экстренные, оперативные. Восходящая бактериальная инфекция последа III степени (экссудативный хориоамнионит, субхориальный интервиллизит, флебофуникулит). Масса и длина тела при рождении неизвестны (документация утрачена).

Anamnesis morbi: с рождения состояние крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности на фоне асфиксии. В течение 6 суток находился на ИВЛ, диагностирована внутриутробная пневмония. Кожный покров с рождения бледно-розовый, сухой, с множественными участками крупнопластинчатого шелушения на туловище, конечностях, лице, волосистой части головы (в периумбиликальной и паховой областях, локтевых сгибах). Кандидозный стоматит. В результатах расширенного неонатального скрининга выявлено повышение уровня 17-ОНП (данные за адреногенитальный синдром).

До августа 2024 года пациент проживал в г. Санкт-Петербург. Наблюдался в НМИЦ “ДГОИ им. Дмитрия Рогачева”. Из анамнеза известно, что в течение жизни ребенку проводилось иммунологическое обследование: иммунофенотипирование лимфоцитов: абсолютная В и Т-лимфоцитопения (243 кл/мкл и 2008 кл/мкл). Исследование на TREC (T-cell Receptor Excision Circle) /KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle), которые являются маркерами, отражающими количество зрелых наивных Т- и В-лимфоцитов от 19.09.2023 - TREC 165 копий, KREC 365 копий. 13.12.23 выполнено молекулярно-генетическое исследование, панель “ПВД”. Консультирован генетиком – диагноз: синдром Неттертона (AP), синдром Неймегена (AP)- носительство. У ребенка с врожденным ихтиозом отмечены изменения в уровне молекул TREC/KREC, изменения фагоцитарной активности клеток, абсолютная лимфоцитопения. Было проведено определение уровня материнского микрохимеризма-0,9%.

Неоднократно получал антибиотикотерапию, антимикотическую терапию, системные глюкокортикостероиды, заместительную терапию препаратами иммуноглобулина человеческого, постоянную базовую наружную терапию.

В связи с отсутствием динамики по кожному процессу 16.04.2024 проведена инициация таргетной терапии дупилумабом 200 мг, перенес удовлетворительно. После

инициации терапии отмечалось небольшое снижение гиперемии кожи. Курс дупилумаба №3 кратностью 1 раз в месяц.

В августе 2024 года пациент переехал в Свердловскую область. Поступил в педиатрическое отделение ГАУЗ СО «ОДКБ» с 22.08.2024 по 12.09.2024 в плановом порядке с диагнозом: Первичный иммунодефицит: синдром Нетертона. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, диффузный процесс, тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение. Эритродермия. Поливалентная пищевая сенсibilизация. Аллергия к белкам коровьего молока. Белково-энергетическая недостаточность III степени. Ангиопатия сетчатки. На момент поступления вес 8000 г., задержка физического и психомоторного развития, только лежачее положение. Кожный покров ярко гиперемирован, покрыт плотнолежащими крупнопластинчатыми чешуйками. На коже спины экссудация, единичные эрозии. В связи с выраженным дефицитным состоянием, сохраняющейся эритродермией, после телеконсультации с НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» проведена инициация терапии секукинумабом 50 мг п/к 1 раз в неделю №4, далее 50 мг/кг 1 раз в 4 недели длительно. От терапии иммуноглобулином законный представитель отказался.

В настоящую госпитализацию в феврале 2025 года при осмотре состояние средней степени тяжести. В сознании (бодрствует), активен в пределах кровати, самостоятельно переворачивается, сидит при высаживании, передвигается с поддержкой (использование ходунков). На осмотр реагирует адекватно. Энтерально усваивает аминокислотную смесь, прикорм в полном объеме, не срыгивает. Видимые слизистые физиологической окраски, влажные, чистые. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Костно-суставная система без особенностей. Мышечный тонус симметрично снижен. Пальпируются мелкие подчелюстные лимфатические узлы, мягко-эластической консистенции, подвижные. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Перкуторно в симметричных точках ясный легочный звук. В легких дыхание пузырьное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень + 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика выслушивается. Физиологические отправления в норме. Рост 76 см., масса тела 8600 г., ИМТ 14,72 кг/м². Физическое развитие отстает от паспортного возраста по уровню биологической зрелости за счет белково-энергетической недостаточности, морфофункциональный статус дисгармоничный.

