На правах рукописи

АВЕТИСЯН КАРИНЕ ОНИКОВНА

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПИРОВАНИЯ

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент **Макарова Светлана Геннадиевна**

доктор медицинских наук, профессор **Мурашкин Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий 1-м отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Рюмина Ирина Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук» **Корсунская Ирина Марковна**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «____» «_____» 2026 года в «____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр. 1.и на сайте https://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Врождённый ихтиоз (ВИ) или наследственные нарушения эпидермальной дифференцировки представляет собой гетерогенную группу генетически обусловленных заболеваний кожи, характеризующихся нарушением процессов эпидермальной дифференцировки и кератинизации, выраженной клинической неоднородностью. На сегодняшний день описано более 70 генов с многочисленными патогенными вариантами, связанными с развитием разных клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза (Мурашкин et al., 2022, Oji et al., 2010, Paller et al., 2025). Такая высокая генетическая вариабельность обуславливает значительную клинико-генетическую и фенотипическую неоднородность (Sun et al., 2022), что существенно затрудняет проведение дифференциальной диагностики с другими хроническими дерматозами и постановку окончательного диагноза (Аветисян et al., 2024).

Патогенные варианты генов приводят к нарушению функций кодируемых белков, участвующих в регуляции транскрипции, репарации ДНК, метаболизме, межклеточном транспорте липидов и терминальной дифференцировке кератиноцитов. Это приводит к структурной и функциональной нестабильности рогового слоя, снижению барьерной функции кожи, усилению трансэпидермальной потери воды, что клинически проявляется тяжёлыми кожными изменениями (Мурашкин et al., 2022, Oji et al., 2010, Paller et al., 2025). Клиническая картина включает диффузную эритродермию, выраженную сухость кожи, шелушение, интенсивный зуд, гиперкератоз, а у части пациентов, особенно при синдромальных формах, – поражения внутренних органов. Прогрессирование болезни значительно снижают качество жизни больных, приводя у большинства к инвалидизации (Troiano et al., 2020).

Современная классификация подразделяет ВИ на синдромальные и несиндромальные формы, каждая из которых включает множество клинико-генетических подтипов (Oji et al., 2010). Течение заболевания варьирует от лёгких форм до крайне тяжёлых состояний, вплоть до летального исхода. Высокая летальность наблюдается при тяжёлой несиндромальной форме «плод Арлекин (Elkhati et al., 2025), синдроме Нетертона и других тяжёлых синдромальных формах на ранних этапах жизни (Barbati et al., 2021); частыми причинами летальности становятся сепсис, тяжёлая дыхательная недостаточность и инфекции.

На сегодняшний день лечение ВИ носит преимущественно симптоматический характер и включает применение наружных увлажняющих и кератолитических средств, системных ретиноидов, антигистаминных препаратов, коротких курсов кортикостероидов, а также организацию ухода и психосоциальную поддержку (Gutiérrez-Cerrajero et al., 2023). Стандартные терапевтические подходы ограничены, часто не учитывают генетическую и иммунологическую гетерогенность заболевания, что обусловливает прогрессирование болезни и выраженное снижение качества жизни пациентов (Mazereeuw-Hautier et al., 2019, Vahlquis et al., 2020). Одним из перспективных направлений в терапии тяжёлых дерматозов является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих избирательно воздействовать на ключевые звенья иммунопатогенеза (Süßmuth et al., 2020, Mocarska et al., 2025). Разработка персонализированных методов лечения, основанных на клинико-генетическом фенотипировании и иммунологическом профилировании, открывает перспективы повышения эффективности терапии и улучшения исходов у пациентов.

В одноцентровое проспективное исследование включён 151 ребёнок с врождённым ихтиозом, которым выполнено комплексное клинико-генетическое и иммунологическое фенотипирование с последующей оценкой эффективности персонализированной таргетной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Поиск эффективных методов лечения тяжёлых генодерматозов, включая врождённый ихтиоз, особенно у пациентов с синдромальными формами – синдром Нетертона, SAM-синдром, а также редких тяжёлых несиндромальных форм («плод Арлекин», врождённая ихтиозиформная эритродермия и др.) – остаётся актуальной задачей современной дерматологии и клинической иммунологии (Paller et al., 2018). Современные исследования подтверждают значимую роль иммунного воспаления, преимущественно Th2- и Th17-опосредованного, в патогенезе ВИ и открывают возможности для выбора таргетных препаратов, избирательно подавляющих ключевые звенья воспаления (Mazereeuw-Hautier et al., 2025, Tan et al., 2025). В ряде работ описано применение генно-инженерных биологических препаратов в малочисленных группах или у отдельных пациентов с быстрым терапевтическим эффектом (Barbieux et al., 2021, Kraljević et al., 2025, Joosten et al., 2022, Martin-García et al., 2023). Эти результаты предоставляют новые перспективы иммунобиологической терапии для пациентов с различными формами ВИ, ранее не реагировавших на стандартное лечение.

Цель исследования

Разработать персонализированные подходы к патогенетической терапии детей с врождённым ихтиозом на основе клинико-генетического и иммунологического фенотипирования, определить предикторы эффективности терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать генотип-фенотипические связи при различных подтипах врождённого ихтиоза у детей и создать пошаговый алгоритм диагностики на основе клинико-генетического фенотипирования.
2. Оценить состояние клеточного иммунитета и определить доминирующие иммунологические профили при различных клинико-генетических подтипах врождённого ихтиоза для выявления общих и специфических иммунопатогенетических механизмов.
3. Провести сравнительный анализ иммунологических профилей у пациентов с врождённым ихтиозом, атопическим дерматитом и вульгарным псориазом.
4. Определить показания к таргетной терапии и обосновать выбор генно-инженерных биологических препаратов с учётом иммунологических и клинико-генетических характеристик у детей с врождённым ихтиозом.
5. Оценить клиническую эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов у детей с различными формами врождённого ихтиоза, выявить клинико-лабораторные предикторы эффективности терапии.
6. Разработать практические рекомендации по совершенствованию диагностики и применению таргетной иммунобиологической терапии у детей с различными клинико-генетическими формами врождённого ихтиоза на основе полученных данных.

Научная новизна

Настоящее исследование представляет собой комплексное изучение клинико-генетических и иммунологических особенностей врождённого ихтиоза у детей и патогенетическое

обоснование новых подходов к таргетной терапии. Основные результаты, отражающие научную новизну работы, заключаются в следующем:

1. Впервые проведено комплексное исследование различных подтипов врождённого ихтиоза у большой группы пациентов для орфанного заболевания, что позволило подробно охарактеризовать клинико-генетические фенотипы заболевания.

2. Впервые выявлены особенности иммунологического профиля у детей с различными клинико-генетическими подтипами, включая анализ субпопуляционного состава лимфоцитов, что расширяет понимание патогенеза на клеточном уровне.

3. Впервые показана связь между клинико-генетическими формами врождённого ихтиоза и характером иммунных нарушений, включая Th2- и Th17-опосредованные реакции, что позволяет выявлять специфические иммунопатогенетические механизмы и терапевтические мишени для каждого подтипа.

4. Впервые проведён сравнительный анализ клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом, атопическим дерматитом и псориазом, что позволило выявить как общие, так и специфические механизмы иммунопатогенеза.

5. Впервые в России патогенетически обосновано и клинически апробировано применение таргетной генно-инженерной биологической терапии у детей с врождённым ихтиозом с учётом иммунного профиля и клинико-генетического подтипа, что является ключевым научным и практическим результатом исследования.

6. Разработан диагностический алгоритм, интегрирующий клинические, гено-фенотипические и иммунологические характеристики, обеспечивающий высокую точность определения подтипов заболевания и обоснованный выбор персонализированной терапии для детей с врождённым ихтиозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа расширяет и углубляет представления о клинико-генетических подтипах и иммунопатогенетических механизмах врождённого ихтиоза у детей. Полученные данные о характеристиках иммунологических профилей, ассоциированных с конкретными клинико-генетическими подтипами, позволили выявить ключевые механизмы иммунопатогенеза, определить перспективные терапевтические мишени и обосновать новые подходы к таргетной терапии.

Практическая значимость исследования состоит в следующем: разработан пошаговый диагностический алгоритм клинико-генетического фенотипирования врождённого ихтиоза; сформированы персонализированные рекомендации по применению генно-инженерных биологических препаратов для терапии детей с различными формами заболевания; определены клинико-лабораторные предикторы эффективности терапии; подготовлены практические рекомендации для внедрения таргетной терапии в клиническую практику. Внедрение полученных результатов позволит повысить точность диагностики и эффективность терапии, что в конечном итоге приведёт к снижению степени тяжести заболевания и существенному улучшению качества жизни пациентов.

