ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Макарова Светлана Геннадиевна
доктор медицинских наук, доцент

Мурашкин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 8

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 20

1.1 Эпидемиология и распространенность врождённого ихтиоза 20

1.2 Современная классификация врождённого ихтиоза 23

1.3 Современные представления о клинико-генетических фенотипах врождённого ихтиоза 27

1.4 Особенности и характеристики механизмов молекулярных взаимодействий на основе вариабельности генетических дефектов..... 34

1.5 Патогенез аллергичкескимх заболеваний при врождённом ихтиозе……..40

1.6 Диагностические трудности при первичной и окончательной диагностике врождённого ихтиоза 42

1.7 Современные представления об особенностях клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом 43

1.8 Стандартная терапия врождённого ихтиоза у детей 45

1.9 Актуальность научного поиска новых методов терапии детей с врождённым ихтиозом 46

1.10 Данные в мировой литературе о новой стратегии иммуно-патогенетической терапии детей с врождённым ихтиозом 47

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 50

2.1 Объем исследования 50

2.2 Дизайн исследования 52

2.3 Критерии формирования основной и сравнительных групп 58

2.4 Методы обследования пациентов 59

2.4.1 Общеклинические методы исследования 59

2.4.2 Оценка физического развития и питания: антропометрические показатели 60

2.4.3 Методика забора биологического материала 61

2.4.4 Оценка клеточного иммунитета 61

2.4.5 Оценка основных показателей гуморального иммунитета 63

2.4.6 Методы аллергологического исследования 64

2.5 Методы клинической оценки 65
2.5.1 Шкала: индекс тяжести ихтиоза 65
2.5.2 Числовая рейтингового шкала пикового зуда 66
2.5.3 Опросник – дерматологический индекс качества жизни детей 67
2.6 Методы молекулярно-генетической диагностики 68
2.7 Статистические методы исследования 69
Глава 3 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ 71
3.1 Структура генов и клинико-генетических подтипов в когорте 71
3.2 Клинико-генетические подтипы врождённого ихтиоза в когорте 72
3.2.1 Клинические характеристики пациентов в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов 74
3.2.2 Фенотипические особенности пациентов с различными клиническими формами врождённого ихтиоза в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов 81
3.2.3 Анализ клинико-фенотипических данных раннего периода жизни пациентов в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов 82
3.2.4 Анализ клинико-фенотипических данных пациентов (вне раннего периода) в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов 91
3.3 Характеристика встречаемости аллергических заболеваний в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов 98
3.4 Результаты ультразвуковой диагностики 104
3.5 Анализ диагностических ошибок в когорте пациентов в зависимости от клинико-генетической формы врождённого ихтиоза 105
3.6 Генотип-фенотипические связи среди пациентов с патогенными вариантами различных генов 112
3.7 Пошаговый алгоритм диагностики врождённого ихтиоза 116
Глава 4 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ 120
4.1 Анализ возраста пациентов с различными формами врождённого ихтиоза 120
4.2 Сравнение абсолютного содержания лимфоцитов у пациентов с

врождённым ихтиозом разного возраста с возрастными нормами…….123
4.3 Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в группе пациентов с врождённым ихтиозом 125
4.4 Анализ абсолютного содержания Т-хелперов у пациентов с врождённым ихтиозом в возрастных группах ….. 128
4.5 Анализ содержания малых субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов в группе детей с врождённым ихтиозом..... 129
4.6 Анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах с врождённым ихтиозом 132
4.6.1 Содержание лимфоцитов в клинических группах..... 134
4.6.2 Содержание Т-лимфоцитов в клинических группах..... 135
4.6.3 Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в клинических группах... 137
4.6.4 Содержание В-лимфоцитов в клинических группах..... 141
4.6.5 Содержание NK-клеток в клинических группах 143
4.6.6 Тепловая шкала содержания основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах врождённого изтиоза. 145
4.7 Анализ содержания малых субпопуляций лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза 147
4.7.1 Содержание Thact/Tact-лимфоцитов в клинических группах..... 149
4.7.2 Содержание Treg-лимфоцитов в клинических группах..... 151
4.7.3 Содержания Th17-лимфоцитов в клинических группах..... 153
4.7.4 Содержание Th2-лимфоцитов в клинических группах..... 155
4.7.5 Тепловая карта содержания малых субпопуляций лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза ... 157
7.7.6 Корреляционной анализ содержания Thact- и Th17-лимфоцитов 159
4.7.7 Сравнительный анализ абсолютного содержания Treg- и Th17-лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза..... 160
4.7.8 Доминирующие иммунологические профили у пациентов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза……...161
Глава 5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ..... 163
5.1 Сравнительный анализ содержания основных субпопуляций

лимфоцитов между группами 163
5.1.1 Сравнительный анализ содержания Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток между клиническими группами 164
5.1.2 Сравнительный анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов между клиническими группами 167
5.2 Сравнительный анализ содержания малых субпопуляций $CD4^+$Т-лимфоцитов между клиническими группами 169
5.3 Итоги сравнительного анализа состава клеточного иммунитета в группах пациентов с врождённым ихтиозом, атопическим дерматитом, псориазом 174
Глава 6 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ 175
6.1 Общая характеристика выборки 176
6.2 Оценка эффективности и безопасности генно-инженерной биологической терапии в группе 30 пациентов с синдромом Нетертона 176
6.2.1 Распределение пациентов с синдромом Нетертона по группам терапии 176
6.2.2 Возрастная характеристика пациентов с синдромом Нетертона в трёх группах лечения 177
6.2.3 Статистический анализ клинических параметров у пациентов с синдромом Нетертона до старта генно-инженерной биологической терапии 178
6.2.4 Сравнение клинических параметров между группами лечения на старте генно-инженерной биологической терапией 179
6.2.5 Клинические параметры ISS, CDLQI, NRS, HAZ, BAZ и WAZ на 52-й неделе генно-инженерной биологической терапии в группе синдромом Нетертона и анализ динамики «до и после» 181
6.2.6 Сравнительный анализ результатов клинических параметров на 52-й неделе генно-инженерной биологической терапии между группами терапии (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная) 185
6.2.7 Сравнение динамики клинических параметров между группами

терапии (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная) с учетом промежуточной точки наблюдения на 16 неделе 192
6.3 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с разными формами врождённого ихтиоза по уровню снижения ISS (%) 196
6.3.1 Распределение пациентов по уровню снижения ISS (%) в группе пациентов на генно-инженерной биологической терапии 196
6.3.2 Сравнение эффективности генно-инженерной биологической терапии в общей группе ГИБТ между группами лечения – по уровню снижения ISS (%) 198
6.3.3 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с синдромом Нетертона по уровню снижения ISS (%) 198
6.3.4 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с другими формами врождённого ихтиоза 201
6.3.5 Итоговые результаты по анализу оценки клинической эффективности таргетной иммунобиологической терапии у детей с различными формами врождённого ихтиоза 204
6.4 Динамика иммунологических лабораторных показателей у пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию 206
6.4.1 Оценка динамики показателей клеточного иммунитета до и после генно-инженерной биологической терапии в общей группе пациентов 206
6.4.2 Статистический анализ динамики иммунологических показателей в подгруппе высокой эффективности 206
6.4.3 Статистический анализ динамики иммунологических показателей в подгруппе средней эффективности 208
6.4.4 Сравнительный анализ динамики Treg-LP, Thact-LP и Th17-LP (% CD4) до и после лечения в подгруппах по эффективности 208
6.4.5 Анализ динамики количества эозинофилов в периферической крови до и после лечения у пациентов с врождённым ихтиозом

на генно-инженерной биологической терапии 210
6.4.6 Анализ динамики общего IgE в периферической крови пациентов на генно-инженерной биологической терапии до и после терапии .. 212
6.5 Анализ результатов исследования уровня общих IgM, IgA, IgG в периферической крови у детей с врождённым ихтиозом 213
6.6 Клинико-лабораторные предикторы эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с врождённым ихтиозом 214
6.7 Оценка безопасности генно-инженерной иммунобиологической терапии 214
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 220
ВЫВОДЫ 234
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 237
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 241
ПРИЛОЖЕНИЯ 257
Приложение А. Описание регионов кожи по оценочной шкале ISS 257
Приложение Б. Калькулятор мобильного приложения для расчётов баллов ISS 258
Приложение В. Числовая рейтинговая шкала пикового зуда 259
Приложение Г. Анкета для пациентов по опроснику CDLQI 260
Приложение Д. Показатели эозинофилов и общего IgE в крови у пациентов с синдромом Нетертона на старте и 52 неделе ГИБТ 262
Приложение Е. Алгоритм диагностики и иммунного профилирования у детей с ВИ, исходы: персонализированная терапия и прогнозирование 263

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врождённый ихтиоз (ВИ) или Наследственные нарушения эпидермальной дифференцировки представляет собой клинико-генетически гетерогенную группу наследственных дерматозов, характеризующихся широким спектром генетических дефектов и клинических форм. На сегодняшний день описано более 70 генов с многочисленными патогенными вариантами, связанными с развитием врождённого ихтиоза [1; 100; 126]. Такая высокая генетическая вариабельность обуславливает значительную клинико-генетическую и фенотипическую неоднородность [58; 120], что существенно затрудняет проведение дифференциальной диагностики с другими хроническими дерматозами и постановку окончательного диагноза [12]. Молекулярно-генетическая диагностика становится неотъемлемой частью верификации подтипа заболевания и выбора индивидуальной тактики ведения пациентов с учётом фенотипических особенностей, клинических проявлений. Благодаря развитию геномных технологий и накоплению научных данных значительно расширились знания о генах, ассоциированных с ихтиозом, а также об их роли в механизмах нарушения кожного барьера и сопутствующих системных проявлений заболевания.

Патогенные варианты генов приводят к нарушению функций кодируемых белков, участвующих в регуляции транскрипции, репарации ДНК, метаболизме, сборке, межклеточном транспорте липидов и терминальной дифференцировке кератиноцитов. Это приводит к структурной и фнккциональной нестабильности рогового слоя, снижению барьерной функции кожи, усилению трансэпидермальной потери воды, что клинически проявляется тяжёлыми кожными изменениями [1; 100; 126]. Клиническая картина врождённого ихтиоза включает диффузную эритродермию, выраженную сухость кожи, шелушение, интенсивный зуд, гиперкератоз, а также двигательные расстройства конечностей, обусловленные кожным дефектом. У части пациентов, особенно при синдромальных формах заболевания, наблюдаются поражения внутренних

органов и нарушения их функции. Такая клиническая гетерогенность и прогрессирование болезни значительно снижают качество жизни больных, приводя у большинства к инвалидизации [125]. Ихтиозы (от греч. ichthys – рыба) представляют собой гетерогенную группу кожных заболеваний, характеризующихся генерализованными нарушениями процессов кератинизации с выраженным гиперкератозом [3].

Современная классификация подразделяет ВИ на синдромальные и несиндромальные формы, каждая из которых включает множество клинико-генетических подтипов [100]. Течение заболевания варьирует от лёгких форм, с минимальным влиянием на повседневную жизнь, до крайне тяжёлых состояний, вплоть до летального исхода. Высокая летальность наблюдается при тяжёлой несиндромальной форме «плод Арлекин» [42; 54], синдроме Нетертона и других тяжелых синдромальных формах на ранних этапах жизни больных [81]. Частыми причинами летальности становятся сепсис, тяжелая дыхательная недостаточность, инфекции.

На сегодняшний день лечение ВИ в основном носит симптоматический характер и включает применение наружных увлажняющих и кератолитических средств, системных ретиноидов (при определённых формах), антигистаминных препаратов, коротких курсов кортикостероидов, а также организацию ухода и психосоциальную поддержку пациентов и их семей [59]. Основные задачи терапии – восстановление барьерной функции кожи, устранение гиперкератоза и контроль зуда. Стандартные терапевтические подходы ограничены, часто не учитывают генетическую и иммунологическую гетерогенность заболевания, что обусловливает прогрессирование заболевания и выраженное снижение качества жизни пациентов [71; 126; 115]. Раннее проявление симптомов, диагностические трудности, резистентность к стандартным методам терапии, отсутствие специализированных программ диспансерного наблюдения, прогрессирование болезни подчёркивают высокую медицинскую и социальную значимость врождённого ихтиоза, что обоснует актуальность разработки новых, более эффективных методов терапии.

Одним из перспективных направлений в терапии тяжелых дерматозов является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих избирательно воздействовать на ключевые звенья иммунопатогенеза [58; 77]. Разработка персонализированных методов лечения, основанных на клинико-генетическом фенотипировании и иммунологическом профилировании, открывает перспективы повышения эффективности терапии и улучшения исходов у пациентов.

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 [122]. 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 [24; 45]. В ряде работ описано применение генно-инженерных биологических препаратов в малочисленных группах или у отдельных пациентов с быстрым терапевтическим эффектом [38; 66; 83; 99; 106; 121; 130]. 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. Полученные данные позволили выявить ключевые закономерности заболевания

на клиническом, молекулярном и иммунологическом уровнях и разработать персонализированные диагностические и терапевтические подходы. 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-генетичекие фенотипы заболевания.

2. Впервые выявлены особенности иммунологического профиля у детей с различными клинико-генетическими подтипами, включая анализ субпопуляциионного 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 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-фенотические и иммунологические характеристики, обеспечивающий высокую точность определения подтипов заболевания и обоснованный выбор персонализированной терапии для детей с врождённым ихтиозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования:

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:

- 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 исследования позволит повысить точность диагностики и эффективность терапии, что в конечном итоге приведет к снижению степени тяжести заболевания и существенному улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в 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 также 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.

Методология и методы исследования

В данном нерандомизированном проспективном контролируемом экспериментальном 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 Медико-генетическом центре ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» с применением массового параллельного секвенирования нового поколения (NGS) на платформе Ion S5 XL (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартным протоколам и рекомендациям производителя. Валидация выявленных генетических вариантов осуществлялась с помощью метода Сэнгера. На основе интегративного анализа генетических данных (выявленные патогенные варианты генов) и клинико-фенотипических характеристик (включая анамнез, результаты лабораторных исследований и инструментальных методов диагностики) были определены клинико-генетические подтипы заболевания. Полученные результаты систематизированы в таблицах с детализированными клинико-генетическими характеристиками подтипов врождённого ихтиоза.

Клиническая оценка пациентов включала следующие инструменты и показатели:

- ISS (Ichthyosis Severity Scoring) – шкала тяжести ихтиоза;
- NRS (Numeric Rating Scale) – числовая рейтинговая шкала пикового зуда;
- CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни детей;
- Антропометрические показатели по ВОЗ: HAZ (Height-for-Age Z-score), BAZ (BMI-for-Age Z-score), WAZ (Weight-for-Age Z-score).

Иммунологическая диагностика включала проточную цитометрию на анализаторе Novocyte 2060/3000 (ACEA Biosciences, США) с использованием мультипараметрической панели моноклональных антител для оценки содержания основных и малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. На основе полученных данных были выделены характерные иммунологические профили для каждой группы клинических подтипов врождённого ихтиоза.

Аллергологическая диагностика проводилось с использованием метода ImmunoCAP (Phadia/Thermo Fisher Scientific). Сопутствующий атопический синдром идентифицировался на основании: уровня эозинофилов в периферической крови (>5%) , общего IgE (уровень выше возрастной нормы), положительных результатов ImmunoCAP (≥0,35 kUA/l), а также клинических проявлений (например, атопический дерматит, аллергический ринит).

Результаты проведенного исследования были систематизированы ипроанализированы с применением методов математической статистики. Для обработки данных использовались стандартные статистические методы, включая описательную статистику, сравнение групп и оценку значимости различий. Полученные результаты были интерпретированы с учетом современных научных данных, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендациии.

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.

База для проведения научного исследования

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России:

- Отделение дерматологии;
- Лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии;
- Лаборатория молекулярной генетики и медицинской геномики;
- Центр профилактической педиатрии.

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.

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 Всероссийской научно-практической конференции «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); международный конгресс: 2nd Asia-Pacific Congress on Medicine Today (APCMT 2024) (Япония, Токио, 2024); Гибридный конгресс Европейской академии Аллергологии и 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); BSPD - Всемирный конгресс детской дерматологии (Buenos Aires, 04. 2025).

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ: из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой 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 клинически-анамнестических данных у пациентов, организовал проведение лабораторных и инструментальных исследований в рамках изучаемой проблемы, выполнил статистическую обработку данных и сформулировал основные выводы, разработал пошаговый диагностический алгоритм, научно обоснованный выбор персонифицированных подходов к диагностике и иммунопатогенетической терапии врождённого ихтиоза у детей с учётом клинико-генетических и иммунологических фенотипов. Автор являлся автором научных публикаций и докладов на российских и международных конференциях, конгрессах, подготовил положения для защиты диссертации, а также практические рекомендации и предложения по внедрению результатов исследования в клиническую практику.

Структура и объем 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, иллюстрированна 37 таблицами и 94 рисунками. Библиографический указатель включает 13 отечественных и 117 зарубежных источников.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Введение

Цель данного обзора — проанализировать современные данные о врождённом ихтиозе, его клинико-генетических подтипах, диагностике, иммунопатогенезе, применении иммунобиологических препаратов для лечения детей с ВИ, а также обосновать необходимость разработки новых терапевтических подходов.

Материалы, используемые в данной главе, представлены в публикациях [1; 8; 12; 9; 13].

1.1 Эпидемиология и распространённость врождённого ихтиоза

Врождённый ихтиоз представляет собой клинически-генетически гетерогенную группу наследственных дерматозов с нарушением ороговения. Причиной заболевания становятся мутации в генах, участвующих в процессах кератинизации, липидном обмене и формирования кожного барьера [1; 16; 126]. Термин «ихтиоз» происходит от греческого слова «ichthys» – рыба, что отражает характерный внешний вид кожи пациентов с ВИ [3]. Ихтиозы впервые описаны в литературе в 1731 году в Лондоне, когда Джон Матчин представил Королевскому обществу пациента с ихтиозом по имени Курт Маклин. Позже, в 1808 г. Роберт Виллан посвятил заболеванию отдельную главу своей книги, впервые использовав термин «ихтиоз» [11].

Спустя более 200 лет после работ Виллана описано около 100 клинических форм и подтипов, обусловленных мутациями более чем в 50 генах [52; 126]. Заболевание отличается высокой клинической вариабельностью – как по степени тяжести (от лёгких до крайне тяжёлых форм), так и по распространённости (от часто встречающихся до редчайших подтипов) [91; 103]. В большинстве случаев заболевание протекает тяжело и приводит к инвалидности, а при

некоторых формах – к летальному исходу [42; 54; 81]. Так, смертность среди новорождённых с коллодиевой мембраной ранее достигала 11% в первую неделю жизни, а при ихтиозе «плод Арлекин» превышала 50%. С внедрением современных медицинских технологий, в том числе в области неонатологии, выживаемость новорождённых с врождённым ихтиозом значительно возросла, однако такие пациенты нуждаются в пожизненной специализированной медицинской помощи [7; 59].

На сегодняшний день точные эпидемиологические данные отсутствуют; этот вопрос остаётся предметом активного изучения. Согласно международным популяционным исследованиям, совокупная частота синдромальных форм и редких несиндромальных форм ВИ оценивается в пределах от 1:100 000 до 1:300 000 новорождённых, в зависимости от популяции и типа заболевания [74].

Наиболее распространённой формой ВИ является вульгарный ихтиоз: частота – 1 на 250-500 человек (250, среди детского населения, 500 – взрослого). Он связан с мутациями в гене *FLG* [65]. Данная клиническая форма наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, что объясняет его высокую распространённость. Мужчины и женщины ВИ болеют с одинаковой частотой, за исключением Х-сцепленного ихтиоза, встречающегося исключительно у лиц мужского пола с частотой 1:6000 новорождённых мальчиков или ниже, до 1:4000 [3; 103].

Синдромальные формы врождённого ихтиоза встречаются значительно реже по сравнению с несиндромальными. Так при синдроме Нетертона распространённость оценивается в 1:200 000 новорождённых [77]. Популяционное исследование демонстрирует данные о более высокой распространенности синдроме Нетертона, до 1:50 000 новорожденных [78].

Аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз (ARCI) представляет большую группу несиндромальных ихтиозов, включающий ламеллярный ихтиоз, врождённую ихтиозиформную эритродермию и ихтиоз Арлекина, имеет совокупную частоту около 1:100000 новорождённых [89; 117; 126]. Также в публикациях существует высокая вариабельность распространенности в разных

странах. В литературе указаны данные о распространённости ARCI во французской популяции: 8 случаев на 1 000 000 населения [94], испанской популяции – 16 случаев на 1 000 000 населения [20]. В изолированных популяциях с высоким уровнем родственных браков (например, в ряде регионов Пакистана, Ирана, Северной Африки и Ближнего Востока) показатели могут быть существенно выше [21].

Кератинопатические ихтиозы относятся к орфанным заболеваниям с частотой порядка 1:300 000 и ниже (до 1:500 000) [52, 64]. В ряде стран сбор эпидемиологических данных организован на основании национальных и региональных регистров редких заболеваний.

В России на сегодняшний день отсутствует реестр больных врождённым ихтиозом, что затрудняет объективную оценку распространённости. По данным 2011 года, на территории РФ было зарегистрировано 6488 пациентов (в среднем 3,9 случая на 1 000 000 населения) из них значительная часть – дети с тяжёлыми и редкими формами, требующими постоянного наблюдения и специализированной медицинской помощи. Эпидемиологический анализ выявил динамику прироста абсолютного количества случаев заболевания ихтиозом среди населения Москвы на 9,5%, а у детей 0-14 лет – на 27,4% в 2018 году, по сравнению с 2017 годом [5].

Клинические симптомы ВИ, как правило, проявляются при рождении или в течение первого года жизни [89; 126]. Современные достижения в области генетики, внедрение новых методов диагностики, в том числе – секвенирование нового поколения (NGS), позволяют проводить более точную диагностику и классификацию ВИ. Однако диагностические проблемы сохраняются, особенно при отсутствии доступа к молекулярно-генетическому тестированию в ряде регионов. Несмотря на редкость заболевания, врождённый ихтиоз представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему, особенно в педиатрической практике [17].

Изучение мировай литературы показывает, что актуальными задачами остаются: разработка и ведение национальных регистров, организация генетического консультирования семьей с ВИ, повышение уровня

информированности среди врачей первичного звена; улучшение подходов диагностики; разработка и внедрение в клиническую практику новых, более эффективных методов лечения детей с ВИ [23].

Научно-практический интерес к данной патологии обоснован возможностью внедрения современных терапевтических подходов – в том числе иммунобиологической терапии с перспективами снижения степени тяжести заболевания и положительного влияния на качество жизни пациентов [23].

1.2 Современная классификация врождённого ихтиоза

Современная классификация врождённого ихтиоза представляет собой результат консенсуса международных экспертов и основывается на клинических и молекулярных критериях. В 2009 году на консенсусной конференции (First Ichthyosis Consensus Conference) в городе Сорез (Франция) была предложена первая классификация ВИ [71; 100]. Согласно этой классификации, выделяют несиндромальные и синдромальные формы ВИ:

- несиндромальные – генетически полиморфные, ограниченные поражением кожи [117];
- синдромальные – моногенные заболевания с мультисистемными проявлениями [74; 100].

Синдромальные формы чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и встречаются реже, чем несиндромальные. На основании изучения мировой литературы и собственного наблюдения нами были систематизированы основные клинические формы ВИ, представленные на рисунке 1, с учётом классификации и типа наследования [1].

1. **Не синдромальные формы (4 подгруппы):**

- вульгарный ихтиоз (IV);
- Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (RXLI);
- аутосомно рецессивный врожденный ихтиоз (ARCI);
- группа кератинопатических ихтиозов (KPI).

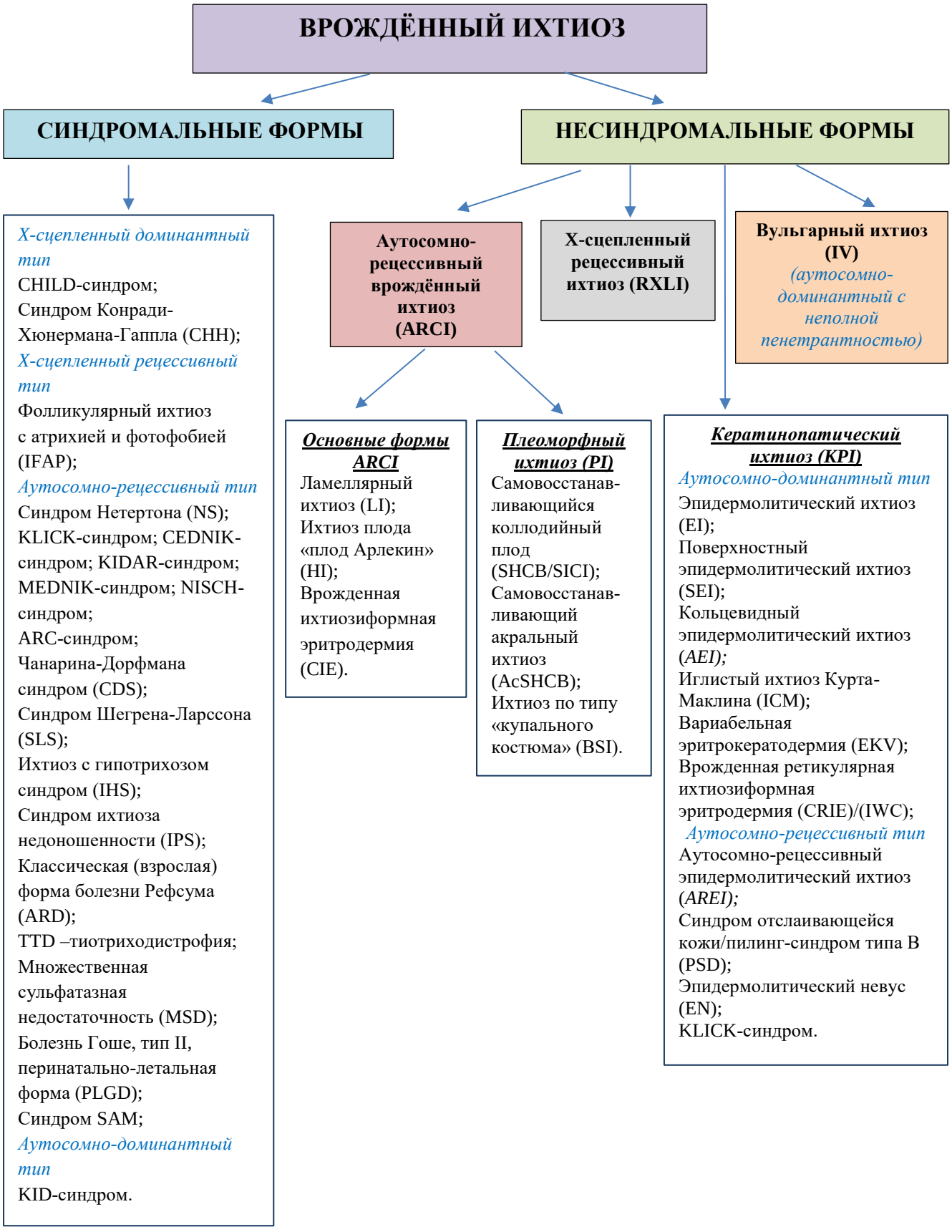


Рисунок 1 – Основные формы врожденного ихтиоза;

Составлен на основания литературных данных [1;3; 71: 72; 126; 120; 116; 117; 85]

Список сокращений к рисунку 1: AcSHCB – acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный ихтиоз); AEI – annular epidermolytic ichthyosis (кольцевидный эпидермолитический ихтиоз); ARC – arthrogryposis – renal dysfunction – cholestasis (синдром артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза); ARCI – autosomal recessive congenital ichthyosis (аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз); ARD – adult Refsum disease (классическая (взрослая) форма болезни Рефсума); AREI – autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis (аутосомно-рецессивный эпидермолитический ихтиоз); BSI – bathing suit ichthyosis (ихтиоз по типу «купального костюма»); CDS – Chanarin – Dorfman syndrome (синдром Чанарина – Дорфмана); CEDNIK – cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (церебральная дисгенезия, нейропатия, ихтиоз и ладонно-подошвенная кератодермия); CHH – Conradi – Hünermann – Happle syndrome (синдром Конради – Хюнермана – Гаппла); CHILD – congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects (врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей); CIE – congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная ихтиозиформная эритродермия); CRIE – congenital reticular ichthyosiform erythroderma (врожденная ретикулярная ихтиозиформная эритродермия); EI – epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический ихтиоз); EKV – erythrokeratodermia variabilis (вариабельная эритрокератодермия); EN – epidermolytic nevus (эпидермолитический невус); HI – Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); ICM – ichthyosis Curth – Macklin (иглистый ихтиоз Курта – Маклина); IFAP – ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией); IHS – ichthyosis-hypotrichosis syndrome (синдром ихтиоза с гипотрихозом); IPS – ichthyosis prematurity syndrome (синдром ихтиоза недоношенности); IV – ichthyosis vulgaris (вульгарный ихтиоз); IWC – ichthyosis with confetti («ихтиоз с конфетти»); KID – keratitis-ichthyosis-deafness (синдром кератита-ихтиоза-глухоты); KIDAR-синдром – autosomal recessive keratitisichthyosis-deafness syndrome (аутосомно-рецессивный синдром кератита-ихтиоза-глухоты); KLICK – keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией); KPI – keratinopathic ichthyosis (кератинопатический ихтиоз); LI – lamellar ichthyosis (ламеллярный ихтиоз); MEDNIK – mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, ихтиоз и кератодермия); MSD – multiple sulfatase deficiency (множественная сульфатазная недостаточность); NISCH/IHSC (синонимы) – neonatal ichthyosis – sclerosing cholangitis / ichthyosis – hypotrichosis – sclerosing cholangitis (неонатальный ихтиоз со склерозирующим холангитом / ихтиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом) (синонимы); NS – Netherton syndrome (синдром Нетертона); PI – pleoform ichthyosis (плеоморфный ихтиоз); PLGD – perinatal lethal Gaucher disease, type 2 (болезнь Гоше,

тип II (острый нейропатический/инфантильный), перинатальнолетальная форма); SAM-синдром – синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения; PSD – peeling skin disease (синдром отслаивающейся кожи / пилинг-синдром типа B); SEI – superficial epidermolytic ichthyosis (поверхностный эпидермолитический ихтиоз); SHCB/SICI – self-healing collodion baby / self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллодийный плод); SLS – Sjogren – Larsson syndrome (синдром Шегрена – Ларссона); TTD – trichothiodystrophy (трихотиодистрофия); RXLI – recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный ихтиоз). Note. AcSHCB – acral self-healing collodion baby.

ARCI и KPI представляют собой гетерогенные подгруппы, объединяющие многочисленные клинико-генетические подтипы [1; 94; 50; 76]. Основные клинические подтипы ARCI включают:

- ламеллярный ихтиоз (LI);
- врождённая ихтиозиформная эритродермия (CIE);
- ихтиоз плода «плод Арлекин» (HI).

KPI также характеризующиеся значительной клинической гетерогенностью, основные подтипы представлены на рисунке 1.

2. **Синдромальные формы,** с множественными клинико-генетическими подтипами – основные формы представлены на рисунке 1[1].

Среди более 50 подтипов синдромальных форм ВИ наиболее частыми являются подтипы с неврологическими нарушениями (в 71% случаев); офтальмологическими проявлениями (в 49%); аномалиями волос (в 39%), а также с сопутствующими нарушениями в других системах органов [116].

Такое клинико-генетическое разнообразие, системность заболевания в большинстве случаев, вызывают трудности при дифференциальной диагностике [12; 32]. Выявление причинных генов и изучение генотип-енотипических характеристик могут обеспечить успешную диагностику с определением клинико-генетических подтипов, прогнозирование степени тяжести заболевания и разработку персонализированных подходов к терапии [48; 77].

В 2018 году классификация врождённого ихтиоза была пересмотрена и дополнена с учётом новых молекулярно-генетических данных в рамках

международного проекта Ichthyosis Classification Project (ICP). Был введён новый термин – **наследственные нарушения эпидермальной дифференцировки (epidermal differentiation disorders, EDD),** отражающий молекулярные механизмы патогенеза врождённого ихтиоза [116].

Новая классификация основана на изучения функции генов и кодируемых ими белков и учитывает общие механизмы патогенеза заболевания при разных формах. Такой подход предполагает, что различные подтипы заболевания, объединённые сходными патогенетическими механизмами, могут иметь сходный ответ на новые терапевтические вмешательства. В соответствии с данной классификацией врождённый ихтиоз также подразделяется на синдромальные (sEDD) и несиндромальные (nEDD) формы. При nEDD патологический процесс ограничивается кожей и её придатками, тогда как при sEDD кожные проявления сочетаются с поражением других органов и систем, преимущественно центральной нервной системы, органов зрения и нарушениями роста.

Современная классификация врождённого ихтиоза, основанная на междисциплинарном подходе, является важным инструментом для разработки персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии заболевания.

1.3 Современные представления о клинико-генетических фенотипах врождённого ихтиоза

Изучение генотип-фенотипических корреляций при ВИ устанавливают взаимосвязь между генетическими вариантами и типом барьерных нарушений, что в конечном итоге определяет особенности клинических проявлений при различных формах [120]. Углубленное понимание патогенетических механизмов составляют основу для разработки персонализированных подходов к патогенетическим методам терапии учитывая клинико-генетические фенотипы. В таблице 1 представлены основные клинические характеристики и гены подтипов ВИ.

Таблица 1 – Характеристика основных клинических подтипов ВИ и связанные с ними гены

Подтип	Гены	Клинико-фенотипическая характеристика
CIE	***ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, NIPAL4, CYP4F22, CERS3, SLC27A4, CGI-58, PNPLA1, CCB3, SULT2B1, SDR9C7, CASP14, TGM1, LIPN***	Коллодиевая мембрана при рождении; генерализованная эритродермия; шелушение – светлые или светло-серые, тонко или среднепластинчатые чешуйки: доминирует эритродермия; зуд – выраженный; гипогидроз; вариабельность сочетания клинических проявлений и тяжести – от легкой до крайне тяжелой [101; 126]
LI	***TGM1, NIPAL4, ALOX12B, ABCA12, ALOXE3, SDR9C7, CYP4F22, PNPLA1, CERS3, SULT2B1***	Коллодиевая мембрана – чаще тяжелая; шелушение – темно-коричневые средне и крупнопластинчатые чешуйки; эритродермия уступает шелушению; зуд – выраженный; ладонно-подошвенный гиперкератоз, эктропион/эклабиум; гипогидроз (чаще ангидроз); рубцовая алопеция/гипотрихоз; вариабельность тяжести клинических проявлений – от легкой до крайне тяжелой [14; 101]
HI	***ABCA12***	Недоношенность; коллодиевая мембрана, чаще толстая, панцирная, с глубокими поперечными трещинами; эктропион/эклабиум; дисморфизм – расширение носа, деформация ушей, синехии и др.; деформация фалангов; десквамативная эритродермия; чешуйки – разные, тяжелой степени; гипогидроз (чаще ангидроз), алопеция [15; 42; 63; 104]
SICI/SHCB BSI Acral SHCB	***TGM1; ALOXE3, ALOX12B, CYP4F22, PNPLA1, TGM1***	Недоношенность, коллодиевая мембрана при рождении, распространенное тяжелое поражение кожи: эритродермия, шелушение, регресс симптомов и значительное улучшение кожи после младенчества. Для SICI – легкое шелушение кожи, легкая эритродермия, легкой степени зуд в динамике. Для BSI – локализация на более теплых участках тела по типу «купального костюма», а для формы Acral SHCB (AcSHCB) – на конечностях [44; 51; 56; 96; 111]
RXLI	***STS***	Сухость кожи, крупные многоугольные ромбовидные чешуйки, симптом «грязной кожи»; Гиперкератоз; сухость и ломкость волос, редкие ресницы и брови; аномалии ногтей. Внекожная симптоматика (у части пациентов) – аносмия, аплазия почки, крипторхизм (20%), гипогонадизм, ЗРР, нарушение когнитивной функции [129]
IV	***FLG***	Фолликулярный кератоз, ихтиозоподобный ксероз, шелушение – чаще легкой степени; выраженная ладонно-подошвенная гиперлинейность, атопический синдром; вторичное инфицирование кожи [65]

Таблица 1 – Характеристика основных клинических подтипов ВИ и связанные с ними гены (продолжение)

Подтип	Гены	Клинико-фенотипическая характеристика
KPI	***KRT1, KRT2, KRT10***	Ихтиозиформная эритродермия, образование пузырей и эрозии, десквамация кожи; гиперкератоз; ладонно-подошвенная кератодермия; гиперкератотическое диффузное или частичное поражение кожи;
		деформация ушных раковин, гипертрихоз; гипоплазия сосков, эктропион в части случае. Подгруппа отличается с высокой клинической вариабельностью [18; 61; 86; 119]
NS	***SPINK5***	Триада основных симптомов: ихтиозиформная эритродермия/линеарный огибающий ихтиоз, аномалия волосяного стержня, тяжелый атопический синдром: атопический дерматит, аллергический ринит, высокий уровень общего IgE, эозинофилия, полисенсибилизация; зуд; частые инфекции; алопеция, другие системные нарушения [51; 53; 78]
SAM	***DSP, DSG1***	Эритродермия с уртикарными элементами; гиперкератотические бляшки; шелушение; множественная аллергия: полисенсибилизация, атопический дерматит; аллергический ринит; гипотрихоз; системные нарушения: БЭН, задержки роста; брадидактилия; нарушения в других системах органов (желудочно-кишечного тракта; кардиомиопатия и др.) [12; 88]
CHILD	***NSDHL***	Односторонние дефекты конечностей (могут варьировать от гипоплазии до агенезии); сколиоз; поражения кожи в виде односторонней ихтиозиформной эритродермии, вариабельный воспалительный эпидермальный невус; врожденные пороки сердца [29; 74]

Из таблицы видно, что один и тот же ген может обусловливать разные клинические формы ВИ, и наоборот – одна клиническая форма может быть вызвана вариантами различных генов. Данная характеристика относится в больше степени к подтипу ARCI. Варианты в гене *TGM1,* кодирующем фермент трансглутаминазу-1, наиболее часто ассоциированы с классическим ламеллярным ихтиозом и имеют внешние проявления: темно-коричневые средне- и крупнопластинчатые чешуйки по всему телу, кератодермию, эктропион, гипоплазию волос, ангидроз, деформации ушных раковин, эритродермию различной выраженности, коллодиевую мембрану при рождении. Однако в

отдельных случаях могут клинически развиваться другие формы ARCI: CIE; SICI/SHCB; BSI; Acral SHCB. Биаллельные варианты в гене *TGM1* почти всегда обуславливают тяжёлые формы LI [14; 101].

Патогенные варианты гена *ALOX12B* могут проявляться как в форме тяжёлой CIE, так и в более лёгких формах (в том числе SHCB), либо смешанными фенотипами, объединяющими клинические признаки LI и CIE [44; 51; 56; 96; 101; 111].

Среди форм группы ARCI, наиболее тяжёлой является форма «плод Арлекин», ассоциированная с вариантами в гене *ABCA12*, нередко приводящая к летальному исходу в неонатальном периоде [15; 42; 63; 104]. При этом, в отдельных случаях патогенные варианты в гене *ABCA12* могут приводить к более мягким формам – LI или CIE. Исследования в разных странах демонстрируют популяционные различия ландшафта генов и клинических подтипов ARCI. Например, в исследовании L. Youssefian et al. проведено исследование 180 иранских семьей с ВИ, где родственный брак составил 35%. Молекулярный анализ с помощью панели секвенирования нового поколения, включающей 38 генов, выявил у 125 семьей различные гены ARCI с различными клиническими формами. Почти у половины были обнаружены мутации в гене *TGM1*, далее другие гены в составе: *NIPAL4* (15), *ALOX12B* (15), *ALOXE3* (9), *ABCA12* (8), *SLC27A4* (5), *CYP4F22* (3) и *PNPLA1* (1). В группе были также пациенты с вариантами нескольких генов ВИ [1; 20]. В другом исследовании J. Mohamad et al. изучали когорту из 91 пациента – арабского происхождения, друзов и евреев. Была выявлена более высокая распространенность патогенных вариантов генов *CYP4F22* и *ABCA12* и более низкая – *TGM1* и *NIPAL4* по сравнению с распределением указанных генов в других популяциях. Большинство патогенных вариантов (89%) в гене *ALOX12B* были связаны с формой CIE у пациентов арабского происхождения. Среди пациентов друзского происхождения фенотип CIE наблюдался в ассоциации с патогенными вариантами гена *CYP4F22* [1; 76].

Отдельную гетерогенную группу составляют кератинопатические формы ихтиоза (KPI). Они обусловлены вариантами генов *KRT1, KRT2* и *KRT10*,

кодирующих эпидермальные кератины, с разными типами наследования (рисунок 1). Патогенные варианты этих генов приводят к генерализованным кожным поражениям, характеризующимся утолщением рогового слоя, ладонно-подошвенным гиперкератозом (ладонно-подошвенной кератодермией), ихтиозиформной эритродермией, образованием пузырей и образованием гиперкератотических бляшек на различных участках тела, чаще всего в области суставов [18; 62; 86; 119]. Пациенты с KPI часто испытывают значительное снижение качества жизни, особенно при клинической форме «ихтиоз конфетти» [61; 111]. В большинстве случаев дебют с рождения [6]. Важно отметить, что варианты в генах кератинов также могут вызывать другие хронические генодерматозы, такие как врождённые кератодермии, которые не относятся к группе ВИ и характеризуются отличающимися клинико-молекулярными признаками, требующими иного подхода к терапии [55].

Подгруппа IV самая распространенная форма и часто сочетается с атопическим синдромом. Причиной являются мутации в гене филаггрина (*FLG*). Характерными симптомами являются ксероз, шелушение, ладонно-подошвенная гиперлинейность. Наблюдается вариабельность клинических проявлений и степени тяжести.

Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (RXLI) развивается только у мужчин [44]. Основные клинические признаки: крупные многоугольные ромбовидные плотные чешуйки, не отделяющие из кожи – симптом «грязной кожи; возможно системные нарушения (таблица 1). В литературе описан случай мягкого, «самовосстанавливающегося» фенотипа RXLI при Indel-мутации в гене *STS* [90]. Некоторые фенотипы RXLI клинически сложно дифференцировать от IV и LI, CIE. При RXLI также могут наблюдаться снижение умственного развития разной степенью проявлениями у пациентов, что может быть дополнительным критерием при дифференциальной диагностике в отдельных клинических случаях.