Status specialis: кожный покров с легкой гиперемией, сухой, с легким мелкопластинчатым шелушением. Терминальные волосы на волосистой части головы обильно отрастают, дерматоскопически визуализируются регулярно повторяющиеся утолщенные участки по ходу стержня волоса – бамбуковые волосы, обламывающиеся в зоне инвагинации волоса, брови – отсутствуют, ресницы верхнего и нижнего века разрежены. Ногтевые пластины на стопах – утолщены, тускло-желтого цвета, деформированы. В течение 6 месяцев получения таргетной терапии секукинумабом отмечена значительная положительная динамика по кожному процессу: уменьшение гиперемии, шелушения кожного покрова, также улучшение по параметрам психомоторного развития, прибавка в весе 600 гр.

ВЫВОДЫ

Синдром Нетертона является редким дерматозом, требующим междисциплинарного и персонифицированного подхода к терапии. С развитием молекулярной медицины у пациентов с данным синдромом перспективным направлением в лечении является применение таргетной терапии, которая способствует значительному улучшению клинических проявлений и качества жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sun, J.D. Netherton syndrome: a case report and review of the literature / Sun, J.D., Linden, K.G. // Int. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 693–697.
2. Infliximab therapy for Netherton syndrome: a case report / Roda, Â., Mendonça-Sanches, M., Travassos, A.R. [et al.] // JAAD Case Rep. – 2017. – Vol. 3, № 6. – P. 550–552.
3. Rapid and easy diagnosis of Netherton syndrome with dermoscopy / Akkurt, Z.M., Tuncel, T., Ayhan, E. [et al.] // J. Cutan. Med. Surg. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 280–282.

4. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature / Herz-Ruelas, M.E., Chavez-Alvarez, S., Garza-Chapa, J.I. [et al.] // *Skin Appendage Disord.* – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 346–350.
5. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review / Sarri, C.A., Roussaki-Schulze, A., Vasilopoulos, Y. [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 137–152.
6. Small, A.M. Netherton syndrome mimicking pustular psoriasis: clinical implications and response to intravenous immunoglobulin / Small, A.M., Cordoro, K.M. // *Pediatr. Dermatol.* – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. e222–e223.
7. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай / Мурашкин, Н.Н., Опрятин, Л.А., Бридан-Ростовская, А.С. [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 433–442. – doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>.
8. Детская дерматология / под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. – М.: Бином, 2013. – 560 с.
9. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. Т. II / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 928 с.
10. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. – М.: Медицина, 1999. – 832 с.
11. Патология кожи / под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. – М.: Медицина, 1993. – 480 с.
12. Клинический случай синдрома Нетертона / Бакулев, А.Л., Каракаева, А.В., Куляев, К.А. [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 605–607.
13. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis / Sprecher, E., Chavanas, S., DiGiovanna, J.J. [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 117, № 2. – P. 179–187.
14. Biological treatments for pediatric Netherton syndrome / Pontone, M., Giovannini, M., Filippeschi, C. [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – 1074243.
15. Response to dupilumab in two children with netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling / Sübmuth, K., Traupe, H., Loser, K. [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. e152–e155.
16. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of netherton syndrome / Murase, C., Takeichi, T., Taki, T. [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2021. – Vol. 102, № 2. – P. 126–129.
17. Secukinumab therapy for netherton syndrome / Luchsinger, I., Knöpfel, N., Theiler, M. [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2020. – Vol. 156, № 8. – P. 907–911.

Сведения об авторах:

А.Д. Дресвянкина* – студент

Е.С. Самусенко – студент

К.Н. Сорокина – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors:

D.D. Dresvyankina – Student

S. E. Samusenko – Student

K.N. Sorokina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

an-uta29@mail.ru

УДК: 616.517-06:616.15-07(470.55)

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Нефедьева Юлия Владимировна¹, Шишкова Юлия Сергеевна², Зиганшин Олег Раисович¹

¹Кафедра дерматовенерологии

²Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Челябинск, Россия

Аннотация

Введение. Псориаз хроническое заболевание кожи, оказывающее существенное влияние на качество жизни больных. Эпидемиологические и клинико-анамнестические данные о пациентах с псориазом Челябинской области играют важную роль в изучении этиопатогенеза заболевания. **Цель исследования** – изучить динамику заболеваемости псориазом в Челябинской области в 2020-2023 г.г., клинико-анамнестические данные, лабораторные показатели биохимического анализа крови пациентов ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер». **Материалы и методы.** Проведен анализ данных анамнеза и клинической картины, биохимического анализа крови 750 пациентов с псориазом, проходивших лечение в ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер». При анализе данных использовали пакет статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 19. **Результаты.** Психосоциальное перенапряжение является наиболее значимым триггерным фактором дебюта псориаза. Курение, чаще выявлялось у больных псориазом мужчин. Артропатический псориаз и непрерывно рецидивирующее течение заболевания чаще встречались у женщин. Увеличение биохимических показателей холестерина и триглицеридов крови были