Методология и методы исследования

В нерандомизированном проспективном контролируемом исследовании применялись современные клинические, молекулярно-генетические, иммунологические и аллергологические методы с последующей статистической обработкой данных. Клинико-генетическое исследование включало фенотипирование 151 пациента (возраст: 1 мес. – 18 лет) с врождённым

ихтиозом в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Группы сравнения составили дети с атопическим дерматитом (n=68) и вульгарным псориазом (n=55). Молекулярная диагностика проведена в Медико-генетическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с применением массового параллельного секвенирования нового поколения (NGS) на платформе Ion S5 XL (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартным протоколам; валидация выявленных генетических вариантов осуществлялась методом Сэнгера. На основе интегративного анализа генетических данных и клинико-фенотипических характеристик были определены клинико-генетические подтипы заболевания.

Клиническая оценка пациентов включала шкалу тяжести ихтиоза ISS, числовую рейтинговую шкалу пикового зуда NRS, дерматологический индекс качества жизни детей CDLQI, а также z-score антропометрических показателей (HAZ, BAZ, WAZ). Иммунологические методы включали проточную цитометрию на анализаторе Novocyte 2060/3000 (ACEA Biosciences, США) с использованием мультипараметрической панели моноклональных антител для оценки содержания основных и малых субпопуляций лимфоцитов. Определение уровня специфических IgE к аллергенам проводилось методом ImmunoCAP (Phadia/Thermo Fisher Scientific); сопутствующий атопический синдром идентифицировался на основании уровня эозинофилов в периферической крови (выше нормы), общего IgE (выше возрастной нормы), положительных результатов ImmunoCAP (≥0,35 kUA/l) и клинических проявлений. Полученные результаты интерпретированы с учётом современных научных данных, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чеченской Республики, а также в педиатрическое отделение ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница». Результаты исследования включены в образовательные программы высшего медицинского образования (специалитет, ординатура), программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, а также используются в образовательном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлены генотип-фенотипические особенности врождённого ихтиоза. Патогенные варианты генов *KRT10, KRT1, TGM1, ABCA12, ALOX12B* и *ALOXE3* ассоциированы с ранней манифестацией и коллодиевой мембраной, тогда как варианты *SPINK5, FLG, DSG1, DSP, NSDHL* и *STS* – с отсроченными или атипичными клиническими проявлениями. Выявлено, что сочетание аллергических заболеваний с патогенными вариантами генов *SPINK5*, *DSG1/DSP* и *FLG* у всех обследованных пациентов с синдромом Нетертона, синдромом SAM и вульгарным ихтиозом может рассматриваться как фенотипический маркер указанных клинико-генетических подтипов. Разработан пошаговый диагностический алгоритм, основанный на комплексной оценке клинико-фенотипических, молекулярно-генетических и иммунологических данных, повышающий точность определения клинико-генетического подтипа заболевания и обосновывающий персонализированный выбор терапии.

2. Установлено, что врождённый ихтиоз характеризуется различными иммунологическими профилями в зависимости от клинико-генетического подтипа. Общими особенностями иммунопатогенеза являются провоспалительная активация с участием активированных Т-хелперов (Thact) и Т-клеточная дисрегуляция. Для тяжёлых форм заболевания характерно преобладание Th17/Th2-типа иммунного ответа и дисбаланс оси Th17/Treg. Полученные данные служат иммунологическим обоснованием персонализированного выбора таргетной терапии, направленной на модуляцию Th17/Th2-зависимых сигнальных путей.

3. Обоснован персонализированный подход к генно-инженерной биологической терапии врождённого ихтиоза с учётом клинико-генетического подтипа, тяжести и иммунологического профиля. Показано, что комбинированная терапия дупилумабом и секукинумабом при тяжёлых формах синдрома Нетертона, синдрома SAM и ихтиоза «плод Арлекин» обеспечивает более высокую клиническую эффективность по сравнению с монотерапией. Определены клинико-лабораторные предикторы эффективности терапии, включающие воспалительный фенотип, Th2/Th17-иммунный профиль и атопические маркеры. Установлен благоприятный профиль безопасности терапии.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов обеспечена использованием современных клинико-лабораторных, инструментальных и генетических методов обследования, стандартизированных шкал оценки, валидированных аналитических платформ, а также строгой статистической обработкой данных. Дизайн исследования (одноцентровое проспективное наблюдение на базе специализированного федерального центра), достаточный для орфанного заболевания объём выборки (151 пациент с ВИ, группы сравнения с атопическим дерматитом и вульгарным псориазом) и применение валидированных инструментов (ISS, NRS, CDLQI, антропометрия по ВОЗ) обеспечивают воспроизводимость и сопоставимость полученных данных с результатами других авторов.

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы были представлены на научно-практических мероприятиях – конференциях, симпозиумах, школах, конгрессах: Всероссийский съезд и ежегодные конгрессы Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) (Россия, Москва, 2022, 2023, 2024); IV Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (Россия, Москва, 2022); «Интегративная дерматовенерология и косметология InteDeCo» (Россия, Москва, 2022, 2023, 2024, 2025); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Россия, Москва, 2022, 2023, 2024, 2025); Международная конференция «International Conference on Pediatrics and Healthcare» (ОАЭ, Дубай, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы лечения и современные технологии в педиатрии и неонатологии» (Россия, Рязань, 2023); Конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC-2023 (Россия, Москва, 2023, 2024); VII научно-практическая конференция НАЭПИД с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике» (Россия, Москва, 2024); VII научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматовенерологии и косметологии» (Россия, Москва, 2024); XIV Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Россия, Москва, 2024); 2nd Asia-Pacific Congress on Medicine Today (APCMT 2024) (Япония, Токио, 2024); Гибридный конгресс Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии

(EAACI) (Испания, Валенсия, 2024); Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии РААКИ (Россия, Москва, 2024, 2025); Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии (Россия, Москва, 2024, 2025); Конференция с международным участием «Аллергология и иммунология в педиатрии» (Россия, Москва, 2025); XLII Рахмановские чтения (Россия, Москва, 2025); Конференция с международным участием «VII съезд детских врачей» (Россия, Москва, 2025); научно-практическая школа-конференция «Аллергология, иммунология и инфектология для практикующих врачей» (Россия, Сочи, 2025); Всероссийская научно-практическая конференция «Сложные вопросы междисциплинарного взаимодействия в педиатрии» (Россия, Самара, 2025); Всемирный конгресс детской дерматологии BSPD (Аргентина, Буэнос-Айрес, 2025).

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ: из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание учёной степени кандидата наук, четыре из них входят в базу данных Scopus; 3 тезиса опубликованы в материалах международных конгрессов (РААКИ-2023, IMAC-2024, APCMT-2024), один из них – в журнале, входящем в Scopus.

Личный вклад автора

Автор осуществил анализ научной литературы, сформулировал цель, задачи и гипотезу исследования, разработал дизайн исследования и сформировал исследовательские группы, провёл анализ клинико-анамнестических данных пациентов, организовал проведение лабораторных и инструментальных исследований, выполнил статистическую обработку данных и сформулировал основные выводы, разработал пошаговый диагностический алгоритм и научно обоснованный выбор персонифицированных подходов к диагностике и иммунопатогенетической терапии врождённого ихтиоза у детей с учётом клинико-генетических и иммунологических фенотипов. Автор является автором научных публикаций и докладов на российских и международных конференциях и конгрессах, подготовил положения для защиты диссертации, а также практические рекомендации и предложения по внедрению результатов исследования в клиническую практику.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 263 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов и объёма исследования, четырёх глав собственных результатов, заключения, основных выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа содержит 6 приложений, иллюстрирована 37 таблицами и 94 рисунками. Библиографический указатель включает 13 отечественных и 117 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе отделения дерматологии (заведующий отделением – д.м.н., профессор Мурашкин Н.Н.) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.). Работа одобрена локального этического комисситета (протокол № 6 от 17.06.2021) и утверждена Учёным советом ФГАУ «НМИЦ ЗД» (протокол № 6 от 30.06.2021). Период исследования – август 2020 г. – май 2025 г. Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в Медико-генетическом центре, лаборатории медицинской геномики (начальник – д.б.н., профессор Савостьянов К.В.),

лабораторные иммунологические исследования – в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая – д.м.н., профессор Семикина Е.Л.), аналитическая работа – в Центре профилактической педиатрии (и.о. начальника – д.м.н., доцент Макарова С.Г.).