Синдром Нетертона занимает особое место среди подтипов ВИ, связан с вариантами гена *SPINK5*, кодирующего лимфоэпителиальный ингибитор протеазы казал-типа 5 (LEKTI). Он проявляется в виде характерной клинической

триады: поверхностного шелушения и диффузной эритродермии, атопического синдрома (эозинофилия, повышенный уровень IgE, полисенсибилизация) и аномалий стержня волос в виде трихорексиса инвиагината или «бамбуковых волос». Синдром Нетертона составляет до 18% случаев врожденной эритродермии у новорожденных [80]. В некоторых случаях заболевание дебютирует в первые месяцы жизни (запоздалое начало). Кроме основных симптомокомплексов, NS характеризуется системными нарушениями – врожденным дефектом иммунитета или иммунной дисрегуляцией различной степени тяжести, частыми инфекциями, задержкой роста, низкой массой тела, белково-энергетической недостаточностью и другими нарушениями, что требует комплексной диагностики, включающей дерматологическую и иммунологическую оценку, а также междисциплинарного подхода [71; 79].

Клинические проявления синдрома Нетертона обладают высоким полиморфизмом. В классическом варианте выделяют две формы:

- линейный огибающий ихтиоз Комеля (NS-ILC), характеризующийся кольцевидными элементами эритродермии с типичным «двойным» чешуйчатым краем (ichthyosis linearis circumflexa);
- ихтиозиформная серпингинозная эритродермия (NS-SE), проявляющаяся гиперкератотическими бляшками с серпигинозными линиями на фоне эритродермии.

Современные исследования показывают, что эти морфологические типы не являются строго изолированными формами, а отражают этапы развития кожного синдрома. Форма NS-SE может сохраняться в детском возрасте или трансформироваться в линейный огибающий ихтиоз Комеля. Проявления NS-SE у разных пациентов может колебаться в зависимости от сезонных климатических изменений, степени воспалительной активности и нарушения эпидермального барьера [77], а также у пациента с формой нередко выявляются одновременно разные морфологические паттерны, что связано с феноменом перекрывающихся (overlapping) фенотипов [115]. В связи с этим клиническая картина рассматривается как динамический спектр различных морфологических

проявлений и стадий у одного пациента, что усложняет строгую классификацию [31]. Полиморфизм клинических проявлений требует индивидуального подхода к диагностике, терапии и наблюдению [53; 78; 110].

В реальной клинической практике нередко возникают диагностические трудности при определении подтипов врождённого ихтиоза, что обусловлено выраженной клинической гетерогенностью внутри отдельных подтипов заболевания, сходством кожных проявлений различных форм ВИ и других хронических дерматозов. Трудности дифференциальной диагностики особенно актуальны при синдромальных формах заболевания и в подгруппе ARCI [100]. Также возникают диагностические трудности при наличии сопутствующего атопического дерматита [9; 12]. Особого внимания заслуживают случаи, при которых клинический фенотип не полностью соответствует определенному генотипу – так называемые «атипичные формы», которые часто выявляются только методом полноэкзомного секвенирования (WES).

Нередко молекулярно-генетический анализ выявляет новые варианты или их комбинации у пациентов с ВИ, проявляющиеся мягче или тяжелее классического течения, или не совсем типично. Например, в нашем наблюдении у ребенка в возрасте 7,5 лет с диагнозом АтД, торпидным к терапии и системными нарушениями, только с помощью молекулярно-генетического анализа WES удалось выявить 2 варианта в генах *ALOXE3* и *DSG1*, что позволило диагностировать редкую комбинированную форму ВИ: синдром SAM и CIE [12]. В большинстве случаев кожный синдром сопровождается системными нарушениями и повышенным риском инфекций, особенно в неонатальном периоде, как при синдромальных, так и при несиндромальных формах [7]. Выявление патогенных вариантов генов ВИ позволяет понять молекулярные механизмы в основе клинических симптомов, а также открывает возможности для разработки персонифицированных подходов к терапии, гарантирующий терапевтический успех.

1.4 Особенности и характеристика механизмов молекулярных взаимодействий на основе вариабельности генетических дефектов

Знания о генах ВИ позволяют лучше понять молекулярные механизмы патогенеза заболевания и интерпретировать его клинические проявления. Благодаря современным генетическим методам, включая секвенирование нового поколения (NGS), примерно в 80-90% случаев удается подтвердить диагноз [2]. Молекулярные механизмы развития врождённого ихтиоза напрямую связаны с типом генетического дефекта, который в совокупности приводит к нарушению формирования липидного барьера и терминальной дифференцировки кератиноцитов, нарушению десквамации эпидермиса, увеличению трансэпидермальной потери воды, повышению активности протеаз, нарушению синтеза антимикробных пептидов и другим изменениям (таблица 2). Нарушение барьерной функции кожи и повышенная трансэпидермальная потеря воды способствуют вторичной активации иммунной системы, развитию провоспалительного ответа со стороны клеток эпидермиса и формированию хронического иммуноопосредованного воспаления кожи. Патогенетические механизмы ВИ на молекулярном уровне условно делятся на две группы:

1. Первичные — обусловлены патогенными вариантами причинных генов, приводящими к нарушениям липидного обмена, транспорта и метаболизма, дефициту белков клеточной адгезии, дисфункции протеаз и других молекулярных процессов, что в итоге вызывает терминальные нарушения дифференцировки кератиноцитов.
2. Вторичные — включают провоспалительный иммунный ответ с участием клеточного и гуморального иммунитета, приводящий к развитию хронической иммунопатологии кожи с проявлениями тяжёлого кожного синдрома, такими как эритродермия, зуд, гиперчувствительность к аллергенам и другие клинические проявления ВИ.

Характеристика генов, ассоциированных с врождённым ихтиозом (ВИ), а также молекулярные механизмы патогенеза, связанные с каждым геном, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика генов, ассоциированных с кодирующими белками и молекулярными нарушениями

Ген	Кодируемый белок	Подтипы	Характеристики молекулярных нарушений
TGM1	Трансглутаминаза-1	**LI, EI, CIE, BSI, SICI, AcSHCB**	Трансглутаминаза-1 – это фермент, участвующий в кросс-связывании белков рогового слоя. Дефект в гене приводит к нарушению процесса сшивания структурных белков (инволюкрина, лорикрина, белков, богатых пролином) в роговом слое. Дефектный кератин накапливается в цитоплазме, нарушая сборку кератиновых филаментов и разрушая кератиновую сеть [92; 127]
ALOX12B ALOXE3	12R-липоксигеназа (12R-LOX), липоксигеназа-3 (eLOX-3)	**LI, EI, CIE, BSI, SICI**	ферменты липоксигеназы, участвуют в метаболизме липидов. Дефект в генах приводит к нарушению оксигенации линолеатной части церамидов, необходимых для образования липидной оболочки корнеоцитов [98; 101]
ABCA12	АТФ-связывающий кассетный транспортер A12 (ABC)	**HI, LI, CIE**	АТФ-связывающий кассетный транспортер липидов, важный для формирования кожного барьера. Белок ABC связывает и гидролизирует АТФ, обеспечивая транспорт липидных молекул глюкозилцерамидов (GlcCer) во внеклеточное пространство через ламеллярные гранулы (LG) рогового слоя [104]. Дефект в гене приводит к нарушению транспорта липидов и избыточному накоплению GlcCer в клетках эпидермиса, изменению нормального строения пластинчатых (ламеллярных) гранул в эпидермоцитах зернистого слоя, вызывая [15; 42; 104]
NIPAL4	NIPA-подобный домен, содержащий транспортный белок жирных кислот 4 (FATP4)		FATP является мембранным транспортером липидов посредством транспорта ионов Mg2+. Дефект в гене приводит к нарушению транспорта и дальнейшего «процессинга» липидов кожи. Аналогичную функцию выполняет белок FATP1 у плода [50]

Продолжение таблицы 2

Ген	Кодируемый белок	Подтипы	Характеристики молекулярных нарушений
FLG	Профилаггрин (предшественник филаггрина)	**IV**	Дефект в гене вызывает нарушение формирования кератогиалиновых гранул в клетках зернистого слоя эпидермиса и связей промежуточных кератиновых филаментов, что приводит к уплотнению кератиновых филаментов и высвобождению гидрофильных молекул в корнеоцитах, изменению pH кожи. Дефект гена FLG ассоциирован с более высоким риском развития аллергических заболеваний и гиперпродукции IgE [89; 112]
STS	Стероидсульфатаза	**RXLI**	Дефицит Стероидсульфатазы вызывает нарушения в эпидермисе в виде избытка холестерин-сульфата (CSO4), ингибирующего протеолиз корнеодесмосов, что приводит к слипанию корнеоцитов, повышенному сцеплению роговых чешуек и ретенционному гиперкератозу с формированием эффекта «грязной кожи», увеличению толщины рогового слоя. Также повышается концентрация холестерин-сульфата в крови [30]
SLC27A4	FATP4	**CIE, IPS**	Дефект приводит к нарушению транспорта липидов, строения пластинчатых гранул (LG) в эпидермоцитах гранулярного слоя, дифференцировки кератиноцитов, снижению активации и включения сверх длинноцепочечных жирных кислот (ULCFA) в эпидермальный липидный слой [44; 120]
PNPLA1	Белок 1, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы (PNPLA1)	**CIE, LI, SICI**	Кодируемый белок обладает триглицеридгидролазной активностью (как PNPLA2), участвует в синтезе липидов и их метаболизме во время формирования эпидермального барьера плода, в процессах кератинизации и терминальной дифференцировки кератиноцитов. Дефект в гене приводит к нарушению указанных молекулярных процессов [87; 128]
LIPN	Липаза N	**LI, CIE**	Нарушение функции или отсутствие липазы N приводит к нарушению метаболизму липидов и в итоге нарушению дифференцировки кератиноцитов
CERS3	Керамид-синтетаза 3 CERS3	**LI, CIE**	Нарушение синтеза ацилцерамидов и связанных с белками церамидов, особенно с длинноцепочечными фрагментами [33; 101]

Продолжение таблицы 2

Ген	Кодируемый белок	Подтипы	Характеристики молекулярных нарушений
KRT1, KRT2, KRT10	Кератин 1, 2, 10		Гены кодируют белки кератина, которые являются частью цитоскелета и обеспечивают нормальную структуру и функции тканей. В эпидермисе кератиновая сеть необходима для поддержания жесткой структуры и обеспечения устойчивости к механическим нагрузкам. Дефект в генах вызывает нарушение сборки и функционирования кератиновых промежуточных филаментов, что приводит к хрупкости кожи и/или гиперкератозу [43; 84]
DSG1 DSP	Десмоглиен1; десмоплакин	**SAM**	Десмоплакин и десмоглеины образуют межклеточные структурные части десмосом. Дефицит белков нарушают адгезивные межклеточные связи в эпидермисе и тканях (ЖКТ, ССС и других), в структуре которых входят десмосомы, приводя к накоплению аномальных цитоплазматических белков и их транспортировки на поверхность эпидермиса, волосяных фолликулов и в тканях. Десквамация рогового слоя способствует проникновению аллергенов и микробов. Десмосомальные нарушения в эпидермисе и тканях индуцируют активацию сигнальных путей периферической лимфоидной ткани, в том числе Т2 иммунного ответа, гиперпродукция IgE, развитие тяжелого дерматита, атопического синдрома и метаболических нарушений [12; 122]
SPINK5	Лимфоэпителиальный ингибитор сериновой протеазы Kazal-type 5 (LEKTI)	**NS**	Отсутствие или дефицит LEKTI приводит к неконтролируемой активации калликреинов (KLK) индуцируя каскад иммуноопосредованных механизмов через пути KLK5-Par2-TSLP, приводя к повышенной экспрессии тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-a), активация сигнальных путей Т-хелперов, повышенной секреции IgE. Также активация KLK приводит к деградации десмосомальных белков, нарушению терминальной дифференцировки кератиноцитов и липидного метаболизма формируются грубые нарушения кожного барьера, отслоению рогового слоя, что способствует к беспрепятственному проникновению аллергенов и микробов, развитию полисенсибилизации, тяжелого атопического синдрома и неконтролируемых инфекций кожи [9]

Продолжение таблицы 2

Ген	Кодируемый белок	Подтипы	Характеристики молекулярных нарушений
NSDHL	3-β-гидроксистероиддегидрогеназа (стероиддегидрогеназа)	**CHILD**	3-β-гидроксистероиддегидрогеназа участвует в биосинтезе холестерина. Холестерин является важнейшим компонентом клеточных мембран. К гормонам на основе холестерина относятся глюкокортикоидны, минералокортикоидны и половые гормоны. Холестерин в миелине имеет решающее значение для передачи нервных импульсов [29]
CYP4F22	ω гидроксилаза жирных кислот (полипептид 2 – семейства F) цитохром P450	**EI, CIE, LI**	Дефект в синтезе Керамид-синтетаза 3 приводит к нарушению синтеза ацилцерамидов, дифференцировки кератиноцитов и формирования барьера кожи у плода [43]

Прочность структуры эпидермиса, специфические липиды и белки играют ключевую роль в защите от микробов и аллергенов, регулировании гидратации кожи и формировании её барьерной функции [1, 100]. Нарушение этих компонентов вследствие патогенных вариантов генов ВИ приводит к клиническим симптомам: эритеме, зуду, гиперкератозу, диффузному ксерозу, шелушению, развитию атопического дерматита, инфицированию кожи и другим системным проявлениям. Существует связь между молекулярными характеристиками генов и клиническими симптомами, ассоциированными с соответствующими подтипами:

- при патогенных вариантах в гене *ABCA12* нарушается транспорт глюкозилцерамидов, что ведёт к полной утрате «цементной» структуры эпидермиса. Это обусловливает тяжёлое течение ихтиоза «плод Арлекина» с проявлениями уже внутриутробно [104];
- варианты в гене *TGM1* нарушают сшивание белков рогового слоя, вызывают накопление дефектного кератина и формирование коллодиевой мембраны, характерные пластинчатые чешуйки и ладонно-подошвенный гиперкератоз;
- варианты генов *DSG1* и *DSP* вызывают десмосомальные аномалии, десквамацию рогового слоя, активацию иммунных каскадов с формированием

тяжелого кожного синдрома, атопического дерматита, метаболических и других системных нарушений [12$ 122];

- патогенные варианты генов *ALOX12B, ALOXE3, NIPAL4* нарушают синтез эпидермальных липидов, дестабилизируя барьерную функцию кожи, приводя к хроническому воспалению кожи [98; 50; 101].
- другой важный механизм – нарушение белковых структур эпидермиса, особенно промежуточных филаментов кератина и соединений между клетками. Данный механизм наблюдается при муцтациях в генах *KRT1* и *KRT10,* вызывая нарушения образования кретоновых волокон, что приводит к нестабильности клеток шиповатого слоя и образованию пузырей [43; 84];
- при синдроме Нетертона (ген *SPINK5*) дефицит LEKTI (ингибитор сериновых протеаз казал типа 5) вызывает неконтролируемую активацию сериновых протеаз, разрушение межклеточных связей, хроническое воспаление и полисенсибилизацию [9; 10; 99]. Дисбаланс ингибирования протеаз является патогенетическим ядром при синдроме Нетертона. Дефицит LEKTI, что вызывает гиперреактивность эндогенных протеаз и активацию калликреинов, разрушение межклеточных контактов в эпидермисе, повреждение десмоглеина, профилаггрина. В результате десквамации кожи и грубых нарушений в структуре барьера приводят к функциональным нарушениям, активации сигнальных путей периферической лимфоидной ткани и запуску иммуноопосредованного каскада воспаления, с участием субпопуляций Т и В лимфоцитов. Развивается провоспалительный тип иммунного ответа на нарушение барьера кожи и постоянное взаимодействие эпидермиса с микробами, аллергенами. Активация сигнальных путей (TLR-сигналинга), проникновение аллергенов через кожу приводят к повышенной секреции аларминов – TSLP, цитокинов IL-1β; TNF-α; IL-17/IL-23; IL-4/IL-13; IL-36; IL-4/ IL -13 и других, что обеспечивает хроническую иммунопатологию кожи и развитие тяжелого атопического синдрома.

Мутации в различных генах ВИ приводят к нарушению кожного барьера разными механизмами, что приводит к вторичному иммуно-опосредованному

хроническому воспалению кожи с участием клеточного и гуморального иммунитета. Это делает ВИ не просто кожным, а системным воспалительным заболеванием с иммуноопосредованным компонентом.

Анализ литературных данных показывает, что патогенез врождённого ихтиоза представляет собой сложную и динамичную сеть взаимодействующих структурных, биохимических и иммунных механизмов. Изучение молекулярных основ клинических проявлений позволяет дифференцировать формы заболевания и определить возможности применения персонифицированных подходов к лечению, выявить потенциальные терапевтические мишени для перспективной биологической терапии, особенно при тяжёлых формах, рефрактерных к стандартным методам лечения.

1.5 Патогенез аллергических заболеваний при врождённом ихтиозе

Патогенез развития аллергичкескимх заболеваний при ВИ напрямую связан с врождёнными дефектами генов и обусловленным ими нарушением кожного барьера. Аллергические заболевания, такие как атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия, часто сопутствуют определённым формам ВИ [1; 9; 12; 99; 100], в частности:

- синдром Нетертона (*SPINK5*);
- синдром SAM (*DSG1 / DSP*);
- вульгарный ихтиоз (*FLG*);
- пилинг-синдром типа B (*CDSN*).

В основе аллергической симптоматики при данных формах врождённого ихтиоза лежит нарушение механического кожного барьера, прежде всего выраженная десквамация рогового слоя, способствующая проникновению аллергенов и микроорганизмов, а также антигенной стимуляции иммунных клеток кожи [1; 100]. Особенность этих форм врождённого ихтиоза заключается в том, что мутации в соответствующих генах непосредственно вызывают выраженную десквамацию рогового слоя, способствующую

трансэпидермальному проникновению аллергенов и развитию IgE-опосредованной гиперчувствительности и эозинофилии [9; 12; 10; 100].

Патогенез развития атопического синдрома при синдроме Нетертона можно условно разделить на несколько ключевых этапов [9; 10; 99].

1. Структурные нарушения кожного барьера → десквамация кожи → повышение проницаемости рогового слоя → трансэпидермальная полисенсибилизация.

2. Активация калликреинов → разрушение профилаггрина → усиление проницаемости аллергенов через кожу → трансэпидермальная полисенсибилизация.

3. Активация калликреинов → нарушение терминальной дифференцировки кератиноцитов → иммуноопосредованные процессы в коже, приводящие к:

- активации пути NF-κB;
- индуцированной экспрессии TSLP и провоспалительных цитокинов (например, IL-1β, TNF-α и др.);
- активации сигнальных путей CD4+ Т-лимфоцитов, в том числе Th2 и Th9, развитию IgE-ассоциированного иммунного ответа, что ведет к полисенсибилизации по типу «изнутри – наружу» [9; 10; 99].

Атопический синдром усугубляет течение врождённого ихтиоза, усиливая выраженность зуда, эритродермии, шелушения и расчесов, что приводит к вторичному инфицированию и увеличению тяжести кожного синдрома [9; 10; 99]. У пациентов с клиническими формами ВИ, сопровождающимися атопическим синдромом (например, при синдроме Нетертона и других), отмечается значительное снижение качества жизни детей, а также возникают диагностические трудности. Это требует комплексного подхода к диагностике и лечению [9; 10]. Перечисленные иммуноопосредованные процессы обосновывают целесообразность включения ингибитора IL-4/IL-13 (дупилумаба) в новую стратегию таргетной терапии детей с врождённым ихтиозом и сопутствующим атопическим синдромом [99].

1.6 Диагностические трудности при первичной и окончательной диагностике врождённого ихтиоза

Первичная диагностика ВИ основывается на:

- клинико-анамнестических данных;
- семейном анамнезе;
- исследования кожи и ее придатков (дерматоскопии, трихоскопия, биопсия и др.);
- визуальной оценке дерматолога [1; 100].

Клиническая высокая вариабельность проявлений и их сходство с другими дерматозами часто затрудняют первичную верификацию [62]. Для окончательной диагностики требуется молекулярно-генетическое тестирование, которое зачастую недоступно из-за финансовых, технических или организационных ограничений.

Основные трудности диагностики ВИ связаны со следующими факторами:

1. Перекрытие клинических признаков: гиперкератоз, эритродермия, ихтиозиформные чешуйки могут встречаться при разных формах, а также других заболеваниях (атопический дерматит, врождённые кератодермия, псориаз, красный плоский лишай, иммунодефициты, гистиоцитоз и др.) [100].

2. Возрастные особенности фенотипов: у новорождённых и детей раннего возраста проявления могут быть стёртыми или неспецифичными, что затрудняет дифференциацию [91]. Напротив, неонатальная эритродермия может быть проявлением других заболеваний [95]. Отсутствие семейного анамнеза, при наличии мутаций de novo генетическая природа заболевания может быть неочевидной [60].

3. Смешанные или синдромальные фенотипы: например, сочетание гиперкератоза с пузырями или неврологическими нарушениями (синдром Шегрена–Ларссона, KID-синдром) может маскировать истинную природу болезни [1]. Диагноз часто упускается при выраженном поражении других органов (тугоухость, задержка развития, аномалии волос) и диагностическое значение кожных нарушений недооцениваются [1].

4. Поздний дебют клинических проявлений – при некоторых формах кожный синдром может быть незначительным в неонатальном периоде, в том числе у некоторых пациентов при синдроме Нетертона.

5. Сочетание с тяжелым атопическим синдромом – в результате пациенты могут длительно наблюдаться с диагнозом атопический дерматит и получить недостаточную терапию [9; 12].

Окончательная диагностика ВИ включает [79; 91; 116]:

- генетическое тестирование (секвенирование отдельных генов, NGS-панели и др.);
- гистологическое исследование кожи, включая иммуногистохимию при некоторых клинических случаях;
- дерматоскопию, трихоскопию;
- лабораторные исследования: (общеклинические, аллергологические, иммунологические).

Значительное число пациентов не имеют доступа к молекулярной диагностике по причине:

- отсутствия специализированных лабораторий;
- высокой стоимости анализов;
- низкой информированности врачей о возможности новых терапевтических подходов после генетической верификации ВИ.

Все указанные трудности приводят к задержке в постановке диагноза, прогрессированию заболевания и снижению эффективности терапии [1].

1.7 Современные представления об особенностях клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом

В последние годы активно изучается иммунопатогенез хронических тяжёлых дерматозов. Иммунологические нарушения при хронических воспалительных заболеваниях кожи являются ключевым звеном патогенеза и клинического течения. В последние годы значительно расширились представления о молекулярных и клеточных механизмах атопического дерматита, вульгарного псориаза и, в меньшей

степени, врождённого ихтиоза. Иммунологические профили этих заболеваний имеют как сходства, так и существенные отличия. Отмечается частичное перекрытие иммунных путей с участием Th2- и Th17-ответа, при сохранении принципиальных различий в патогенезе данных заболеваний, что важно учитывать при выборе персонализированной терапии с применением целевых генно-инженерных биологических препаратов [60; 124].

Особый интерес представляет изучение иммунных нарушений при врождённом ихтиозе, который традиционно рассматривается как генодерматоз с преимущественным поражением кожного барьера. Изучением иммунопатогенеза ВИ занимаются многие ученые, что открывает перспективы для таргетной иммунобиологической терапии [49]. Исследования показывают, что в основе иммунопатологии кожи при врождённом ихтиозе лежат нарушения как врождённого, так и адаптивного иммунитета:

- повышенная экспрессия IL-1β, IL-6, IL-17; IL-23; IL-4; IL-5, IL-13; IL-36 и др. [45];
- активация Th1-, Th 22-, Th17- и Th2-клеточных путей и др. [94; 115];
- снижение экспрессии антимикробных пептидов при некоторых формах ВИ, особенно при NS [109].

Также у пациентов с синдромом Нетертона наблюдается также В-клеточная дисфункция, нарушения широкого спектра цитокинового профиля и склонность к частым инфекциям [11]. Иммунная дисрегуляция напрямую влияет на течение заболевания и формирует клинические симптомы: диффузная эритродермия, шелушение, зуд, сопутствующий атопический синдром. Иммунные нарушения при ВИ являются как следствием, так и модификатором течения болезни. Особенности иммунного ответа зависят от формы ихтиоза, возраста пациента и тяжести воспаления [60]. Исследования подтверждают системный иммунный дисбаланс, особенно при подтипах с диффузной эритродермией и зудом. Например, при синдроме Нетертона дефицит LEKTI приводит к активации калликреинов, хронической активации эпидермальных Th-клеток, дермальных дендритных клеток, индуцируя каскад иммунного воспаления, экспрессию

цитокинов и гиперсекрецию IgE. Нарушение барьера и иммунная дисрегуляция формируют повышенную восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. У пациентов отмечается нарушение кожного микробиома с преобладанием Staphylococcus aureus. Вторичная активация эпидермальных Th-клеток стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, других биологических активных веществ, составляя основу для хронической иммунопатологии кожи. Ряд исследований выявил гиперреактивность Th17-оси при NS, что делает IL-17 потенциальной мишенью для биологической терапии [17; 108].

1.8 Стандартная терапия врождённого ихтиоза у детей

Стандартное лечение врождённого ихтиоза направлено на поддержку целостности и функции кожного барьера, увлажнение кожи и купирование вторичного воспаления [41; 71]. В педиатрической практике стандартные подходы включают местные средства, системные препараты, уходовые мероприятия и профилактику инфекций [58; 72].

Местная терапия является основой ведения большинства пациентов [4] и включает:

- эмоленты и увлажнители (на основе вазелина, ланолина, глицерина);
- кератолитики (мочевина 10–30%, салициловая кислота);
- крема с α-гидроксикислотами (молочная кислота, гликолевая кислота);
- противовоспалительные средства (гидрокортизон, пимекролимус и др.).

Особое внимание уделяется подбору эмолентов с высоким содержанием липидов и pH, близким к физиологическому.

- комбинированные наружные средства с антимикробными компонентами;
- местные ретиноиды (третиноин, адапален – ограниченно, преимущественно при локализованных поражениях) [25; 34].

Местные ретиноиды (третиноин, адапален) применяются ограниченно, преимущественно при локализованных поражениях.

Системная терапия показана при тяжёлых генерализованных формах и включает [81; 79]:

- системные ретиноиды (ацитретин, изотретиноин): эффективны при ламеллярном ихтиозе и буллёзной эритродермии, однако требуют контроля побочных эффектов (гепатотоксичность, нарушение роста, сухость слизистых);
- антигистаминные препараты – при зуде;
- антибиотики и/или противогрибковые препараты – при вторичных инфекциях;
- Системные кортикостероиды;
- витамины A, E, D – как дополнение к базовой терапии.

В ряде случаев применяется фототерапия (узкополосная UVB), особенно при сочетании с атопическим синдромом, однако у части пациентов наблюдается усиление эритродермии, и у детей младшего возраста её использование ограничено.

Стандартная терапия требует ежедневного ухода и наблюдения, часто с участием мультидисциплинарной команды (дерматолог, педиатр, аллерголог, психолог, физиотерапевт). Несмотря на усилия врачей, эффективность лечения остается низкой [58], что приводит к прогрессированию болезни и тяжёлому снижению качества жизни пациентов с ВИ [125] и подчёркивает актуальность поиска новых терапевтических подходов [22].

1.9 Актуальность научного поиска новых методов терапии детей с врождённым ихтиозом

На сегодняшний день лечение врождённого ихтиоза по-прежнему носит симптоматический характер и не обеспечивает контроля над симптомами заболевания. Этиопатогенетическая терапия представляется более перспективным направлением, однако остаётся на этапе разработки. Это обусловливает активный

научный поиск новых методов, направленных на коррекцию первичных и вторичных звеньев патогенеза.

Основными направлениями инновационного поиска являются:

- иммуномодуляция – применение препаратов, направленных на подавление Th2/Th17 иммунного ответа [73];
- генно-терапевтические подходы – векторы доставки нормального гена в кожу (исследования проводятся при вариантах в генах *TGM1* и *ABCA12)* [82; 83; 84];
- модуляция барьерной функции – применение липидных наноструктур, способствующих восстановлению липидного слоя эпидермиса [35];
- редактирование генома (CRISPR-Cas9) – на этапе доклинических испытаний [28];
- создание моделей кожи in vitro с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) для будущей трансплантации кожи [57].

В последние годы активно ведутся клинические исследования (в частности, фазы II-III) по использованию биологических препаратов (анти-IL-4/13, анти-IL-17A, анти-IL-23) у пациентов с синдромом Нетертона, ламеллярным ихтиозом и ихтиозиформной эритродермией [66]. Первые результаты демонстрируют улучшение состояния кожи, уменьшение зуда и снижение воспалительных маркеров. Научный поиск новых методов терапии ВИ ориентирован на разработку подходов к таргетной терапии, гарантирующих контроль над патогенетическими механизмами, что особенно важно для детей с тяжёлым течением заболевания [83].

1.10 Данные в мировой литературе о новой стратегии иммунопатогенетической терапии детей с врождённым ихтиозом

Идея использования иммунобиологической терапии при ВИ основывается на доказанном участии воспалительных цитокинов в иммунопатогенезе врождённого ихтиоза, особенно у пациентов с синдромом Нетертона [66]. В последние годы накоплены данные о применении генно-инженерных биологических препаратов,

ранее использовавшихся в лечении атопического дерматита [69] и псориаза [105]. Биологические препараты, такие как дупилумаб (ингибитор IL-4/IL-13) и устекинумаб (ингибитор IL-12/IL-23), секукинумаб (ингибитор IL-17A), показали положительные результаты в небольших группах пациентов с синдромом Нетертона и тяжёлыми формами ARCI, сопровождающимися выраженным воспалением и зудом. Также изучается эффективность ингибиторов JAK (тофацитиниб, ринтелектиниб) [102]. Имеются единичные публикации об использовании адалимумаба, омализумаба [130] в отдельных клинических случаях.

Иммунобиологическая терапия направлена не только на улучшение состояния кожи, но и на снижение системных проявлений и повышение качества жизни. Появление биопрепаратов, направленных на цитокины IL-17 и IL-4/IL-13, открывает новые возможности для более эффективной терапии детей с врождённым ихтиозом, аналогично с псориазом [83; 121].

Наиболее изученные молекулы:

- секукинумаб (анти-IL-17A) – в исследованиях получен положительный ответ при лечении пациентов с ВИ с гиперэкспрессией IL-17 и гистологической картиной, сходной с псориазом [106]. Препарат одобрен для лечения псориаза – снижает степень кожного воспаления, улучшает барьерную функцию кожи [83; 106];
- иксекизумаб – еще один ингибитор IL-17A, в исследованиях показал высокую терапевтическую эффективность в лечении пациентов с псориазом и у 3-х пациентов синдром Нетертона [38];
- дупилумаб (антитело к рецептору IL-4Rα, блокирует IL-4 и IL-13) –Показал высокую эффективность при синдроме Нетертона – улучшение SCORAD, снижение зуда, уменьшение эритродермии [99]. Препарат эффективен и одобрен для лечения тяжелой форма атопического дерматита – улучшает состояние кожи и качество жизни [26; 39];
- устекинумаб (ингибитор IL-12/ IL-23) – в исследованиях опыт применения при тяжёлом ламеллярном ихтиозе и CIE [18]. Препарат одобрен для лечения псориаза [114];

- ингибиторы JAK (тофацитиниб; упатацитиниб) – изучаются как пероральные препараты с быстрым противовоспалительным эффектом [69; 123].

Ограничения перспективного метода иммунобиологической терапии:

- отсутствие многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований;
- off-label назначение у детей;
- высокая стоимость терапии;
- необходимость длительного наблюдения [23].

Результаты первых клинических исследований демонстрируют перспективность применения таргетной терапии для лечения врождённого ихтиоза [23]. Разработка и внедрение протоколов использования биологических препаратов, а также расширение показаний к их применению у педиатрических пациентов представляют собой важное направление развития современной дерматологии в педиатрии.

Таким образом, анализ мировой литературы приводит к выводу, что врождённый ихтиоз является сложным генетическим заболеванием, сопровождающимся выраженными нарушениями кожного барьера и хроническим иммунным воспалением. Существующие методы терапии не обеспечивают адекватного контроля симптомов и имеют ограничения с точки зрения безопасности. Изучение иммунопатогенеза заболевания создаёт основу для разработки новых терапевтических стратегий, включающих целенаправленное применение иммунобиологических препаратов, способных повысить эффективность и безопасность лечения детей с врождённым ихтиозом.

Глава 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объем исследования

Исследование выполнено на базе отделения дерматологии (заведующий отделением – д.м.н., профессор Мурашкин Н.Н.) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗРФ, директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.). Работа одобрена локальной этической комиссией (протокол № 6 от 17.06.2021) и утверждена Учёным советом ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗРФ (протокол № 6 от 30.06.2021). Период исследования – август 2020 года – май 2025 года.

Молекулярно-генетическая диагностика проводилась в Медико-генетическом центре, лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗРФ (начальник – д.б.н., профессор Савостьянов К.В.), лабораторные иммунологические исследования – в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗРФ (заведующая отделением – д.м.н., профессор Семикина Е.Л.). Аналитическая работа проведена в центре профилактической педиатрии (и.о. начальника – д.м.н., доцент Макарова С.Г.).

В начале исследования проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по современной классификации врожденного ихтиоза и клинико-генетическим подтипам. Изучались характеристики генов изученных вариантов у пациентов с ВИ на основе данных международной генетической библиотеки, научной литературы и клинической практики. Проведен анализ анамнестических и клинических данных, фенотипических особенностей пациентов, что позволило сформировать характеристики основных клинико-генетических подтипов ВИ и создать таблицы и схемы для клинического применения. Результаты опубликованы в обзорной статье в журнале «Вопросы современной педиатрии», где представлена классификация ВИ, а также сопоставление генотипа и

клинических проявлений для каждого подтипа [1]. Данный обзор может служить основой для диагностического алгоритма клиницистов.

Пациенты поступали в НИИ детской дерматологии при поддержке благотворительного фонда «Дети-бабочки» с предварительным или клиническим диагнозом ВИ, установленным на основании клинико-анамнестических данных. Значительная часть диагнозов была выставлена в неонатальном периоде в родильном доме. В рамках исследования всем пациентам была проведена молекулярно-генетическая диагностика. На основании генетических данных, анамнеза и клинических симптомов установлен окончательный клинико-генетический подтип заболевания.

В исследование были включены 151 ребенок с ВИ, из которых 45 имели синдромальные формы, а 106 – несиндромальные. Пациенты распределены на 7 клинических групп:

- врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия (CIE) – группа 1 (n=21);
- синдром Нетертона (NS) – группа 2 (n=37);
- ламеллярный ихтиоз (LI) – группа 3 (n=22);
- вульгарный ихтиоз (IV) – группа 4 (n=31);
- кератинопатический ихтиоз (KPI) – группа 5 (n=19);
- смешанная (подтипы SAM; HI; CHILD) – группа 6 (n=13);
- Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (XRLI) – группа 7 (n=8).

В группу ламеллярного ихтиоза включены 17 пациентов с классическими проявлениями LI (более тяжелые формы) и 5 пациентов с фенотипом «самовосстанавливающего коллодийного плода / SHCB/SICI – тяжелая коллодиевая мембрана при рождении, динамичный регресс симптомов и более легкие симптомы шелушения и эритродермии при поступлении в стационар. В группу 6 вошли редкие синдромальные формы: синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения (SAM; n=4), врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией (CHILD; n=4) и тяжелая орфанная форма ARCI: ихтиоз «плод Арлекин» (HI; n=5). Группа 5 объединила

кератинопатические формы ихтиоза, включающие врожденную ретикулярную (или буллезную) ихтиозиформную эритродермию (CRIE; n=11), эпидермолитический ихтиоз (EI; n=6), вариабельную эритрокератодермию (EKV; n=1) и поверхностный эпидермолитический ихтиоз (SEI; n=1).

2.2 Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, интервенционное, динамическое, проспективное сравнительное исследование, включившее 151 ребенка 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 составил от 1 месяца до 18 лет. В исследование были включены дети из разных регионов России, включая Москву и Московскую область. Пациенты были госпитализированы в отделение дерматологии для подтверждения диагноза и подбора эффективного лечения тяжелых форм ВИ. Родители и дети информировались о целях и задачах исследования, получали подробное описание его содержания, значимости разработки новых методов терапии в улучшения качества жизни. Получено письменное согласие родителей и подростков старше 15 лет.

На рисунке 2 представлен дизайн исследования, который демонстрирует 2 этапа работы, включающий молекулярно-генетическую диагностику, оценку аллергических и иммунологических характеристик, клиническое наблюдение, таргетную иммунобиологическую терапию и мониторинг эффективности. В начале исследования проведена первичная диагностика ВИ, включая определение клинических форм на основании анамнеза и оценки клинических симптомов. Окончательная диагностика проведена после молекулярной диагностики. Биологический материал направлен в медико-генетический центр для молекулярно-генетического анализа. Изучено клинико-генетическое разнообразие ВИ. На основания полученных результатов и разбора мировой литературы созданы таблицы с описанием ассоциаций генов и клинических фенотипов для практического применения.

Дизайн исследования



Рисунок 2 – Дизайн исследования (первый этап)

Продолжение рисунка 2

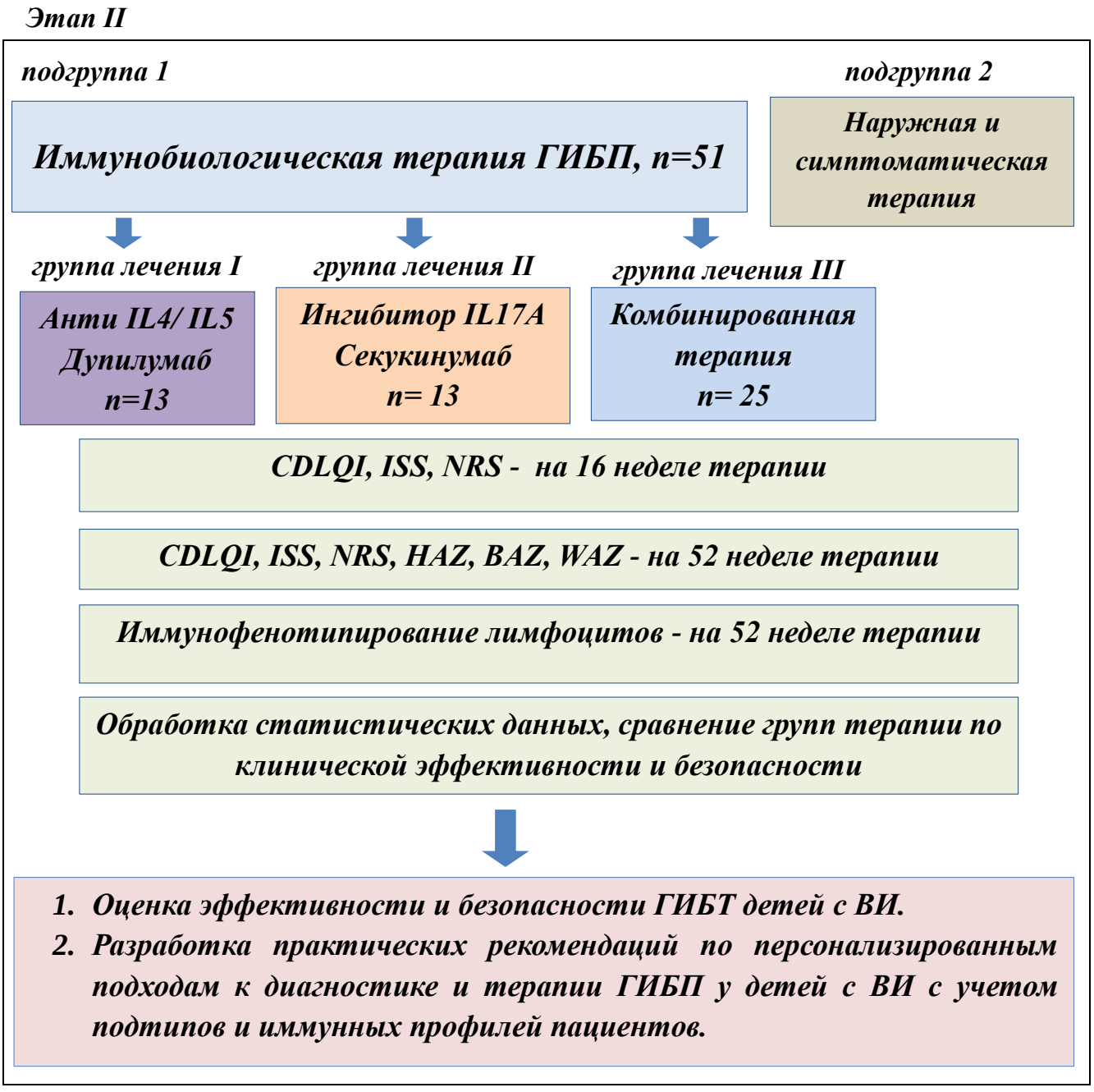


Рисунок 2 – Дизайн исследования (второй этап)

Всем пациентам с ВИ выполнена диагностика сопутствующих аллергических заболеваний. На основе данных выделены клинико-генетические фенотипы с атопическим синдромом.

У большинства пациентов, особенно с синдромальными формами ВИ выявлены системные нарушения, включая нарушения питания и физического

развития: низкорослость, снижение массы тела, белково-энергетическую недостаточность (БЭН). Для оценки антропометрических параметров использовался критерий Z-score с определением степени отклонений от нормы по показателям HAZ, BAZ, WAZ [36].

Всем пациентам были проведены общеклинические обследования, включающие клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ). При выявлении патологии дети получили консультации у специалистов.

Проведена клиническая оценка кожного синдрома с определением степени его тяжести. Использовались валидированные шкалы и опросники:

- ISS (индекс тяжести ихтиоза) – шкала;
- CDLQI (дерматологический индекс качества жизни) – опросник;
- NRS (числовая рейтинговая шкала пикового зуда).

Изучен субпопуляционный состав клеточного иммунитета у детей с ВИ. Проведён статистический анализ содержания основных и малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови в общей когорте пациентов. С учётом высокой клинико-генетической гетерогенности была проведена оценка иммунных показателей в отдельных клинических группах с целью выявления потенциальных иммунологических мишеней для разработки новых подходов таргетной терапии, с учетом клинико-генетического подтипа заболевания.

В рамках исследования был также проведён сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета у пациентов с ВИ и пациентов с другими тяжёлыми хроническими дерматозами – атопическим дерматитом и вульгарным псориазом. Результаты анализа позволили выявить доминирующие иммунологические профили в различных клинико-генетических формах ВИ, а также обнаружить сходство иммунологических профилей у пациентов с ВИ, АтД и псориазом, что послужило основой для выдвижения новой стратегии иммунобиологической терапии. Для инициации таргетной терапии была отобрана группа детей с особенно тяжёлыми клиническими проявлениями заболевания.

Основываясь на результатах иммунологических исследований и выделенных профилях Th17/Th2, а также на клиническом опыте НИИ детской дерматологии в применении иммунобиологической терапии для лечения тяжелых форм атопического дерматита и псориаза, и учитывая данные ограниченных исследований по использованию отдельных ГИБП для терапии детей с врожденным ихтиозом, были выбраны две молекулы для таргетной терапии:

- ингибитор ИЛ-17А – секукинумаб;
- антитела к ИЛ-4/ИЛ-13 – дупилумаб;

Разработаны три концепции ГИБТ, различающиеся по выбору препаратов:

1. Монотерапия секукинумабом.
2. Монотерапия дупилумабом.
3. Комбинированная терапия обоими препаратами.

В последней группе терапия начиналась с введения секукинумаба по нагрузочной схеме (0, 1, 2, 3, 4 недели). После чего к лечению добавляли дупилумаб, и дальнейшая терапия проводилась в комбинированном режиме в дозировках согласно инструкции препаратов.

В группу иммунобиологической терапии ГИБП вошёл 51 пациент с тяжёлыми клиническими проявлениями: 30 пациентов с NS (ген *SPINK5*) и 21 пациент с другими клинико-генетическими формами ВИ, включая:

- HI (ген *ABCA12*, n=4);
- CHILD (ген *NSDHL*, n=2);
- CRIE (ген *KRT10*, n=2);
- SAM (ген *DSG1*, n=3);
- CIE (ген *ALOXE3*, n=2);
- IV (ген *FLG*, n=8).

Распределение пациентов по группам терапии:

I. Монотерапия дупилумабом – n=13.

II. Монотерапия секукинумабом – n=13.

III. Комбинированная терапия – n=25.

Подход к выбору ГИБП в клинических группах:

- В клинической группе пациентов с NS:
  - ✓ 5 пациентам с фенотипом линейного ихтиоза Комеля (NS-ILC) и клиническим доминированием тяжёлой степени тяжести АтД был назначен дупилумаб;
  - ✓ 7 пациентам с формой NS-SE, у которых проявления АтД были умеренными – назначался секукинумаб;
  - ✓ 18 пациентам с крайне тяжёлым течением заболевания (ISS>5,0) и тяжёлой формой АтД (независимо от клинической формы) проводилась комбинированная терапия.
- Всем пациентам с тяжёлой формой вульгарного ихтиоза и выраженным АтД назначалась монотерапия дупилумабом.
- Пациентам с синдромом SAM и подтипом HI с атопическим синдромом проводилась комбинированная терапия, аналогично пациентам с синдромом Нетертона.
- Для лечения пациентов с формами CIE, CHILD и CRIE применялся секукинумаб.

Для оценки клинической эффективности терапии проводился мониторинг показателей ISS, CDLQI, NRS, а также антропометрических параметров (HAZ, BAZ, WAZ) на старте лечения и на 52-й неделе. Показатели ISS, CDLQI и NRS были дополнительно оценены на промежуточной точке наблюдения – 16-й неделе ГИБТ, что позволило определить скорость наступления терапевтического эффекта. Безопасность терапии оценивалась по частоте и характеру нежелательных явлений в соответствии с инструкциями к применяемым препаратам.

Поскольку клинико-генетические формы врождённого ихтиоза различались по иммунологическим фенотипам, эффективность генно-инженерной биологической терапии анализировалась внутри каждой клинической группы отдельно. Кроме того, была проведена статистическая оценка эффективности терапии в общей группе пациентов независимо от применяемого препарата.

Выполнено попарное сравнение клинических показателей на старте лечения, а также на 16-й и 52-й неделях ГИБТ в трёх группах: монотерапия дупилумабом, терапия секукинумабом и комбинированная терапия. Наибольшую подгруппу пациентов, получавших иммунобиологическую терапию, составили дети с синдромом Нетертона, что позволило провести статистический анализ именно в этой группе.

На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

2.3 Критерии формирования основной и сравнительных групп

Критерии включения пациентов в основную группу:

- на момент включения в исследование установлен диагноз врождённого ихтиоза, подтверждённый молекулярно-генетическим анализом;
- возраст пациентов не менее 1 месяца и не более 18 лет, вне зависимости от пола;
- наличие письменного информированного согласия родителей или законного представителя; для подростков от 15 лет – дополнительное согласие самого пациента;
- отсутствие приёма генно-инженерных биологических препаратов или другой иммуносупрессивной терапии в течение как минимум 6 месяцев до взятия биологического материала (периферической крови).

Критерии не включения пациентов в исследование:

- тяжелые инфекционные заболевания (пневмония, туберкулез и другие);
- злокачественные новообразования, гематологические, психические и другие тяжелые хронические заболевания и/или обострение хронической любой патологии;
- отсутствие возможности для динамического наблюдения и контроля состояния пациента.

Критерии исключения пациентов из основной группы:

- развитие нежелательных явлений, связанных с приёмом ГИБП (для подгруппы 1), включая аллергию/непереносимость компонентов препаратов или тяжёлые инфекционные осложнения;
- добровольное желание пациента или его законного представителя прекратить участие в исследовании, либо иные обстоятельства, препятствующие наблюдению.

Критерии включения пациентов в группу сравнения № 2:

- подтверждённый диагноз атопического дерматита тяжёлой степени (SCORAD >50), установленный врачом-дерматологом;
- возраст пациентов в диапазоне от 1 месяца до 18 лет, вне зависимости от пола;
- отсутствие терапии ГИБП или другой иммуносупрессивной терапии за 6 месяцев до взятия крови.

Критерии включения пациентов в группу сравнения № 3:

- подтверждённый диагноз вульгарного псориаза средней или тяжёлой степени тяжести (PASI ≥12), установленный врачом-дерматологом;
- на момент участия в исследовании возраст пациентов в диапазоне от 1 месяца до 18 лет, вне зависимости от пола;
- отсутствие терапии ГИБП или другой иммуносупрессивной терапии за 6 месяцев до взятия крови.

2.4 Методы обследования пациентов

2.4.1 Общеклинические методы исследования

Все пациенты ВИ прошли стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям и международным стандартам. Обследование включало:

- сбор анамнеза и жалоб;
- клинический и биохимический анализ крови (по стандартным параметрам);

- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- дополнительные исследования и консультация узких специалистов по показаниям – в зависимости от наличия сопутствующей патологии и заключений специалистов.

2.4.2 Оценка физического развития и питания: антропометрические показатели

Определение массы тела и роста проводилось с использованием стандартных весов и ростомера [27].

Оценка физического развития осуществлялась с применением программного обеспечения WHO Anthro и AnthroPlus. Для количественной оценки использовались Z-оценки (таблица 3):

- HAZ – длина/рост в зависимости от возраста;
- BAZ – индекс массы тела в зависимости от возраста;
- WAZ – масса тела в зависимости от возраста.

Таблица 3 – Интерпретация Z-оценок по стандартам ВОЗ (HAZ, BAZ, WAZ)

Показатель/ оценка	**Диапазон результатов Z-оценок (SD)**					
	<-3	**-2 – -3**	**-1 – -2**	**-1-1**	**1-2**	**>2**
BAZ / легкая степень БЭН			+			
BAZ /средняя степень БЭН		+				
BAZ/ тяжелая степень БЭН	+					
BAZ/ норма				+		
BAZ/ избыточная масса тела					+	
BAZ/ ожирение						+
HAZ/ низкорослость	+	+				
HAZ/ высокорослость						+
HAZ/ норма			+	+	+	
WAZ / снижение массы тела	+	+				
WAZ / ожирение						+
WAZ / норма			+	+	+	

Z-показатели сравнивались с медианой соответствующей возрастной группы по стандартам ВОЗ [36]. Пациенты с выявленными отклонениями дополнительно консультировались у эндокринолога и диетолога.

Для оценки эффективности терапии проводился мониторинг HAZ, BAZ и WAZ на старте и 52-й неделе ГИБТ. Осуществлялась сравнительная оценка динамики антропометрических параметров между подгруппами пациентов в зависимости от выбора ГИБП.

2.4.3 Методика забора биологического материала

Забор венозной крови проводился утром натощак из кубитальной вены. Образцы направлялись в лабораторию экспериментальной вирусологии и иммунологии и в медико-генетический центр ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России.

Первичные иммунологические исследования выполнялись до начала ГИБТ. Повторные исследования и мониторинг лабораторных показателей проводились на 52-й неделе терапии.

2.4.4 Оценка клеточного иммунитета

Состояние клеточного иммунитета у всех пациентов с врождённым ихтиозом (ВИ) оценивалось путём анализа субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови. Иммунофенотипирование проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе Novocyte (ACEA Biosciences, США) с применением панели моноклональных антител производства Beckman Coulter (США). В рамках общей популяции $CD45^+$ оценивались как основные, так и малые субпопуляции лимфоцитов, включая:

- Т-лимфоциты ($CD3^+$, T-LP);
- Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$, Th-LP);
- Цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$, Tc-LP);

- В-лимфоциты ($CD3^{-}CD19^{+}$, B-LP);
- NK-клетки ($CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$);
- Регуляторные Т-клетки ($CD4^{+}CD25$^highCD127^low, Treg-LP);
- Активированные Т-хелперы ($CD4^{+}CD25^{+}CD127$^high, Thact-LP или Tact-LP);
- Th17-лимфоциты ($CD3^{+}CD4^{+}CD161^{+}$, Th17-LP);
- Th2-лимфоциты ($CD3^{+}CD4^{+}CD294^{+}$, Th2-LP).

Поскольку референсные значения абсолютного и относительного содержания лимфоцитарных субпопуляций зависят от возраста, для точной интерпретации иммунологических показателей использовались возрастные нормативы лаборатории иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗ РФ. Пациенты были распределены на пять возрастных групп:

- группа 1 – 0-2 года; n=20;
- группа 2 – 3-5 лет; n=58;
- группа 3 – 6-8 лет; n=38;
- группа 4 – 9-11 лет; n=15;
- группа 5 – >12 лет; n=20.

Для нормализации индивидуальных показателей и получение отклонений от нормы применялся следующий расчёт:

$$\mathbf{Xn = (Xmin - X) / 0{,}01 \times (Xmax - Xmin)\ ,}$$

где Xn – значение индивидуального показателя, нормированное на возрастную норму;

X – значение изучаемого показателя;

Xmax – верхняя граница возрастной нормы;

Xmin – нижняя граница возрастной нормы.

Значения отклонений выражались в процентах: диапазон между нижней и верхней границами норм принимался за 100%. Отклонения ниже нормы обозначались отрицательными значениями, превышение – положительными.

Проводился сравнительный статистический анализ отклонений содержания основных и малых субпопуляций лимфоцитов:

- между группами с различными формами ВИ;
- между пациентами с ВИ и группами сравнения (атопический дерматит и псориаз);
- у пациентов, получивших ГИБТ, до начала терапии и через 52 недели;
- между группами пациентов с ВИ и условно здоровых детей (n=140) по содержанию T-LP и Th-LP.

2.4.5 Оценка основных показателей гуморального иммунитета

У всех пациентов с ВИ было проведено исследование основных показателей гуморального иммунитета – уровень общих иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, E в периферической крови методом турбидиметрии на анализаторе Mindray серии BS. Оценка результатов проводилась в соответствии с референсными значениями по возрасту, предоставленными производителем анализатора и научной лабораторией центра, публикаций по нормативам для детей и подростков (таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Возрастные нормы общих IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у детей и подростков

Возрастные группы	**Референсные значения (г/л)**		
	общий IgM	**общий IgA**	**общий IgG**
0-1 год	0,00-1,45	0,05-0,70	3,00-10,90
1-3 года	0,19 -1,46	0,05-1,94	4,00-11,50
4-6 лет	0,24-2,10	0,16-2,10	5,00-14,70
7-9 лет	0,31-2,08	0,27-2,27	6,00-16,80
10-11 лет	0,31-1,79	0,35-2,41	6,00-17,00
12-13 лет	0,35-2,39	0,43-2,52	6,00-16,00
14-15 лет	0,15-1,88	0,50-2,63	6,00-16,00
16-19 лет	0,23-2,59	0,23-2,59	6,00-16,00

Таблица 5 – Возрастные нормы общего IgE в крови

Возрастные группы	**Референсные значения (кЕ/л)**
До 1 года	0-15
1 год – 6 лет	0-60
6-10 лет	0-90
10-16 лет	0-150
>16 и взрослые	0-100

2.4.6 Методы аллергологического исследования

Всем пациентам с ВИ было проведено скрининговое аллергологическое исследование с использованием Фадиотоп IMMUNOCAP и Фадиотоп IMMUNOCAP INFANT. При положительном результате была продолжена аллергодиагностика с определением специфических IgE (sIgE) к аэроаллергенам (пылевым клещам, эпидермису животных, пыльце растений, плесневым грибам) и пищевым аллергенам (коровье молоко, яйцо, пшеничная мука, рыба, орехи, арахис, соя, фрукты и др.). Концентрация sIgE (таблица 6) в сыворотке крови определялась методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, ThermoFisher Scientific, ранее Phadia АБ).

Таблица 6 – Классы сенсибилизации по уровню специфического IgE

Класс сенсибилизации	**Концентрация sIgE (kUA/l)**	**Уровень сенсибилизации**
0	0	Отрицательный
I	0,35-0,7	Низкий
II	0,7-3,5	Средний
III	3,5-17,5	Высокий
IV	17,5-50	Умеренно высокий
V	50-100	Очень высокий
VI	>100	Крайне высокий

Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250, согласно инструкции производителя, составляет 0,01 kUA/l, а референсное значение для специфических IgE-антител в диапазлне 0 - 0,35 kUA/l. Оценка проводилась по классам сенсибилизации, определённым на основе концентраций специфических IgE к отдельным аллергенам. Дети с положительными результатами аллергологических тестов направлялись на консультацию к врачу-аллергологу-иммунологу. Им проводилась диагностика сопутствующих аллергических заболеваний и назначалась стандартная терапия для лечения выявленных аллергий.

2.5 Методы клинической оценки

Методы клинической оценки детей с ВИ включали валидированные шкалы и опросники: ISS – шкала индекс тяжести ихтиоза; NRS – числовая рейтинговая шкала пикового зуда; опросник CDLQI – дерматологический индекс качества жизни детей. С целью оценки терапевтической эффективности таргетной терапии ГИБП была проведена оценка клинических параметров по системам ISS, NRS и CDLQI до начала ГИБТ (первое введение ГИБП) и на 16 и 52-й неделях терапии.

2.5.1 Шкала: индекс тяжести ихтиоза

Для клинической оценки тяжести врождённого ихтиоза использована шкала оценки тяжести – индекс тяжести ихтиоза (ISS). Эта валидированная шкала является инструментом для количественной оценки клинической тяжести ихтиоза и была разработана Китом Чоатом, Эми Паллер и Мэри [37] и рекомендована к использованию FDA. Метод включает оценку тяжести шелушения и эритемы по 11 анатомическим участкам кожи.

Для каждого участка выставляется баллы:

- степень шелушения – 0-4 (допускаются полубаллы, выбирается собой среднее значение для каждого региона);

- степень эритемы – 0-4 (допускаются полубаллы, выбирается максимальная по области).

Общее описание дескрипторов тяжести

0 – нормальная кожа;

1 – минимальные проявления;

2 – умеренные проявления;

3 – выраженные изменения;

4 – обширные тяжёлые проявления.

Примечание: допускаются полубаллы: 0,5; 1,5; 2,5; 3,5.

Оценка тяжести ихтиоза по ISS

0 – нормальное состояние;

0–2 – лёгкая степень;

2–5 – средняя степень;

5–8 – тяжёлая степень.

Подробное описание 11 анатомических участков кожи представлено в приложении А. Расчёты выполнялись с помощью валидированного калькулятора (Приложение Б), что значительно упростило процедуру и позволило получить максимально точные показатели.

2.5.2 Числовая рейтингового шкала пикового зуда

Для оценки субъективной интенсивности кожного зуда использовалась числовая рейтинговая шкала пикового (Numeric Rating Scale, NRS). Данная шкала представляет собой одномерный инструмент самооценки, в котором пациенты и/или их родители указывают уровень зуда за последние 7 дней по шкале от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию зуда, а 10 – максимально выраженному зуду. Критерии оценки интенсивности зуда по шкале NRS (приложение В):

- 0 баллов – отсутствие зуда;
- 1-3 балла – слабый зуд;

- 4-7 баллов – умеренный зуд;
- 8-10 баллов – выраженный зуд.

Использование NRS признано валидным методом измерения субъективных ощущений зуда в дерматологии и позволяет объективизировать терапевтические результаты [93; 97].

2.5.3 Опросник – дерматологический индекс качества жизни детей

Опросник – дерматологический индекс качества жизни детей (Children's Dermatology Life Quality Index – CDLQI) включает 10 вопросов (приложение Г), охватывающих ключевые аспекты повседневной жизни детей с кожными заболеваниями, такие как зуд, сон, выбор одежды, обучение, межличностные отношения, физическая активность, спорт и социальные другие сферы [46; 67]. Каждый вопрос оценивается в баллах от 0 до 3. Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу (таблица 7). Суммарный балл варьирует от 0 до 30, отражая степень нарушения качества жизни у детей с хроническими заболеваниями кожи, в исследовании – с ВИ.

Таблица 7 – Трактовка значений индекса CDLQI

Значение индекса	**Трактовка**
0-1	Заболевание не влияет на жизни пациента
2-5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Опросник заполняется взрослыми и/или подростками самостоятельно. Полученные данные использовались для оценки влияния заболевания на качество

жизни, повседневную активность ребенка до и после таргетной терапии. Анализ динамики CDLQI позволил клинически оценить эффективность нового метода иммунобиологической терапии у детей с ВИ.

2.6 Методы молекулярно-генетической диагностики

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в медико-генетическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» методом массового параллельного секвенирования на платформе MiSeq (Illumina, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя с использованием кастомной панели зондов, включающие целевые фрагменты исследуемых генов. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови или сухих пятен крови с использованием наборов HiPure Blood DNA MiniKit и MagPure Universal DNA Kit (Magen, Китай) на станциях QIAcube (QIAGEN, Германия) и Auto-Pure96 (Allsheng, Китай). Качество и концентрация ДНК оценивались с помощью NanoPhotometer N60 (Implen, Германия) и Qubit3.0 (Invitrogen, США). Геномные библиотеки были приготовлены с использованием набора реактивов KAPA HyperPlus Kit (Roche, США), согласно рекомендациям фирмы производителя. Обогащение библиотек целевыми областями исследуемых генов проводили при помощи гибридизационных проб KAPA HyperCap (Roche, США). Секвенирование осуществлялось на генетических анализаторах MiSeq (Illumina, Сан-Диего, США). Проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS – new generation sequencing) таргентных областей 177 генов, ассоциированных с генодерматозами: *AAGAB, ABCA12, ABCC6, ABHD5, ACD, ADAM17, ADAR, ALDH3A2, ALOX12B, ALOXE3, AP1S1, AP3B1, APCDD1, ARHGAP31, ATP2A2, ATP2C1, ATP6V0A2, BLM, BLOC1S3, BLOC1S6, C10orf11, CARD14, CDH3, CDSN, CERS3, CLDN1, COL17A1, COL7A1, COX7B, CSTA, CTSC, CYLD, CYP26C1, CYP4F22, DDB2, DKC1, DSG1, DSG4, DSP, DST, DTNBP1, ECM1, EDA, EDAR, EDARADD, ELOVL4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC6, EXPH5, FERMT1, FGF5, FLG, FZD6, GJA1, GJB2, GJB3, GJB4, GNAS, GPR143, GTF2H5,*

HOXC13, HPS1, HPS4, , HR, IFT122, IL31RA, IL36RN, ITGA3, ITGA6, ITGB4, JUP, KCTD1, KRT1, KRT10, KRT13, KRT14, KRT16, KRT17, KRT2, KRT4, KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT74, KRT81, KRT83, KRT85, KRT86, KRT9, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LIPH, LIPN, LMNA, LOR, LPL, MBTPS2, MITF, MLH1, MLPH, MMP1, MPLKIP, MSH2, MYO5A, NCSTN, NF1, NF2, NFKBIA, NHP2, NIPAL4, NOP10, NSDHL, NTRK1, OCA2, OSMR, PARN, PAX3, PKP1, PLCD1, PLCG2, PLEC, PLOD1, PMS2, PNPLA1, POLH, POMP, PORCN, PVRL4, RAB27A, RECQL4, RHBDF2, RIN2, RPL21, RSPO1, RSPO4, RTEL1, SART3, SAT1, SERPING1, SLC27A4, SLC29A3, SLC30A2, SLC39A4, SLC45A2, SLURP1, SMARCA2, SMARCAD1, SNAP29, SNRPE, SOX18, SPINK5, ST14, STS, TERC, TERT, TGM1, TGM5, TINF2, TRPS1, TRPV3, TWIST2, TYR, TYRP1, USB1, UVSSA, WAS, WNT10A, WRN. XPA, XPC, ZMPSTE24, ZNF750. Для отдельных пациентов был применен метод WES. Анализ данных проводился в соответствии с рекомендациями GATK Best Practices. Определение патогенности выявленных миссенс вариантов, не описанных ранее осуществляли при помощи in silico анализа в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция). Патогенность генетических вариантов, описанных ранее, проверяли в базе данных мутаций генома человека HGMD Professional. Для валиадции ряда нуклеотидных вариантов, выявленных при помощи высокопроизводительного секвенирования, был использован метод секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI 3500XL (Thermo Fisher Scientific, США).

2.7 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов программ Excel, SPSS Statistics v.23 (IBM, США) и Statistica 10.0 (StatSoft). Для проверки нормальности распределения применялся тест Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), 25% и 75% процентилей,

минимальных и максимальных значений [min; max], качественных – с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Межгрупповые сравнения в подгруппах для качественных переменных проводили с применением критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера; для количественных переменных при сравнении двух групп — с использованием U-критерия Манна–Уитни либо t-критерия Стьюдента для независимых выборок; при сравнении трёх и более групп — с использованием критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Данна. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Связь интерпретировалась следующим образом: $r > 0,70$ – сильная; $0,5< r \leq 0,7$ – средняя; $0,3 < r \leq 0,5$ – умеренная; $0,2 < r \leq 0,3$ – слабая; $r < 0,2$ – очень слабая.

Глава 3
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ

3.1 Структура генов и клинико-генетических подтипов в когорте

Материалы данной главы частично представлены в публикациях [9; 12].

Молекулярно-генетический анализ выявил структуру генов врождённого ихтиоза в когорте исследуемых пациентов с ВИ (рисунок 3).

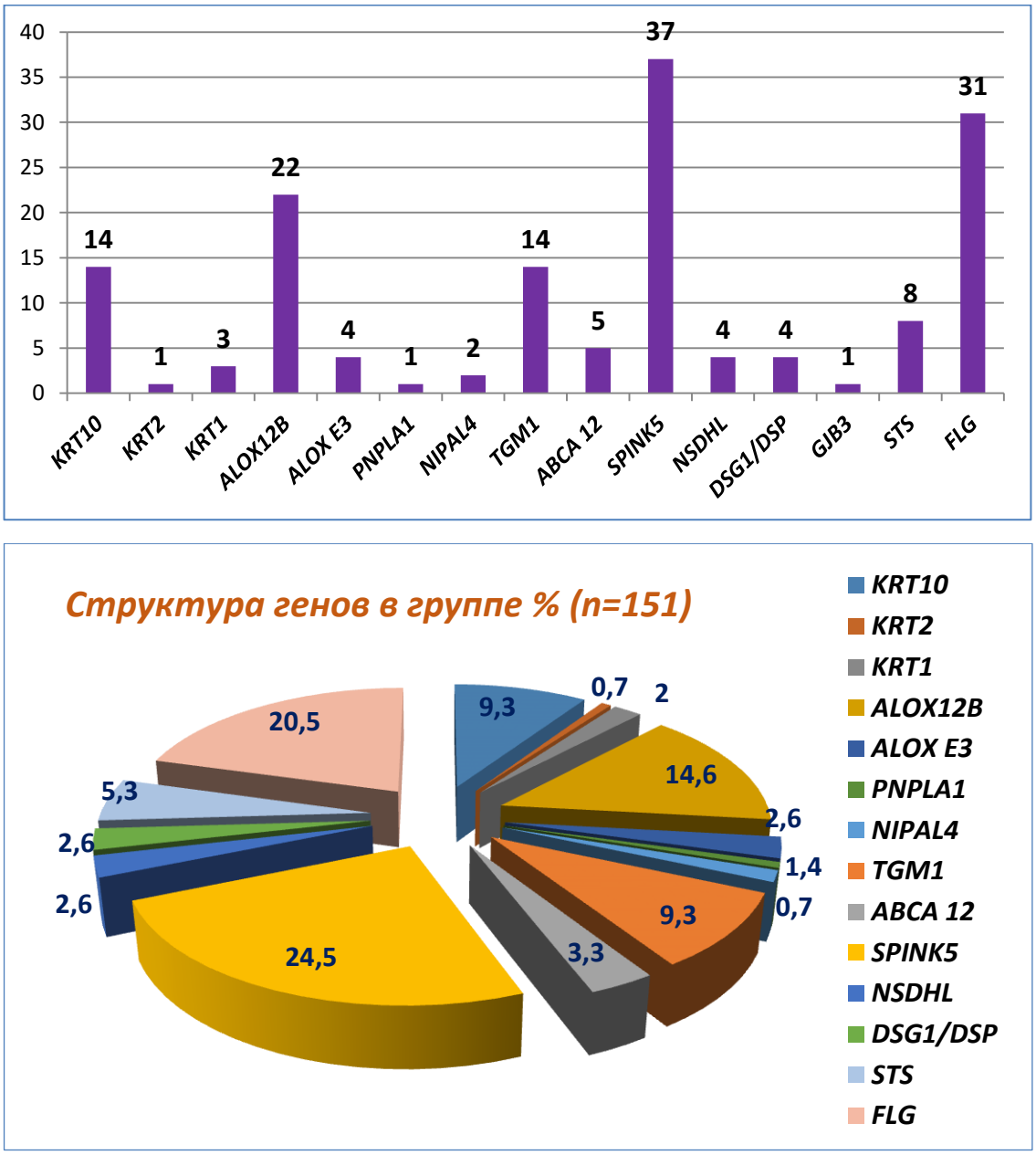


Рисунок 3 – Структура выявленных генов ВИ в группе пациентов с врождённым ихтиозом (n=151)

3.2 Клинико-генетические подтипы врождённого ихтиоза в когорте

Клинико-генетическое фенотипирование с окончательным определением подтипа ВИ у исследуемых пациентов было проведено с использованием глубокой дерматологической оценки, подробного сбора анамнеза на основании медицинской документации, информации, полученной от законных представителей (родственников) детей, включая детальный анализ неонатального периода, динамики кожного синдрома по фотографиям пациентов, а также оценки медицинских документов, изучения полученного эффекта от стандартных и альтернативных методов терапии. Все указанные данные сопоставлялись с результатами молекулярно-генетического анализа.

Полученные результаты окончательного клинико-генетического фенотипирования представлены в таблице 8. Данные показывают, что в исследуемой группе выявлены как дети с синдромальными формами врождённого ихтиоза (n=45), так и с несиндромальными формами (n=106). Были выделены три синдромальные формы: синдром Нетертона, CHILD-синдром и синдром SAM, а среди несиндромальных форм – подтипы аутосомно-рецессивного врождённого ихтиоза (ARCI) и подтипы кератинопатических ихтиозов. Результаты демонстрируют моногенность как среди синдромальных, так и среди несиндромальных форм ВИ. Диагностика ВИ осложнялась тем, что один и тот же ген мог обусловливать различные клинические формы, и наоборот – одна форма могла быть вызвана вариантами разных генов. Таблица 8 наглядно демонстрирует клиническую, особенно для генов *ALOX12B, ALOXE3, KRT10, TGM1,* и генетическую гетерогенность подтипов ARCI.

Наиболее многочисленной была группа детей с вариантами в гене *SPINK5* (n=37), соответствующая подтипу синдрома Нетертона. Далее по численности следовали клинические группы пациентов с вульгарным ихтиозом, ихтиозиформной небуллёзной эритродермией и ламеллярным ихтиозом. Группы врождённой буллёзной/ретикулярной ихтиозиформной эритродермии и Х-сцепленного рецессивного ихтиоза насчитывали по 8 детей. Остальные клинические группы были малочисленны.

Таблица 8 – Клинико-генетические фенотипы у пациентов с ВИ (n=151)

Ген	**Клинический подтип**
SPINK5 **(n=37)**	Синдром Нетертона (NS) 100%
FLG **(n=31)**	Вульгарный ихтиоз (IV) 100%
ALOX12B **(n=22)**	Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE) – 68% (n=15)
	Ламеллярный ихтиоз (LI) – 18% (n=4)
	Самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB) – 14% (n=3)
ALOXE3 **(n=4)**	Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE) – 75% (n=3)
	Самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB) – 25% (n=1)
TGM1 **(n=14)**	Ламеллярный ихтиоз (LI) – 93% (n=13)
	Самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB) – 7% (n=1)
KRT10 **(n=14)**	Врожденная буллезная или ретикулярная ихтиозиформная эритродермия (CRIE) – 57,1% (n=8)
	Эпидермолитический ихтиоз (EI) – 42,9% (n=6)
KRT2 **(n=1)**	Поверхностный эпидермолитический ихтиоз (SEI)
KRT1 **(n= 3)**	Врожденная буллезная или ретикулярная ихтиозиформная эритродермия (CRIE) – 100%
ABCA12 **(n=5)**	Плод Арлекина (HI) – 100%
NSDHL **(n=4)**	Врождённая гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (синдром CHILD) – 100%
DSG1/DSP **n=4**	Синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболических нарушений (Синдром SAM) – 100%
PNPLA1 (n=1)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE)
NIPAL4 (n=2)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE) 100%
STS (n=8)	Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (XRLI) – 100%)
GJB (n=1)	Вариабельная эритрокератодермия (EKV)

Полученные результаты клинико-генетического фенотипирования подчёркивают необходимость комплексных подходов при определении окончательного подтипа врождённого ихтиоза.

3.2.1 Клинические характеристики пациентов в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

Клинические характеристики пациентов с патогенными вариантами гена *SPINK5*

У всех пациентов наблюдались характерные клинические проявления синдрома Нетертона:

- ихтиозиформная эритродермия и шелушение;
- нарушение структуры и роста волос;
- тяжелый атопический синдром;
- клинический полиморфизм за счет системных проявлений – нарушения в других органах.

В отличие от моногенности, группа пациентов с синдромом Нетертона характеризовалась клинической гетерогенностью.

Характеристики эритродермии и шелушения в группе

Распространённость и степень выраженности варьировали от средней до тяжёлой. Степень тяжести синдрома Нетертона оценивалась по шкале ISS. Медиана составила 6,5 (25-й – 75-й перцентили: 6,15-6,90), диапазон – от 3,7 до 7,1 баллов. Эти данные указывают на значительную тяжесть степени основных клинических проявлений кожного синдрома у пациентов с NS. На основании внешнего осмотра и оценки типа эритродермии и шелушения выявлены дети с двумя клиническими формами: линейным огибающим ихтиозом Комеля (NS-ILC) и ихтиозиформной серпингинозной эритродермией (NS-SE). У 7 пациентов на различных участках кожи наблюдались проявления обеих форм, что указывает на перекрывающиеся фенотипы.

Нарушение структуры и роста волос наблюдались следующими проявлениями:

- симптом «бамбуковых волос» наблюдался у 47% пациентов, несмотря на высокую специфичность симптома для подтипа;
- алопеция (очаговая);
- триходистрофия (ломкие, сухие волосы);

- гипотрихоз (редкие волосы);
- замедленный рост волос или отсутствие роста.

Полисенсибилизация и атопический синдром

У всех пациентов с синдромом Нетертона наблюдалась полисенсибилизация – к аэроаллергенам и пищевым белкам, повышенный уровень общего IgE и эозинофилов к крови с развитием тяжёлого атопического синдрома. Из 37 пациентов у 35 был атопический дерматит. У 2 пациентов с формой NS-SE не найдены внешние типичные проявления АтД, у них была в больше степени сенсибилизация к аэроаллергенам.

Системные проявления у пациентов с патогенными вариантами гена *SPINK5*

Показатели роста и масса тела у пациентов с NS

У некоторых пациентов с NS выявлялись нарушения:

- низкорослость – медиана HAZ с 25-й – 75-й перцентилей ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$) в группе NS составила – -2,40 (-3,04 – -1,2), диапазон – 6,25 до 0,84;
- дефицит массы тела и белково-энергетическая недостаточность (БЭН): медиана BAZ – -0,28 (-1,40-0,22), диапазон – -2,74 до 1,76.

Особенности диагностики синдрома Нетертона у пациентов

Разнообразие внешних проявлений, клинических симптомов и наличие сопутствующего атопического дерматита затрудняли диагностику синдрома Нетертона у детей и приводили к ошибочным диагнозам у части пациентов. Диагнозы, которыми наблюдались пациенты до окончательной верификации подтипа представлены в таблице 9:

- 7 пациентов (из второй и третьей возрастных групп) наблюдались с диагнозом атопический дерматит и были госпитализированы в стационар из-за отсутствия ответа на стандартную терапию для решения вопросов о тактике дальнейшего лечения;
- 6 пациентов из этих же возрастных групп имели диагноз: врождённая ихтиозиформная эритродермия;

- 4 пациента (третья возрастная группа) – эритродермия Брокка (CRIE);
- 2 пациента – пустулёзный псориаз, 1 пациент – красный отрубевидный лишай Девержи;
- 6 детей – врождённый ихтиоз без уточнения формы;
- 11 пациентов – синдром Нетертона, из них с подтверждённым диагнозом – у 5 детей (n=5), предварительным – у 6 детей (n=6).

Таблица 9 – Диагнозы, с которыми наблюдались пациенты с синдромом Нетертона до поступления в стационар (n=37)

Диагнозы до клинико-генетического фенотипирования	**Количество пациентов**
Атопический дерматит	7
Пустулёзной псориаз	2
Врождённая ихтиозиформная эритродермия	6
Эритродермия Брокка	4
Красный отрубевидный лишай Девержи	1
Врождённый ихтиоз (без указания формы)	6
Синдром Нетертона / Синдром Нетертона (?)	5/6

Подробный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных, характеристика хронического кожного синдрома, внимательное изучение отдельных кожных элементов и их динамики, начиная с раннего периода жизни, а также результаты дополнительных исследований (аллергологические тесты, трихоскопия, биопсия кожи) позволили провести дифференциальную диагностику с ранее установленными диагнозами и синдромом Нетертона на стадии клинической оценки. Определение клинико-генетического подтипа было достигнуто после молекулярно-генетического анализа, выявившего гомозиготные и гетерозиготные варианты в гене *SPINK5*. У 30 пациентов клиническая выраженность проявлений была тяжелой, в связи с чем, в ходе исследования была инициирована иммунобиологическая терапия.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *FLG*

Следующую по численности группу составили пациенты с патогенными вариантами в гене филаггрина (*FLG)* – 31 пациент. Всем пациентам был выставлен окончательный диагноз – вульгарный ихтиоз (таблица 8). У всех госпитализированных детей (100%) наблюдался сопутствующий АтД с тяжелыми проявлениями. В 80% случаев дети ранее наблюдались с диагнозом АтД, который не поддавался стандартной терапии, без указания в диагнозе на ихтиоз. Только у 20% пациентов на основании клинических данных был выставлен диагноз вульгарного ихтиоза, при этом у всех пациентов присутствовали характерные проявления для данного клинико-генетического подтипа: выраженная ладонно-подошвенная гиперлинейность, ксероз кожи и характерное шелушение. Результаты анализа выявили наличие атопического синдрома у всех госпитализированных пациентов с вариантами в гене *FLG* (100%) и гиподиагностику вульгарного ихтиоза. АтД у этих пациентов имел тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение при стандартной терапии.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *ALOX12B*

Пациенты с патогенными вариантами гена *ALOX12B* (n=22) отличались клинической гетерогенностью. Окончательная диагностика проводилась на основании обобщенного анализа анамнеза, клинических данных и сведения из литературных источников о характеристиках каждой формы ВИ, ассоциированной с мутиациями в гене *ALOX12B* – результаты представлены в таблице 8. Обязательным симптомом у всех пациентов была эритродермия разной степени выраженности, шелушение с мелко- или среднепластинчатыми чешуйками и выраженный зуд, при этом:

- фенотип CIE (68,18%) характеризовался доминированием эритродермии и зуда;
- фенотип LI (18,18%) отличался среднепластинчатым шелушением и зудом с менее выраженной эритродермией;
- у трех пациентов наблюдались тяжелые проявления при рождении, наличие коллодиевой мембраны, с динамическим регрессом всех симптомов и

сохранением шелушения в виде мелко-пластинчатых чешуек – эти пациенты были классифицированы как аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз (ARCI) в подгруппу плеоморфного ихтиоза, клинический подтип: самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB).

В группе 2 ребенка с CIE с сопутствующим атопическим синдромом наблюдались с диагнозом Синдома Нетертона.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *ALOXE3*

Дети с мутациями в гене *ALOXE3* (n=4) также распределились по различным клиническим подгруппам (таблица 8). Окончательная диагностика проводилась также на основании анамнеза, клинических данных и обзора мировой литературы, аналогично *ALOX12B*. В результате одному ребенку был установлен диагноз SHCB, трем пациентам – CIE.

Патогенные варианты генов *KRT10* и *TGM1* были выявлены в равном количестве – по 14 пациентов, что составило 9,4% всех детей с ВИ.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *TGM1*

13 пациентов с мутациями в гене *TGM1* (n=14) вошли в клиническую группу ламеллярного ихтиоза (LI), с доминирующим симптомом диффузного шелушения. У одного пациента тяжелые проявления ВИ при рождении регрессировали до легкой степени шелушения, эритродермии и непостоянного зуда, что позволило установить диагноз SHCB (таблица 8). У всех пациентов тело было покрыто средне и крупнопластинчатыми чешуйками, эритема отмечалась с различной степенью интенсивности – от легкой и локальной до диффузной. У большинства пациентов был высокий индекс тяжести по шкале ISS.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *KRT10*

В результате окончательного клинико-генетического фенотипирования пациентов с мутациями в гене *KRT10* (n=14) пациенты были распределены по двум клиническим подгруппам: восьми пациентам был установлен диагноз: врождённая буллезная или ретикулярная ихтиозиформная эритродермия (CRIE), шести пациентам – эпидермолитический ихтиоз (таблица 8).

Группа пациентов с патогенными вариантами генов *KRT2 и KRT1*

У единственного пациента с мутациями в гене *KRT2* был установлен окончательный диагноз: поверхностный эпидермолитический ихтиоз (SEI) на основании клинической характеристики, а трем пациентам с патогенными вариантами *KRT1* был установлен окончательный клинико-генетический фенотип: врождённая буллезная ихтиозиформная эритродермия (таблица 8).

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *ABCA12*

Пациенты с патогенными вариантами гена *ABCA12* (n=5) имели клинический подтип «плод Арлекин» (HI);, с тяжелым течением заболевания как в неонатальном периоде, так и в дальнейшей жизни (таблица 8).

Дифференциальная диагностика подтипа HI с NS и CIE проводилась на основании клинических признаков. У троих пациентов дифференциальный диагноз был затруднен в связи с наличием атопического синдрома, 2 ребенка наблюдались с диагнозом CIE. Коллодиевая мембрана, эктропион и ладонно-подошвенная кератодермия являлись ключевыми клиническими критериями диагностики ВИ. Окончательное клинико-генетическое фенотипирование проведено после молкулярно-генетической диагностики.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена *NSDHL*

У пациентов с мутациями в гене *NSDHL* (n=4) выявлены клинические проявления, характерные для синдрома CHILD – врождённая гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (таблица 8). Кожный синдром, характерный для данного подтипа у пациентов имел разную локализацию и степень выраженности. Дети с данным патологическим вариантом имели запоздалую верификацию диагноза. Предварительный диагноз был установлен лишь у двух пациентов после 5 лет, окончательный – после молекулярного анализа. Предварительный диагноз выставлен на основания односторонних поражений кожи и наличия разного типа дефектов конечностей.

Группа пациентов с патогенными вариантами генов *DSG1* и *DSP*

3 пациентам с мутациями в гене *DSG1* и 1 пациенту – в гене *DSP* был выставлен окончательный диагноз: синдрома SAM – синдром тяжелого

дерматита, множественной аллергии и метаболических нарушений (таблица 8). Данная форма ВИ является одной из последних в классификации ВИ. Все пациенты до окончательного диагноза наблюдались с диагнозом АтД.

Фенотипические характеристики пациентов в группе *DSG1* и *DSP*

У всех детей в группе наблюдались системные нарушения, включая:

- тяжелую форму АтД (торпидную к стандартной терапии), а также поражения кожи с гиперкератотическими бляшками, отсутствием возрастной специфичности топографии и наличием других элементов сыпи, нехарактерных для АтД.
- метаболические нарушения в виде белково-энергетической недостаточности, дефицита массы тела;
- задержку физического развития;
- ониходистрофию;
- другие нарушения: суставной синдром, деформации скелета и др.

Окончательная диагностика была проведена после молекулярно-генетического анализа, который выявил новую форму врожденного ихтиоза и позволил изучить характеристики данного подтипа заболевания, а также сформировать диагностический алгоритм для клинической практики.

Группа пациентов с патогенными вариантами генов *PNPLA1* и *NIPAL4*

У одного ребенка был выявлен патогенный вариант гена *PNPLA1,* у двух пациентов – *NIPAL4*. На основании клинических данных пациенты были отнесены к клинической группе врождённой ихтиозиформной эритродермии (таблица 8). Доминирующим для наха являлась ихтиозиформная эритродермия и шелушения с проявлениями мелко и среднепластинчатых чешуек.

Группа пациентов с патогенными вариантами гена STS

8 пациентам с патогенными вариантами *STS* был установлен диагноз Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (XRLI – X-linked recessive ichthyosis: таблица 8).

Фенотипические особенности пациентов в группе:

- симптом «грязной кожи» у всех пациентов;
- все больные мужского пола, среди которых были братья;

- клинические проявления заболевания были в легкой форме;
- зуд был слабовыраженный или отсутствовал;
- подтип XRLI не сопровождался значительным снижением качества жизни.