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное сравнительное исследование, включившее 151 ребёнка с ВИ (группа 1). Группы сравнения составили 68 детей с атопическим дерматитом (АтД, группа 2) и 55 детей с вульгарным псориазом (Пс, группа 3). Возраст участников всех групп – от 1 месяца до 18 лет. Из 151 пациента с ВИ 45 имели синдромальные формы, 106 – несиндромальные. Пациенты распределены на 7 клинических групп (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов с врождённым ихтиозом по клинико-генетическим группам (n=151)

Клиническая группа	Обозначение	n
Врождённая небуллёзная ихтиозиформная эритродермия	CIE	21
Синдром Нетертона	NS	37
Ламеллярный ихтиоз	LI	22
Вульгарный ихтиоз	IV	31
Кератинопатический ихтиоз	KPI	19
Смешанная группа (SAM и CHILD синдромы, «плод Арлекин»)	HI, SAM, CHILD	13
Х-сцепленный рецессивный ихтиоз	XRLI	8
Всего		**151**

Всем пациентам была проведена молекулярно-генетическая диагностика; на основании генетических данных, анамнеза и клинических симптомов установлен окончательный клинико-генетический подтип заболевания. Клиническое обследование включало детальный сбор анамнеза (в том числе неонатального периода и аллергологического анамнеза), общеклинические и биохимические исследования, ультразвуковое исследование, оценку физического развития по Z-score антропометрических показателей (HAZ, BAZ, WAZ) по стандартам ВОЗ, а также клиническую оценку кожного синдрома по валидированным шкалам ISS (индекс тяжести ихтиоза), NRS (числовая рейтинговая шкала пикового зуда) и опроснику CDLQI (дерматологический индекс качества жизни детей).

Тяжесть кожного синдрома по шкале ISS оценивалась по 11 анатомическим участкам кожи (степень шелушения и эритемы) с градацией: 0–2 балла – лёгкая степень, 2–5 – средняя, 5–8 – тяжёлая; интенсивность зуда по шкале NRS – от 0 до 10 баллов (0 – отсутствие зуда, 8–10 – выраженный зуд); качество жизни по опроснику CDLQI – суммарно от 0 до 30 баллов, где более высокие значения соответствуют более выраженному нарушению качества жизни.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом NGS таргетных областей 177 генов, ассоциированных с генодерматозами; для отдельных пациентов применён метод WES; валидация – методом Сэнгера.

Состояние клеточного иммунитета оценивалось методом проточной цитофлуориметрии (Novocyte, ACEA Biosciences, США) с определением основных субпопуляций лимфоцитов (Т-лимфоциты $CD3^+$, Т-хелперы $CD3^+CD4^+$, цитотоксические Т-лимфоциты $CD3^+CD8^+$, В-лимфоциты $CD3^-CD19^+$, NK-клетки $CD3^-CD16^+CD56^+$) и малых субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток (регуляторные Т-клетки Treg, активированные Т-хелперы Thact, Th17-лимфоциты

$CD3^+CD4^+CD161^+$, Th2-лимфоциты $CD3^+CD4^+CD294^+$). Общая схема исследования, включающая два этапа, представлена на рисунке 1.

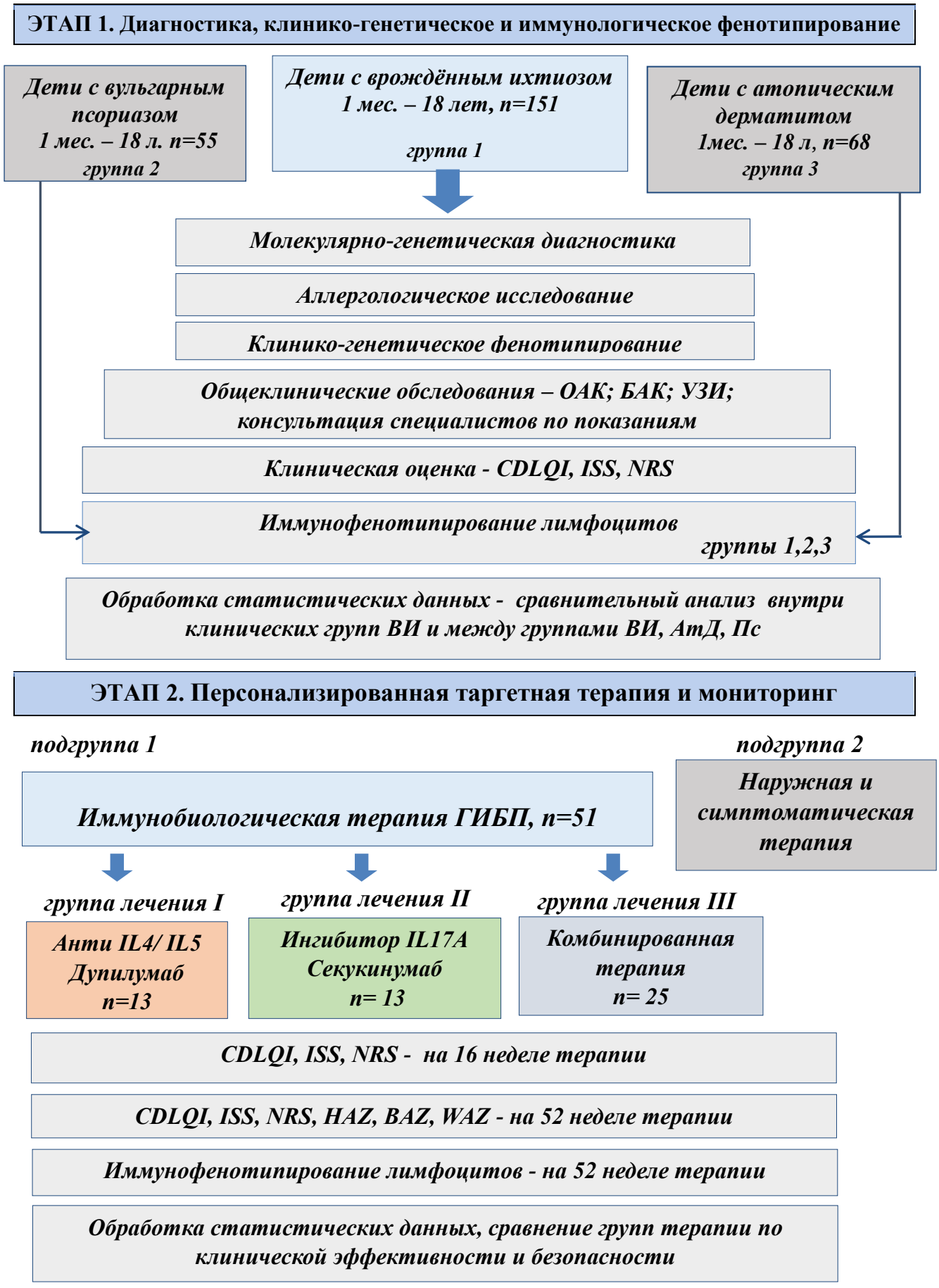


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для инициации таргетной терапии была отобрана группа детей с наиболее тяжёлыми клиническими проявлениями. На основании результатов иммунологических исследований и выделенных профилей Th17/Th2 в качестве препаратов таргетной терапии выбраны ингибитор IL-17A (секукинумаб) и антитела к IL-4/IL-13 (дупилумаб). В группу ГИБТ вошёл 51 пациент с тяжёлыми клиническими проявлениями (NS – 30, IV – 8, HI – 4, SAM – 3, CIE – 2, CHILD – 2, CRIE – 2); распределение по группам терапии: монотерапия дупилумабом – n=13, монотерапия секукинумабом – n=13, комбинированная терапия – n=25. Эффективность терапии оценивалась по динамике ISS, CDLQI, NRS на 16-й и 52-й неделях, антропометрических параметров (HAZ, BAZ, WAZ) до и после ГИБТ; безопасность – по частоте и характеру нежелательных явлений.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Excel, SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и Statistica 10.0 (StatSoft). Нормальность распределения оценивалась критерием Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели описаны медианой (Me), 25-м и 75-м перцентилями, минимальными и максимальными значениями; качественные – абсолютными значениями (n) и долями (%). Межгрупповые сравнения качественных переменных проводили с применением критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера; количественных при сравнении двух групп – U-критерия Манна–Уитни либо t-критерия Стьюдента, при сравнении трёх и более групп – критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Данна. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-генетическое фенотипирование пациентов с врождённым ихтиозом

Молекулярно-генетический анализ выявил структуру генов врождённого ихтиоза в когорте (n=151) и продемонстрировал моногенность как синдромальных, так и несиндромальных форм. Диагностика осложнялась тем, что один и тот же ген мог обусловливать различные клинические формы, и наоборот – одна форма могла быть вызвана вариантами разных генов (особенно выраженная генетическая гетерогенность подтипов ARCI для генов *ALOX12B, ALOXE3, KRT10, TGM1*). Наиболее многочисленной была группа детей с патогенными вариантами гена *SPINK5* (n=37, синдром Нетертона), далее – вульгарный ихтиоз (*FLG,* n=31), ихтиозиформная небуллёзная эритродермия и ламеллярный ихтиоз. Ассоциации патогенных вариантов генов с клиническими подтипами представлены в таблице 2.