Пациент с патогенным вариантом гена *GJB3*

У единственного пациента был выявлен патогенный вариант гене *GJB3,* и ему установлен окончательный диагноз: вариабельная эритрокератодермия (EKV) также на основания комплексных подходов к диагностике, клинических характеристик и результата молекулярной диагностики.

Полученные результаты клинико-генетического фенотипирования у 151 ребенка с ВИ показывают высокую генетическую и клиническую гетерогенность заболевания, что создает трудности при проведения дифференциальной диагностике.

3.2.2 Фенотипические особенности пациентов с различными клиническими формами врожденного ихтиоза в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

В таблице 10 представлен перечень критериев раннего анамнеза и фенотипических признаков, выбранных для исследования.

Таблица 10 – Список критериев раннего анамнеза и фенотипических признаков

Характеристики раннего анамнеза	**Фенотипические признаки**
семейный анамнез	ладонно-подошвенная кератодермия
коллодиевая мембрана	эктропион/эклабиум
недоношенность	задержка роста
неонатальная эритродермия	белково-энергетическая недостаточность
внутриутробная гипотрофия	деформация ушных раковин
неонатальная реанимационная помощь	ангидроз
	ониходистрофия
	изменение структуры и роста волос
	частые инфекции (микозы, бактериальные осложнения и др.)
	наличие аллергических заболеваний

Также был выполнен анализ всех этапов диагностики, предшествующих включению пациентов в исследование. Это позволило выявить особенности и основные трудности диагностики ВИ у детей, а также определить частоту и тип диагностических ошибок в зависимости от сочетаний выявленных генов и клинико-фенотипических характеристик подтипов заболевания. Полученные результаты были использованы при создании пошагового диагностического алгоритма.

3.2.3 Анализ клинико-фенотипических данных раннего периода жизни пациентов в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

Данные из анамнеза раннего периода представлены в гистограммах с указанием абсолютного количества пациентов и процентов для каждой генетической группы. Такой формат позволил одновременно оценить распространённость признака и размер выборки, что было важно для интерпретации результатов и выводов.

Отягощенный наследственный анамнез по врождённому ихтиозу

Изучение семейного анамнеза у участников исследования выявило наследственную отягощенность при патогненных вариантах генов: *ALOX12B, ALOXE3, STS, KRT10, KRT1, KRT2, SPINK5, FLG* (рисунок 4).

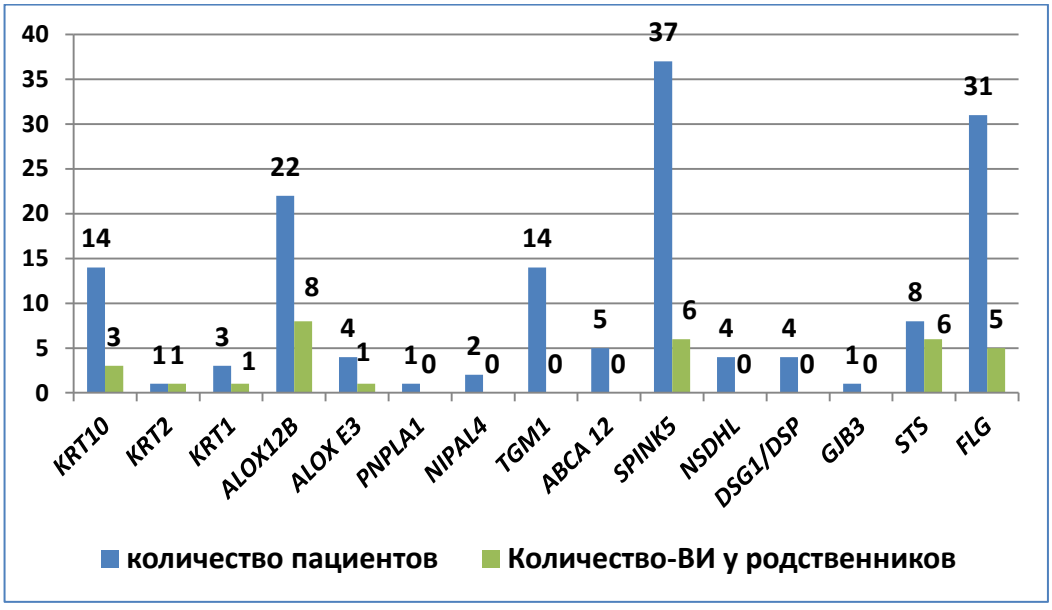


Рисунок 4 – Число детей с наследственной отягощенностью по ихтиозу среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Характеристики семейного анамнеза в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

Ген *STS*: 4 пациента из двух семей – братья, девочки здоровы, что соответствует Х-сцепленному рецессивному наследованию. У 2 пациентов по материнской линии были родственники мужского пола с симптомами XRLI, что подтверждает наследование по Х-хромосоме. У 2 других мальчиков анамнез был не отягощенным, дети были единственными персонами с генодерматозом в семьях.

Ген *SPINK5*: из 37 детей с NS, у 6 был NS у родных, из них 2 – братья.

Ген *ALOX12B*: из 22 детей у 8 выявлен ВИ у родственников, включая 4 ребенка из 2 семей.

Ген *KRT10*: из 14 пациентов у 3 отягощенный анамнез; у части в подгруппе была неизвестность данных семейного анамнеза.

Ген *KRT1*: у единственного пациента отмечен отягощенный анамнез.

Ген *KRT2*: из 3 пациентов у одного родственника отмечался хронический дерматоз с рождения.

Ген *FLG:* из 31 пациента только у 5 родственников был вульгарный ихтиоз, у 10 – АтД.

У остальных пациентов анамнез по врождённому ихтиозу оказался отрицательным.

Коллодиевая мембрана при рождении

Анализ изучения анамнестических данных показал высокую частоту коллодиевой мембраны с ассоциациями выявленных изменений в генах (рис. 5):

- *ABCA12* – 100%;
- *ALOX12B* – 100%;
- *TGM1* – 85,7%;
- *ALOXE3* – 75%;
- *KRT10* – 50%;
- *KRT1* – 33,3%;
- *SPINK5* – 13,5%.

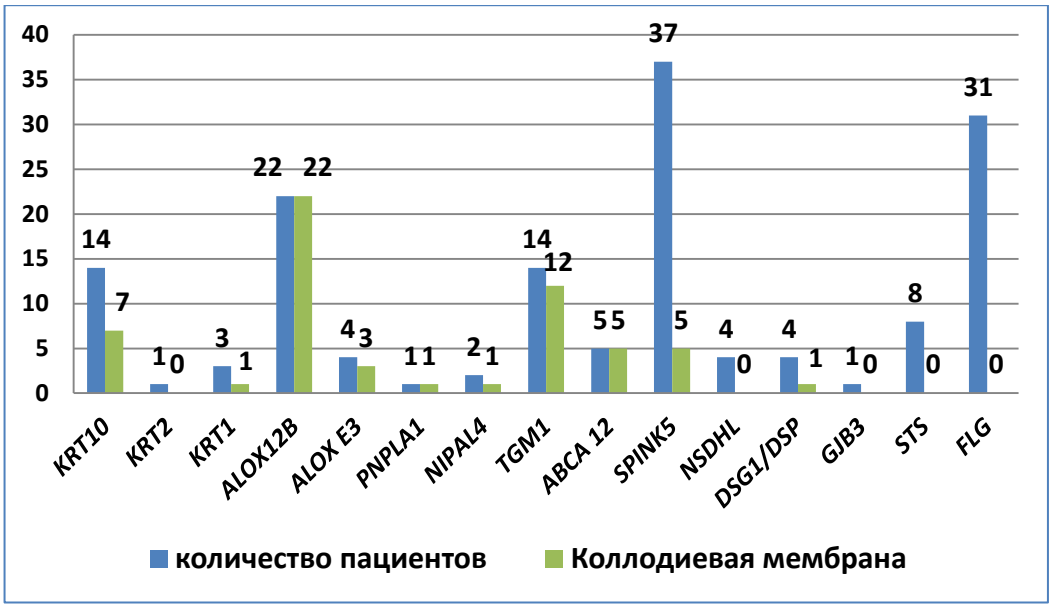


Рисунок 5 – Число детей с коллодиевой мембраной при рождении среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Всем пациентам с коллодиевой мембраной сразу ставился диагноз ВИ, но определение точного подтипа часто требовало дальнейшего наблюдения и дополнительной диагностики. Были ошибки при фенотипировании. Нередко пациентам с коллодиевой мембраной был выставлен диагноз ламеллярный ихтиоз, а некоторым пациентам на разных этапах жизни специалистами были выставлены диагнозы с указанием разных подтипов ВИ.

Характеристики встречаемости коллодиевой мембраны у пациентов с выявленными патогенными вариантами различных генов

Ген *ALOX12B*: все 22 ребенка имели коллодиевую мембрану; распределение по формам: CIE, LI, SHCB: у 3 пациентов наблюдалось дальнейшее благоприятное течение по форме SHCB, у 4-х – развитие по типу LI, у остальных 15 пациентов – клиническая форма CIE.

Ген *ALOXE3*: 3 из 4 детей имели коллодиевую мембрану; наблюдалась тяжелая форма CIE у 3 пациентов, у одного – SHCB. У одного пациента отмечалась диффузная неонатальная эритродермия, однако информации о наличии коллодиевой мембраны в предоставленной медицинской документации и данных, полученных от родственников, не найдено. Пациенты с вариантами в

гене *ALOXE3* демонстрировали более тяжёлое прогрессирование заболевания по сравнению с пациентами с геном *ALOX12B*. Однако следует отметить, что данное наблюдение основано на ограниченной выборке пациентов с ALOXE*3* в сравнении с группой *ALOX12B*. Для подтверждения выводов необходимы дальнейшие исследования в более крупной когортной группе.

Ген *TGM1*: из 14 детей 12 имели коллодиевую мембрану; диагноз LI – 13 пациентов, SHCB – 1 пациент. 4 пациента наблюдалась с диагнозом CIE на разных этапах жизни из-за выраженных проявлений эритродермии. У детей в данной генетической группе с возрастом наблюдалась прогрессия шелушения, проявляющаяся появлением крупнопластинчатых чешуек по всему телу, а также снижение интенсивности эритродермии. Эти изменения в сочетании с другими фенотипическими особенностями позволили поставить окончательный диагноз LI.

Ген *ABCA 12:* все дети были с коллодиевой мембраной и тяжелой формой заболевания. До проведения молекулярного анализа и установления диагноза «плод Арлекина 3 ребенка наблюдались с диагнозом CIE, 2 – с диагнозом «врождённый ихтиоз», без фенотипирования.

Ген *KRT 10*: 50% детей родились с коллодиевой мембраной, и им был выставлен диагноз ВИ в роддоме; остальным выставлялся диагноз позднее.

Ген *SPINK5*: коллодиевая мембрана у 5 из 37 детей (13,5%) . В группе наблюдались диагностические трудности, у большинства пациентов – поздняя диагностика.

Ген *FLG*: в группе не оказался ребенок с наличием коллодиевой мембраны.

Анализ изучения данных диагностики у пациентов с коллодиевой мембраной при рождении показал:

- коллодиевая мембрана является характерным признаком для генов *ALOX12B, ALOXE3, TGM1, ABCA12* и позволяет раннюю диагностику ВИ, но недостаточна для определения точного подтипа ВИ;
- наличие коллодиевой мембраны отражает тяжесть неонатального периода у детей с указанными генами;

- отсутствие коллодиевой мембраны у детей замедляло диагностику и увеличивало частоту диагностических ошибок, особенно при генах *KRT10, SPINK5*;
- у пациентов с геном *SPINK5* коллодиевая мембрана крайне редка (2,7%), что отражает низкую специфичность для синдрома Нетертона.

Недоношенность

Частота недоношенности (<37 недель) представлена на рисунке 6:

- *ABCA12* – 100%;
- *ALOXE3* – 50%;
- *TGM1* – 57,1%;
- *NSDHL* – 50%;
- *KRT10* – 28,6%;
- *SPINK5* – 21,6%;
- ALOX12B – 13,6%.

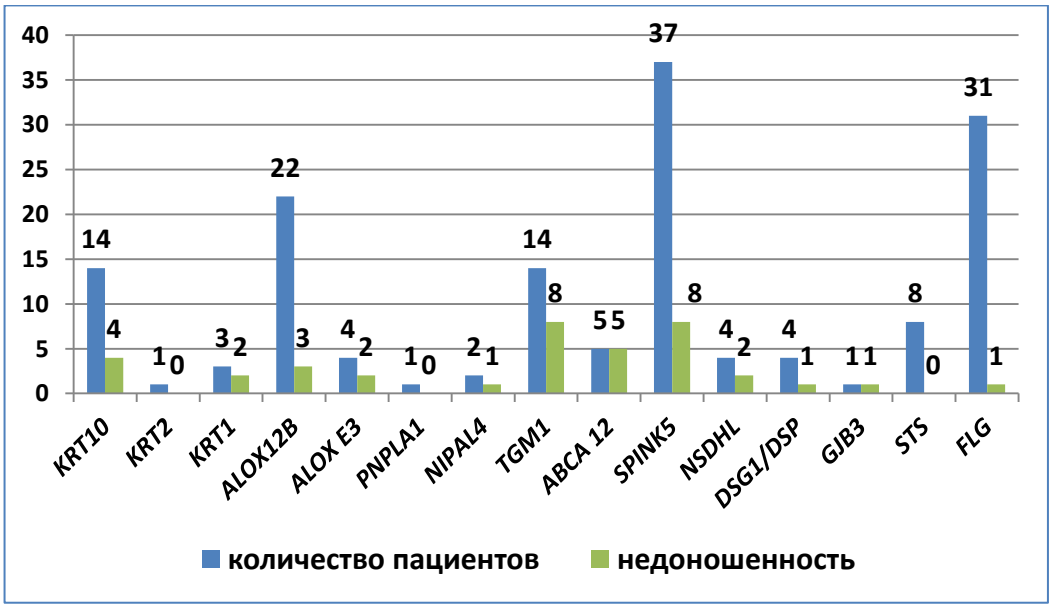


Рисунок 6 –Число деьей с недоношенностью (роды <37 недель) среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Проведен анализ анамнестических данных о наличии недоношенности у пациентов с разными клинико-генетическими фенотипами ВИ. Часть детей родились на сроке 37 недель беременности (рисунок 7).

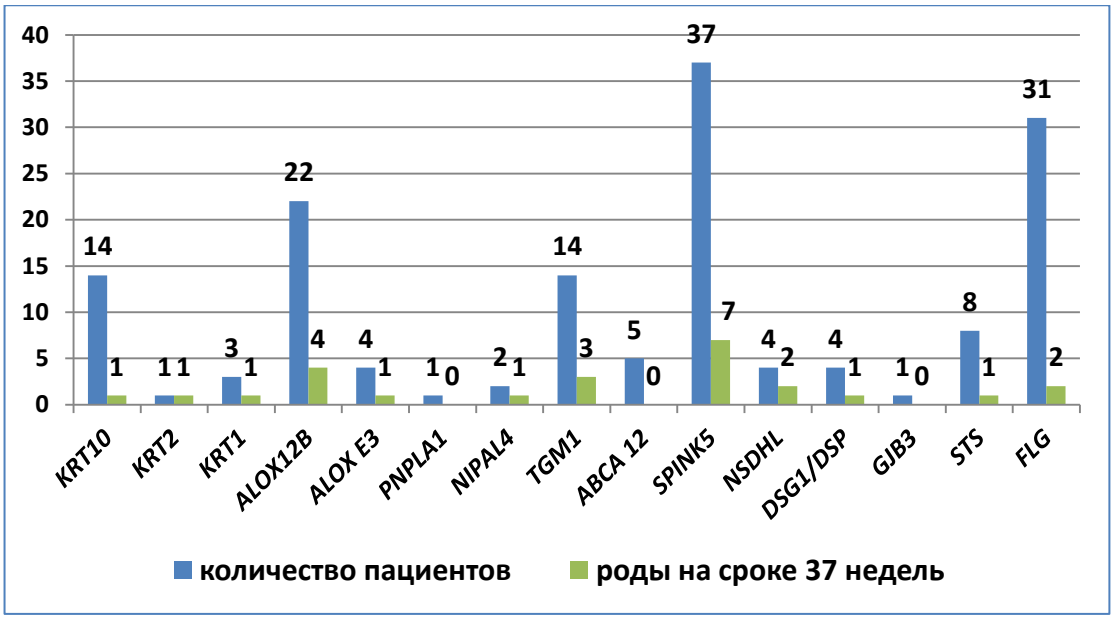


Рисунок 7 –Число детей, родившихся на сроке 37 недель среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Характеристики недоношенности среди пациентов с патогенными вариантами различных генов:

- наиболее выражена недоношенность при изменениях в генах *ABCA12, ALOXE3, TGM1, NSDHL*. Все дети с вариантами в гене *ABCA12* родились недоношенными, в *TGM1*– недогошенными родилиссь больше половины детей, что указывает на высокую специфичность для данных подтипов. В малочисленных группах с вариантами в генах *NIPAL4, GJB3, DSP* – также часть детей родились недоношенными или на 37 неделе, а также с вариантами в гене *NSDHL* (n=4) 2 ребенка родились недоношенными, 1 – на 37 неделе;
- из 37 пациентов с NS недоношенными были 8 пациентов, 7 – родились на 37 неделе. При вариантах гена *ALOX12B* показатель был значительно ниже, всего 3 ребенка из 22 (13,6%) родились недоношенными, 4 (18,2%) – на 37 недели.

Результаты показывают её меньшую специфичность у детей подтипами ARCI, вызванные патогеннвых вариантов гена ALOX12B в сравнении ABCA12, ALOXE3, TGM1;

- при патогенных вариантах гена *KRT10* показатель недоношенности был средним - 28,6% . В малочисленных группах из 3 пациентов с *KRT1* – 2 были недоношенными, 1 ребенок родился на 37 неделе. А также единственный ребенок с патогенным вариантом гена *KRT2* родился на 37 неделе.

Результаты анализа частоты недоношенности у исследуемых детей с ВИ демонстрируют ее взаимосвязь с генетическими вариантами, что важно учитывать при первичной диагностике и планировании ведения пациентов.

Оказание неонатальной реанимационной помощи

Большинство детей с разными генетическими дефектами получили реанимационную помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) после рождения (рисунок 8).

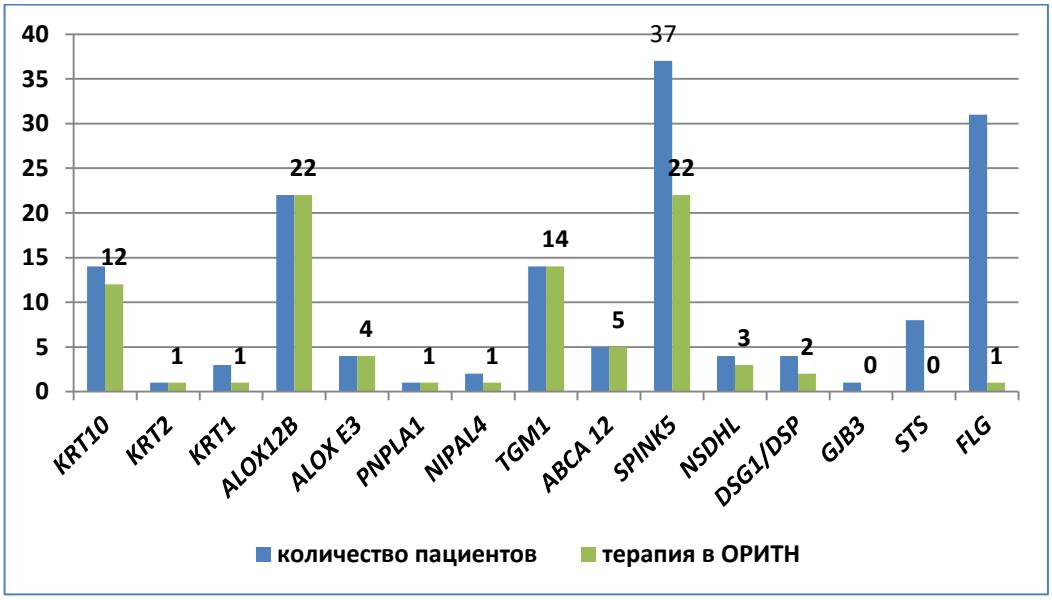


Рисунок 8 – Число детей получивших неонатальную реанимационную помощь среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Анализ данного параметра в когорте с ассоциациями генов выявил наиболее высокий процент при изменениях в генах *KRT, ALOX12B, ALOXE3, TGM1,*

ABCA12, *NSDHL*. Полученные результаты подчёркивают клиническую тяжесть новорожденных при соответственных клинико-генетических подтипах ВИ. Данная информация важна при проведении первичной клинической диагностики.

Внутриутробная гипотрофия

Частота внутриутробной гипотрофии с ассоциациями выявленных генов (рисунок 9):

- *ABCA12* – 100%;
- *NSDHL* – 75%;
- *ALOXE3* – 50%;
- *DSG1* и *DSP*– 50%;
- *TGM1* – 42,9%;
- *KRT10* – 42,9%;
- *ALOX12B* – 22,7%;
- *SPINK5* – 32,4%.

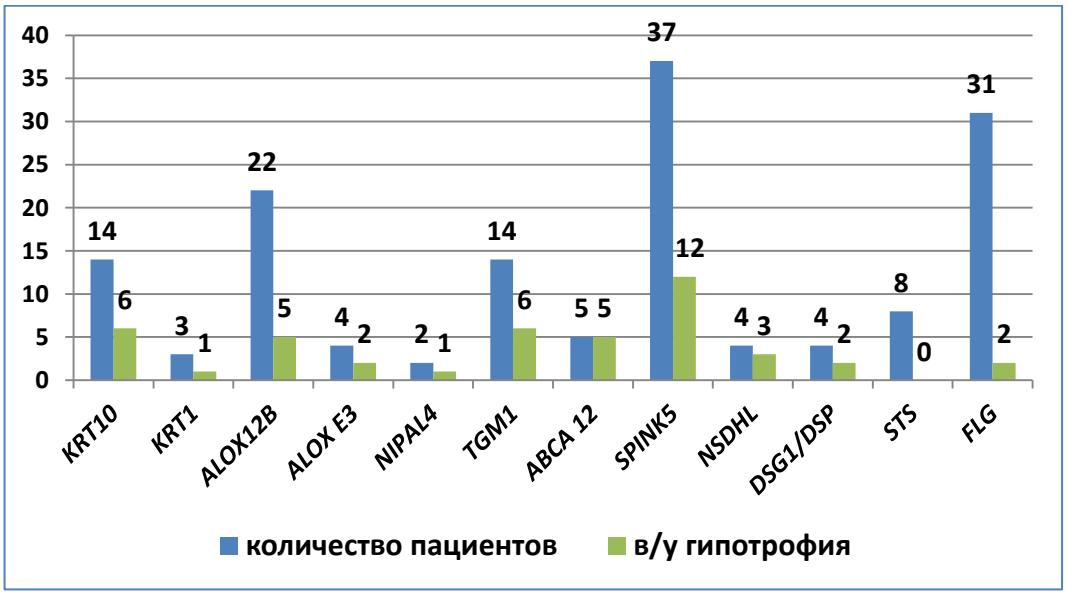


Рисунок 9 – Число детей с нутриутробной гипотрофией среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Внутриутробная гипотрофия варьировала между группами, достигая максимума у пациентов с дефектным геном *ABCA12 (100%)*, далее *NSDHL*,

ALOXE3, DSG1 и *DSP* – 50%, около ½ детей с изменеиями генов TGM1, KRT10, 1/3 с формой NS и около ¼ - с *ALOX12B*. Также в малочисленных группах – *KRT2, PNPLA1, GJB3* дети родились с низкой массой тела. Большая часть пациентов (77,3%) с патогенными вариантами в гене *ALOX12B* родились в пределах референсных значений массы тела, несмотря на тяжелые проявления ихтиоза (рисунок 9).

Полученные результаты свидетельствуют об особенностях влияния генов на течение беременности и внутриутробное развитие плода. Данную информацию при разборе анамнестических данных необходимо учитывать при проведении первичного клинического фенотипирования ВИ.

Неонатальная эритродермия

Неонатальная эритродермия была выявлена у большинства пациентов с разными генами (рисунок 10).

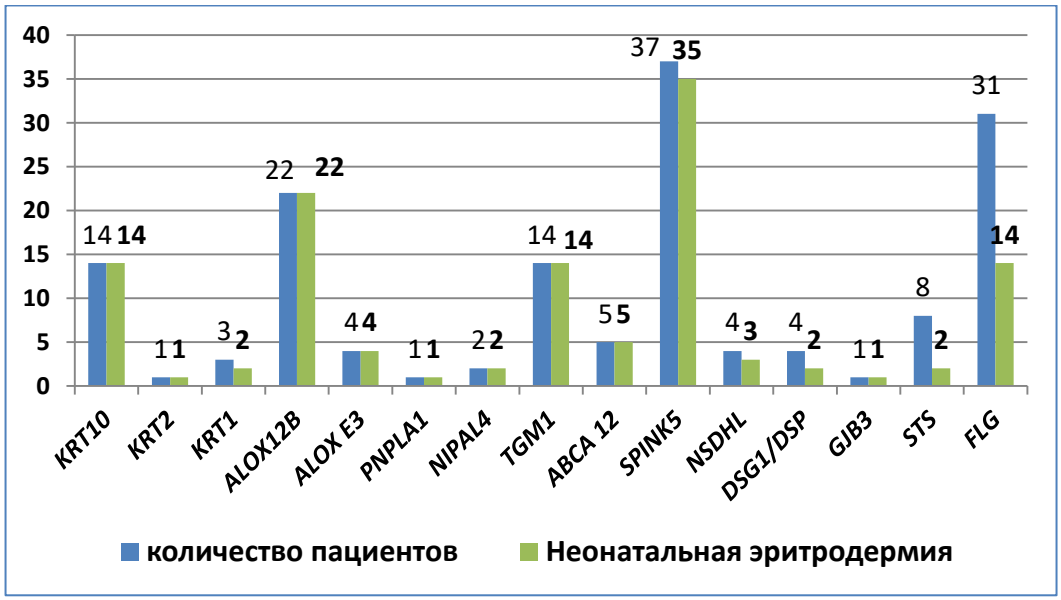


Рисунок 10 – Число детей с неонатальной эритродермией среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

С учетом того, что неонатальная эритродермия наблюдается при разных формах ВИ, а также у новорожденных с другими заболеваниями, результаты подтверждают, что данный симптом не может являться патогномичным для ВИ и

служить основой для успешной первичной диагностики, однако указывает на ранний клинический дебют у большинства пациентов.

3.2.4 Анализ клинико-фенотипических данных пациентов (вне раннего периода) в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

Проведен анализ клинико-фенотипических характеристик пациентов с учетом вовлеченных генов ВИ (таблица 10).

Эктропион и эклабиум

Высокая частота симптомов «эктропион»/«эклабиум» с соответственным изменением внешнего вида пациентов наблюдалась при патогенных вариантах генов *ABCA12* и *TGM1*, почти в 100% случаев (рисунок 11). Данный симптом также был у части пациентов с мутациями в генах *ALOXE3, ALOX12B, KRT10,* однако в меньше степени и всего у 1 плацента из 37 с патогенным вариантом в гене *SPINK5*. Эктропион и эклабиум отсутствовали при патогенных вариантах других геов, связанных с ВИ – частота фенотипа среди пациентов с патогенными вариантами различных генов представлена на рисунке 11.

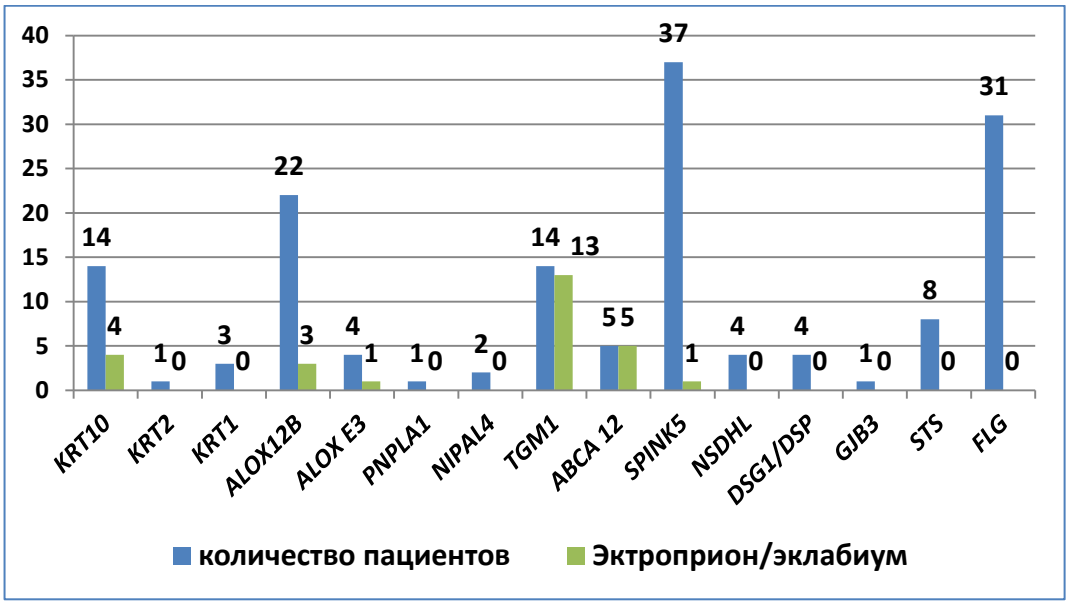


Рисунок 11 – Число детей с симптомом «эктропион/эклабиум» среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Деформация ушных раковин

Рисунок 12 демонстрирует, что все пациенты с патогенными вариантами генов *ABCA12, TGM1, NIPAL4* и единственный пациент с мутацией в гене *GJB3* имели деформацию ушных раковин (скрученность, гипотрофия, диспластичность) в 100% случаев. Ткже была высокая частота данных изменений при патогенных вариантах генов *KRT* – у 71,5% (10 из 14), *DSG1/ DSP* и *NSDHL* – по 75%, средняя – при *ALOXE3*(50%) и ALOX12B (31,8%). У пациентов с патогенными вариантами гена *SPINK5* встречаемость данного фенотипического признака составила 43,2% (у 16 из 37) – при этом у части пациентов наблюдалась диспластичность ушных раковин, а в группе 31 пациента с изменениями в гене *FLG* – деформации ушных раковин не выявлено.

У части детей были также другие дисморфические нарушения, частично деформация фаланг пальцев кистей (искривление, чаще – брадидактилия) – в 100% случаев при выявленных вариантах генов *ABCA12, TGM1, NIPAL4, NSDHL* и *DSG1/ DSP*.

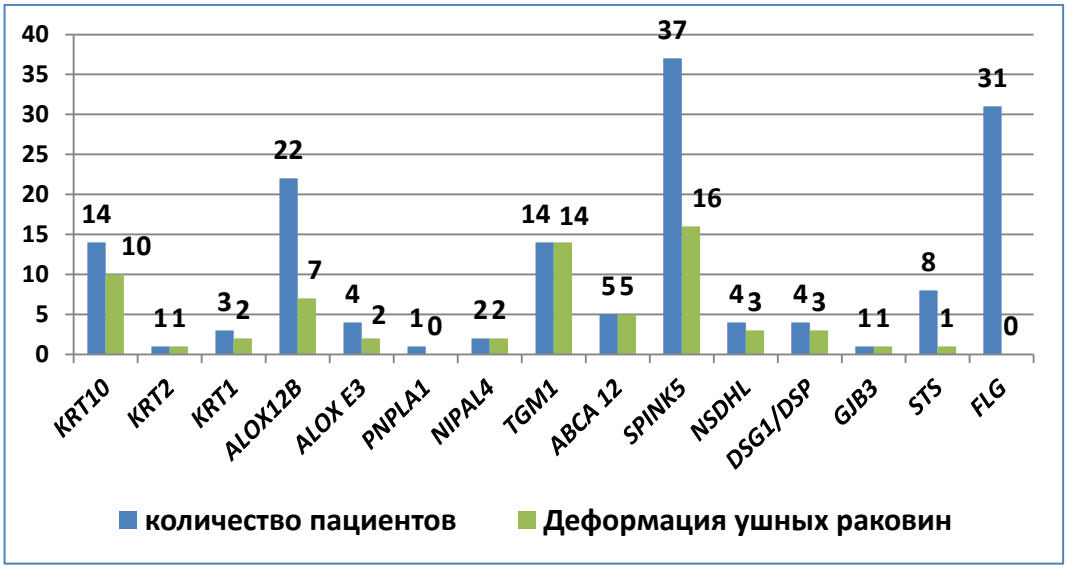


Рисунок 12 –Число детей с деформацией ушных раковин среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Ладонно-подошвенная кератодермия

Ладонно-подошвенная кератодермия наиболее часто встречалась у пациентов с патогенными варинтами генов *KRT, ABCA12, TGM1* (рисунке 13).

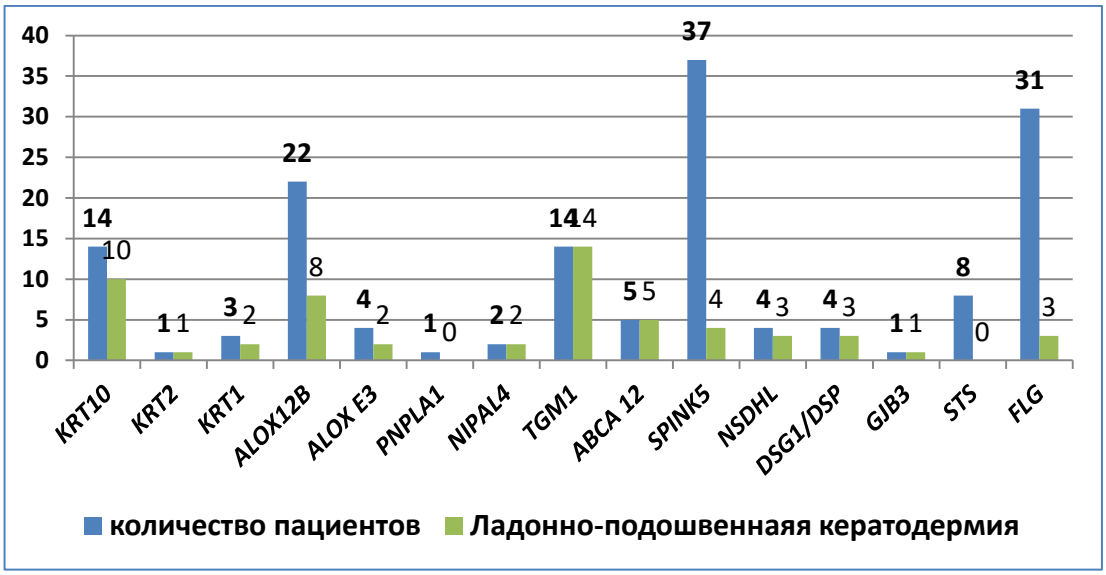


Рисунок 13 – Число детей с ладонно-подошвенной кератодермией среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

В малочисленных группах: у двух пациентов с патогенными вариантами гене *NIPAL4* и единственного пациента – с *GJB3* была ладонно-подощвенная кератодермия. Данный симптом также был у части пациентов с мутациями в генах *ALOXE3(2 из 4), ALOX12B (8 из22)* , *SPINK5* – всего у 10,8% (4 из 37) и 9,7% с *FIG* (у 3из 31).

Аномалия волос – триходистрофия / алопеция

Аномалия волос – триходистрофия/алопеция часто наблюдалась в больше степени при патогенных вариантах генов SPINK5, ABCA12, TGM1, DSG1/DSP, меньше степени в KRT10 – только при тяжелых формах CRIE рисунок 16). Алопеция была в больше степени характерна для синдрома Нетертона (очаговая форма). В остальных случаях волосы были ломкими, сухими, отмечался замедленный рост с разной частотой среди пациентов с патогенными вариантами различных генов.

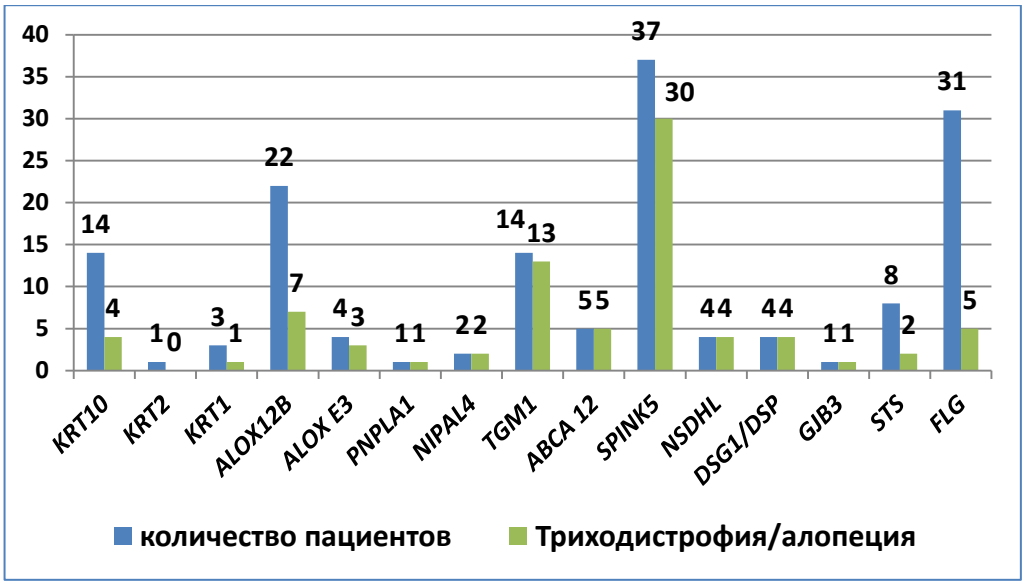


Рисунок 16 – Число детей с аномалией волос – триходистрофия / алопеция среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Гипогидроз

Рисунок 14 демонстрирует снижение функции потоотделении практически у всех пациентов с ВИ.

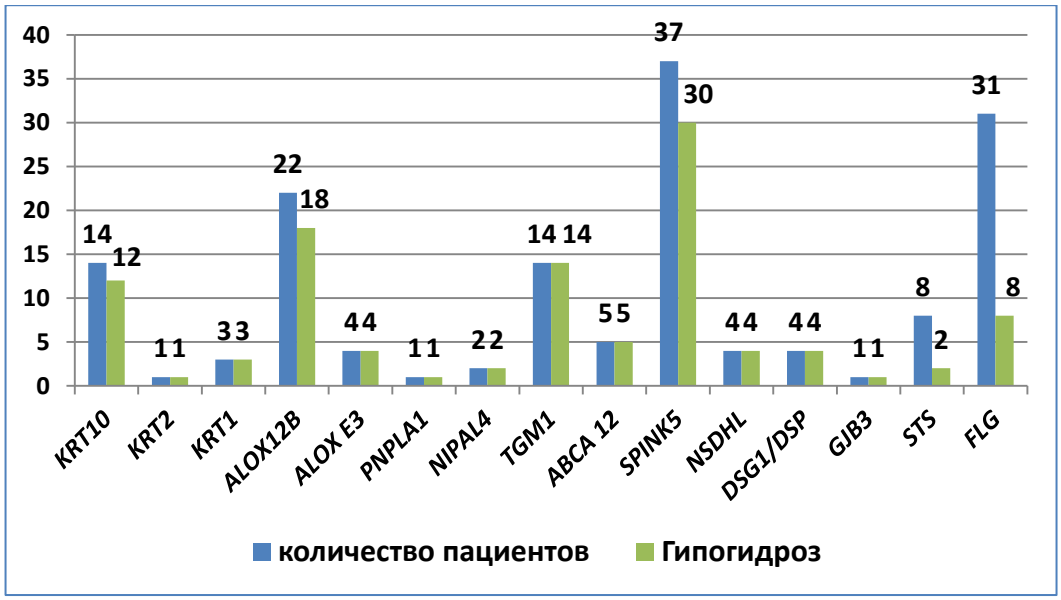


Рисунок 14 – Число детей с гипогидрозом среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Данное нарушение отрицательно влияет на качество жизни больных детей. Родители детей и сами пациенты отмечали особое ухудшение состояние в жаркое

время года с усилением эритемы, зуда и гипертермии, также была ограничена физическая активность детей по этой причине. Данный симптом имел отрицательное влияние также при гипертермии во время острых респираторных заболеваний.

Полученные результаты указали, что необходимо учитывать фенотипические особенности при организации лечебной тактики и выбора индивидуальных реабилитационных программ для детей с различными клинико-генетическими подтипами ВИ.

Ониходистрофия

Встречаемость ониходистрофии была в 100% у пациентов с патогенными вариантами генов *KRT, ABCA12, TGM1, NSDHL*, а также в малочисленных группах с мутациями в генах *NIPAL4* и *GJB3* (рисунок 15). Также ониходистрофия была отмечена у 75% пациентов с патогенными вариантами генов *ALOXE3* и *DSG1/DSP*, у 43,2% – *SPINK5*, 36,4% – *ALOX12B,* всего у 16,1% – FLG (легкая форма).

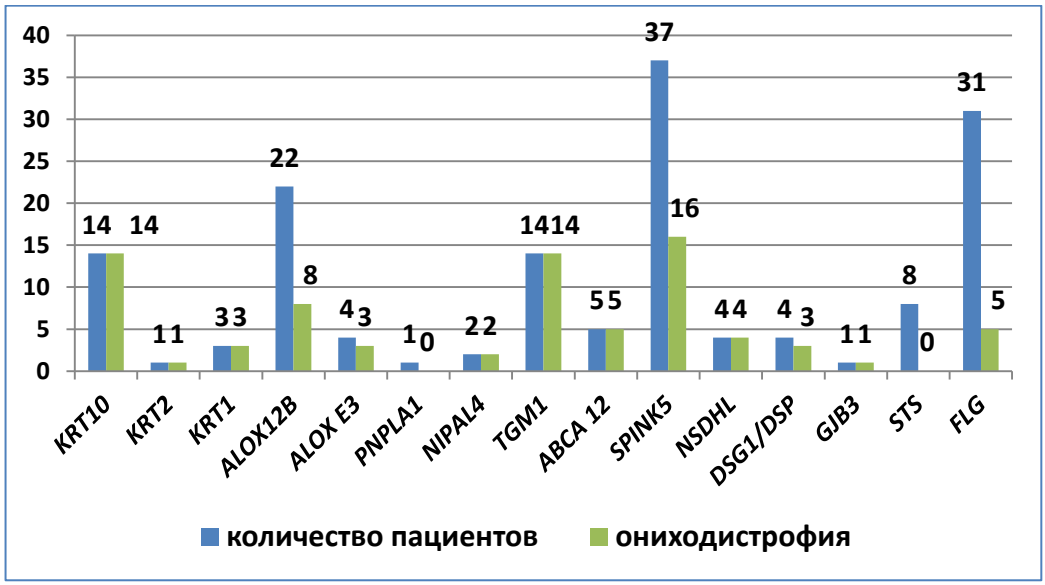


Рисунок 15 – Число детей с ониходистрофией среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Задержка роста

Изучение частоты низкорослости среди пациентов с патогенными вариантами различных генов выявил большой процент у пациентов с мутациями в

генах *NSDHL, DSG1/DSP* и *SPINK5*, средняя частота – *ABCA12, TGM1, ALOXE3,* в меньше степени – *ALOX12B, FIG, KRT10*, отсутствие симптомиа при *STS, KRT2* и у пациента с GJB3 (рисунок 17).