У пациентов с вариантами гена *SPINK5* (n=37) во всех случаях установлен синдром Нетертона; у 30 из них клинические проявления были тяжёлыми, что послужило основанием для инициации иммунобиологической терапии. У всех пациентов с вариантами гена *FLG* (n=31) установлен вульгарный ихтиоз с сопутствующим тяжёлым атопическим дерматитом; в 80 % случаев дети ранее наблюдались с диагнозом атопического дерматита без указания на ихтиоз, что отражает гиподиагностику вульгарного ихтиоза. Пациенты с вариантами гена *ALOX12B* (n=22) отличались клинической гетерогенностью (фенотипы CIE – 68,18 %, LI – 18,18 %, самовосстанавливающийся коллодийный плод SHCB); при вариантах гена *ALOXE3* (n=4) установлены CIE (n=3) и SHCB (n=1). Патогенные варианты генов *KRT10* и *TGM1* выявлены в равном количестве (по n=14; по 9,4 % всех детей с ВИ): при *TGM1* преобладал ламеллярный ихтиоз (n=13) и SHCB (n=1), при *KRT10* – врождённая буллёзная/ретикулярная ихтиозиформная эритродермия (CRIE, n=8) и эпидермолитический ихтиоз (n=6). Варианты гена *ABCA12* (n=5)

соответствовали подтипу «плод Арлекин» (HI), *NSDHL* (n=4) – синдрому CHILD, *DSG1/DSP* (n=4) – синдрому SAM.

Таблица 2 – Ассоциация патогенных вариантов генов с клиническими подтипами ВИ

Ген (число пациентов)	Клинический подтип (доля, n)
SPINK5 (n=37)	синдром Нетертона (NS) – 100 %
FLG (n=31)	вульгарный ихтиоз (IV) – 100 %
ALOX12B (n=22)	CIE – 68 % (n=15); LI – 18 % (n=4); SHCB – 14 % (n=3)
ALOXE3 (n=4)	CIE – 75 % (n=3); SHCB – 25 % (n=1)
TGM1 (n=14)	LI – 93 % (n=13); SHCB – 7 % (n=1)
KRT10 (n=14)	CRIE – 57,1 % (n=8); эпидермолитический ихтиоз – 42,9 % (n=6)
KRT1 (n=3)	CRIE – 100 %
KRT2 (n=1)	поверхностный эпидермолитический ихтиоз (SEI)
ABCA12 (n=5)	ихтиоз «плод Арлекин» (HI) – 100 %
NSDHL (n=4)	синдром CHILD – 100 %
DSG1/DSP (n=4)	синдром SAM – 100 %
GJB (n=1)	Вариабельная эритрокератодермия (EKV)
NIPAL4 (n=2); *PNPLA1* (n=1)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE) – 100%
STS (n=8)	X-сцепленный рецессивный ихтиоз (XRLI) – 100%

Изучение частоты сопутствующих аллергических заболеваний выявило чёткую связь с типом генетического дефекта (таблица 3).

Таблица 3 – Частота сопутствующего атопического синдрома в зависимости от патогенного варианта гена

Ген	Частота атопического синдрома
SPINK5, FLG, DSG1/DSP	100 %
ALOXE3	75 % (3 из 4)
ABCA12	у большинства (3 из 5)
ALOX12B	41,6 % (5 из 12 с отягощённым анамнезом)
NSDHL	2 из 4
TGM1, KRT10	низкая частота (~21,4 %), не выше популяционной

У всех пациентов с патогенными вариантами генов *SPINK5, DSG1/DSP* и *FLG* (100 %) диагностированы сопутствующие аллергические заболевания, при этом в группах NS и IV выявлены полисенсибилизация и высокий уровень общего IgE. В группе NS атопический дерматит выявлен у 35 из 37 детей; все пациенты были полисенсибилизированы к пищевым и аэроаллергенам с доказанным триггерным значением для кожного синдрома. Бронхиальная астма была зарегистрирована у 4 из 37 (10,8 %) пациентов с NS; в группе IV встречалась чаще –

у 8 из 31 (25,8 %). Аллергия выявлена также у 3 из 4 пациентов с вариантами гена *ALOXE3* (75 %), у большинства детей с вариантами *ABCA12* и у 22,7 % пациентов группы *ALOX12B*; в группах *TGM1* и *KRT* – встречалась с низкой частотой, не превышающей популяционную. Полученные результаты подтверждают, что в патогенетических механизмах развития аллергии у детей с ВИ существенную роль играет тип генетического дефекта, наиболее часто реализующийся при подтипах NS, SAM и IV.

Анализ диагностических ошибок показал, что у пациентов с патогенными вариантами генов *KRT10, KRT1, TGM1, ABCA12, ALOX12B, ALOXE3* диагноз ВИ у большинства был выставлен в родильном доме, что связано с наличием коллодиевой мембраны и яркими проявлениями заболевания при рождении; однако неонатальные проявления часто недостаточны для успешного фенотипирования. Патогенные варианты генов *SPINK5, NSDHL, DSG1, DSP, GJB3, STS* и *FLG* чаще сопровождались отсроченной постановкой диагноза – в течение первого года жизни или позже, что обусловлено возрастной динамикой клинических проявлений и сложностью дифференциальной диагностики. Показано, что ВИ может маскировать атопический дерматит и наоборот, что приводит к гиподиагностике как сопутствующей аллергической патологии, так и самого ихтиоза, особенно у детей с синдромом Нетертона и синдромом SAM.

Анализ клинико-фенотипических характеристик у пациентов с патогенными вариантами разных генов показал, что полученные данные могут служить важными диагностическими маркерами (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики неонатального периода с учетом выявленных генов (n=151)

Критерии раннего анамнеза	**Распределение генов с учетом степени встречаемости в группе**			
	выражен >50%	**средняя частота 25-50%**	**слабо выражен <25%**	**отсутствует**
Наследственность	*STS*	*ALOX12B,*	*SPINK5, FLG, ALOXE3 KRT10, KRT1, KRT2*	*PNPLA1, NIPAL4, TGM1, GJB3, ABCA12, NSDHL DSG1/DSP*
Недоношенность	*ABCA12, TGM1, KRT1, GJB3*	*ALOXE3, NIPAL4, KRT10 SPINK5, NSDHL*	*ALOX12B, DSG1/DSP, FLG*	*KRT2, PNPLA1, STS*
Коллодиевая мембрана	*TGM1, ABCA12, ALOX12B, ALOXE3*	*KRT10*	*KRT1, SPINK5, DSG1/DSP, PNPLA1, NIPAL4*	*FLG, GJB3, NSDHL, KRT2, STS*
Неонатальная эритродермия	*KRT, ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, SPINK5, PNPLA1, NIPAL4,TGM1,GJB3*	*FLG, DSG1/DSP, NSDHL*	*STS*	–
Внутриутробная гипотрофия	*ABCA12, NSDHL, ALOXE3, GJB3, PNPLA1*	*TGM1, KRT, ALOX12B, SPINK5, DSG1/DSP NIPAL4*	*FLG, GJB3,*	*STS*
Терапия в ОРИТН	*ALOX12B, ALOXE3, TGM1, KRT, ABCA12, NSDHL.*	*SPINK5 DSG1/DSP PNPLA1, NIPAL4*	*FLG*	*GJB3, STS*

Проведен анализ клинико-фенотипических характеристик пациентов с учетом вовлеченных генов ВИ (таблица 5). Полученные результаты дополняют существующие диагностические критерии клинического фенотипирования.

Таблица 5 – Клинико-фенотипические характеристики с учетом выявленных генов

Фенотипические признаки	**Распределение генов с учётом степени встречаемости в группе**			
	выражен >50%	**средняя частота 25-50%**	**слабо выражен <25%**	**отсутствует**
Энтропион, эклабиум	*TGM1 ABCA12*	*KRT10*	*SPINK5, ALOXE3, ALOX12B*	*PNPLA1, NIPAL4, FLG, STS, KRT2, NSDHL KRT1, GJB3, DSG1/DSP*
Деформация ушных раковин	*ABCA12, TGM1, NSDHL, DSG1/DSP, NIPAL4, KRT, GJB3*	*ALOXE3, SPINK5, ALOX12B*	*STS*	*PNPLA1, FLG*
Низкорослость	*NSDHL. DSG1/DSP, SPINK5*	*ALOXE3, KRT10, TGM1, ABCA12*	*ALOX12B*	*GJB3, PNPLA1, NIPAL4, KRT1,FLG, STS, KRT2*
Ладонно-подошвенная кератодермия	*TGM1, ABCA12, KRT, NSDHL, DSG1/DSP, NIPAL4*	–	*FLG, SPINK5 ALOX12B, ALOXE3, GJB3*	*STS, PNPLA1*
Ониходистрофия	*KRT, ALOXE3, ABCA12, NSDHL, NIPAL4, TGM1, GJB3*	*ALOX12B, DSG1/DSP,SPINK5*	*FLG*	*PNPLA1, STS*
Триходистрофия /алопеция	*ABCA12, NSDHL, ALOXE3, TGM1 DSG1/DSP, SPINK5, NIPAL4, PNPLA1, GJB3*	*KRT10 ALOX12B*	*FLG, STS*	–
Гипогидроз	*ALOX12B, KRT, ALOXE3, TGM1, ABCA12, NSDHL. DSG1/DSP, NIPAL4, SPINK5, GJB3, PNPLA1*	–	*STS , FLG*	–
Дефицит массы тела	*NSDHL. KRT2, DSG1/DSP, SPINK5, ABCA12*	*ALOXE3, KRT10, TGM1, NIPAL4, KRT1*	*FLG, ALOX12B*	*PNPLA1, GJB3, STS*
Частые инфекции	*NSDHL. KRT10, KRT1, DSG1/DSP, SPINK5, ABCA12*	*FLG, ALOXE3, TGM1*	*NIPAL4, ALOX12B*	*GJB3, PNPLA1, STS, KRT2*
Атопический синдром	*SPINK5, DSG1/DSP, FLG, ABCA12, ALOXE3*	*NIPAL4, KRT1*	*ALOX12B, KRT10, NSDHL, TGM1,STS*	*KRT2 , PNPLA1, GJB3*

На основании выявленных генотип-фенотипических взаимосвязей и систематизации клинико-фенотипических характеристик разработан пошаговый диагностический алгоритм врождённого ихтиоза (рисунок 2). Отдельно установлена необходимость повторного клинико-генетического фенотипирования после первого года жизни, особенно в группе ARCI.

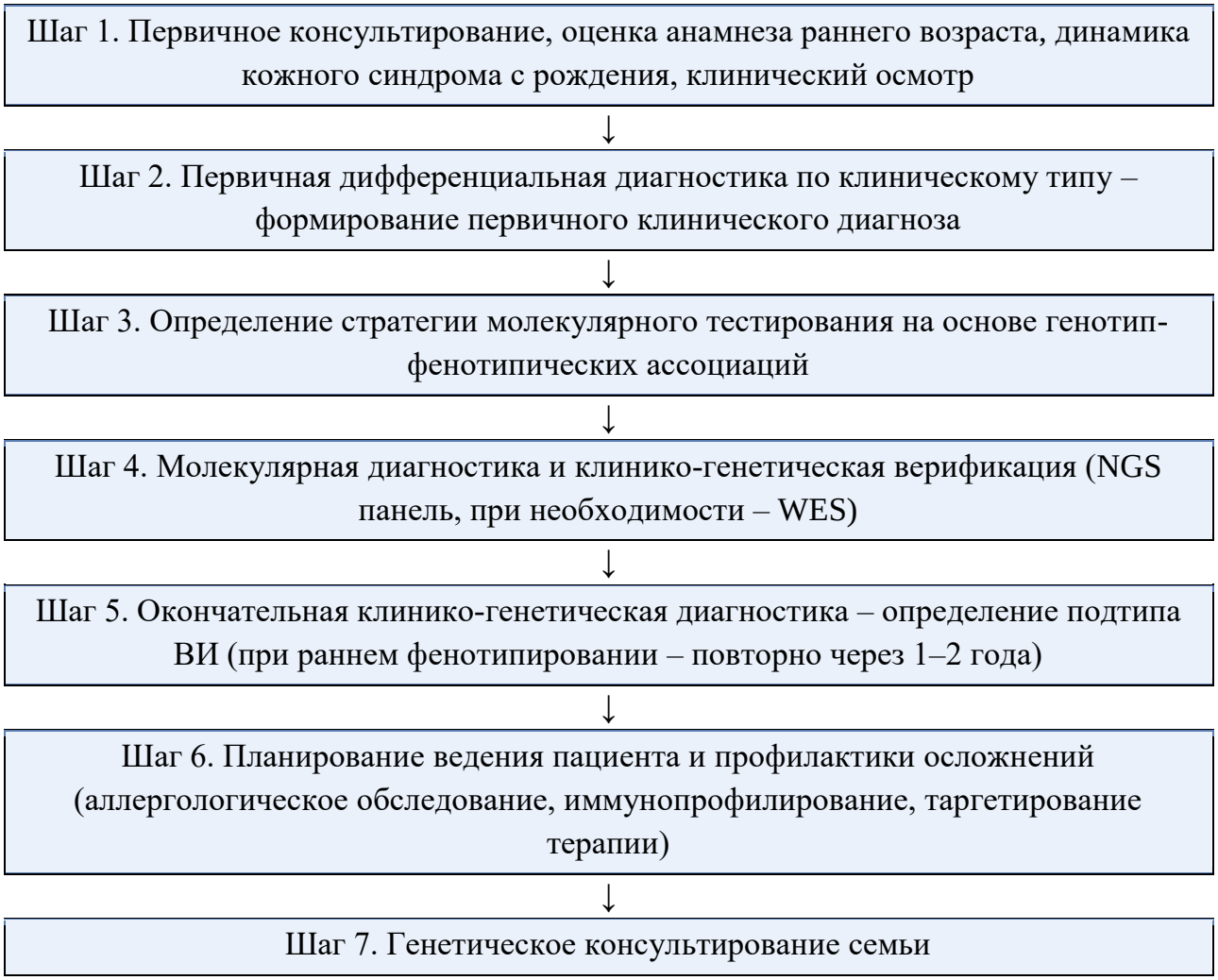


Рисунок 2 – Пошаговый алгоритм диагностики врождённого ихтиоза

Оценка состояния клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом

Наибольшую долю возрастных групп выборки составили дети 3–5 лет – 38 % (n=59), далее следовали дети 6–9 лет – 25 % (n=38), подростки – 14 % (n=21), дети раннего возраста – 13 % (n=20) и дети 9–11 лет – 9 % (n=13). Таким образом, около половины пациентов была младше шести лет, и в данной группе актуальным являлся вопрос диагностики, подчёркивавший трудности диагностики и проблемы поздней верификации диагноза.

Анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у 151 ребёнка с ВИ показал, что у большинства пациентов их уровни соответствовали референсным значениям, при этом во всех случаях содержание Т-хелперов превышало содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (Th>Tc). Отмечены сниженные показатели цитотоксических Т-лимфоцитов (снижение относительного содержания у 46,4 % пациентов) и NK-клеток (снижение относительного и абсолютного содержания у 35,2 % и 30,4 % пациентов соответственно), тогда как у значительной части пациентов наблюдалось высокое содержание В-лимфоцитов (у 26,4 % абсолютное содержание превышало референсный диапазон). Таким образом, у пациентов с ВИ наблюдается тенденция к снижению содержания NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, что, по всей видимости, поддерживает хроническое воспаление и повышенную восприимчивость к инфекциям.

Анализ малых субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов выявил провоспалительную активацию активированных Т-хелперов (Thact) у всех пациентов с ВИ независимо от клинико-

генетического фенотипа: Thact-профиль является базовым для всех подтипов заболевания. При этом для отдельных клинических подтипов выделены доминирующие/специфические иммунологические профили (таблица 6). Для тяжёлых форм заболевания установлена преобладающая активация Th17/Th2-ответа и дисбаланс оси Th17/Treg, что отражает ключевую роль нарушения иммунологической толерантности в иммунопатогенезе. Полученные иммунологические профили обосновали разработку персонализированных стратегий ГИБТ с учётом преобладающей активации Th17- и Th2-цитокиновых путей; в качестве кандидатных препаратов определены анти-IL-4/IL-13 (дупилумаб) и ингибитор IL-17A (секукинумаб).