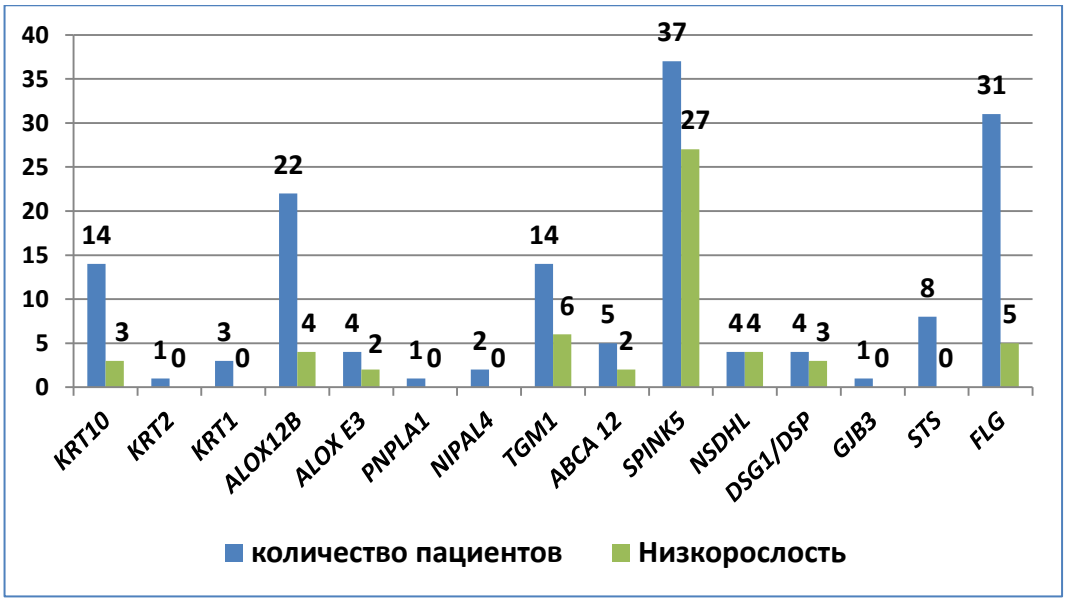


Рисунок 17 – Число детей с задержкой роста среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Белково-энергетическая недостаточность/дефицит массы тела

У части пациентов с ВИ наблюдались системные нарушения, в том числе белково-энергетическая недостаточность (БЭН) или дефицит массы тела. Большая частота встречаемости БЭН зарегистрирована при патогенных вариантах генов *ABCA12* и *DSG1/DSP* – 100%, *NSDHL* – 75%, в группе *SPINK5* – у 64,9% (рисунок 18). Учитывая большую численность последней группы, данный показатель являлся значимым в группе пациентов с синдромом Нетертона.

Также БЭН была выявлена у половины пациентов с патогенными вариантами генов *KRT10, ALOXE3, NIPAL4*, у 42,9% в *TGM1*, в меньше степени – *ALOX12B, FLG* (рисунок 18).

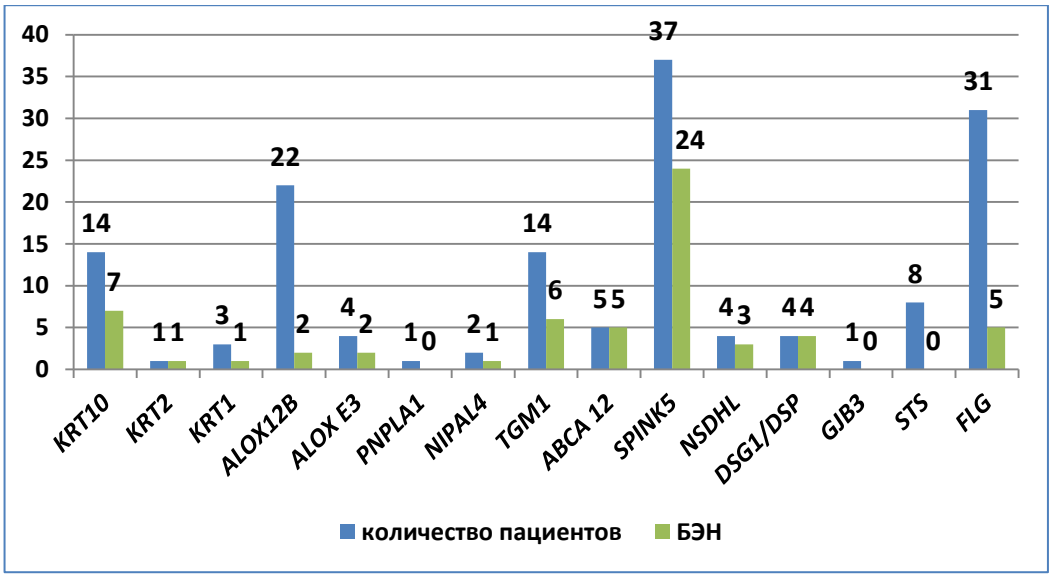


Рисунок 18 – Число детей с белково-энергетической недостаточностью/дефицитом массы тела среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Частые инфекции (инфицирование кожи и др.)

Большой процент частых инфекций наблюдался у пациентов с патогенными вариантами генов *KRT, ABCA12, NSDHL, DSG1/DS*P и *SPINK5* (рисунок 19).

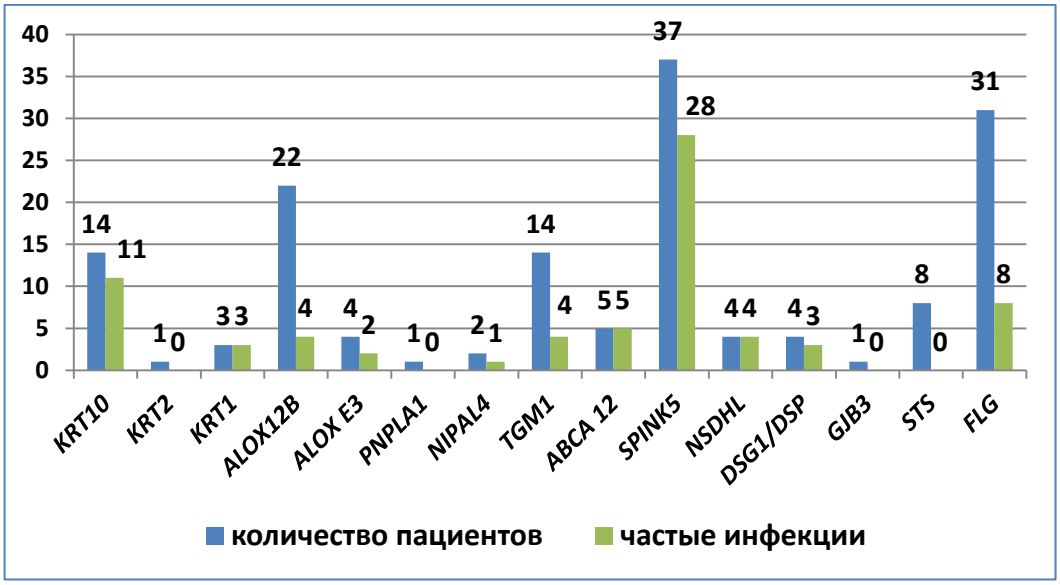


Рисунок 19 – Число детей с частыми инфекциями (инфицирование кожи и др.) среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Данный клинический параметр частично проявлялся при изменениях в генах *ALOXE3, FIG*. еще в меньше степени – в *TGM1* (28,5%), *ALOX12B* (18%). Наиболее часто инфекционные осложнения со стороны кожи наблюдались у детей с синдромами Нетертона, SAM и IV, зарегистрирован обильный рост Staphylococcus aureus, грибковые инфекции, а также частые респираторные инфекции. Из инфекционных осложнений часто регистрировались энтероколиты, бактеиальные конъюнктивиты, риносинуситы, рецидивирующие отиты и д.р. У пациентов с синдромом CHILD наблюдались вирусные (герпетические) и грибковые осложнения. У пациентов с вариантами генов *KRT* часто возникали бактериальные осложнения, особенно при наличии триггерных факторов (травма, респираторные инфекции), проявлявшиеся образованием булл и вторичным инфицированием кожи. В анамнезе пациентов с патогенными вариантами генов *TGM1* и *ALOX12B* зафиксированы неконтролируемые хронические конъюнктивиты.

Представленные данные демонстрируют взаимосвязь между фенотипическими особенностями и выявленными измененными генами ВИ, что важно учитывать при первичной и окончательной диагностике, а также при выборе тактики лечения и планировании ведения пациентов.

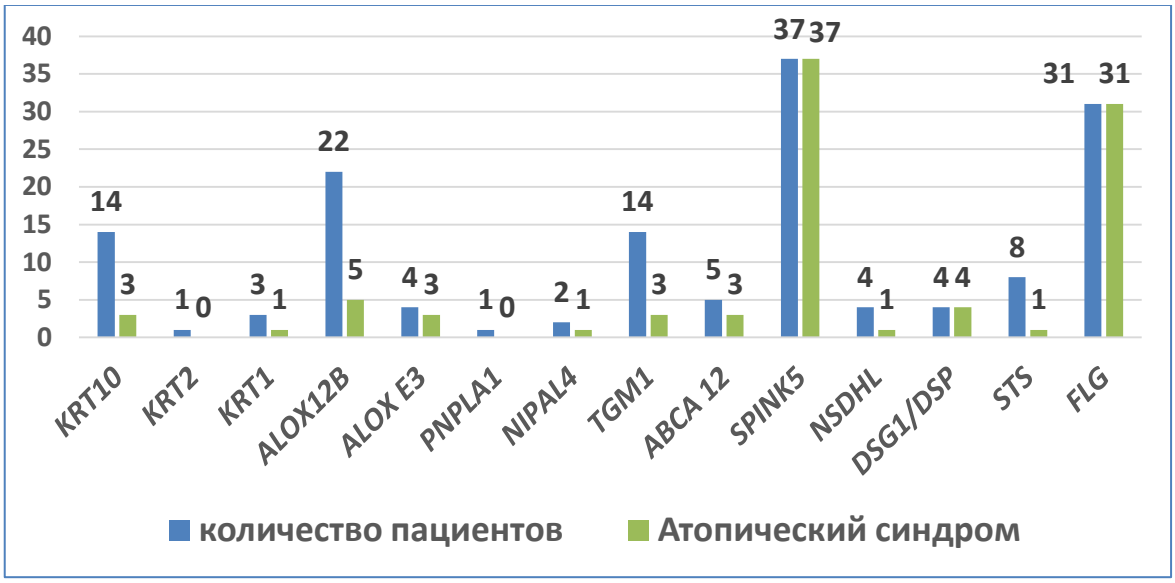
3.3 Характеристика встречаемости аллергических заболеваний в зависимости от выявленных патогенных вариантов генов

Результаты изучения частоты сопутствующих аллергических заболеваний у детей с разными подтипами ВИ выявили взаимосвязь с генетическими вариантами различных генов и давали возможность определить основные клинико-генетические формы с сопутствующим атопическим синдромом. Результаты изучения показали, что у всех участников исследования с патогенными вариантами генов *SPINK5, DSG1/DSP, FLG* – в 100% случаев аллергические заболевания (рисунок 20).

а



б

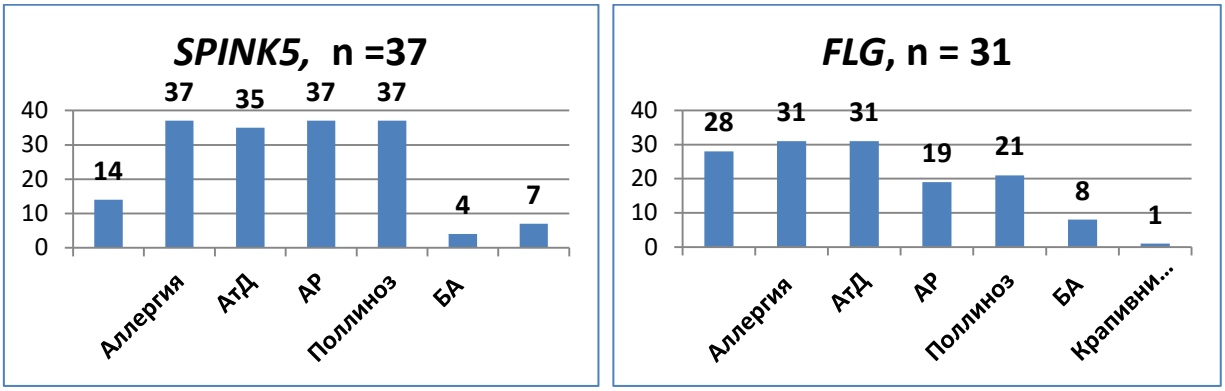


а – относительные цифры; б – количество пациентов.

Рисунок 20 –Встречаемость аллергических заболеваний среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Изучена отягощённость семейного анамнеза и структура аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический персистирующий и сезонный ринит, бронхиальная астма, крапивница) у пациентов с патогенными вариантами различных генов. Особое место занимала группа пациентов с NS (n=37) и IV (n=31). В данных группах у всех пациентов (100%) была выявлена полисенсибилизация и высокий уровень общего IgE (рисунок 21). Полученные данные показывают, что у всех пациентов с вариантами генов *SPINK5* и *FLG*

выявлен атопический синдром. Анализ семейного анамнеза (наследственность по аллергическим заболеваниям) показал частичную отягощенность в группе синдрома Нетертона – у 14 пациентов из 37. В группе вульгарного ихтиоза данный показатель был очень высоким – родственники 28 пациентов из 31 имели аллергические заболевания.



Расшифровка диаграмм слева направо: наследственность по аллергическим заболеваниям; наличие аллергии; атопический дерматит (АтД); аллергический ринит (АР); сезонный аллергический ринит (поллиноз); бронхиальная астма (БА); крапивница.

Рисунок 21 – Структура аллергических заболеваний у пациентов с патогенными вариантами генов *SPINK5* и *FLG*

Из 37 пациентов с синдромом Нетертона был АтД у 35 и у 100% пациентов с IV. Анализ клинико-лабораторных данных выявил сезонный и персистирующий ринит у большинства пациентов с NS. У 7 пациентов были эпизоды острой крапивницы. Сопутсвующий АР из 31 ребенка с формой IV был у 2/3. Все пациенты с NS были полисенсибилированы к пищевым и аэроаллергенам, при этом выявлена крайне высокой степени сенсибилизация к аэроаллергенам, особенно к пыльцевым аллергенам, клещам домашней пыли и животных, а также клинически была доказана их триггерное значение для кожного синдрома. Однако у пациентов с NS не наблюдался высокий процент развития атопического марша с формированием бронхиальной астмы, которая была зарегистрирована всего у 4

пациентов из 37 (10,8%). В группе IV количество детей с бронхиальной астмой было больше – у 8 пациентов из 31 (25,8%).

Анализ встречаемости аллергических заболеваний у пациентов с патогенными вариантами генов *ABCA12* и *DSG1/DSP* выявил атопический синдром у 100% пациентов в группе *DSG1* (n=3) и *DSP* (n=1) и у 3 пациентов из 5 с мутациями в гене *ABCA12* (рисунок 22). Анализ семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям показал низкую отягощенность в группе *DSG1/DSP*. У 4 детей из 5 с патогенными вариантами гена *ABCA12* в семьях были «атопики». У всех пациентов с синдромом SAM был сопутсвующий АтД и сезонный, персистирующий аллергический ринит. В группе ихтиоза «плод Арлекин» у 3 пациентов был АР, из них у 2 – АтД.

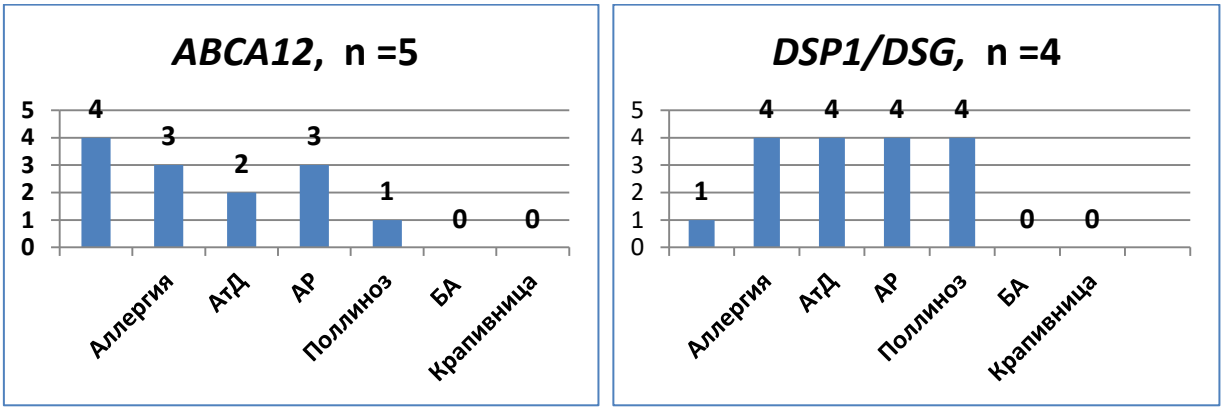


Рисунок 22 – Структура аллергических заболеваний у пациентов с патогеннвыми вариантами генов *ABCA12* и *DSG1/DSP* (расшифровку диаграмм смотри на рисунке 21)

Изучение атопического синдрома у пациентов с мутациями в генах *ALOXE3* и *ALOX12B* выявило аллергические заболевания у 3 пациентов (75%) с патогенными вариантами гена *ALOXE3*, в тоже время в сравнительно большой группе пациентов с вариантами гена *ALOX12B* атопический синдром диагностирован у 5 пациентов (41,6%) из 22 (рисунок 23).

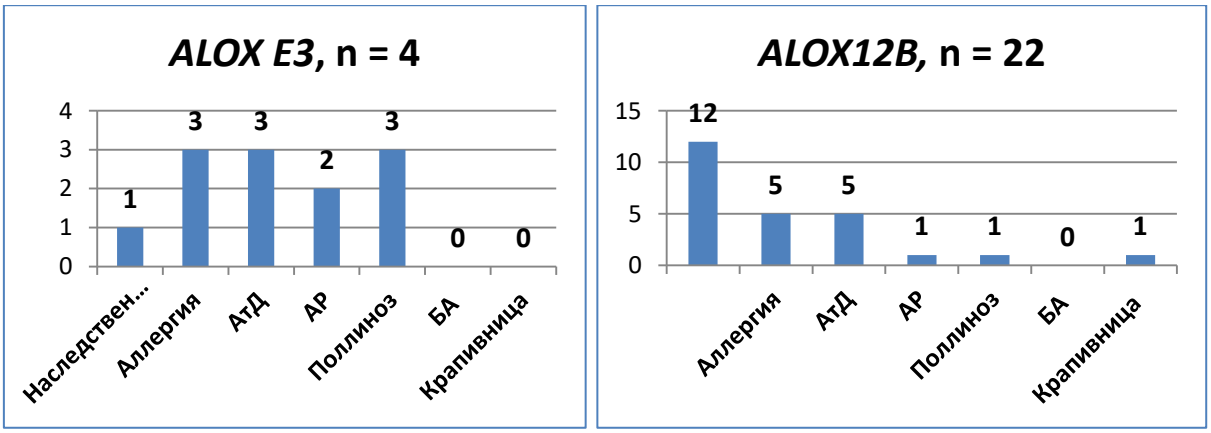


Рисунок 23 – Структура аллергических заболеваний у пациентов с патогенными вариантами генов *ALOXE3* и *ALOX12B* (расшифровку диаграмм смотри на рисунке 21)

Был проанализирован семейный анамнез по аллергическим заболеваниям в семьях детей с этими генами: – в группе *ALOX12B* у 12 детей был положительным, и только у 5 (41,6%) из них развивались аллергические заболевания: у всех – АтД, только у 1-ого пациента – АтД и АР; в группе *ALOXE3* – у 3 пациентов из 4 была диагностирована АтД и АР, при этом всего у 1 пациента в семье были родственники с аллергическими заболеваниями. Полученный результат не исключает преимущество развития аллергии при мутациях в гене *ALOXE3* по сравнению с *ALOX12B*, несмотря на определённое сходство на молекулярном уровне.

Изучение атопического синдрома у пациентов с патогенными вариантами генов *TGM1* и *KRT* выявило низкую частоту встречаемости данной патологии в группах (рисунок 24). Из 4 пациентов с мутациями в гене *NSDHL* у 2 выявлены аллергические заболевания: АтД, АР и острая крапивница в анамнезе.

В группе пациентов с патогенными вариантами гена *KRT* 10 (n=14) был положительный семейный анамнез у 7 пациентов, из них аллергия развивалась только у троих (21,4%), в группе *TGM1* (n=14) – положительный аллергологический семейный анамнез отмечался у 9 пациентов, и только у 3 (21,4%) развивалась аллергия. У всех 3 ребенка был диагностирован АтД и аллергический ринит.

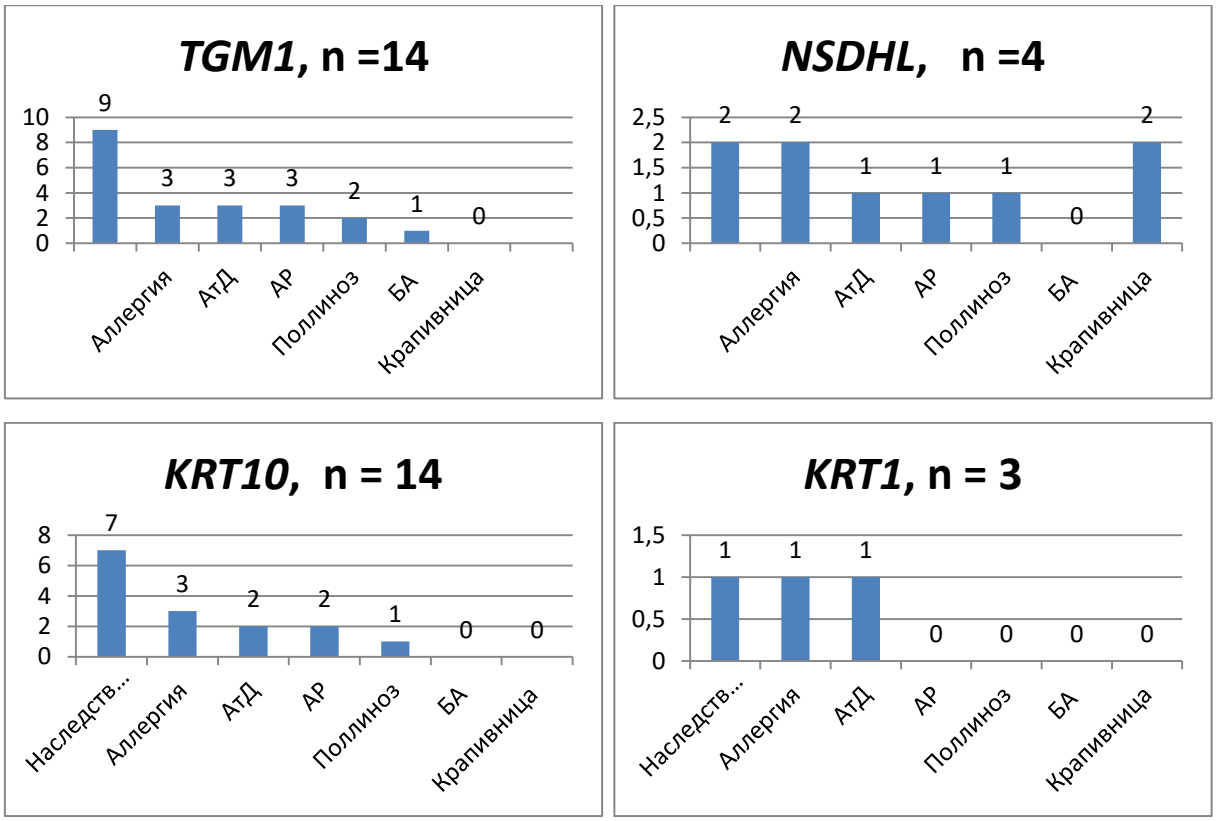


Рисунок 24 – Структура аллергических заболеваний у пациентов с патогенными вариантами генов *TGM1*, *NSDHL* и *KRT* (расшифровку диаграмм смотри на рисунке 21)

Таким образом, изучение структуры аллергических заболеваний в группах пациентов с патогекнными ваприантами различных генов привело к выводу, что в группах *SPINK5*, *FLG*, *DSG1/DSP* встречаемость атопии – 100% и она ассоциирована с патогенезом заболевания. Также встречается атопический синдром в группе пациентов с вариантами генов *ALOXE3*, *ABCA12* - у большинства и у 41,6% – в группе *ALOX12B*. В группах пациентов с патогеннми вариантами генов *TGM1, KRT* атопический синдром наблюдался низкой частотой, не превышая популяционную частоту аллергических заболеваний, даже отсутствовал у части детей в семьях, где у родственников были различные аллергические заболевания. В малочисленной группе пациентов с патогенными вариантами гена *NSDHL* у половины (2 из 4) была выявлена моносенсибилизация, и у них также отмечался положительный семейный аллергологический анамнез.

Полученные результаты подтверждают, что в патогенетических механизмах развития аллергии у детей с ВИ существенную роль играет тип генетического дефекта, ассоциированные с ним нарушения в эпидермисе на молекулярном уровне, которые обеспечивают основу для иммуноопосредованного хронического воспаления кожи, с участием сигнальных путей и цитокинов, в том числе специфичны для иммунопатогенеза аллергических заболеваний. Данные механизмы с высокой степенью частоты развиваются при NS, SAM, IV.

3.4 Результаты ультразвуковой диагностики

В соответствии с дизайн-стратегией исследования всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы и почек. Результаты представлены на рисунке 25 и показывают нарушения в 89,5% случаев: гепатомегалию или гепатоспленомегалию, диффузные изменения поджелудочной железы, метеоризм.

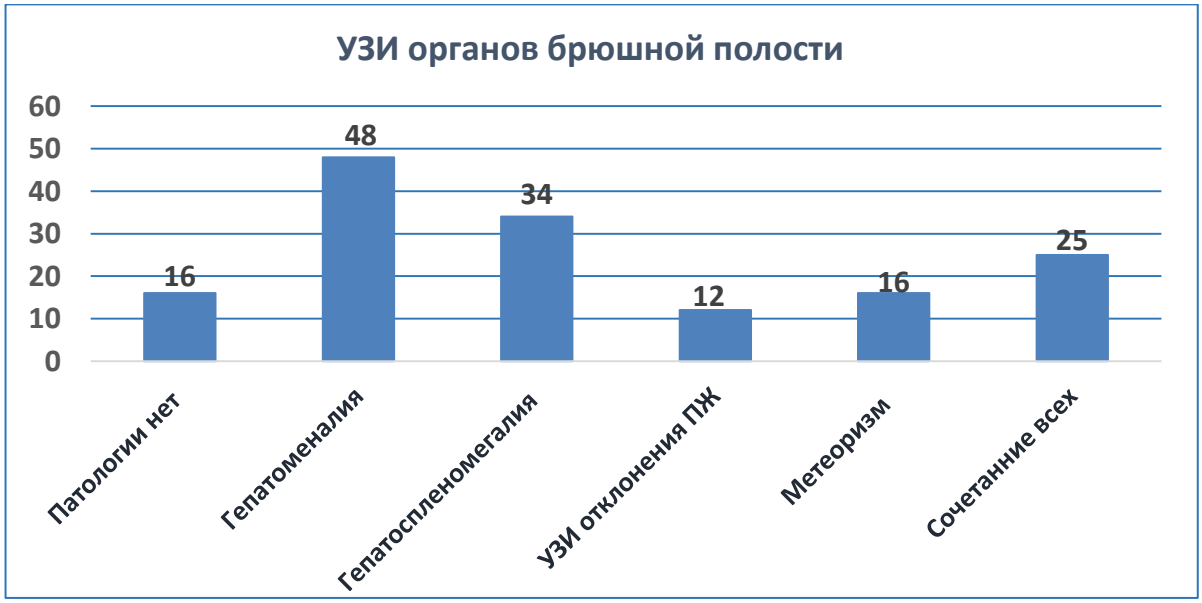


Рисунок 25 – Структура нарушений по УЗИ брюшной полости в группе детей с ВИ

У большинства пациентов наблюдались клинические симптомы, такие как запоры, метеоризм и непостоянные боли в животе. Полученные данные подтверждают системный характер нарушений при ВИ. Пациенты были

проконсультированы гастроэнтерологом, и им была назначена стандартная терапия в соответствии с выявленными сопутствующими нарушениями.

Все пациенты были осмотрены эндокринологом, офтальмологом, оториноларингологом, сурдологом, а при наличии показаний — кардиологом и ревматологом (двое детей); всем назначалась симптоматическая поддерживающая терапия.

3.5 Анализ диагностических ошибок в когорте пациентов в зависимости от клинико-генетической формы врождённого ихтиоза

Изучение анамнестических данных и истории заболевания детей с ВИ показало, что ранняя диагностика имела место при наличии патогенных вариантов генов *ALOX12B, ALOXE3, KRT10, KRT1, NIPAL4, PNPLA1, ABCA12, TGM1* (рисунок 26). Дети из групп этих генов родились с коллодиевой мембраной, и была зарегистрирована ранняя диагностика ВИ. 85,7% случаев (из 14) с патогенными вариантами гена *TGM1* был выставлен врождённый диагноз в роддоме, 2 пациентам к 1 году (рисунок 27). У 85,7% был выставлен ламеллярный ихтиоз, у двух – врождённый диагноз, без определения фенотипа.

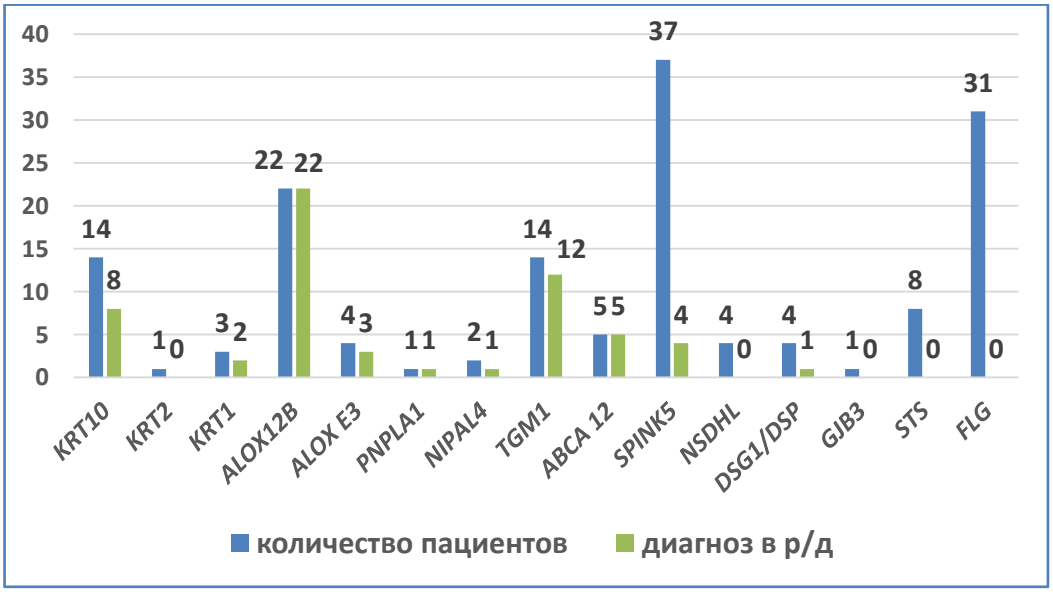


Рисунок 26 – Первичная диагностика ВИ в неонатальном периоде среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

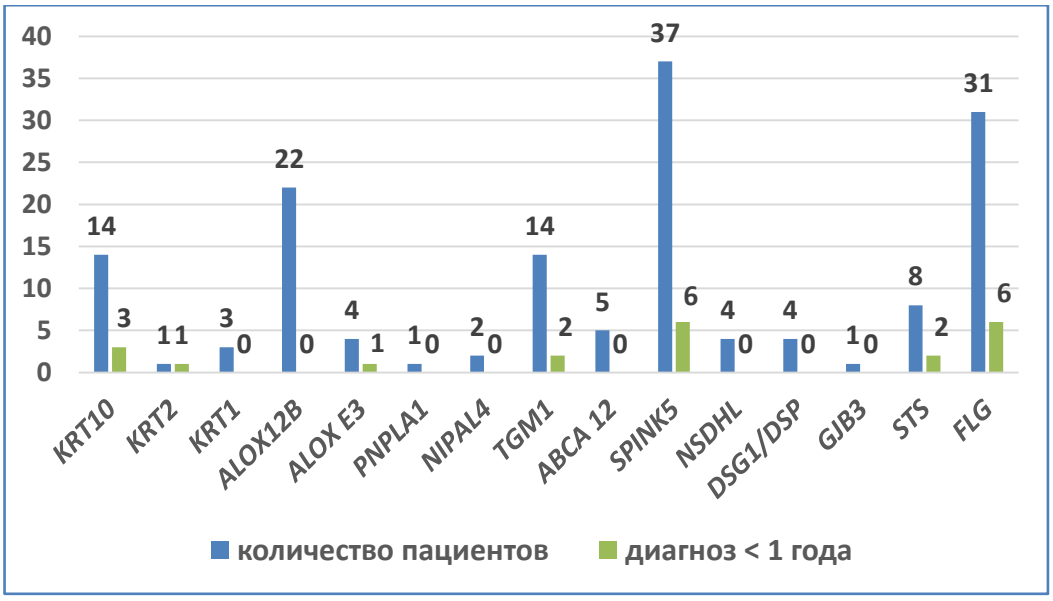


Рисунок 27 – Диагностика ВИ в возрасте до 1 года среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Пациентам с патогенными вариантами генов *ALOX12B и ALOXE3* были выставлены диагнозы CIE или LI, но нередко наблюдалась не точная верификация данных диагнозов. Основой для диагностических ошибок являлось отсутствие четких алгоритмов дифференциальной диагностики между CIE или LI и наличие основных симптомов эритродермии и шелушения у пациентов, проявления которых по-разному варьировались на разных этапах жизни. Наша работа демонстрирует особенности и трудности в диагностике фенотипов ARCI, а также необходимость учета расширенных клинико-фенотипических данных, в том числе характеристики раннего возраста детей и результатов молекулярной диагностики для окончательного фенотипирования.

Анализ анамнестических данных пациентов о первичной диагностике выявил, что в группе пациентов с синдромом SAM и синдромом Нетертона отсутствие коллодиевой мембраны при рождении, наличие тяжёлого атопического синдрома, дезоринтирующими врача, обусловливали поздюю диагностику ВИ (рисунок 28). АтД у этих пациентов был торпидным к стандартной терапии.

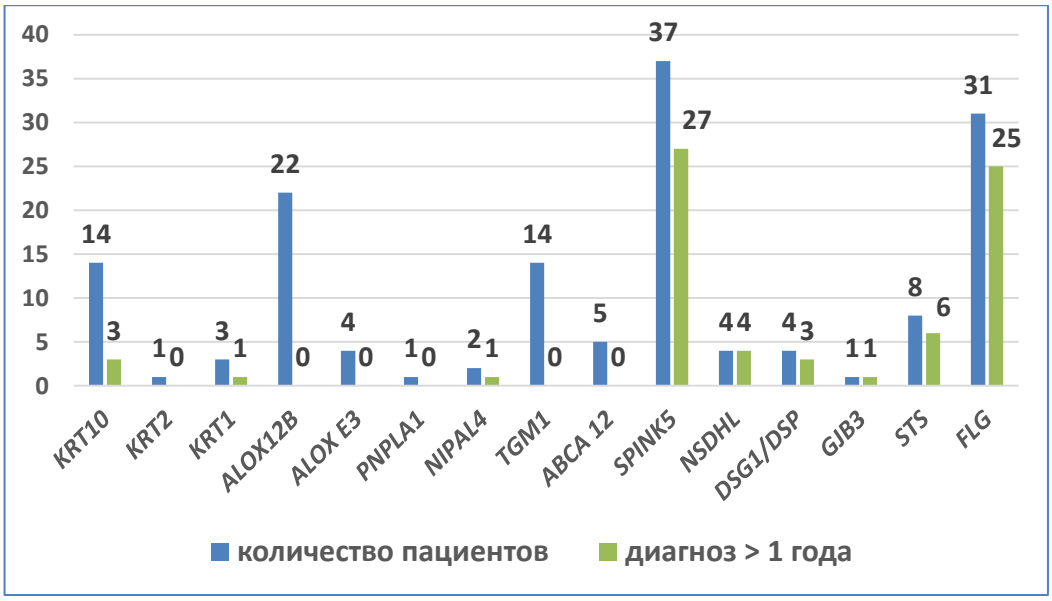
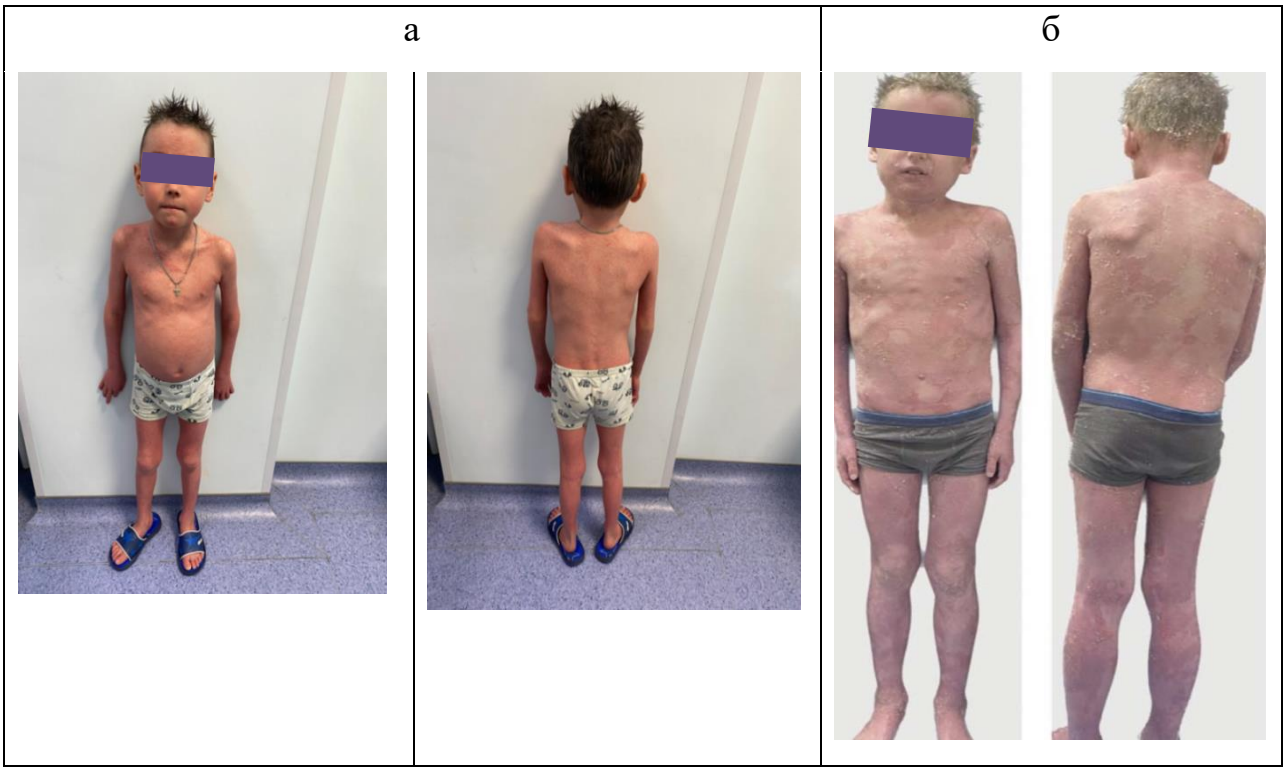


Рисунок 28 – Поздняя диагностика ВИ (в возрасте >1 года) среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

У детей с синдромом SAM и части пациентов с синдромом Нетертона наблюдалась поздняя диагностика ВИ, и они длительное время находились под наблюдением с диагнозом АтД (рисунки 29, 30). Результаты молекулярно-генетического анализа в рамках исследования выявили мутации в генах *DSG1* у трёх пациентов и в гене *DSP* у одного ребенка с ранее выставленным ошибочным диагнозом: атопический дерматит. Единственный пациент с вариантом в гене DSP родился в тонкой коллодиевой мембране, ему был диагностирован врождённый ихтиоз в родильном доме. В дальнейшем у него неоднократно ставились разные диагнозы: CIE, LI или ВИ (без указания конкретного подтипа ихтиоза) на разных этапах жизни. Анализ истории заболевания этого пациента показал, что постановка диагноза ВИ в неонатальном периоде привела к гиподиагностике атопического синдрома. Аллергологическое исследование впервые было проведено только в рамках данного исследования и выявило полисенсибилизацию, характерную для синдрома SAM. С другой стороны, ранняя диагностика АтД у пациентов с подтипом SAM маскировала ВИ, что приводило к поздней верификации основного диагноза.