Таблица 6 – Доминирующие иммунологические профили клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза

Клинико-генетический подтип	Доминирующий иммунологический профиль
Врождённая небуллёзная ихтиозиформная эритродермия (CIE)	Th17/Treg/Th2
Синдром Нетертона (NS)	Th2/Th17/Treg-вариабельность
Ламеллярный ихтиоз (LI)	Treg/Th2-вариабельность
Вульгарный ихтиоз (IV)	Treg/Th2-вариабельность
Кератинопатические ихтиозы (KPI)	Treg/Th2/Th17-вариабельность
Синдромы SAM, CHILD, ихтиоз «плод Арлекин» (HI)	Th17/Th2

Примечание: Общим для всех клинико-генетических подтипов является профиль активированных Т-хелперов (Thact).

Сравнительный анализ клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом, атопическим дерматитом и вульгарным псориазом

Сравнительный анализ показал как общие, так и специфические особенности клеточного иммунитета трёх групп (таблица 7). По содержанию активированных Т-хелперов (Thact-LP) значимо высокие показатели выявлены в группах ВИ и псориаза по сравнению с атопическим дерматитом (медиана относительного содержания: ВИ – 221,1 %, псориаз – 185,7 %, АтД – 85,0 %; $p_{1,2}$=0,000; $p_{2,3}$=0,000), при этом группы ВИ и псориаза оказались однородными. По содержанию Th17-лимфоцитов значимых межгрупповых различий не выявлено, однако наиболее низкие показатели отмечались у пациентов с атопическим дерматитом, а группы ВИ и псориаза демонстрировали максимальную однородность. Содержание регуляторных Т-клеток (Treg-LP) было наиболее низким в группе псориаза (значимые различия ВИ–псориаз и АтД–псориаз: $p_{1,3}$=0,004 и $p_{2,3}$=0,028 для абсолютных показателей), при этом группы ВИ и АтД оказались однородными. Содержание Th2-лимфоцитов было наибольшим в группе ВИ и значимо превышало показатели группы атопического дерматита ($p_{1,2}$=0,000 для абсолютных значений; по относительным показателям – значимые отличия ВИ от АтД и от псориаза: $p_{1,2}$=0,028; $p_{1,3}$=0,037). NK-клетки были снижены во всех трёх группах.

Таблица 7 – Сравнительный анализ содержания малых субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов в клинических группах (медиана относительного содержания, % отклонения от возрастных норм)

Субпопуляция LP	ВИ	АтД	Пс	p (значимые)
Thact-LP	221,1	85,0	185,7	$p_{1,2}$=0,000; $p_{2,3}$=0,000
Treg-LP	90,3	94,2	48,5	$p_{1,3}$=0,007; $p_{2,3}$=0,038
Th17-LP	52,6	29,7	62,9	различия незначимы
Th2-LP	86,6	52,9	36,8	$p_{1,2}$=0,028; $p_{1,3}$=0,037

Примечание: Группы: 1 – врождённый ихтиоз (ВИ); 2 – атопический дерматит (АтД); 3 – вульгарный псориаз (Пс).

Таким образом, выявлено иммунопатогенетическое сходство врождённого ихтиоза с псориазом (по уровню Thact- и Th17-клеток) при более выраженной активации Th2-клеток по сравнению с атопическим дерматитом, что подтверждает участие двойного Th17/Th2-механизма в развитии врождённого ихтиоза. Снижение NK-клеток во всех группах отражает нарушение противоинфекционной защиты при хроническом воспалении кожи. Полученные результаты служат иммунологическим обоснованием применения таргетной терапии, направленной на ингибирование сигнальных путей IL-17A и IL-4/IL-13.

Обоснование терапевтического подхода и оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии

Анализ клинических параметров подтвердил, что наибольшая выраженность кожного синдрома и зуда при самом низком качестве жизни характерна для групп синдрома Нетертона, синдрома SAM, ихтиоза «плод Арлекин» и синдрома CHILD; высокие значения ISS отмечались также в группе ламеллярного ихтиоза, тогда как при Х-сцепленном ихтиозе течение было наиболее лёгким (таблица 8).

Таблица 8 – Клинические параметры (ISS, CDLQI, NRS) в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза, Me (Q_{25}–Q_{75})

Группа подтипа (n)	ISS	CDLQI	NRS
CIE (n=21)	4,2 (3,6–4,5)	17 (16–19)	7 (6–8)
NS (n=37)	6,5 (6,15–6,90)	29 (27–30)	10 (9–10)
LI (n=22)	6,2 (5,6–6,4)	29 (27–30)	7 (6–7)
IV (n=31)	4,2 (3,8–4,4)	22 (18–24)	8 (7–9)
KPI (n=19)	5,2 (4,8–5,6)	24 (22–26)	7 (6–7)
SAM, HI, CHILD (n=13)	6,3 (5,8–6,4)	29 (27–30)	10 (9–10)
XRLI (n=8)	0,88 (0,6–1,2)	6 (5–9)	1 (1–2)

В группу таргетной терапии включён 51 ребёнок с тяжёлыми (воспалительными) формами ВИ. Выбор препаратов и схемы (монотерапия дупилумабом, монотерапия секукинумабом или их комбинация) осуществлялся с учётом клинико-генетического подтипа, тяжести заболевания и доминирующего иммунологического профиля Th17/Th2.

Логическая основа персонализированного выбора терапии отражена на рисунке 3.

Генотип (патогенный вариант гена)	→	Клинико-генетический подтип (фенотип)	→	Иммунологический профиль (Th17/Th2)	→	Персонализированная таргетная терапия

Рисунок 3 – Концепция персонализированного ведения детей с врождённым ихтиозом (генотип → фенотип → иммунный профиль → персонализированная терапия)

Наиболее многочисленной подгруппой в группе ГИБТ были дети с синдромом Нетертона (n=30), распределённые на три группы лечения: дупилумаб (n=5), секукинумаб (n=7), комбинированная терапия (n=18); группы были однородны по возрасту (медиана возраста на старте – 5,2 года). За 52 недели терапии в группе NS достигнуто статистически значимое улучшение всех клинических параметров (таблица 9): ISS снизился с 6,5 до 2,4 баллов (p=0,000), CDLQI – с 29 до 7 баллов (p=0,018), NRS – с 10 до 5 баллов (p=0,000), с одновременной значимой положительной динамикой антропометрических показателей z-score (HAZ, BAZ, WAZ).

Таблица 9 – Динамика клинических показателей у пациентов с синдромом Нетертона (n=30)^ до и на 52 неделе ГИБТ

Показатель	На старте ГИБТ, Me (Q_{25}–Q_{75})	52-я неделя, Me (Q_{25}–Q_{75})	p
ISS	6,5 (6,15–6,90)	2,4 (2,15–3,85)	0,000
CDLQI	29 (27–30)	7 (4–12)	0,018
NRS	10 (9–10)	5 (4–6)	0,000
HAZ	−2,40 (−3,04…−1,2)	−1,12 (−1,78…0,30)	0,021
BAZ	−0,28 (−1,40…0,22)	0,38 (−0,42…0,77)	0,032
WAZ	−1,82 (−2,15…−0,49)	−0,79 (−1,17…0,26)	0,027

Сравнение трёх групп лечения показало статистически значимое улучшение во всех группах (p<0,05), при этом наиболее значимые изменения клинических показателей и наиболее быстрое наступление эффекта (уже к 16-й неделе) зарегистрированы в группе комбинированной терапии, что подтверждает её терапевтическое преимущество по сравнению с монотерапией. Промежуточная оценка на 16-й неделе показала, что в группе комбинированной терапии статистически значимое улучшение по всем клиническим параметрам достигалось раньше, тогда как при монотерапии секукинумабом значимый эффект в отношении кожного синдрома и качества жизни регистрировался позднее – к 52-й неделе. При этом во всех группах отмечалось значительное уменьшение зуда уже к 16-й неделе.

Для интегральной оценки эффективности использован показатель степени снижения исходного ISS (%): ≥50 % – высокая эффективность, 25–50 % – средняя, <25 % – низкая или отсутствие ответа. В общей группе ГИБТ (n=51) высокая эффективность достигнута у 52,94 % (n=27), средняя – у 37,25 % (n=19), низкая – у 9,8 % (n=5) пациентов. В группе синдрома Нетертона (n=30) пациентов с низкой эффективностью не было (таблица 10): высокая эффективность отмечена у 56,6 % (n=17), средняя – у 43,4 % (n=13); при этом наибольшая эффективность достигнута при комбинированной терапии.