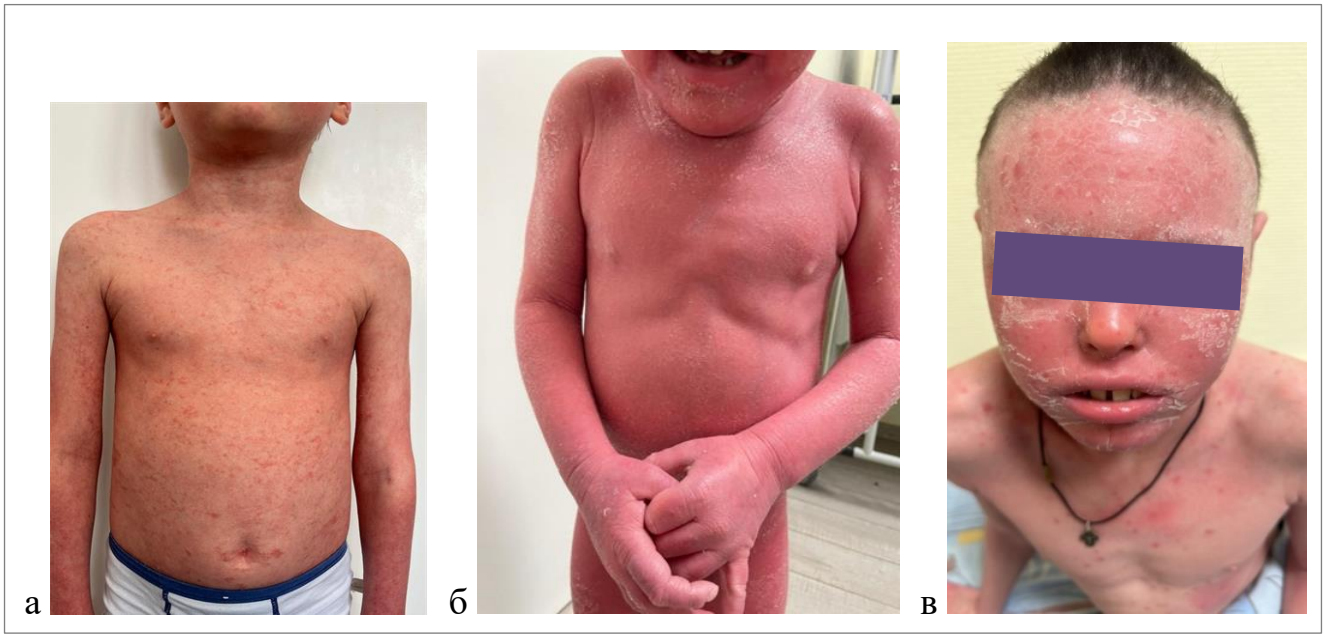


а – пациент с синдромом SAM, ген *DSG1* (до 7,5 лет диагноз – АтД);

б – с подтипом NS, ген *SPINK5* (до 9 лет диагноз – АтД).

Рисунок 29 – Тяжелые формы ВИ под маской атопического дерматита (из архива Мурашкина Н.Н.; Аветисян К.О.)

Из 37 детей с NS только 3 родились в коллодиевой мембране, один из них – наличием булл на фоне диффузной неонатальной эритродермии, что послужило основанием для специалистов выставить диагноз: врождённая буллезная ихтиозиформная эритродермия (рисунок 30). Проведение аллергологических исследований (по результату выявлены высокий уровень общего IgE, полисенссибилизация, эозинофилия в крови), подробный сбор анамнеза, глубокий анализ характера и динамики кожного синдрома, а также оценка реакции на стандартную терапию позволили заподозрить синдром Нетертона, что подтвердилось после молекулярно-генетического анализа. 6 пациентов с NS наблюдались с диагнозом CIE с рождения – 4 из них наблюдались с двумя диагнозами: врождённая ихтиозиформная эритродермия и атопический дерматит, а у двух имелась гиподиагностика атопического дерматита (рисунок 31 – пациенты, а; б).



а – с синдромом SAM, ген *DSG1* (до 7,5 лет диагноз – АтД); б – с подтипом NS, ген *SPINK5* (до 3 лет диагноз – CIE); в – с формой NS, ген *SPINK5* (до 12 лет диагноз – Эритродермия Брокка).

Рисунок 30 – Пациенты с эритродермическим воспалительным типом различных подтипов ВИ (из архива Мурашкина Н.Н.; Аветисян К.О.)

Для этой группы пациентов диффузная неонатальная эритродермия служила основой для ошибочного определения подтипы CIE, что подтверждает отсутствие эффективного алгоритма диагностики. Иллюстрации пациентов показывают, что на основании только неонатальной эритродермии и шелушения невозможно определить подтип ВИ в раннем периоде жизни детей, особенно трудно различить формы CIE и NS. 2 ребенка с синдромом Нетертона был выставлен диагноз пустулёзный псориаз (рисунок 32), и у них отмечена гиподиагностика аллергии.

Из группы ARCI новорожденному с коллодиевой мембраной (рисунок 31) был выставлен диагноз LI, однако последующее клиническое развитие и динамика кожного синдрома указывали на другую форму – самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB).



а – при подтипе CIE, ген *ALOX12B*; б – NS, ген *SPINK5*, (до 1 года диагноз – CIE);
в – новорожденный с коллодиевой мембраной в тяжелом состоянии, ген *TGM1*,
с подтипом SHCB (до 5 лет диагноз LI).

Рисунок 31 – Неонатальная эритродермия и коллодиевая мембрана у новорожденных (из архива Мурашкина Н.Н.; Аветисян К.О.)



Рисунок 32 – Имитация псориаза у подростков с тяжёлой формой синдрома Нетертона (SPINK5) (из архива Мурашкина Н.Н.; Аветисян К.О.)

У всех пациентов с формой HI была коллодиевая мембрана, что позволяло проводить раннюю диагностику ВИ. Однако при фенотипировании возникали трудности: у двух детей специалисты определили фенотип CIE, а у двух – предварительно NS. В исследуемой группе детей с патогенными вариантами гена *ABCA12* у 3-х из 5 пациентов были выявлены аллергические заболевания, при этом у одного из них аллергологическое обследование проводилось впервые в жизни в рамках нашего исследования.

Основные выводы по анализу диагностических ошибок у детей с различными клинико-генетическими подтипами ВИ в зависимости от ассоциаций вовлечённых генов:

- Группа пациентов с патогенными вариантами генов *KRT10, KRT1, TGM1, ABCA12, ALOX12B, ALOXE3*: диагноз ВИ у большинства из них был выставлен в роддоме. Это связано с наличием коллодиевой мембраны при рождении и яркими внутриутробного проявлениями врожденного ихтиоза. Однако, несмотря на эти признаки, неонатальные проявления часто недостаточны для успешного фенотипирования, что может затруднять раннюю дифференцировку подтипов ВИ.
- Патогненные варианты генов *SPINK5, NSDHL, DSG1, DSP, GJB3, STS* и *FLG* были сопряжены с тем, что у значительной части пациентов диагноз ставился отсрочено – в течение первого года жизни или позже, что обусловлено возрастной динамикой клинических проявлений, малой специфичностью и сложностью дифференциальной диагностики.
- ВИ может маскировать АтД, и наоборот, что приводит к гиподиагностике сопутствующих аллергических заболеваний у детей с ВИ, а также к запоздалой диагностике ВИ, особенно у детей с NS и синдромом SAM, имеющих тяжёлые проявления АтД.

3.6 Генотип-фенотипические связи среди пациентов с патогенными вариантами различных генов

Результаты изучения клинико-фенотипических особенностей, анамнестических данных пациентов в зависимости от ассоциаций выявленных генов ВИ представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 – Характеристики раннего неонатального периода у детей с различными клинико-гнетическими подтипами и частота встречаемости признаков в зависимости от ассоциаций вовлечённых генов ВИ (n=151)

Критерии из раннего анамнеза	**Выявленность генов с учетом 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*

Таблица 12 – Фенотипические признаки у детей с различными клинико-гнетическими подтипами ВИ (n=151) и частота встречаемости в зависимости от ассоциаций вовлечённых генов

Фенотипические признаки	**Выявленность 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 KRT1, GJB3, DSG1/DSP, NSDHL*
Деформация ушных раковин	*ABCA12, TGM1, NSDHL, DSG1/DSP, NIPAL4, KRT, GJB3*	*ALOXE3, SPINK5, ALOX12B*	*STS*	*PNPLA1, FLG*
Ладонно-подошвенная кератодермия	*TGM1, ABCA12, KRT, NSDHL, DSG1/DSP, NIPAL4*	–	*FLG, GJB3 ALOX12B, ALOXE3, SPINK5*	*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*	–
Низкорослость	*NSDHL. DSG1/DSP, SPINK5*	*ALOXE3, KRT10, TGM1, ABCA12*	*ALOX12B*	*GJB3, PNPLA1, NIPAL4, KRT1, FLG, STS, KRT2*
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*

Анализ частоты клинико-фенотипических характеристикик у пациентов с патогенными вариантами различных генов может служить важным диагностическим маркером. Однако, говоря о частоте встречаемости клинического или фенотипического признака, необходимо учитывать тот факт, что некоторые гены (*NIPAL4, KRT1, NSDHL, DSG1/DSP, ABCA12, ALOXE3*) в группе были в малом количестве или в единственном числе (*PNPLA1, GJB3 KRT2*). При этом описание единственного пациента с редкими форами ВИ важно в работе клинико-генетического фенотипирования ВИ и требует дальнейшего уточнения частоты встречаемости при изучении в больших группах пациентов.

Клинические характеристики кожного синдрома, а также частые диагностические ошибки в исследовательской группе детей с ВИ, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные клинические характеристики и частые диагностические ошибки подтипов ВИ в основной группе (n=151)

Подтипы ВИ, гены количество пациентов,	**Диагшностические ошибки**	**Основные клинические характеристики**
Врождённая гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (синдром CHILD; n=4) *NSDHL* (n=4)	Атопический дерматит; Дерматит неуточненный	Односторонняя деформация и дефект конечностей (укорочение), деформация пальцев кистей и стоп (синдактилия, брадидактилия, агенезия 2 пальцев), одностороннее поражение кожи по типу ихтиозиформной эритродермии, шелушения, вторичное инфицирование; зуд выраженный
Синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболических нарушений (Синдром SAM; n=4); *DSG1* (n=3) *DSP* (n=1)	Атопический дерматит	Атопический дерматит, торпидный к стандартным методам терапии, множественная аллергия, метаболические нарушения (дефицит массы тела), низкорослость, нарушения со стороны других органов, например, дефицит витамина D, надпочечниковая недостаточность, суставной синдром, запоры; зуд выраженный.
Вульгарный ихтиоз (IV; n=31) *FLG* (n=31)	Атопический дерматит – гиподиагностика ихтиоза	Атопический дерматит тяжелое, непрерывно – рецидивирующее течение, торпидный к стандартным методам терапии, ладонно-подошвенная выраженная гиперлинейность, трещины, ксероз кожи, фолликулярный гиперкератоз, ксероз кожи, шелушение мелко- или среднепластинчатыми чешуйками; зуд средней степени или выраженный.

Продолжение таблицы 13

Подтипы ВИ, гены количество пациентов,	**Диагшностические ошибки**	**Основные клинические характеристики**
Синдром Нетертона (NS; n=37) *SPINK5* (n=37)	Атопический дерматит; Эритродермия Брокка; Врождённая ихтиозиформная эритродермия; Пустулёзный псориаз; Красный отрубевидный лишай Девержи	Ихтиозиформная эритродермия 2 формы: NS-ILC/NS-SE;дифузное шелушение кожи мелко- или средне-пластинчатыми чешуйками; нарушение структуры и роста волос – «бамбуковые волосы», алопеция, замедленный рост волос; тяжелый атопический синдром, полисенсибилизация, высокий уровень IgE; эозинофилия; системные нарушения –. низкорослость (у большинства), дефицит массы тела, частые инфекции, системные другие нарушения, например дефицит витамина D, надпочечниковая недостаточность, суставной синдром, запоры и др; зуд выраженный.
Врожденная ихтиозиформная эритродермия (CIE, n=21) *ALOX12B* (n=15) *ALOXE3* (n=3) *PNPLA1*(n=1) *NIPAL4* (n=2)	Синдром Нетертона, Ламеллярный ихтиоз, Эритродермия Брокка	Ихтиозиформная эритродермия с различной выраженностью, шелушение мелко- или среднепластинчатыми чешуйками; доминирует эритродермия; зуд выраженный.
Самовосстанавливающийся коллодийный плод (SHCB; n=5) *ALOX12B* (n=3) *ALOXE3* (n=1) *TGM1* (n=1)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия; Ламеллярный ихтиоз	Тяжелые проявления при рождении с коллодиевой мембраной, динамический регресс симптомов, сохранение шелушения, минимальное снижение качества жизни с возрастом; зуд легкой степени
Эпидермолитический ихтиоз (EI; n=8) *KRT10* (n=8)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия	Буллезные элементы, частое вторичное инфицирование, эритродермия и шелушение с различной выраженностью, утончение кожи, ладонно-подошвенная кератодермия, зуд средней степени или выраженный
Поверхностный эпидермолитический ихтиоз (SEI;n=1) *KRT2*	Атопический дерматит	Утончение кожи, поверхностное отшелушивание, эритродермия легкой степени, минимальные буллезные элементы; зуд средней степени интенсивности
Вариабельная эритрокератодермия (EKV;n=1) *GJB3*	Уртикарный дерматит; Атопический дерматит; Крапивница	Утончение кожи, поверхностное отшелушивание, эритродермия легкой степени, минимальные буллезные элементы; зуд средней степени интенсивности
Ламеллярный ихтиоз (LI; n=17) *ALOX12B*(n=4) *TGM1* (n=13)	Врожденная ихтиозиформная эритродермия	Шелушение средне- и крупно-пластинчатыми чешуйками, эритродермия от легкой до диффузной; эктропион/эклабиум, ладонно-подошвенная кератодермия; доминирует шелушение; зуд средней степени или выраженный

Продолжение таблицы 13

Подтипы ВИ, гены количество пациентов,	**Диагшностические ошибки**	**Основные клинические характеристики**
Врожденная буллезная или ретикулярная ихтиозиформная эритродермия (CRIE; n=9) *KRT10* (n=6) *KRT1* (n=3)	Синдром Нетертона; Врожденная ихтиозиформная эритродермия	Диффузная эритродермия, буллезные элементы на коже непостоянного характера – триггеры травмы, инфекции; пятна шелушение с различной выраженностью, ладонно-подошвенная кератодермия; уд средней степени или выраженный
Плод Арлекина (HI; n=5) *ABCA12* (n=5)	Синдром Нетертона; Ламеллярный ихтиоз; Эритродермия Брокка; Врожденная ихтиозиформная эритродермия	Тяжелая неонатальная форма, эктропион/эклабиум, диффузная эритродермия и шелушение мелко-средне или крупнопластинчатыми чешуйками, ладонно-подошвенная выраженная гиперлинейность и кератодермия, гиперкератотические бляшки, метаболические нарушения, возможно системные нарушения; зуд выраженный

Полученные данные отражают важные клинические характеристики у пациентов с ВИ для различных генов и важны при проведении клинико-генетической верификации диагноза.

3.7 Пошаговый алгоритм диагностики врождённого ихтиоза

Изучение историй болезни пациентов, анализ диагностических ошибок в каждом клиническом случае, а также комплексный анализ клинико-фенотипических характеристик, генотип-фенотипических ассоциаций и систематизация всех данных позволили разработать пошаговый диагностический алгоритм для ВИ (таблицы 12 и 13).

Разработанный практический алгоритм можно использовать в клинической практике для первичной клинической и окончательной диагностики ВИ у детей, что позволяет успешно определять клинико-генетический подтип (см. рисунок 32, приложение Е).

Шаг 1. Первичное консультирование

Клинический осмотр дерматолога:

- оценка типов шелушения и эритродермии;
- сопутствующие специфические признаки: «бамбуковые волосы», кератодермия/гиперкератотические бляшки, наличие пузырей (буллы) и др.;
- волосы, придатки кожи (ониходистрофия, триходистрофия, алопеция и др.). Использование дерматологических методов диагностики (дерматоскопии, трихоскопия, биопсия кожи и др.);
- оценка ответа на стандартную терапию и динамики кожного синдрома с рождения (фотодокументирование, информация от родителей, медицинские записи).

Оценка анамнеза раннего возраста:

- клинический дебют заболевания (с рождения или отсроченный);
- семейный анамнез:
- коллодиевая мембрана, недоношенность, неонатальная эритродермия, внутриутробная гипотрофия;
- неонатальная реанимационная помощь.

Оценка клинико-фенотипических признаков:

- ладонно-подошвенная гиперлинейность;
- эктропион/эклабиум;
- ониходистрофия;
- деформация ушных раковин и пальцев на конечностях;
- ангидроз;
- низкорослость/дефицит массы тела;
- атопический синдром: АтД, полисенсибилизация, эозинофилия, высокий уровень общего IgE;
- частые инфекции;
- системные другие нарушения.

Шаг 2. Первичная дифференциальная диагностика по клиническому типу

- сопоставление данных о клинико – фенотипических характеристиках пациента с научными (данные проведённого исследования и мировой литературы), формирование первичного клинического диагноза на основания полученных результатов этапа Шаг 1.

Шаг 3. Определение стратегии для молекулярного тестирования

- Применение результатов генотип-фенотипических ассоциаций (данные проведённого исследования и мировой литературы) для обоснования выбора стратегии секвенирования отдельных генов и/или таргетных клинических NGS-панелей.

Шаг 4. Молекулярная диагностика и клинико-генетическая верификация

- сопоставление выявленного гена с клиническим фенотипом;
- расширение генетического анализа – WES (при отсутствии валидации на уровне шага 3, или непосредственно после шага 2, минуя шаг 3).

Шаг 5. Окончательная клинико-генетическая диагностика

- определение клинико-генетического подтипа ВИ;
- при фенотипировании на ранних этапах жизни, повторное клинико-генетическое фенотипирование через 1-2 года.

Шаг 6. Планирование ведения пациента и профилактики осложнений

- выбор персонализированных подходов к терапии, с учетом подтипа, степень тяжести заболевания и ответа на стандартную терапию;
- проведение дополнительных исследований – аллергологические, иммунопрофилирование, для таргетирования терапии.

Шаг 7. Генетическое консультирование семьи

- определение риска наследования, планирование последующих беременностей.

Схематическое изображение пошагового диагностического алгоритма представлено на рисунке 33. Выполнение предлагаемых шагов позволяет обеспечить

высокую точность диагностики, успешно определить клинико-генетический подтип врождённого ихтиоза и создать прочную основу для персонализированных подходов к лечению пациентов с учетом подтипа заболевания. Наши наблюдения выявили необходимость повторного фенотипирования пациентов после раннего периода жизни, особенно в группе ARCI.



Примечание: шаг 4 выполняется при отсутствии валидации на уровне шага 3, или непосредственно после шага 2, минуя шаг 3

Рисунок 33 – Схема пошагового алгоритма диагностики врождённого ихтиоза

Глава 4
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ

Материалы главы представлены в публикациях в журналах «Вопросы современной педиатрии»; «Аллергология и иммунология в педиатрии» [8; 13].

4.1 Анализ возраста пациентов с различными формами врождённого ихтиоза

Анализ распределения детей по возрастным группам (рисунок 34) показал, что наибольшую часть выборки составили дети 3-5 лет – 38% (n=59), а наименьшую – 4-я возрастная группа – 9% (n=13). Дети 6-9 лет (3-я группа) составили 25% (n=38), подростки – 14% (n=21), дети раннего возраста – 13% (n=20).

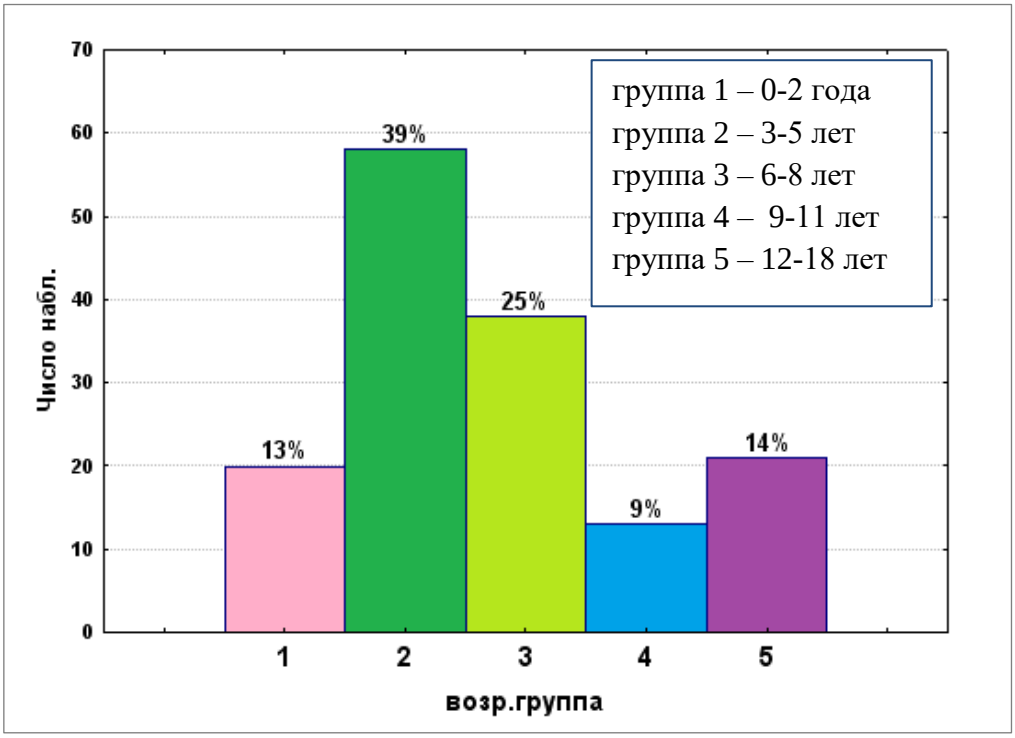
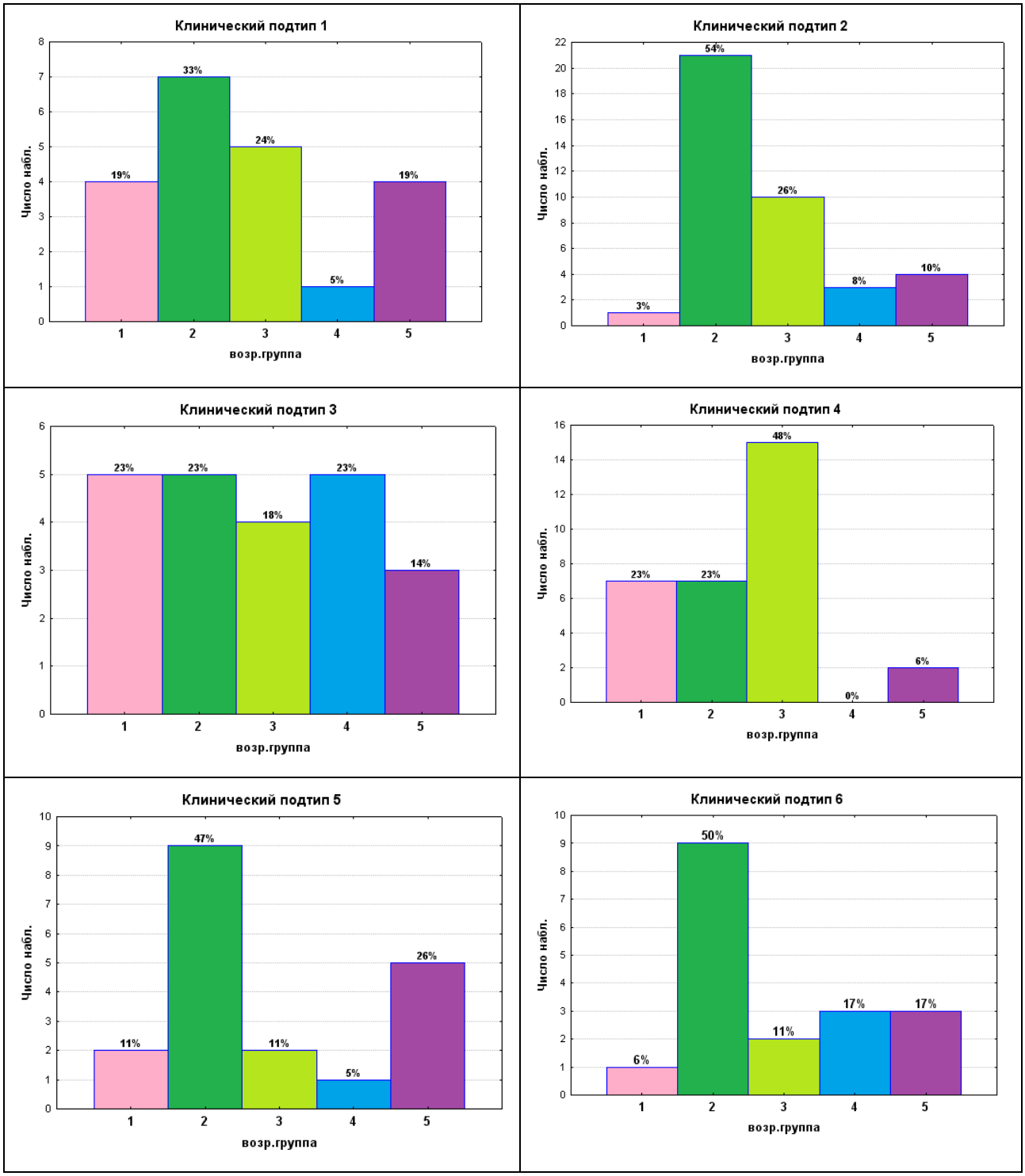


Рисунок 34 – Распределение детей по возрасту в основной группе (n=151)

Анализ возрастных особенностей в разных клинических формах ВИ показал, что практически во всех группах (кроме группы вульгарного ихтиоза) преобладали дети 3–5 лет (рисунок 35). В группе вульгарного ихтиоза 48% (n=15)

составили пациенты 6–8 лет, при этом детей 9–11 лет не было. Подростки – 6% (n=2). Возрастные группы до 3 лет и 3–5 лет распределились поровну по 23%.



Группы клинических подтипов: 1 – ихтиозиформная эритродермия (CIE); 2 – синдром Нетертона (NS), 3 – ламеллярный ихтиоз (LI), 4 – вульгарный ихтиоз (IV), 5 – кератинопатический ихтиоз (KPI), 6 – смешанная (SAM; HI; CHILD).
Возрастные группы: 1 – 0-2 года, 2 – 3-5 лет, 3 – 6-8 лет, 4 – 9-11 лет, 5 – 12-18 лет.

Рисунок 35 – Распределение детей по возрасту в клинических группах

В группе пациентов с NS всего 1 ребенок оказался в возрасте до 3-х лет, 54% детей (n=21) составили дети в возрасте 3-5 лет, 21,6% – в возрасте 6-8 лет, 9-11 лет – 3 ребенка, а подростки составили 10% (n=4**). В 6-й группе,** где были представлены пациенты с крайне редкими и тяжелыми формами ВИ (малочисленные клинические формы**:** SAM; HI; CHILD) – 48% (n=6) детей имели возраст 3-5 лет, 3 пациента составили подростки, 2 – были в возрасте 9-11 лет, и по одному ребенку – до 3 лет и в возрасте 6-8 лет. **В группе пациентов с LI** 18% (n=4) имели возраст 6-8 лет, 14% были подростками (n=3), остальные возрастные подгруппы распределены равномерно по 23% (n=5). **В группе KPI** также наибольшую долю составила 2-я возрастная группа – 47% (n=9). В эту клиническую группу вошли 5 подростков (26%), всего 1 пациент имел возраст 9-11 лет, до 3 и 6–8 лет – по 11% (n=2). **В группе CIE** дети в возрасте 3-5 лет составили 33% (n=7), до 3-х лет – 19% (n=4), 3-я возрастная группа 24% (n=5), а 5-я – 19% (n=4). Всего 1 ребенок имел возраст 9-11 лет.

Таким образом, результаты анализа показали, что около половины детей были младше 6 лет. Важно отметить, что распределение детей по возрасту не определяет частоту встречаемости ВИ в различных возрастных группах, так как заболевание в большинстве случаев манифестирует с рождения или в возрасте до года. Однако высокая доля госпитализаций у детей раннего возраста подчёркивает проблему в диагностике и поздней верификации диагноза, актуальность поиска более эффективных методов терапии. У части пациентов раннего возраста отмечались расхождения предварительных диагнозов (например, АтД, псориаз и др.).

Госпитализация детей с вульгарным ихтиозом наблюдалась преимущественно в возрасте 6–9 лет, в отличие от других форм. Все дети с этим подтипом имели тяжелую форму АтД, резистентную к стандартным методам лечения, и были госпитализированы в центр с повышенной потребностью в поиске альтернативных терапевтических подходов.

4.2 Сравнение абсолютного содержания лимфоцитов у пациентов с врождённым ихтиозом разного возраста с возрастными нормами

Абсолютное содержание лимфоцитов (LP) у большинства пациентов соответствовало референсным значениям (рисунок 36). Медиана отклонения (таблица 14) – 51,8% (19,2-94,7).

Возрастная динамика показала закономерное снижение числа LP с возрастом (рисунок 35):

- максимум – у детей раннего возраста;
- высокий уровень сохранялся до 5 лет;
- выраженное снижение после 6 лет, минимум – у подростков.

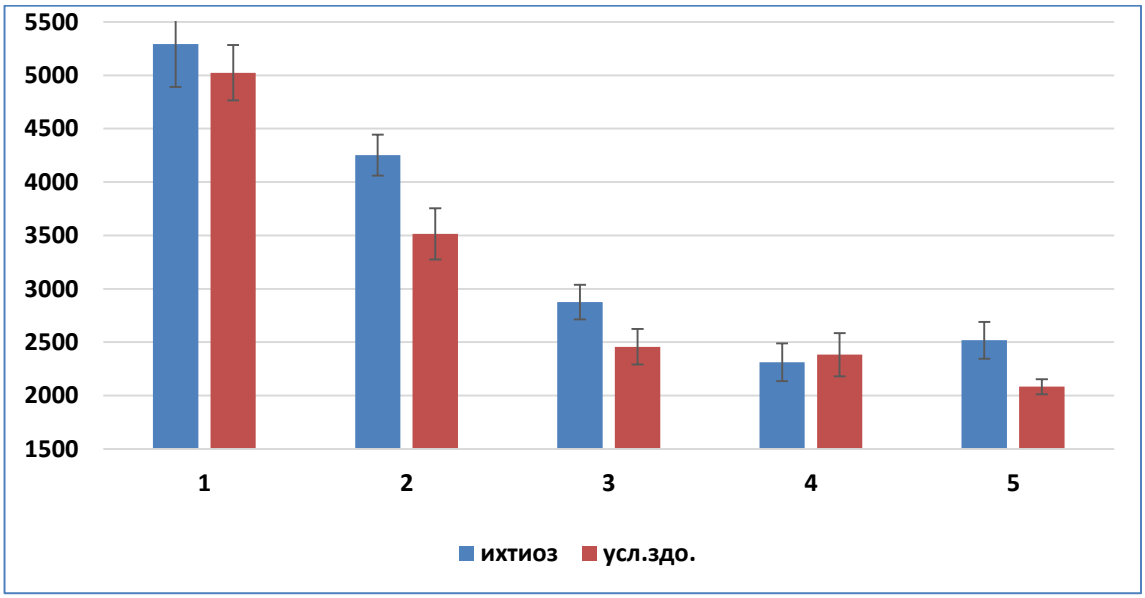


Рисунок 36 – Абсолютное содержание лимфоцитов у детей с ВИ(n=151) в зависимости от возраста, в сравнении с возрастными нормами. Возрастные группы: 1 — 0–2 года, 2 — 3–5 лет, 3 — 6–8 лет, 4 — 9–11 лет, 5 — 12–18 лет.

Сравнительный анализ показал, что содержание LP у детей с ВИ было несколько выше, чем у здоровых, во всех возрастных группах. Более выраженное превышение возрастных норм наблюдалось у детей 2–6 лет и у подростков по сравнению с другими возрастными группами.

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость абсолютного и относительного содержания LP от возраста (рисунок 37, 38), аналогичную таковой у здоровых детей.

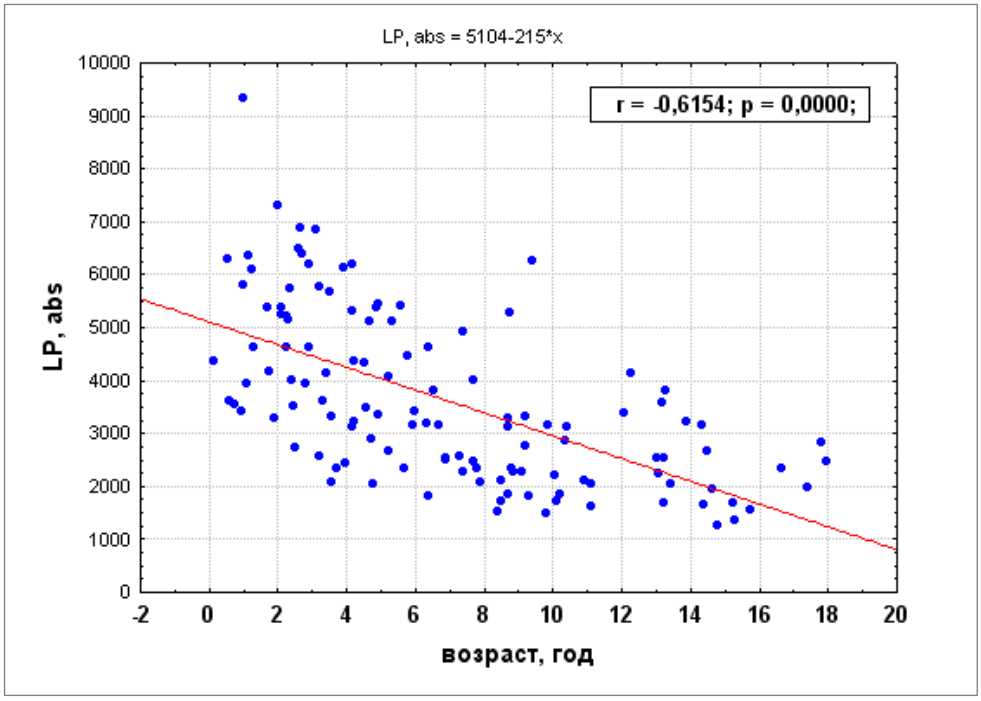


Рисунок 37 –Корреляция между абсолютным содержанием лимфоцитов и возрастом у пациентов с ВИ (n=151)

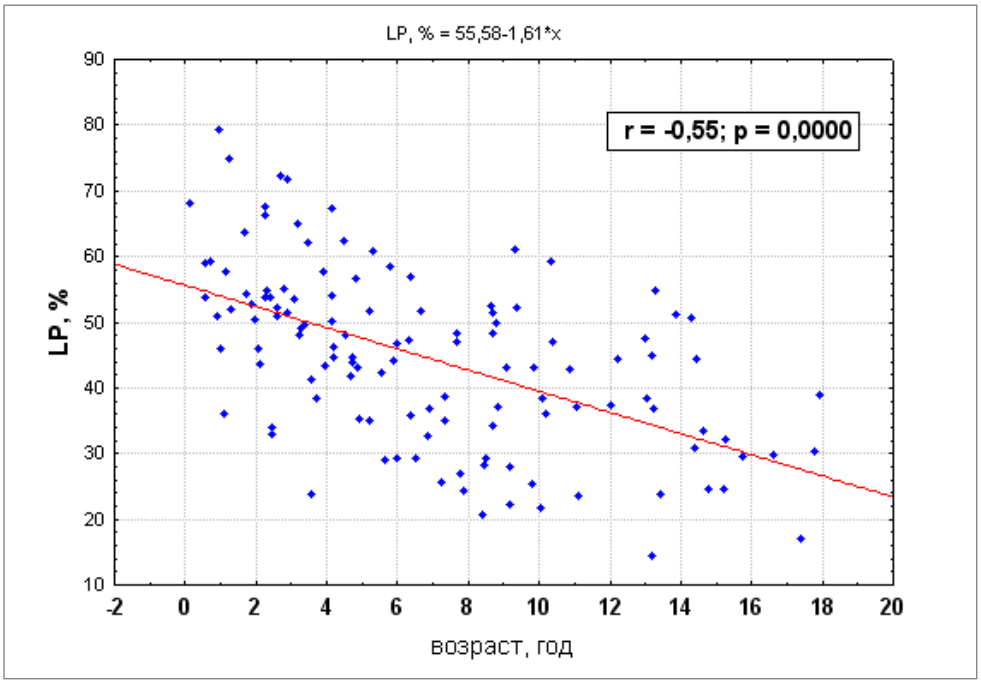


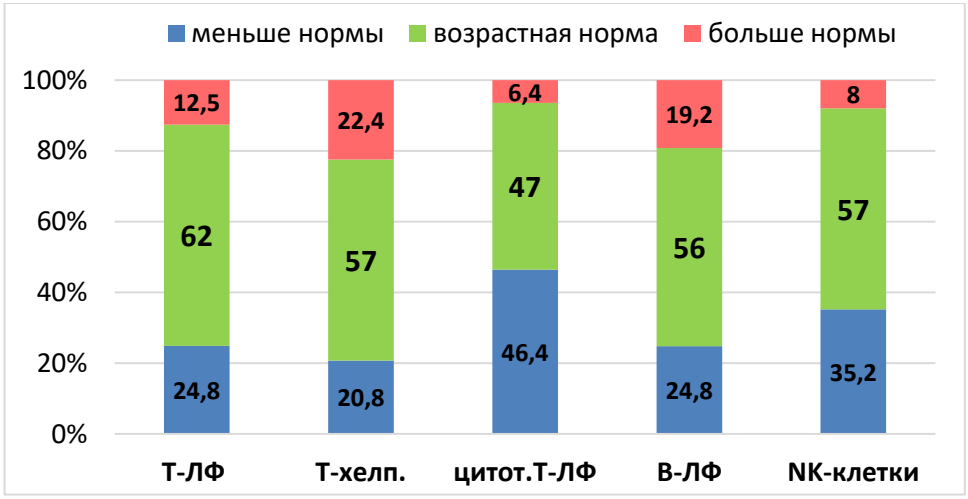
Рисунок 38 – Корреляция между относительным содержанием лимфоцитов и возрастом у пациентов с ВИ (n=151)

Была выявлена отрицательная корреляция между содержанием LP и возрастом, при этом с увеличением возраста наблюдался разброс относительных показателей – у части пациентов старше 9 лет относительное содержание было повышенным даже при низком абсолютном.

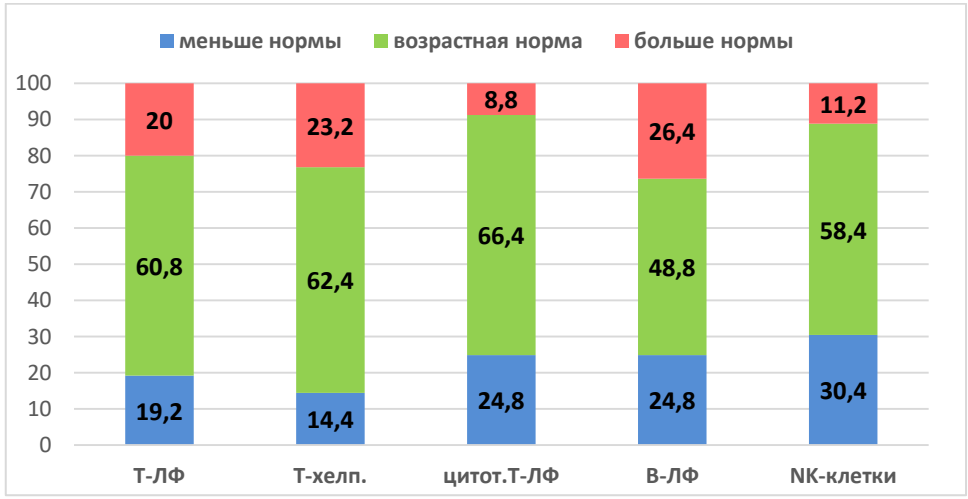
4.3 Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в группе пациентов с врождённым ихтиозом

Результаты анализа содержания основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у 151 ребенка с ВИ представлены на рисунке 39.

а



б



а – относительное содержание лимфоцитов;
б – абсолютное содержание лимфоцитов (сравнение отклонений с нормой).

Рисунок 39 – Распределение пациентов с ВИ (n=151) по содержанию основных субпопуляций лимфоцитов

Анализ показал, что у большинства детей содержание лимфоцитов находилось в пределах нормы.

Т-лимфоциты

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов соответствовало референсным значениям у 60,8% пациентов, а относительное – у 62% (рисунок 39). При этом у 25% пациентов было ниже нормы относительное содержание T-LP, а у 20% – абсолютное содержание. Превышение референсных значений относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов наблюдалось у 12,5% и 20% пациентов, соответственно.

Медианы отклонений: абсолютные 51,8% (19,2-92,3); относительные 39,8% (-4,5-75,3). Результаты показывают, что значимых нарушений уровня Т-клеток не выявлено.

Th-клетки и Tc-лимфоциты

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показало, что содержание Th-клеток соответствовало характеристикам содержания Т-лимфоцитов, и у большинства пациентов было в пределах нормы **–** у 62,4% по абсолютному содержанию, у 57% – относительному (рисунок 38). Медианы относительного и абсолютного содержания Th-клеток составили 48,9% (7,6-86,3) и 42,7% (19,4-109,1) соответственно (таблица 14). Сравнительный анализ содержания Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов выявил более низкие показатели последних, особенно по относительному содержанию. Снижение относительного содержания Tc-LP ниже возрастного диапазона наблюдалось у 46,4% пациентов, в то время как снижение относительного содержания Th-LP – только у 20,4%. Медиана относительного содержания Tc-LP составила 3,8% (-30,3-34,1), а абсолютных показателей – 30,6% (1,5-52,4). У всех пациентов Th>Tc.

В-лимфоциты

Изучение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов выявило, что показатели находились в пределах возрастной нормы у 56% и 48,8% пациентов соответственно (рисунок 39). У 26,4% пациентов абсолютное содержание B-LP превышало референсный диапазон, а по относительному

содержанию – у 19,2%. у 24,8% детей как абсолютное, так и относительное содержание B-LP оказалось ниже референсных значений.

Таблица 14 – Описательная статистика: абсолютное и относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови в группе пациентов с ВИ (n=151) – % отклонений показателей от референсных значений

Основные субпопуляции лимфоцитов	**Единицы**	**Медиана отклонений от нормы (%) Me**	**Нижний квартиль $Q_{0,25}$**	**Верхний квартиль $Q_{0,75}$**
Т-лимфоциты	% LP	39,8	-4,5	75,3
	кл/мкл	51,8	19,2	92,3
Th-лимфоциты	% T- LP	48,9	7,6	86,3
	кл/мкл	42,7	19,4	109,1
Тс-лимфоциты	% T- LP	3,8	-30,3	34,1
	кл/мкл	30,6	1,5	52,4
В-лимфоциты	% LP	37,8	-12,9	86,2
	кл/мкл	60,8	3,8	114,6
NK-клетки	% LP	18,0	-16,0	45,9
	кл/мкл	17,2	-2,8	57,1

Медианы отклонений относительного и абсолютного содержания B-LP составили 37,8% (-12,9-86,2) и 60,8% (3,8-114,6) соответственно (таблица 14). В целом показатели склонны к верхней границе нормы, у части – выше.

NK-клетки

Изучение содержания NK-клеток у детей с ВИ показало, что у большинства пациентов наблюдается низкое содержание данной субпопуляции. Относительное и абсолютное содержание были ниже нормы у 35,2% и 30,4% пациентов соответственно (рисунок 39), а у остальных пациентов стремились к нижней границе референсного диапазона. Медианы отклонений относительного содержания NK клеток составила 18,0% (-16,0-45,9), абсолютного – 17,2% (-2,8-57,1). Данные представлены в таблице 14. Таким образом, анализ результатов

содержания основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с ВИ выявил следующее:

1. У большинства детей уровни субпопуляций лимфоцитов соответствовали референсным значениям.
2. Отмечены сниженные показатели Tc-лимфоцитов и NK-клеток (нижняя граница или ниже нормы).
3. Содержание T- и Th-клеток было преимущественно было в норме и во всех случаях Th>Tc.
4. У значительной части пациентов наблюдалось высокое содержание B-лимфоцитов (верхняя граница нормы или выше).

3.4. Анализ абсолютного содержания Т-хелперов у пациентов с врождённым ихтиозом в возрастных группах

Анализ абсолютного содержания Th-клеток в зависимости от возраста у пациентов с врождённым ихтиозом, в сравнении с возрастными нормами не выявил статистически значимых различий (рис. 40).

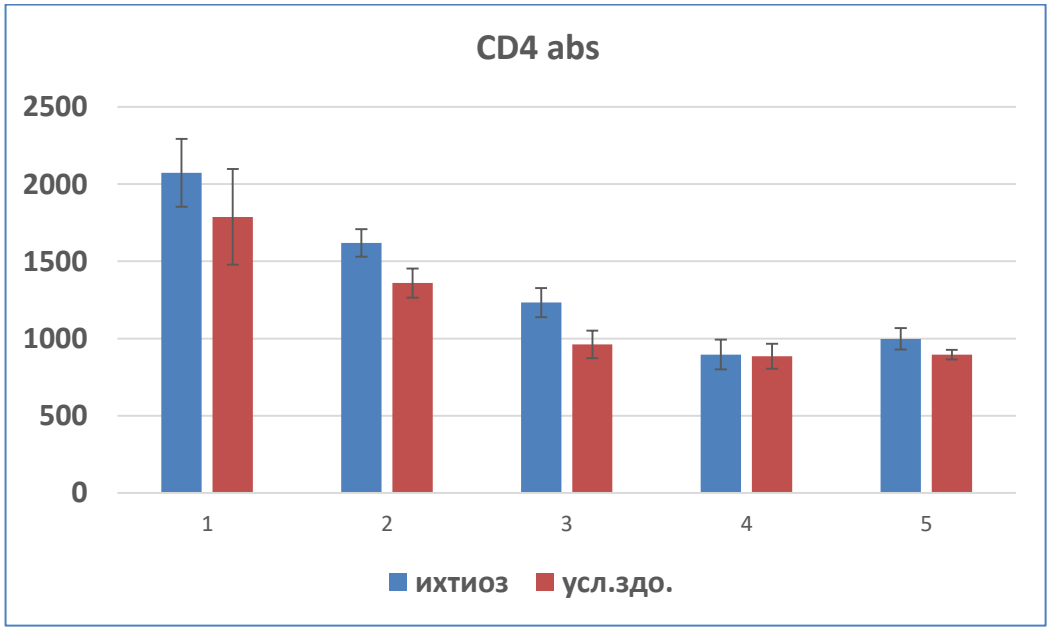


Рисунок 40 – Абсолютное содержание Т-хелперов у детей с ВИ (n=151) в зависимости от возраста, в сравнении с возрастными нормами. Возрастные группы: 1 — 0–2 года, 2 — 3–5 лет, 3 — 6–8 лет, 4 — 9–11 лет, 5 — 12–18 лет.

Максимальные значения Th-клеток отмечались у детей раннего возраста с последующим постепенным снижением по мере взросления. Однако следует подчеркнуть, что во всех возрастных группах абсолютное содержание Th-клеток находилось на уровне верхней границы возрастной нормы либо незначительно превышало её. Полученные данные позволяют предположить, что увеличение абсолютного содержания Т-лимфоцитов у части пациентов (рисунок 36) обусловлено преимущественно ростом числа Т-хелперов, а не цитотоксических Т-клеток.

4.5 Анализ содержания малых субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов в группе детей с врождённым ихтиозом

Для уточнения механизмов иммунного дисбаланса у пациентов с ВИ проведён анализ малых субпопуляций Th-клеток: Treg-, Thact-, Th17- и Th2-лимфоцитов. В отличие от основных популяций Т-, В- и NK-клеток, именно малые субпопуляции CD4+ показали выраженные отклонения от референсных значений (таблица 15, рисунок 41). У большинства пациентов содержание всех малых субпопуляций Th-клеток значимо превышало возрастные нормы – в отдельных случаях в несколько раз.

Содержание Thact-лимфоцитов

Абсолютное содержание Thact-клеток превышало норму в 2-5,5 раза у 81,7% пациентов; относительное – у 86,6% (рисунок 41). У 11,8% пациентов относительное и у 16,7% абсолютное содержание находилось на уровне верхней границы возрастной нормы, и только у 1,6% показатели относительного и абсолютного содержания Thact-LP были ниже возрастной нормы. Медианы отклонений (таблица 15):

- абсолютное – 254,7% (150,2-439,3);
- относительное – 221,9% (137,5-364,7).

Таблица 15 – Описательная статистика содержания малых субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов у детей с ВИ (n=151), % отклонений от референсных значений

Малые субпопуляции лимфоцитов	**Единицы**	**Медиана отклонений от нормы (%) Me**	**Нижний квартиль $Q_{0,25}$**	**Верхний квартиль $Q_{0,75}$**
Thact-лимфоциты	% CD4	221,2	137,5	364,7
	кл/мкл	254,7	150,2	439,3
Treg-лимфоциты	% CD4	90,3	32,0	158,3
	кл/мкл	136,9	27,4	279,4
Th17-лимфоциты	% CD4	52,6	1,6	140,0
	кл/мкл	116,6	15,2	260,7
Th2-лимфоциты	% CD4	86,7	0,0	275,0
	кл/мкл	131,2	31,5	377,5

Результаты показывают значительное повышение содержания Thact-лимфоцитов и выраженную активацию Т-лимфоцитов у детей с ВИ.

Содержание Treg-лимфоцитов

Абсолютное содержание Treg-LP превышало норму у 60,5% пациентов, у 20,1% – соответствовало референсному (рисунок 40).

Медианы отклонений (таблица 15):

- относительное – 90,3% (32,0–158,3)
- абсолютное – 136,9% (27,4–279,4)

Результаты показали превышение нормы содержания Treg-лимфоцитов в 2,8 раза (таблица 15).

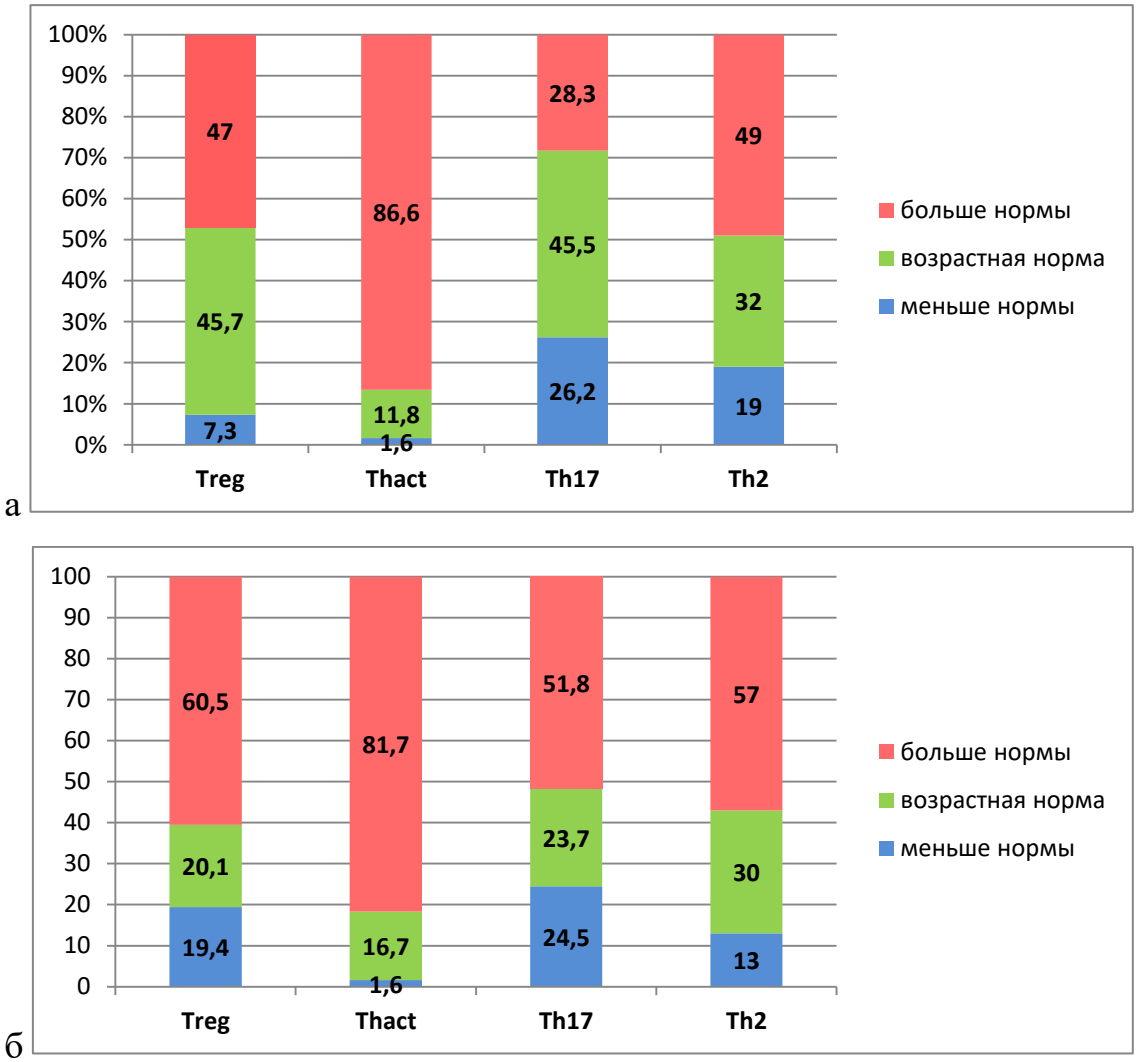
Содержание Th17-лимфоцитов

Повышение абсолютного содержания Th17-лимфоцитов выявлено у 51,8% пациентов, относительного – у 28,3%, тогда как у 23,7% абсолютные значения находились в норме (рисунок 40). Показатели относительного содержания Th17-лимфоцитов уступали абсолютным и только у 28,3% пациентов они были выше нормы, а у 45,5% – в диапазоне референсных значений. Медианы отклонений:

- относительное – 52,6% (1,6-140,0);

- абсолютное – 116,6% (15,2-260,7).

Диапазон варьировал от нормы до превышения около 2,5 раза.



А – относительное содержание лимфоцитов;

Б – абсолютное содержание лимфоцитов (сравнение отклонений с нормой).

Рисунок 41 – Распределение пациентов с ВИ (n=151) по содержанию малых субпопуляций лимфоцитов

.

Содержание Th2-лимфоцитов

Повышенные значения отмечены у 57% пациентов по абсолютному содержанию и у 49% – относительному (рисунок 41).

Медиана отклонений от референсных значений абсолютного содержания Th2-LP составила 131,2% (31,5-377,5), относительного – 86,7% (0-275,0).

У части пациентов уровень содержания Th2-LP превышал норму до 4 раз, однако 13% (по абсолютному) и 19% (по относительному) демонстрировали снижение этого показателя.

Изучение субпопуляционного состава Т-хелперов выявило:

1. Повышенное содержание Treg-, Thact-, Th17- и Th2-лимфоцитов, что отличается от характеристики основных субпопуляций лимфоцитов.

2. «Перекос» в дифференцировке наивных CD4+ клеток в сторону активированных и регуляторных Th-популяций, что подтверждает участие путей иммунных ответов Th17/Th2 и Treg в иммунопатогенезе ВИ у детей.

Полученные результаты обосновывают необходимость поиска целевых точек воздействия и разработки персонализированных подходов к терапии детей с ВИ, основанных на понимании иммунопатогенеза заболевания.

4.6 Анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах с врожденным ихтиозом

С учётом выраженной клинико-генетической гетерогенности врождённого ихтиоза и существенных отличий в клинической симптоматике, включая характер поражения кожи, фенотипических особенностей, был проведён сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в клинических группах заболевания. Цель – выявление иммунологических особенностей подтипов, значимых для выбора персонализированных терапевтических подходов, включая таргетную иммунобиологическую терапию. Результаты описательной статистики содержания основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови пациентов с разными клиническими формами представлены в таблице 16. Участники с XRLI имели лёгкую клиническую форму заболевания и низкие показатели тяжести: ISS – 0,88; CDLQI – 6; NRS – 1. Данная клиническая характеристика у восьми пациентов с подтипом XRLI позволила не включать эту группу в таргетный иммунологический блок статистического анализа, поскольку ключевая задача данного раздела работы – выявление иммунологических мишеней для разработки иммунобиологических

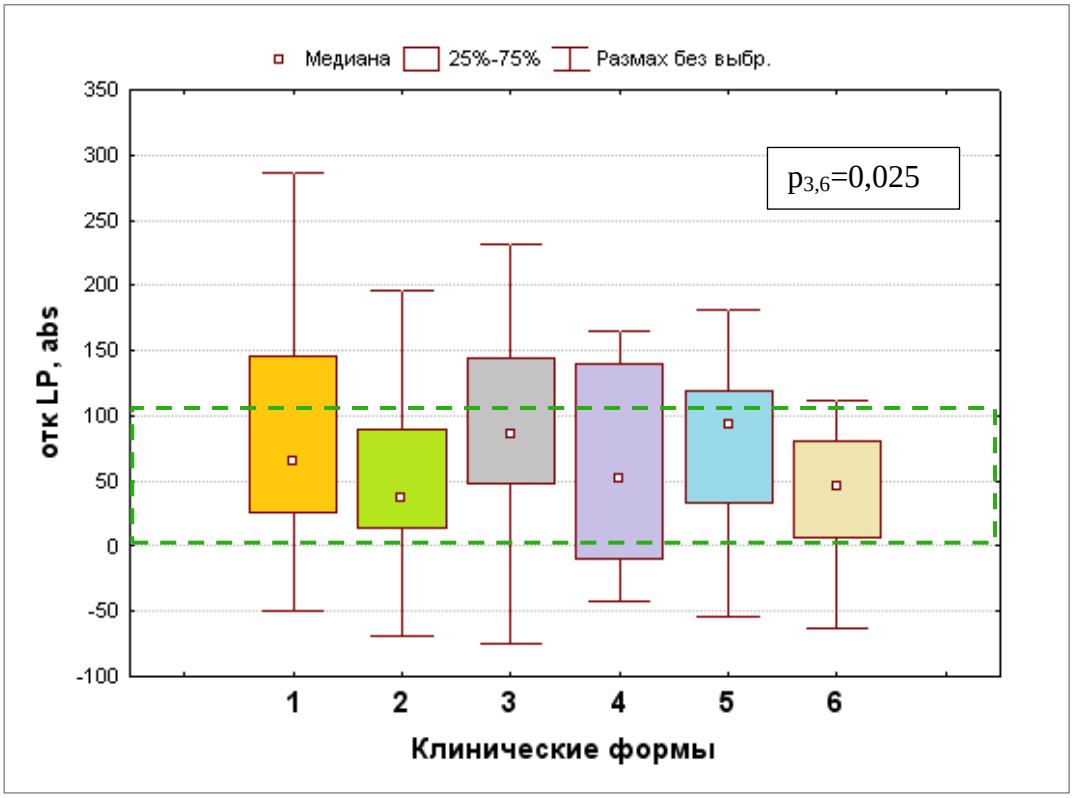
Таблица 16 – Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах (n=151)

Основные субпопуляции лимфоцитов: абсолютное и относительное содержание		**Медиана отклонений от нормы (%) в группах подтипов ВИ – с нижними и верхними квартилями Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**						
		CIE n=21	**NS n=37**	**LI n=22**	**IV n=31**	**KPI n=19**	**SAM, HI, CHILD n=13**	**XRLI n=8**
LP	кл/мкл	65,6 (25,7-145,7)	37,4 (14,6-89,6)	85,5 (48,7-143,8)	52,4 (-9,6-139,6)	93,1 (32,9-119,8)	45,7 (7,4-80,5)	38,1 (0,8-63,7)
T-LP	% LP	42,4 (15,7-60,3)	26,9 (-11,3-44,1)	12,5 (-18,8-75,3)	85,0 (44,2-107,9)	28,8 (-17,4-69,0)	16,3 (2,9-60,6)	50 (17,1-118,3)
	кл/мкл	70,9 (34,5-129,7)	31,4 (11,3-77,4)	65,1 (52,0-94,9)	54,8 (-3,1 147,6)	66,6 (34,3-106,0)	32,6 (20,3-51,8)	23,3 (-2,6-33,7)
Th-LP	% T- LP	59,4 (31,3-74,1)	34,2 (-1,8-68,2)	55,1 (-21,1-90,5)	81,9 (12,1-179,9)	44,8 (-9,4-80,4)	11,6 (-21,2-77,6)	71,7 (-47-115,4)
	кл/мкл	58,6 (37,3-118,4)	25,2 (16,1-71,0)	46,8 (36,8-142,5)	85,1 (14,2-131,2)	51,9 (25,9-113,7)	25,4 (15,1-51,7)	16 (-0,6-28,6)
Tc-LP	% T- LP	11,5 (-36,0-19,0)	0,2 (-39,1-38,5)	-5,4 (-22,1-20,7)	10,2 (-57,9-50,5)	-12,8 (-30,3-34,1)	16,4 (-22,5-56,9)	33 (-6,5-101,5)
	кл/мкл	32,7 (5,4-68,7)	23,8 (-9,1-41,3)	45,0 (9,5-52,4)	33,0 (1,5-60,5)	32,4 (11,4-57,4)	32,5 (6,7-51,7)	6,7 (-41,9-64,3)
B-LP	% LP	51,8 (-31,2-110,6)	48,6 (-13,8-86,2)	38,0 (4,7-117,5)	35,9 (3,8-67,8)	-20,9 (-62,2-50,1)	49,2 (-0,9-78,4)	4,1 (-23,1-50,7)
	кл/мкл	71,3 (8,6-191,0)	22,3 (-32,1-128,3)	101,1 (8,4-194,2)	75,9 (-10,2-80,7)	22,1 (7,1-60,8)	60,1 (8,8-98,0)	-21,6 (-53,2-42,1)
NK-клетки	% LP	18,0 (-36,3-37,3)	16,9 (-9,1-84,4)	29,0 (8,0-68,4)	-16,1 (-29,6-31,9)	49,6 (7,3-95,8)	20,7 (15,8-31,6)	20,1 (13,4-35,5)
	кл/мкл	6,9 (-13,3-35,2)	44,8 (-1,8-61,8)	35,1 (5,2-62,2)	-7,1 (-16,4-5,6)	54,8 (11,6-121,1)	18,8 (0,4-34,1)	15 (0,4-46,2)
Примечание – CIE – ихтиозиформная эритродермия; NS – синдром Нетертона; LI – ламеллярный ихтиоз; IV – вульгарный ихтио; KPI – кератинопатический ихтиоз; 6-я группа (смешанная) – синдром SAM, «плод Арлекина, CHILD синдром; XRLI – Х-сцепленный рецессивный ихтиоз.								

Таким образов, в сравнительном анализе участвовали остальные шесть клинических групп: CIE, NS, LI, IV, KPI, и смешанная группа (6-я) – пациенты с подтипами синдром SAM, CHILD и ихтиоз «плод Арлекин» (HI).

4.6.1 Содержание лимфоцитов в клинических группах

Изучение абсолютного содержания лимфоцитов у пациентов с разными клинико-генетическими фенотипами ВИ показало, что медианные значения в большинстве групп находились в пределах возрастных референсных значений (рисунок 42).



1 – ихтиозиформная эритродермия(CIE); 2 – синдром Нетертона (NS);
3 – ламеллярный ихтиоз (LI); 4 – вульгарный ихтиоз (IV); 5 – кератинопатический ихтиоз (KPI);
6-я группа (смешанная) – синдром SAM, «плод Арлекина (HI),
CHILD синдром – % отклонений от референсных значений.

Рисунок 42 – Абсолютное содержание лимфоцитов
в клинико-генетических группах

Сравнение между группами показало самый высокий уровень абсолютного содержания лимфоцитов в группе KPI – медиана составила 93,1% (32,9-119,8), незначительно уступала группа LI – 85,5% (48,7-143,8), где практически у всех пациентов показатели были на уровне 50% нормы или превышали норму. Повышенное содержание лимфоцитов регистрировалось также у части пациентов с формами CIE и IV – медианы 65,6% (25,7-145,7) и 52,4% (-9,6-139,6) соответственно. В группе IV наблюдался разброс показателей – от самых низких (нижняя граница нормы) до превышающих в размере 50% нормы, что отражает иммунологическую гетерогенность у пациентов с вульгарным ихтиозом.

Минимальные значения установлены в группах NS – 37,4% (14,6-89,6) и 6-й – 45,7% (7,4-80,5), что демонстрирует иммунологическую близость или однородность подтипов. Статистически значимые различия выявлены только между группами LI и 6-й ($p_{3,6=}$0,025).

4.6.2 Содержание Т-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов

Изучение абсолютного содержания Т-лимфоцитов в клинических группах показало, что у большинства пациентов абсолютное содержание Т-лимфоцитов соответствовало возрастным нормам, аналогично с содержанием лимфоцитов (рисунок 43). Самые низкие медианы зарегистрированы в группах NS и 6-й – 31,4% (11,3-77,4) и 32,6% (20,3-51,8), что подтверждает иммунологическую однородность тяжёлых синдромальных форм. В группах CIE, LI и KPI показатели были сопоставимыми и находились выше средней возрастной нормы – 70,9% (34,5-129,7), 65,1% (52,0-94,9) и 66,6% (34,3-106,0) соответственно. В группе IV медиана составила 54,8% (-3,1-147,6) при значительном разбросе, что указывает на выраженную вариабельность.

Статистически значимые различия выявлены между группами CIE, LI, KPI и 6-й (p1,6=0,020; p3,6=0,004; p5,6=0,043), а также с группами LI и NS

(p2,3=0,045), где в группах NS и 6-й было значимо низкое содержание Т-лимфоцитов.

Результаты исследования показывают, что у пациентов с NS, SAM, CHILD и HI наблюдалось сниженное содержание Т-лимфоцитов, в отличие от других форм ВИ.

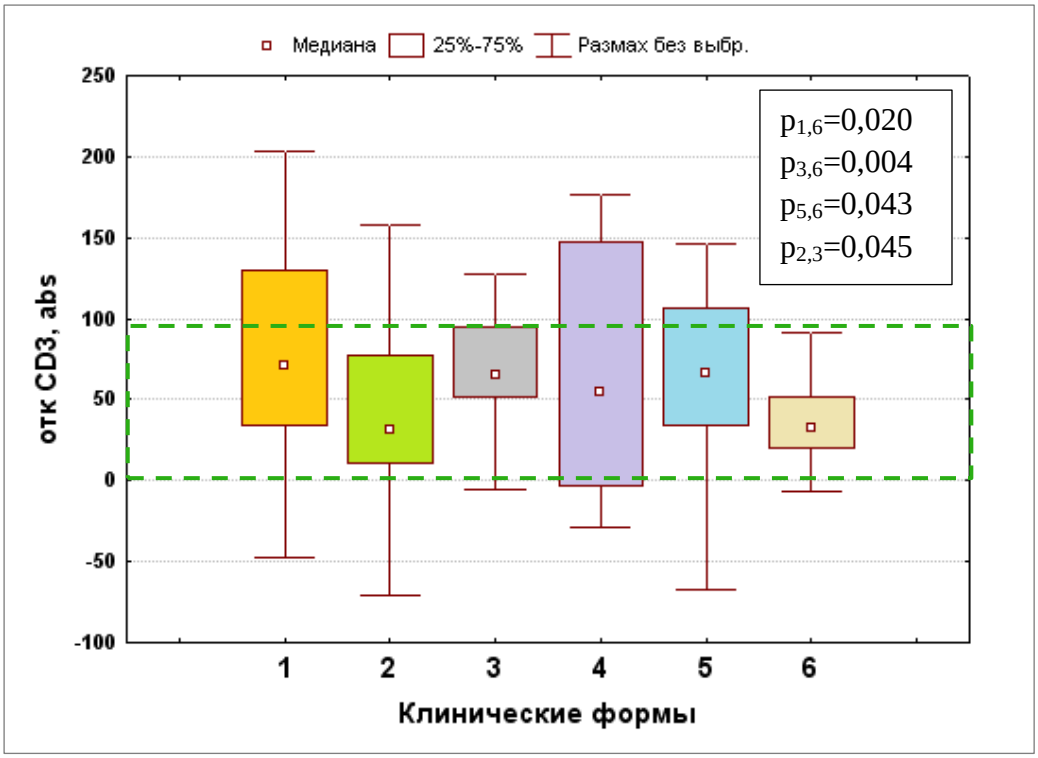


Рисунок 43 – Абсолютное содержание Т-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание групп смотри на рисунке 42)

Относительное содержание Т-лимфоцитов

Изучение относительного содержания Т-LP также показало, что во всех группах медиана относительного содержания находилась в пределах нормы (рисунок 44). Максимальная медиана отмечена в IV – 85,0% (44,2-107,9) с достоверными отличиями от остальных пяти групп (p1,4=0,002; p2,4=0,000; p3,4=0,003; p4,5=0,004; p4,6=0,000). В CIE медиана – 42,4% (15,7-60,3) при умеренном разбросе. Внутри групп NS, LI, KPI и 6-й медианы были ниже абсолютных значений Т-LP.

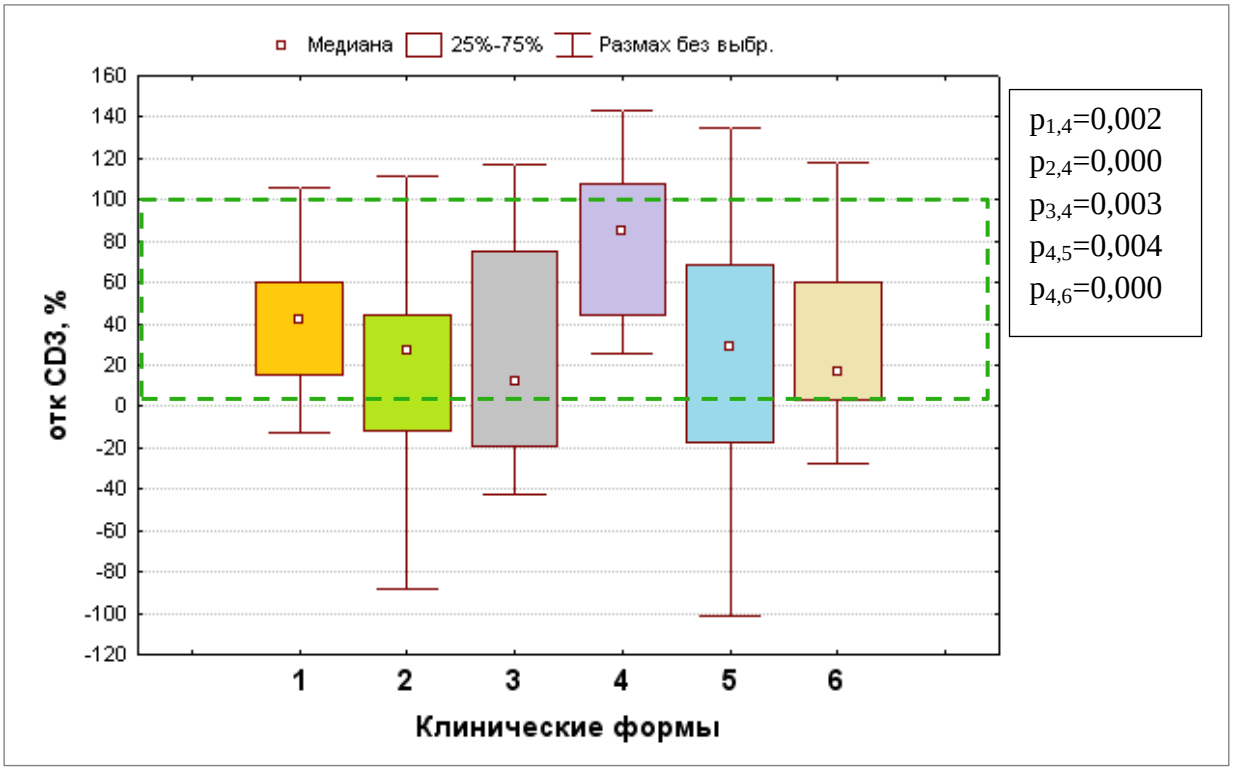


Рисунок 44 – Относительное содержание Т-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

NS и 6-я группы демонстрировали сходство и более низкие показатели относительно нормы, что подтверждает их иммунологическую однородность групп.

Результаты демонстрируют, что для пациентов с вульгарным ихтиозом (IV) характерно высокое содержание Т-клеток (а также была выявлена гетерогенность внутри группы), со значимым отличием с остальными группами.

4.6.3 Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Th-лимфоцитов

Медианы абсолютного содержания Th-клеток во всех группах соответствовали норме (рисунок 45). Наиболее низкие значения зарегистрированы в NS и 6-й группе – 25,2% (16,1-71,0) и 25,4% (15,1-51,7), подтверждая общность иммунного профиля в группах указанных тяжёлых форм

ВИ. Максимальная медиана выявлена в группе IV – 85,1% (14,2-131,2), однако с большим разбросом, аналогично с содержанием T-LP в группе. Между группами выявлены значимые отличия ($p_{4,6}$=0,024; $p_{2,4}$=0,044), где в группах 2 и 6 показатели были значимо ниже.

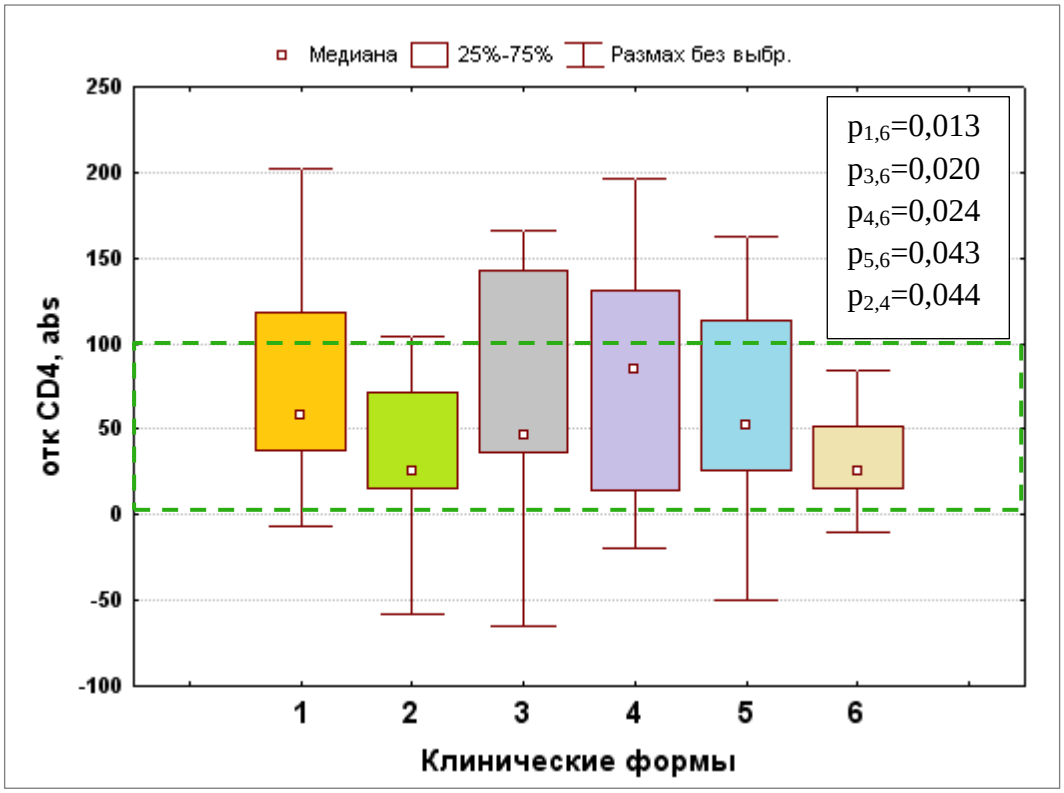


Рисунок 45 – Абсолютное содержание Т-хелперов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Группы CIE, LI и KPI по данному показателю также не отличались, медианы в группах составили:

- CIE: 58,6% (37,3-118,4%);
- LI: 46,8% (36,8-142,5%);
- KPI: 51,9% (25,9-113,7%).

Также выявлены значимые отличия между группами CIE, LI, KPI и 6-й группы ($p_{1,6}$=0,013; $p_{3,6}$=0,020; $p_{5,6}$=0,043).

Таким образом, в группах пациентов с NS и в 6-й была зарегистрирована иммунологическая однородность по низкому содержанию Th-лимфоцитов.

Относительное содержание Th-лимфоцитов

Аналогично абсолютным значениям, наибольшая медиана относительного содержания Th-клеток зафиксирована в IV – 81,9% (12,1-179,9) при значительном разбросе, что указывает на выраженную вариабельность в группе (рисунок 46).

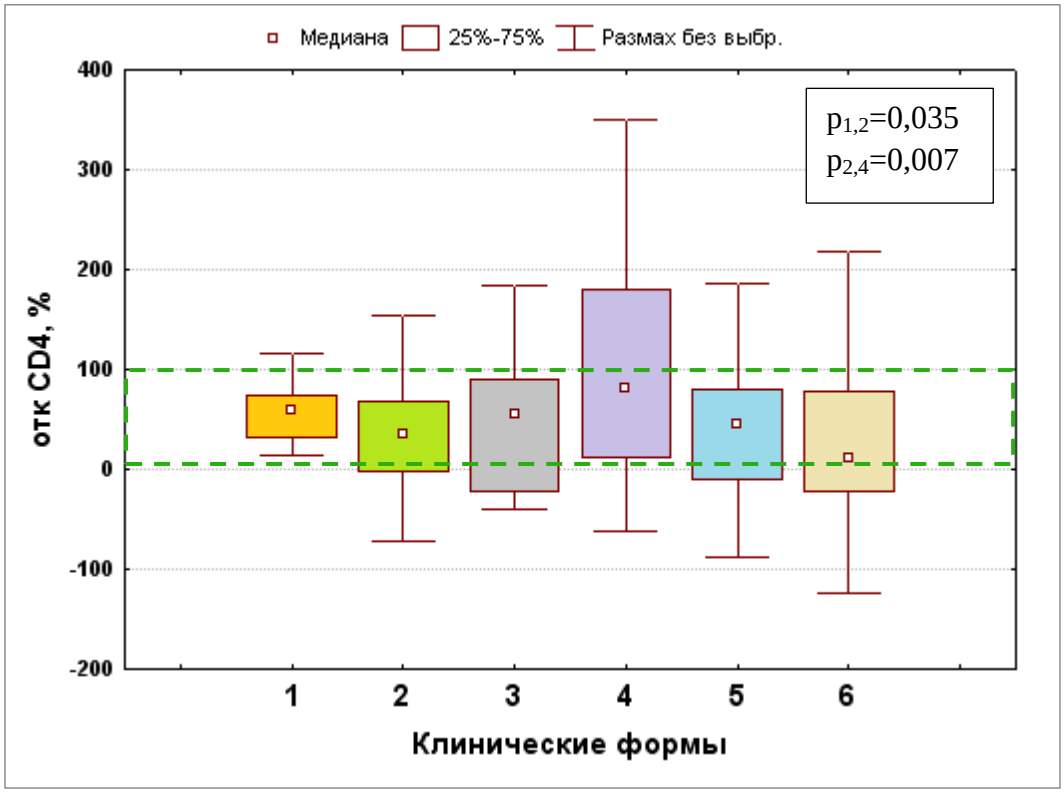


Рисунок 46 – Относительное содержание Т-хелперов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Самые низкие медианы выявлены в группах NS – 34,2% (-1,8-68,2) и 6-й – 11,6% (-21,2-77,6) с значимым отличием между группой NS с IV и CIE ($p_{1,2=}$0,035; $p_{2,4=}$0,007). Остальные группы оказались однородными по данному показателю.

Абсолютное содержание Tc-лимфоцитов

Изучение абсолютного содержания Tc-LP в клинических группах (рисунок 47) показало, что во всех группах медианные показатели не превышали уровень 50%

нормы. Содержание Tc-клеток во всех группах было низким, и сохранялся общий характер Th>Tc для всех фенотипов. Самая низкая медиана была в группе пациентов с NS – 23,8% (-9,1-41,3), однако группы оказались однородными.

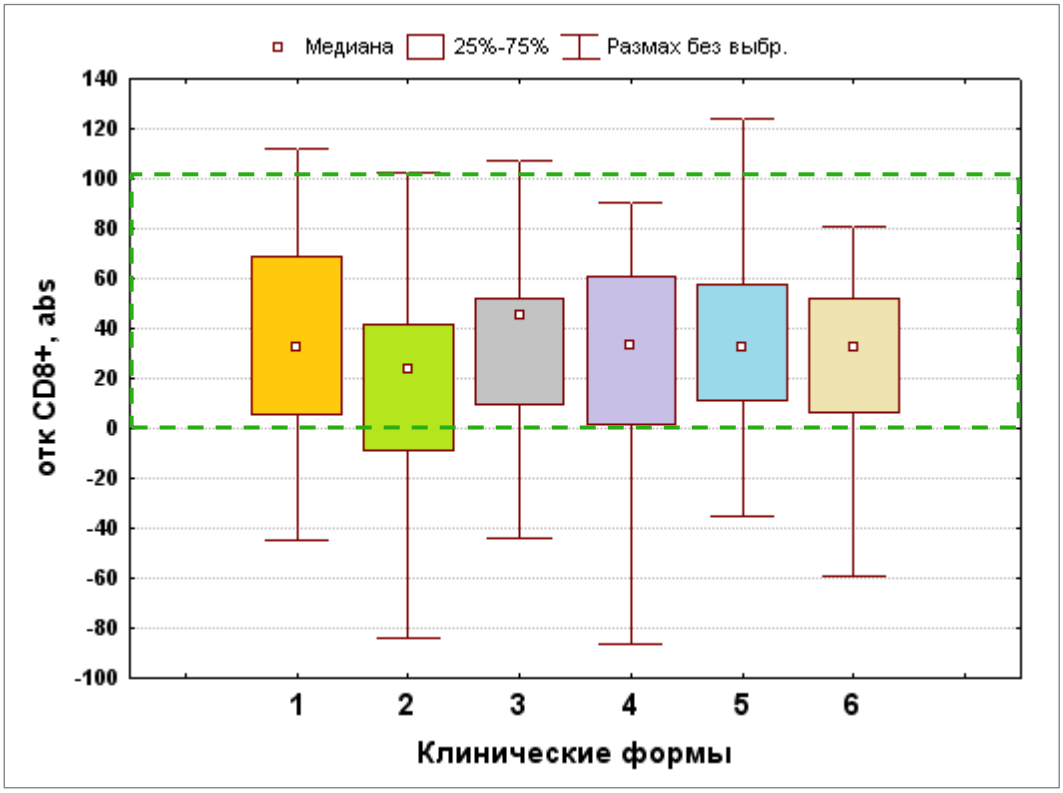


Рисунок 47 – Абсолютное содержание Tc-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Относительное содержание Tc-лимфоцитов

По относительному содержанию Tc-LP результаты оказались более низкими во всех клинических группах (рисунок 48) в сравнении с абсолютным. Разброс показателей был высоким в группе пациентов с IV, вновь указав на иммунологическую гетерогенность у пациентов с вульгарным ихтиозом.

Также, группы были однородными по соотношению Th и Tc, сохранялась общая закономерность: Th>Tc во всех группах.

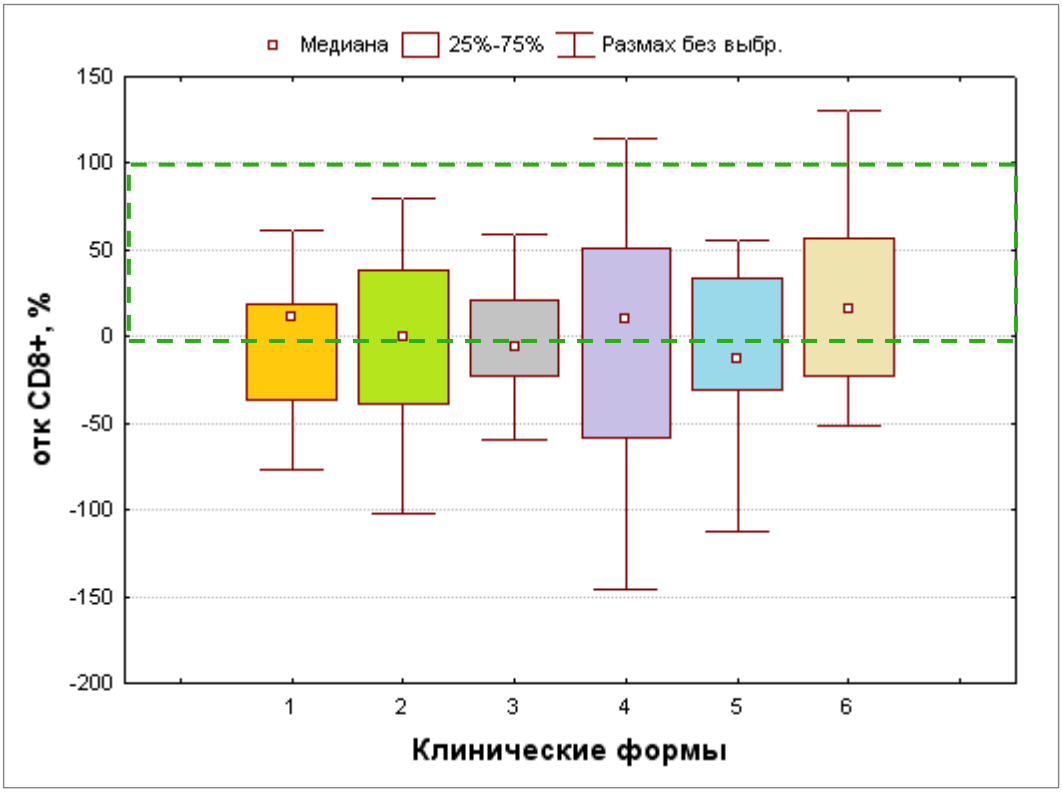


Рисунок 48 – Относительное содержание Тс-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

4.6.4 Содержание В-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание В-лимфоцитов

Анализ абсолютного содержания В-клеток в клинических группах представлен на рисунке 49. Результаты выявили наибольшую медиану в группе пациентов с LI – 101,1% (8,4-194,2), значения у части пациентов превышали норму более чем в 2 раза (рисунок 48). Самые низкие показатели – в KPI 22,1% (7,1-60,8) и NS 22,3% (-32,1-128,3). Однако в группе NS разброс показателей составляет от −32,1% до 128,3%. В CIE медиана составила 71,3% (8,6-191,0), а в 6-й – 60,1 (8,8-98,0).