Таблица 10 – Клиническая эффективность ГИБТ (по степени снижения ISS) у пациентов с синдромом Нетертона (n=30)

Схема терапии	Высокая (≥50 %)	Средняя (25–50%)	Низкая (<25 %)
Комбинированная терапия (n=18)	14 (82,4 %)	4 (17,6 %)	–
Монотерапия секукинумабом (n=7)	3 (42,8 %)	4 (57,2 %)	–
Монотерапия дупилумабом (n=5)	–	5 (100 %)	–
Всего по группе NS (n=30)	**17 (56,6 %)**	**13 (43,4 %)**	**–**

При других клинико-генетических формах ВИ результаты соответствовали иммунологическому обоснованию выбора терапии. При вульгарном ихтиозе (n=8) на монотерапии дупилумабом ответ был гетерогенным: высокая эффективность – у 37,5 % (n=3), средняя – у 50 % (n=4), низкая – у 12,5 % (n=1). Комбинированная терапия при синдроме SAM (n=3) и ихтиозе «плод Арлекин» (n=4) обеспечила высокую эффективность у всех 7 пациентов (100 %). При CIE (n=2) монотерапия секукинумабом дала средний ответ (снижение ISS ~35 %); при синдроме CHILD (n=2) и CRIE (n=2) – низкий ответ (снижение ISS на 5 % и 9 %; 15 % и 11 % соответственно), что отражает гетерогенность патогенетических механизмов и меньшую значимость Th17-оси в этих подтипах. Таким образом, высокая терапевтическая эффективность ГИБП (секукинумаб и дупилумаб) подтверждена у детей с формами NS, HI и SAM; при NS продемонстрировано преимущество комбинированной терапии над монотерапией.

Анализ динамики иммунологических показателей на фоне терапии показал в общей группе ГИБТ (n=51) статистически значимое увеличение относительного содержания $CD3^+$ ($p<0,05$) и $CD4^+$ Т-лимфоцитов ($p<0,05$), а также увеличение регуляторных Т-клеток (Treg-LP: % LP – $p<0,001$; % $CD4^+$ – $p<0,01$; абсолютное количество – $p<0,05$). В подгруппе высокой эффективности выявлено значимое увеличение относительного содержания Treg-LP и снижение доли активированных Т-хелперов (Thact) и Th17-клеток (% $CD4^+$; $p<0,05$), тогда как в подгруппе средней эффективности, напротив, отмечено увеличение Thact- и Th17-клеток ($p<0,05$) без значимой динамики Treg. Эти данные подтверждают ключевую роль Thact- и Th17-лимфоцитов в иммунопатогенезе заболевания и значение супрессивной функции Treg-клеток для успешного клинического ответа. У 96 % пациентов до старта терапии выявлена эозинофилия; на фоне ГИБТ в группе NS зарегистрировано статистически значимое снижение числа эозинофилов и уровня общего IgE (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика числа эозинофилов и уровня общего IgE у пациентов с синдромом Нетертона (n=30) до и после ГИБТ

Лабораторный показатель	На старте ГИБТ, Me (Q_{25}–Q_{75})	52-я неделя, Me (Q_{25}–Q_{75})	p
Эозинофилы, кл/мкл	710,0 (540,0–940,0)	490,0 (270,0–590,0)	0,001
Общий IgE, кЕ/л	2280,0 (1154,0–4140,0)	420,0 (210,0–1041,0)	0,000

Всем пациентам на комбинированной терапии и со сниженным уровнем IgG проводилась иммунотерапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4-0,6 г/кг с интервалом 4 недели.

Клинико-лабораторным предиктором эффективности ГИБТ в исследовательской группе оказался базовый уровень В-лимфоцитов: у пациентов с высокой эффективностью абсолютное содержание В-лимфоцитов до терапии было значимо выше (p=0,023), нередко превышая верхнюю границу нормы, тогда как у пациентов со средней эффективностью находилось на нижней границе нормы или ниже. Исходный уровень В-лимфоцитов не менее 50 % от возрастной нормы (в данной группе пациентов) при синдроме Нетертона, синдроме SAM и ихтиозе «плод Арлекин» может рассматриваться как прогностический маркер благоприятного ответа на биологическую терапию.

В целом определены клинико-лабораторные предикторы благоприятного ответа на ГИБТ: воспалительный фенотип заболевания, Th2/Th17-тип иммунного ответа, повышенный уровень IgE, эозинофилия, полисенсибилизация и содержание В-лимфоцитов не менее 50 % от возрастной нормы.

Оценка безопасности показала благоприятный профиль ГИБТ: серьёзных нежелательных явлений не зарегистрировано ни при монотерапии, ни при комбинированном лечении. Отмеченные единичные побочные реакции (неконтролируемый гнойный конъюнктивит у одного пациента, грибково-бактериальное инфицирование кожи у другого) были купированы без отмены терапии. Пациентам с тяжёлой формой синдрома Нетертона, а также со среднетяжёлой формой при клинико-лабораторных признаках иммунодефицита (частые инфекции, снижение уровня общего IgG) назначались внутривенные иммуноглобулины в дозе 0,4 – 0,6 г/кг с интервалом 4 недели, а у части пациентов – противогрибковая терапия флуконазолом (50 мг/сут), что позволило предотвратить инфекционные осложнения и дополнительно повысило безопасность терапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлены генотип-фенотипические особенности врождённого ихтиоза. Патогенные варианты генов *KRT10, KRT1, TGM1, ABCA12, ALOX12B* и *ALOXE3* ассоциированы с ранней манифестацией заболевания и наличием коллодиевой мембраны, тогда как варианты *SPINK5, DSG1/DSP, FLG, NSDHL* и *STS* – с отсроченными или атипичными клиническими проявлениями. Выявлено, что сочетание аллергических заболеваний с патогенными вариантами генов *SPINK5, DSG1/DSP* и *FLG* у всех обследованных пациентов с синдромом Нетертона, синдромом SAM и вульгарным ихтиозом может рассматриваться как фенотипический маркер указанных клинико-генетических подтипов. Показано, что наличие коллодиевой мембраны является высокоинформативным клиническим признаком врождённого ихтиоза, однако не исключает ошибок фенотипирования, тогда как неонатальная эритродермия не обладает достаточной специфичностью для диагностики и фенотипирования ихтиоза. На основании выявленных генотип-фенотипических взаимосвязей разработан пошаговый диагностический алгоритм, объединяющий клинико-фенотипическую оценку, молекулярно-генетическую верификацию и иммунологическое профилирование.

2. Установлено, что врождённый ихтиоз сопровождается стойким иммунным дисбалансом, проявляющимся повышением активированных Т-хелперов (Thact) и снижением содержания NK-клеток, что способствует поддержанию хронического воспаления и повышенной восприимчивости к инфекциям. Выявлены иммунологические профили различных клинико-генетических подтипов: для врождённой небуллёзной ихтиозиформной эритродермии – Th17/Treg/Th2; синдрома Нетертона – Th2/Th17/Treg-вариабельность; ламеллярного ихтиоза – Treg/Th2-вариабельность;

вульгарного ихтиоза – Treg/Th2-вариабельность; кератинопатических ихтиозов – Treg/Th2/Th17-вариабельность; синдромов SAM, CHILD и ихтиоза «плод Арлекин» – Th17/Th2. Установлена преобладающая активация Th17/Th2-ответа и дисбаланс оси Th17/Treg при тяжёлых формах заболевания, что отражает ключевую роль нарушения иммунологической толерантности в иммунопатогенезе. Полученные данные обосновывают перспективность применения терапевтических подходов, направленных на модуляцию Th17/Th2-зависимых сигнальных путей.

3. Выявлено иммунопатогенетическое сходство врождённого ихтиоза с псориазом, проявляющееся повышением содержания Th17-клеток и активированных Т-хелперов, а также более выраженной активацией Th2-клеток по сравнению с атопическим дерматитом, что подтверждает участие двойного Th17/Th2-механизма в развитии врождённого ихтиоза. Показано снижение содержания NK-клеток во всех трёх группах хронических дерматозов, отражающее нарушение противоинфекционной защиты при хроническом воспалении кожи. Полученные результаты служат иммунологическим обоснованием применения таргетной терапии, направленной на ингибирование сигнальных путей IL-17A и IL-4/IL-13.

4. Разработан персонализированный алгоритм выбора генно-инженерной биологической терапии у пациентов с врождённым ихтиозом, основанный на учёте клинико-генетического подтипа, тяжести заболевания и иммунологического профиля. Установлено, что при воспалительном фенотипе с Th2/Th17-профилем обосновано применение дупилумаба (анти-IL-4/IL-13) и секукинумаба (ингибитора IL-17A); при тяжёлых формах синдрома Нетертона, синдрома SAM и ихтиоза «плод Арлекин» – их комбинированное применение; при фенотипе NS-SA средней степени тяжести (ISS < 5) синдрома Нетертона – стартовая монотерапия секукинумабом с последующей эскалацией терапии путём добавления дупилумаба при недостаточном клиническом ответе; при вульгарном ихтиозе в сочетании с атопическим дерматитом – применение дупилумаба в качестве препарата первой линии.

5. За 52 недели генно-инженерной биологической терапии у 30 детей с синдромом Нетертона достигнуто статистически значимое снижение показателей ISS, NRS и CDLQI. Наиболее выраженный клинический эффект получен при комбинированной терапии дупилумабом и секукинумабом у пациентов с тяжёлыми формами заболевания. Монотерапия секукинумабом обеспечила клинически значимый ответ у 43% пациентов со среднетяжёлым фенотипом NS-SA, дупилумаб обеспечивал только частичный ответ, тогда как эффективность дупилумаба при вульгарном ихтиозе в сочетании с атопическим дерматитом составила 37,5%. Подтверждена высокая эффективность комбинированной терапии у детей с синдромом SAM и ихтиозом «плод Арлекин». Выявлено, что иммунологическими маркерами высокой клинической эффективности терапии являются увеличение доли Treg-клеток (% CD4+), снижение эозинофилов и общего IgE. Определены предикторы благоприятного ответа на терапию: воспалительный фенотип заболевания, Th2/Th17-тип иммунного ответа, повышенный уровень IgE, эозинофилия, полисенсибилизация и содержание В-лимфоцитов не менее 50% от возрастной нормы (в данной группе пациентов). Подтверждён благоприятный профиль безопасности генно-инженерной биологической терапии.

6. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации, включающие пошаговый диагностический алгоритм, показания и схемы применения генно-инженерных биологических препаратов с учётом клинико-генетического подтипа и иммунологического профиля, а также клинико-лабораторные предикторы эффективности терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. **Диагностика и клинико-генетическое фенотипирование**

1.1. В диагностической работе рекомендуется применять пошаговый алгоритм, предусматривающий анализ генотип-фенотипических связей, оценку клинических особенностей неонатального и раннего периодов жизни, а также молекулярно-генетическую верификацию диагноза. Такой подход обеспечивает точное определение подтипа заболевания и служит основой для выбора персонализированной терапии.

1.2. Пациентам с синдромом Нетертона, синдромом SAM и вульгарным ихтиозом показано расширенное аллергологическое обследование с целью идентификации триггеров и достижения оптимального контроля над течением заболевания.

1.3. При тяжёлых и резистентных к стандартной терапии формах атопического дерматита, протекающих с системными нарушениями (задержка роста, дефицит массы тела, алопеция, триходистрофия и др.), а также при хронических дерматозах с эритродермией, стойким повышением уровня IgE и эозинофилией крови, рекомендуется молекулярно-генетическое исследование генов *SPINK5, DSP* и *DSG1*. Носителям патогенных вариантов генов *ALOXE3, ALOX12B* и *ABCA12* рекомендуется целенаправленное обследование для исключения сопутствующих аллергических заболеваний.

2. **Таргетная терапия: рекомендации по ГИБТ**

2.1. При тяжёлых формах синдрома Нетертона, синдрома SAM и ихтиоза «Плод Арлекин», сопровождающихся атопическим синдромом, показана комбинированная терапия дупилумабом (ингибитор IL-4/IL-13) и секукинумабом (ингибитор IL-17A): одновременное подавление Th2- и Th17-опосредованного воспаления обеспечивает значимое снижение тяжести заболевания и улучшение качества жизни пациентов.

2.2. При среднетяжёлых формах синдрома Нетертона с фенотипом NS-SA средней степени тяжести (ISS < 5) лечение следует начинать с монотерапии секукинумабом; при недостаточном клиническом ответе – переходить к комбинированной схеме с добавлением дупилумаба.

2.3. При тяжёлых формах синдрома Нетертона на фоне комбинированной терапии дупилумабом и секукинумабом рекомендуется введение внутривенных иммуноглобулинов в дозе 0,4–0,6 г/кг с интервалом 4 недели.

2.4. При вульгарном ихтиозе в сочетании с атопическим дерматитом препаратом первого выбора для генно-инженерной биологической терапии является дупилумаб. В случае недостаточного терапевтического ответа рекомендуется рассматривать альтернативные схемы лечения, проведение дальнейших исследований.

3. **Клинико-лабораторные предикторы эффективности**

Наиболее выраженный терапевтический эффект генно-инженерной биологической терапии прогнозируется у пациентов с тяжёлыми формами синдрома Нетертона, синдрома SAM и ихтиоза «плод Арлекин» при наличии атопических маркеров, иммунного профиля Th2/Th17, а также уровня В-лимфоцитов не менее 50% от возрастной нормы (в данной группе пациентов). Перечисленные параметры рекомендуется использовать в качестве клинико-лабораторных предикторов эффективности при планировании таргетной терапии.

4. **Научно-практическая перспектива**

4.1. Полученные результаты исследования рекомендуется положить в основу разработки национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению врождённого ихтиоза у

детей. Рекомендации внедрены в практику профильных учреждений нескольких регионов Российской Федерации и включены в программы последипломного медицинского образования.

4.2. Необходимо продолжение исследований молекулярных и иммунопатогенетических механизмов различных форм врождённого ихтиоза в целях идентификации новых терапевтических мишеней и совершенствования персонализированных подходов к иммунобиологической терапии у детей с врождённым ихтиозом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Макарова С.Г.** Врождённый ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):362–377. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459
2. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Петричук С.В., Купцова Д.Г.** Особенности клеточного иммунитета у детей с врождённым ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):415–424. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645.
3. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Бридан-Ростовская А.С., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Куликов К.А.** Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):433–442. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621
4. **Kuptsova D.G., Murashkin N.N., Makarova S.G., Ivanov R.A., Avetisyan K.O., Radigina T.V., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V.** Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с различными формами врождённого ихтиоза. Аллергология и иммунология. 2024;1:44–47. doi: https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-44-47
5. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Демьянов Д.С., Савостьянов К.В.** Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врождённого ихтиоза у ребёнка: редкий клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):391–401. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2804

Тезисы в материалах конгрессов:

6. **Avetisyan K.O. Murashkin N.N., Makarova S.G.** Features of cellular immunity in children with Congenital ichthyosis. Book of abstracts, 2nd Asia-Pacific Congress on Medicine Today (APCMT 2024)
7. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Петричук С.В.** Особенности атопии у детей при врождённом ихтиозе. Синдром SAM, дифференциальная диагностика. Успехи иммунобиологической терапии. Иммунология. 2025;№1. doi: https://doi.org/10.33029/1816-2134-2025-46-1-86-142
8. **Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г.** Особенности клеточного иммунитета у детей с врождённым ихтиозом. Вестник аллерголога-иммунолога. 28.11.2023. URL: https://allergovestnik.ru/osobennosti-kletochnogo-immuniteta-u-detej-s-vrozhdennym-ihtiozom/

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – аллергический ринит
АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
ВАК – Высшая аттестационная комиссия
ВИ – врождённый ихтиоз
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
Пс – псориаз
ARCI – аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз
BAZ – индекс массы тела в зависимости от возраста
CDLQI – дерматологический индекс качества жизни детей
CHILD – врождённая гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей
CIE – врождённая небуллёзная ихтиозиформная эритродермия
CRIE – врождённая буллёзная (ретикулярная) ихтиозиформная эритродермия
FLG – филаггрин
HAZ – длина/рост в зависимости от возраста
HI – ихтиоз «плод Арлекин»
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
ISS – шкала «индекс тяжести ихтиоза»
IV – вульгарный ихтиоз
KPI – кератинопатические формы ихтиоза
LI – ламеллярный ихтиоз
LP – лимфоциты
NGS – секвенирование нового поколения
NK – натуральные киллеры
NRS – числовая рейтинговая шкала пикового зуда
NS – синдром Нетертона
SAM – синдром тяжёлого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения
SHCB/SICI – самовосстанавливающийся коллодийный плод
Tc – цитотоксические Т-лимфоциты
Th – Т-хелперы
Th2 – Т-хелперы 2-го типа
Th17 – Т-хелперы 17-го типа
Thact/Tact – активированные Т-хелперы
Treg – регуляторные Т-лимфоциты
WAZ – масса тела в зависимости от возраста
WES – полноэкзомное секвенирование
XRLI (RXLI) – Х-сцепленный рецессивный ихтиоз