Статистически значимых различий между группами по абсолютному содержанию не получено, несмотря на особенности и тенденции в группах.

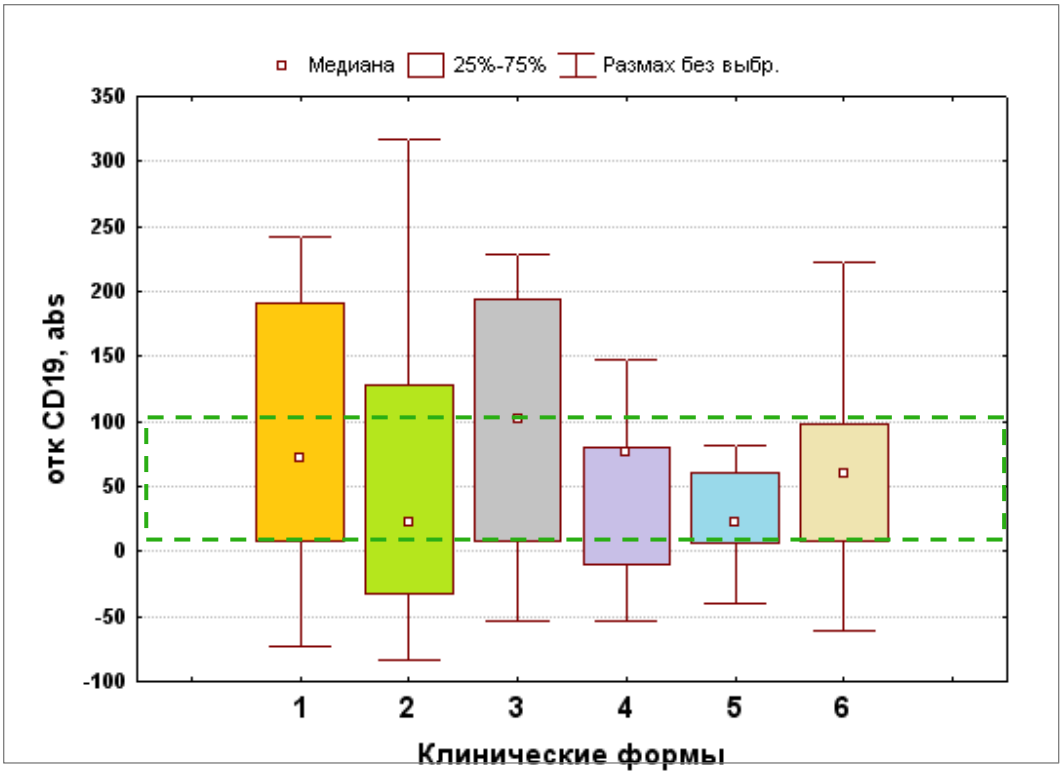


Рисунок 49 – Абсолютное содержания В-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Относительное содержание В-лимфоцитов

По относительным значениям выявлены межгрупповые отличия (рисунок 50). Самая низкая медиана – в группе пациентов с KPI -20,9% (-62,2-50,1), что подтверждает дефицит В-клеточного звена исключительно при KPI. В NS и 6-й медианы находились на уровнях: 48,6% (-13,8-86,2) и 49,2% (-0,9-78,4) соответственно; результаты демонстрируют относительно высокую долю В-лимфоцитов по сравнению с абсолютными показателями. Статистически значимые отличия отмечены при сравнении группы KPI с LI и 6-й ($p_{3,5}$=0,029; $p_{5,6}$=0,037), где группа пациентов с KPI отличалась наиболее низкими показателями, при этом у части пациентов показатели были ниже нормы (рисунок 50, таблица 16).

Полученные результаты демонстрируют иммунологическую однородность по содержанию В-лимфоцитов у пациентов с тяжелыми клиническими формами NS, SAM, CHILD и HI.

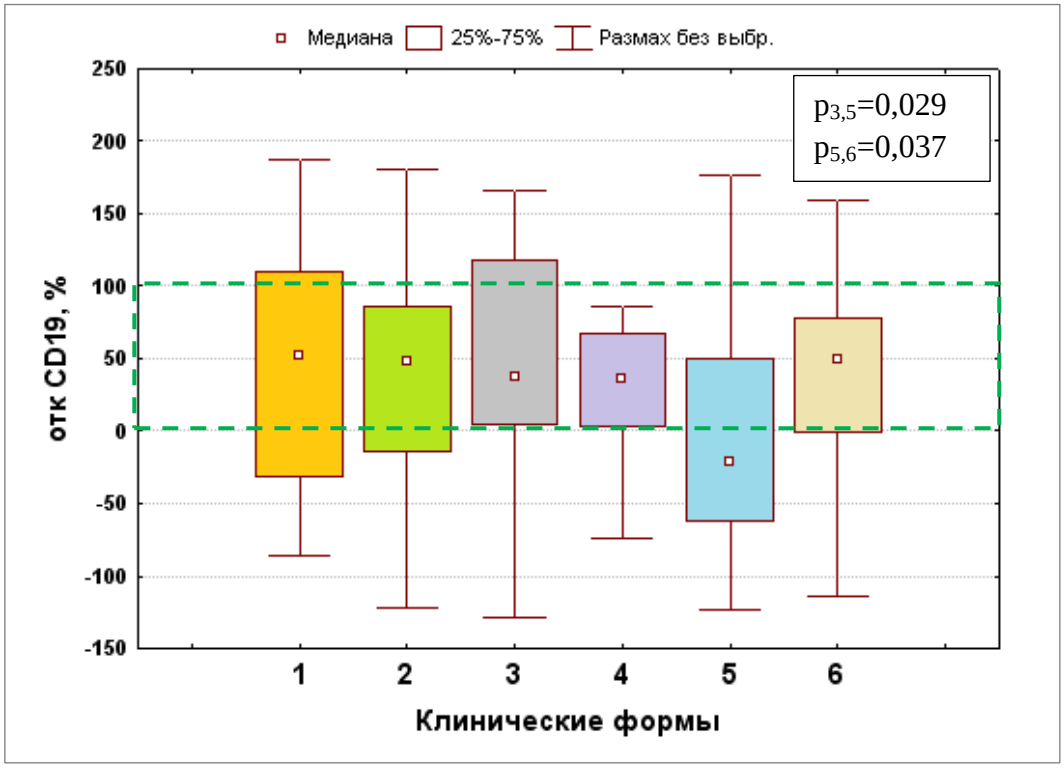


Рисунок 50 – Относительное содержание В-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

4.6.5 Содержание NK- клеток в клинических группах

Абсолютное содержание NK-клеток

При большинстве клинических форм ВИ абсолютное содержание NK-клеток находилось около нижней границы нормы или ниже (рисунок 51). Наибольшая медиана была в группе пациентов с KPI – 54,8% (11,6-121,1), минимальная – в группе вульгарного ихтиоза -7,1% (-16,4-5,6), с значимой разницей с остальными группами, за исключением CIE ($p_{2,4}$=0,001; $p_{3,4}$=0,000; $p_{4,5}$=0,000, $p_{4,6}$=0,007). Также разница была достоверной между группами KPI и с группами 6-й; CIE; IV ($p_{4,5}$=0,000; $p_{5,6}$=0,024; $p_{1,5}$=0,003).Исследование выявило

низкое содержанием NK клеток у пациентов с различными клиническими формами ВИ, за исключением пациентов с KPI, несмотря на выявленные отличия между группами – самым низким содержанием в группе IV (рисунок 51).

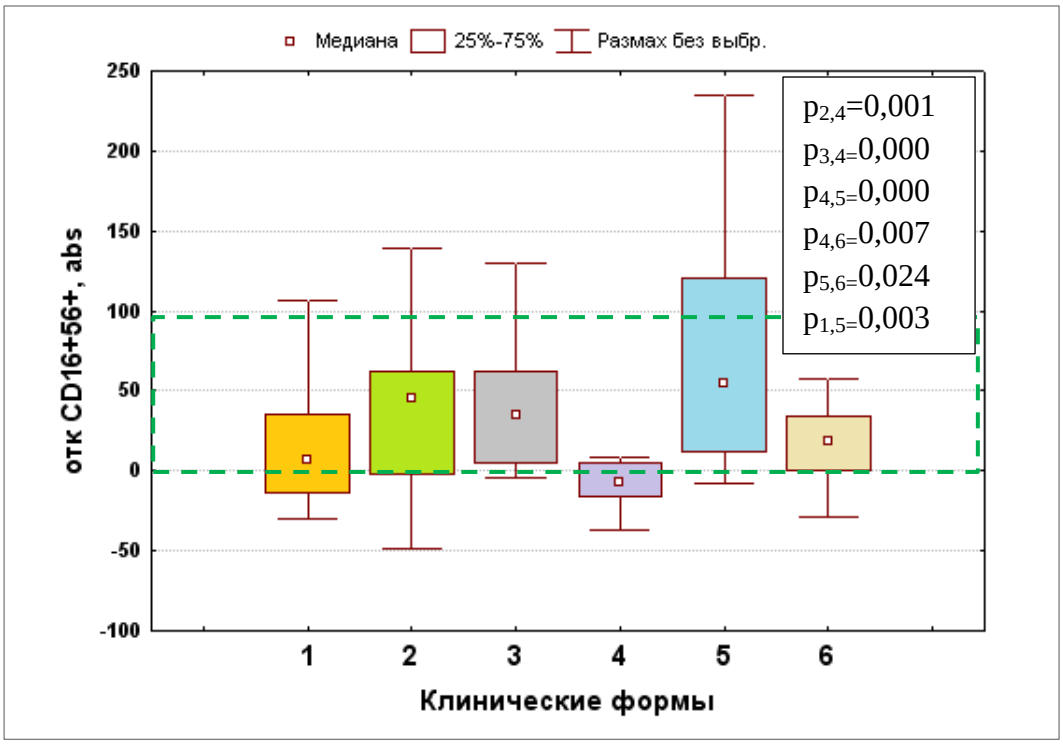


Рисунок 51 – Абсолютное содержание NK-клеток лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Относительное содержание NK-клеток

Характеристика относительного содержанию NK-клеток в группах не отличалась от их абсолютного содержания, и подтверждала низкое содержание данной субпопуляции у большинства пациентов с разными формами ВИ (рисунок 52). Однако выявлены особенности: максимальные показатели зарегистрированы в группе пациентов с KPI с медианой – 49,6% (7,3-95,8), минимальные – в группе IV с медианой -16,1% (-29,6-31,9).

Сравнение относительного содержания NK-клеток выявило статистически значимые различия между клиническими группами ($p_{2,4=}$0,001; $p_{3,4=}$0,001; $p_{4,5=0}$,000; $p_{4,6=0}$,042; $p_{5,6=}$0,047; $p_{1,5=}$0,006), как и при сравнении абсолютных чисел.

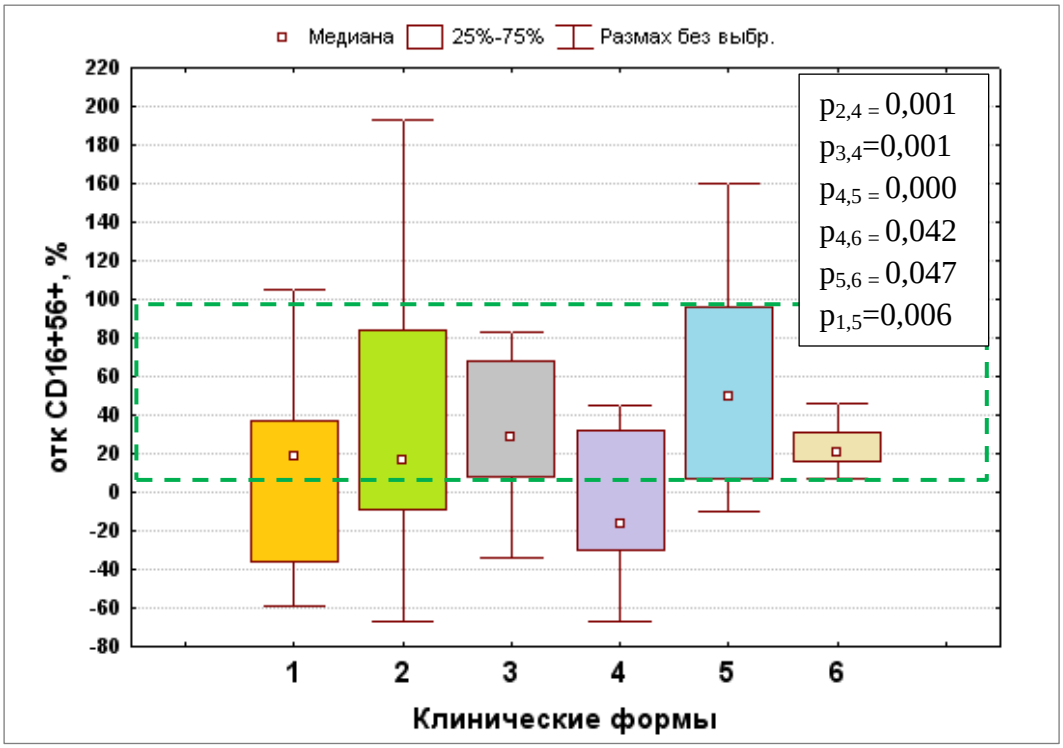


Рисунок 52 – Относительное содержание NK-клеток в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Результаты показали, что исключением из общей тенденции низкого уровня NK-клеток у пациентов с различными формами ВИ является подтип KPI, что выделяет данную форму иммунологически.

4.6.6 Тепловая карта содержания основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах врождённого ихтиоза

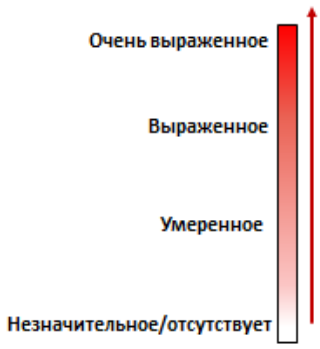
Тепловая карта содержания основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов в группах подтипов ВИ (таблица 17) наглядно демонстрирует особенности в группах.

Выявленные особенности субпопуляционного состава и различия между подтипами отражают влияние генетических дефектов и связанных с ними структурно-функциональных нарушений эпидермиса на состояние иммунной системы.

Таблица 17 – Тепловая карта содержания основных субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах

Основные субпопуляции лимфоцитов: абсолютное и относительное	**Медиана (Me) отклонений от нормы (%) в клинических группах**					
	CIE n=21	**NS n=37**	**LI n=22**	**IV n=31**	**KPI n=19**	**SAM, HI, CHILD n=13**
CD3+, абс	70,93	31,37	65,10	54,79	66,62	32,60
CD4+, %	59,37	34,21	55,07	81,93	44,75	11,55
CD4+, абс	58,58	25,15	46,77	85,08	51,87	25,40
CD8+, %	11,51	0,18	-5,40	10,19	-12,83	16,42
CD8+, абс	32,68	23,82	44,97	32,95	32,35	32,50
CD19+, %	51,79	48,57	37,99	35,90	-20,85	49,21
CD19+, абс	71,28	22,33	101,12	75,92	22,11	60,10
CD16+56+, %	18,01	16,92	29,01	-16,06	49,57	20,66
CD16+56+, абс	6,89	44,80	35,12	-7,07	54,77	18,82

Примечание – 1 – CIE – ихтиозиформная эритродермия; 2 – NS – синдром Нетертона; 3 – LI – ламеллярный ихтиоз; 4 – IV – вульгарный ихтиоз; 5 – KPI – кератинопатический ихтиоз; 6-я группа (смешанная) – синдром SAM, «плод Арлекина (HI), CHILD синдром.



Комментарий к рисунку:
Определение выраженности содержания субпопуляций лимфоцитов осуществляется по интенсивности окраски – от светлого/низкого содержания до темного/высокого содержания.

Анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с различными клинико-генетическими формами ВИ выявил следующие закономерности распределения субпопуляций:

- **Группа CIE:** Содержание T-LP и B-LP>50% нормы, сниженное – Tc-LP и NK-клеток (нижняя граница нормы или ниже);

- **Группы NS и 6-й:** выявлена однородность: содержание T-LP и их субпопуляций (Th-LP, Tc-LP), NK-клеток было менее 50%, при этом доля B-лимфоцитов составляла ≥50%; у части пациентов абсолютное количество B-лимфоцитов находилось на верхней границе нормы.
- **Группа LI:** самое высокое содержание B-LP, низкая доля T-LP, средний уровень NK-клеток;
- **Группа IV:** самая высокая доля T-LP и Th-LP, широкий разброс, самое низкое содержание NK-клеток – иммунологическая вариабельность в группе;
- **Группа KPI:** отличается самым низким уровнем B-LP и самым высоким уровнем NK-клеток;
- **Во всех группах** соотношение Th/Tc сохранялось как Th > Tc.

4.7 Анализ содержания малых субпопуляций лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза

Изучение содержания Thact-, Treg-, Th17- и Th2-лимфоцитов у пациентов с разными клинико-генетическими фенотипами врождённого ихтиоза выявило, что у большинства детей показатели превышали возрастные референсные значения, в отдельных случаях – до 4-5,5 раз. Таблица 18 представляет описательную статистику абсолютного и относительного содержания малых субпопуляций лимфоцитов (% отклонения от нормы) в клинических группах.

Как уже упоминалось, участники с XRLI имели лёгкую клиническую форму заболевания и низкие показатели тяжести: ISS – 0,88; CDLQI – 6; NRS – 1. Изучение состава малых субпопуляций лимфоцитов в этой группе показало, что содержание Treg-, Th17- и Th2-лимфоцитов находилось в пределах нормы, а повышение Thact-лимфоцитов было ниже, чем у остальных – медиана составляла 200% (89,3-240). Результаты оценки тяжести ВИ и иммунных профилей у пациентов с подтипом XRLI позволили исключить данную группу из следующей части исследования; статистический анализ проводили по оставшимся шести клиническим группам.

Таблица 18 – Абсолютное и относительное содержание малых субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах

Малые субпопуляции лимфоциты: абсолютное и относительное содержание		**Медиана отклонений от нормы (%) в клинических группах с нижними и верхними квартилями/Me($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**						
		CIE n=21	**NS n=37**	**LI n=22**	**IV n=31**	**KPI n=19**	**SAM, HI, CHILD n=13**	**XRLI n=8**
Thact	% CD4	210,0 (158,1-265,6)	252,9 (147,1-414,3)	254,3 (133,3-361,9)	200,0 (102,2-335,3)	242,1 (150,0-385,3)	265,7 (176,6-561,8)	176,6 (128,2-339)
	кл/мкл	254,7 (197,9-506,9)	264,5 (130,1-513,9)	288,6 (172,2-428,3)	171,8 (83,1-249,7)	254,9 (164,1-509,8)	338,2 (118,6-493,1)	200,6 (89,3-240)
Treg	% CD4	97,1 (41,7-152,2)	110,9 (45,7-145,7)	87,0 (19,6-227,6)	32,6 (15,8-158,3)	84,8 (50,7-186,4)	86,9 (36,0-164,0)	54,3 (36-86,4)
	кл/мкл	213,0 (70,2-282,1)	118,8 (-2,2-245,8)	136,9 (86,1-247,5)	160,5 (-15,6-257,5)	182,9 (105,1-311,1)	65,3 (4,1-348,8)	25,5 (-1,3-54)
Th17	% CD4	34,4 (11,2-126,5)	111,9 (22,4-232,4)	23,5 (5,7-76,5)	13,1 (-20,3-109,9)	1,6 (-17,1-74,3)	65,6 (5,7-345,7)	53,2 (-11,5-220)
	кл/мкл	163,1 (76,2-310,9)	205,0 (43,0-379,3)	106,7 (10,2-260,7)	80,8 (-56,6-105,6)	104,9 (-6,6-205,8)	130,4 (11,7-238,8)	79,9 (-104,2-130)
Th2	% CD4	108,5 (-25,4-175,0)	90,0 (-16,9-262,5)	49,2 (11,8-132,5)	58,1 (0,0-400,0)	160,0 (37,6-392,5)	88,2 (14,7-412,5)	29,4 (-8,3-100)
	кл/мкл	281,6 (41,5-311,6)	140,3 (16,4-236,9)	131,2 (9,7-153,1)	94,8 (24,4-424,3)	384,8 (78,0-571,4)	113,9 (39,3-537,5)	41,1 (9,5-57,9)

Примечание – CIE – ихтиозиформная эритродермия; NS – синдром Нетертона; LI – ламеллярный ихтиоз; IV – вульгарный ихтиоз; KPI – кератинопатический ихтиоз; 6-я группа (смешанная) – синдром SAM, «плод Арлекина, CHILD синдром; XRLI – Х-сцепленный рецессивный ихтиоз.

4.7.1 Содержание Thact/Tact-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Tact-лимфоцитов

Повышение абсолютного и относительного содержания Thact-клеток наблюдалось во всех клинических группах. У ряда пациентов показатели превышали возрастные нормы в 4–5,5 раза (рисунки 53, 54).

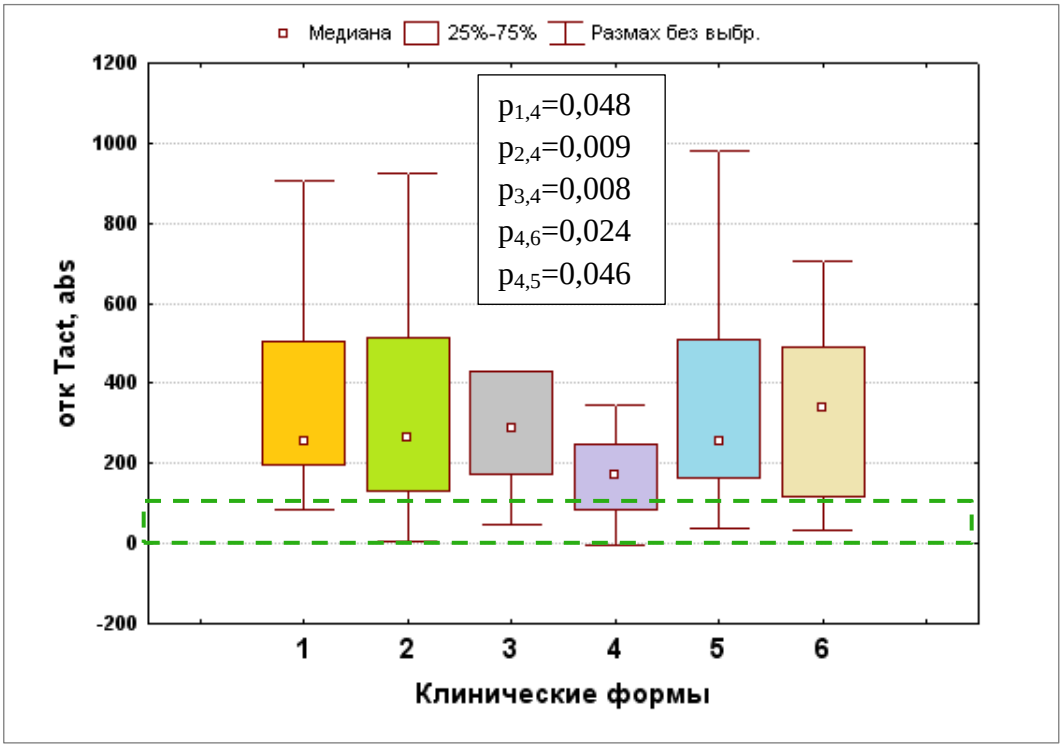


Рисунок 53 – Абсолютное содержание активированных Т-хелперов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Несмотря на повышенное содержание Thact-клеток всех группах, были выявлены отличия при сранении: в группе вульгарного ихтиоза зарегистрировано самое низкое медианное значение – 171,8% (83,1-249,7) и статистически значимые отличия от всех остальных групп ($p_{1,4=}$0,048; $p_{2,4=}$0,009; $p_{3,4=}$0,008; $p_{4,6=}$0,024; $p_{4,5=}$0,046). Во всех других подтипах медиана Thact-лимфоцитов превышала 200% нормы, и между остальными группами отличий не выявлены.

Относительное содержание Thact-лимфоцитов

Показатели относительного содержания Thact-лимфоцитов также были повышены у всех пациентов – в 1,5-5,6 раз выше нормы (рисунок 54). Самая низкая медиана также была в группе IV (таблица 18) – 200,0% (102,2-335,3).

Медианы в других группах составили:

- CIE – 210,0% (158,1-265,6);
- NS – 252, 9% (147, 1-414, 3);
- LI – 254,3% (133,3-361,9);
- KPI – 242,1% (150,03-85,3);
- 6-я группа – 265,7% (176,6-561,8).

Минимальный разброс значений выявлен в группе CIE.

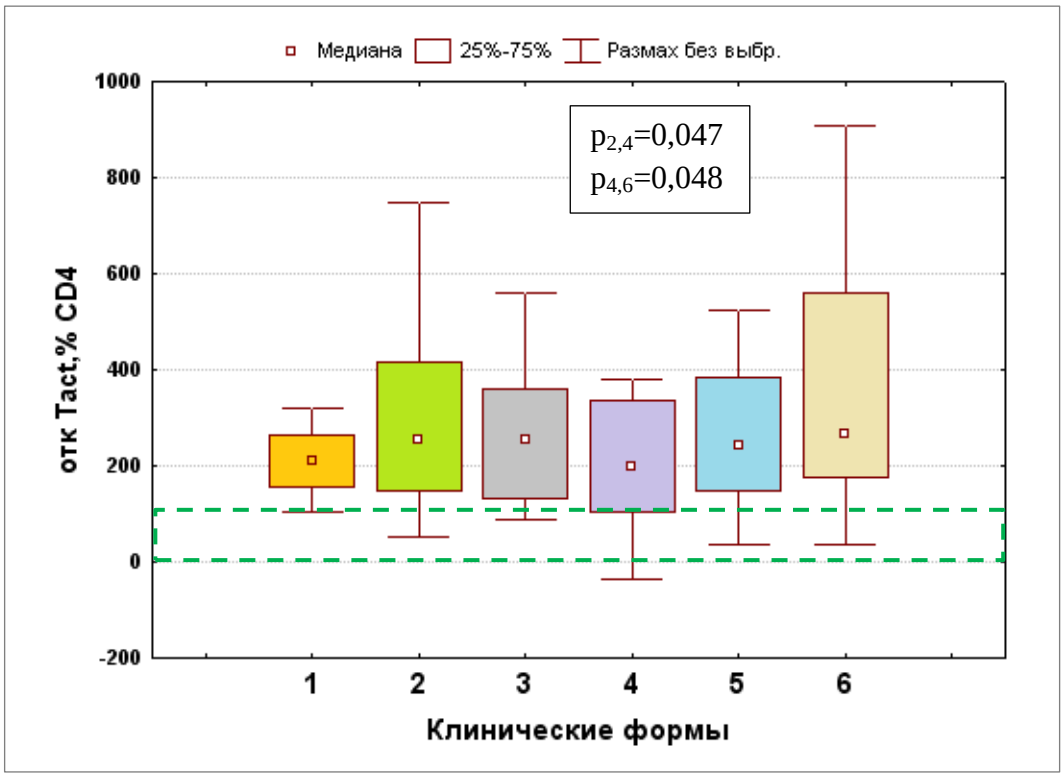


Рисунок 54 – Относительное содержание активированных Т-хелперов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Статистически значимые различия отмечены между NS – IV и IV – 6-й группой ($p_{2,4}$=0,047; $p_{4,6}$=0,048), несмотря на повышенное содержание Thact-лимфоцитов во всех группах (рисунок 54). Результаты показали однородность 2 и 6 групп по содержанию Thact.

Результаты показали, что Thact-повышение является универсальным иммунологическим признаком для всех форм ВИ.

4.7.2 Содержание Treg-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Treg-лимфоцитов

Анализ абсолютного и относительного содержания Treg-лимфоцитов также выявил повышенное содержание данной субпопуляции у значительной части пациентов и особенности в клинических группах (рисунки 55, 56).

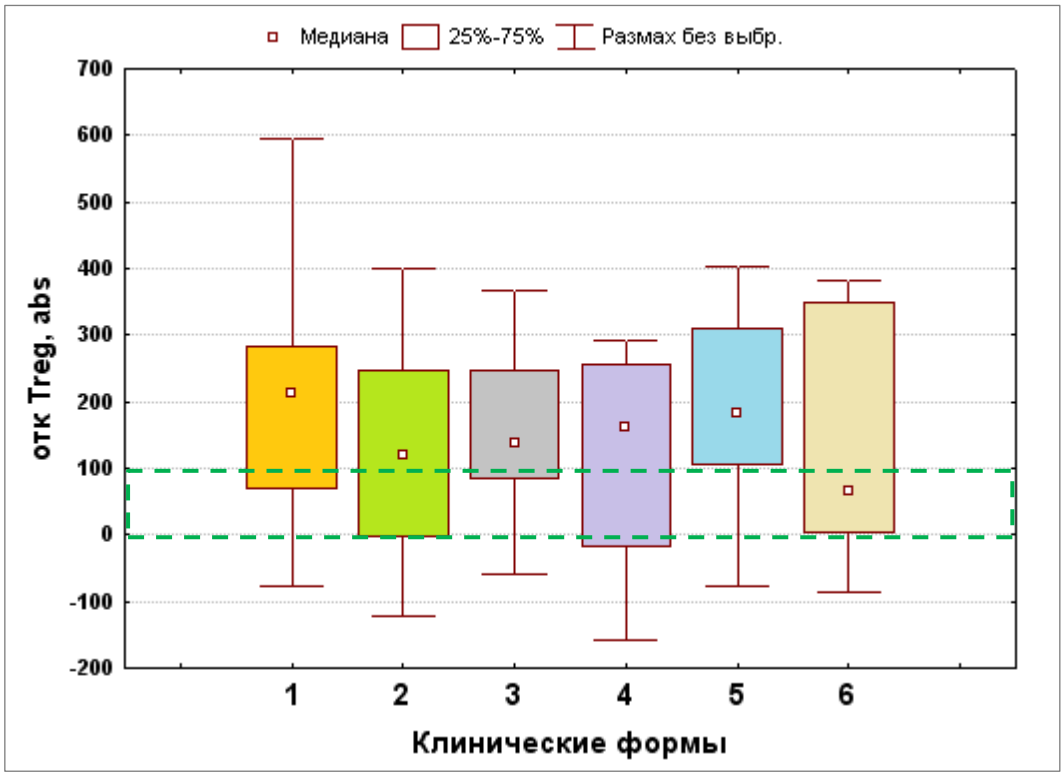


Рисунок 55 – Абсолютное содержание Treg-лимфоцитов
в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Самые низкие медианные значения абсолютного содержания (рисунок 54) выявлены в смешанной группе (SAM; CHILD; HI) – 65,3% (4,1-348,8%), при этом диапазон наиболее широкий: от нижней границы нормы до превышения в ≈3,5 раза (таблица 18). В остальных группах медианы превышали референсные значения - в группе NS оказалась ниже всех с небольшим отличием от 6-й группы:

- CIE: 213,0% (70,2-282,1);
- NS: 118,8% (-2,2-245,8);
- IV: 160,5% (-15,6-257,5);
- KPI: 182,9% (105,1-311,1).

Статистически значимых различий между группами не получено.

Относительное содержание Treg-лимфоцитов

Относительные значения содержания Treg-лимфоцитов были ниже абсолютных, но также превышали норму у части детей (рисунок 56).

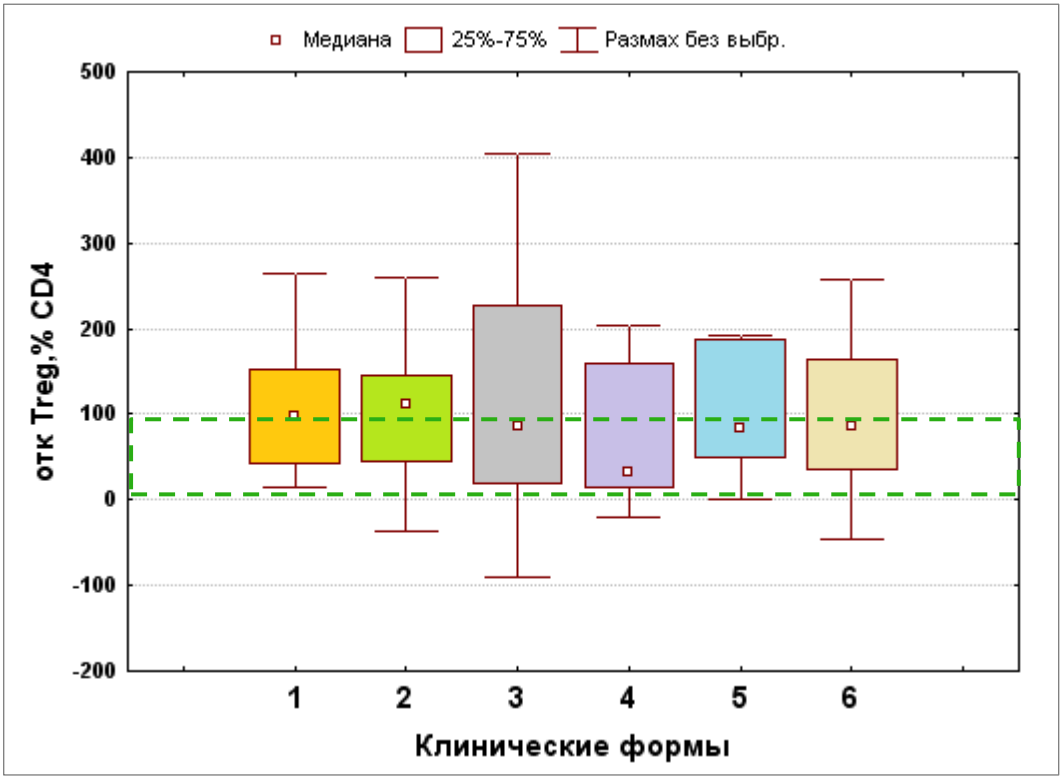


Рисунок 55 – Относительное содержание Treg-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Минимальное значение медианы было в группе пациентов с IV – 32,6% (15,8-158,3), максимальное – NS 110,9% (45,7-145,7).

В остальных группах медиана была на уровне верхней границы нормы:

- CIE – 97,1% (41,7-152,2);
- LI – 87,0% (19,6-227,6);
- KPI – 84,8% (50,7-186,4);
- 6-я группа – 86,9%(36,0 – 164,0).

Различий между группами статистически не выявлено.

4.7.3 Содержания Th17-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Th17-лимфоцитов

Показатели Th17-клеток у большинства пациентов были выше референсных значений (рисунок 57, таблица 18), исключая группу пациентов с IV.

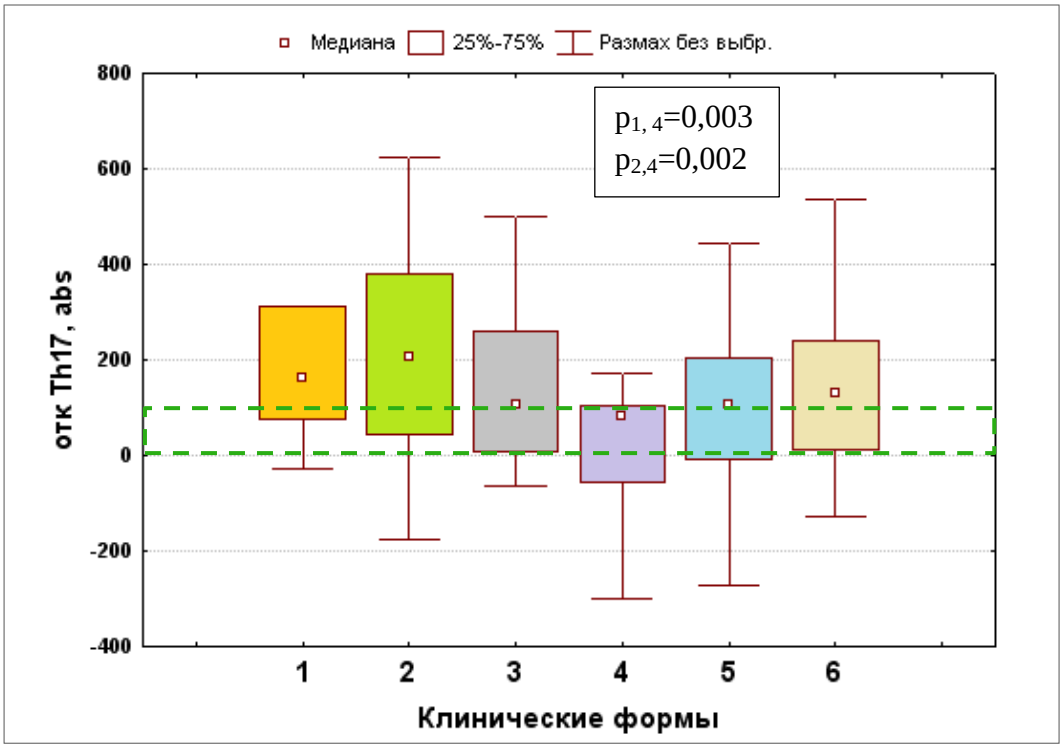


Рисунок 57 – Абсолютное содержание Th17-лимфоцитов
в клинико-генетических группах – % отклонения от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

В группе IV медиана находилась на уровне верхней границы нормы – 80,8% (-56,6-105,6) со статистическим отличием от групп NS – 204,0% (43,0-379,3) и CIE – 163,1% (76,2-310,9) ($p_{1,\ 4}$=0,003; $p_{2,4}$=0,002), в которых отмечалось повышенное содержание Th17-лимфоцитов. Им уступала группа 6 с медианой 130,4% (11,7-238,8).

Сравнительный анализ не выявил значимых различий между остальными группами, и у большинства пациентов показатели были выше нормы, что демонстрировало значимость данной субпопуляции в иммунопатогенезе заболевания.

Относительное содержание Th17-лимфоцитов

Медианы относительных значений Th17-лимфоцитов были ниже абсолютных внутри клинических групп (рисунок 58).

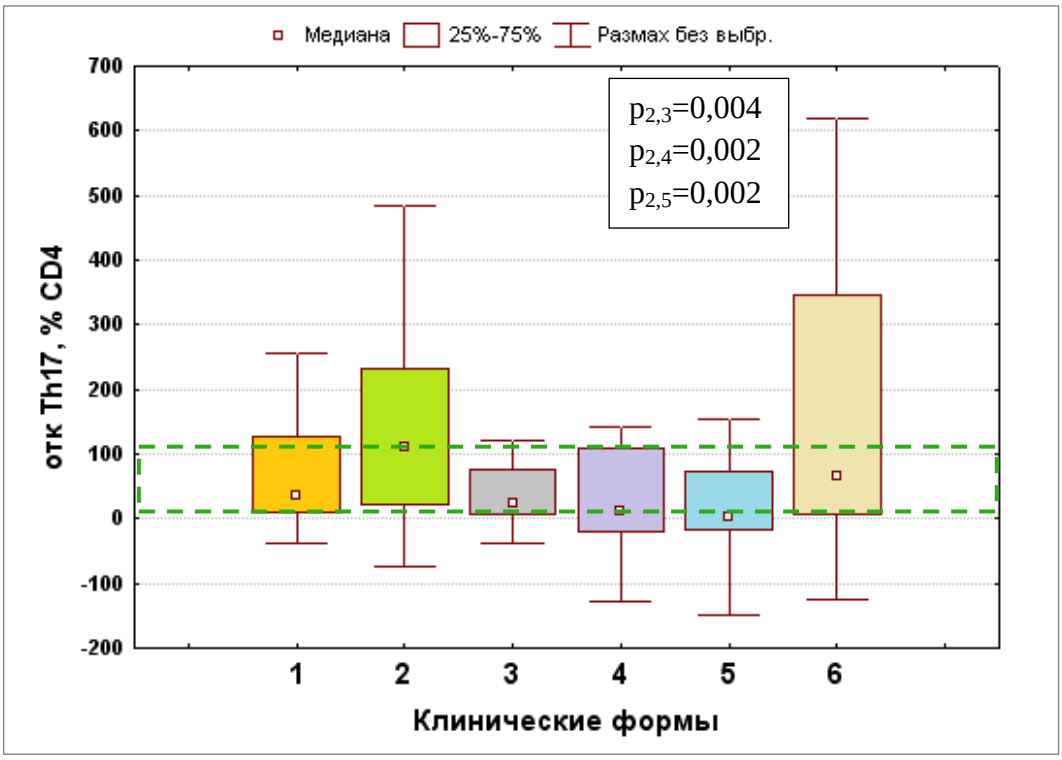


Рисунок 58 – Относительное содержание Th17-лимфоцитов в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Максимальная медиана в группе пациентов с NS составила 111,9% (22,4-232,4), с достоверным отличием от LI, IV и KPI ($p_{2,3=}$0,004; $p_{2,4=}$0,002; $p_{2,5=}$0,002). 6-я группа характеризовалась высокой вариабельностью, с медианой – 65,6% (5,7-345,7), у части пациентов показатели превышали референсные значения до 3,5 раз, несмотря на то, что в группе находились пациенты со значением на уровне нижней границы нормы. Результаты показали иммунологическую однородность 2 и 6 групп по содержанию Th17-лимфоцитов. Сравнение других групп также не выявило значимых различий.

4.7.4 Содержания Th2-лимфоцитов в клинических группах

Абсолютное содержание Th2-лимфоцитов

У большинства пациентов уровни содержания Th2-лимфоцитов превышали норму в 2,5-5,5 раз (рисунок 59).

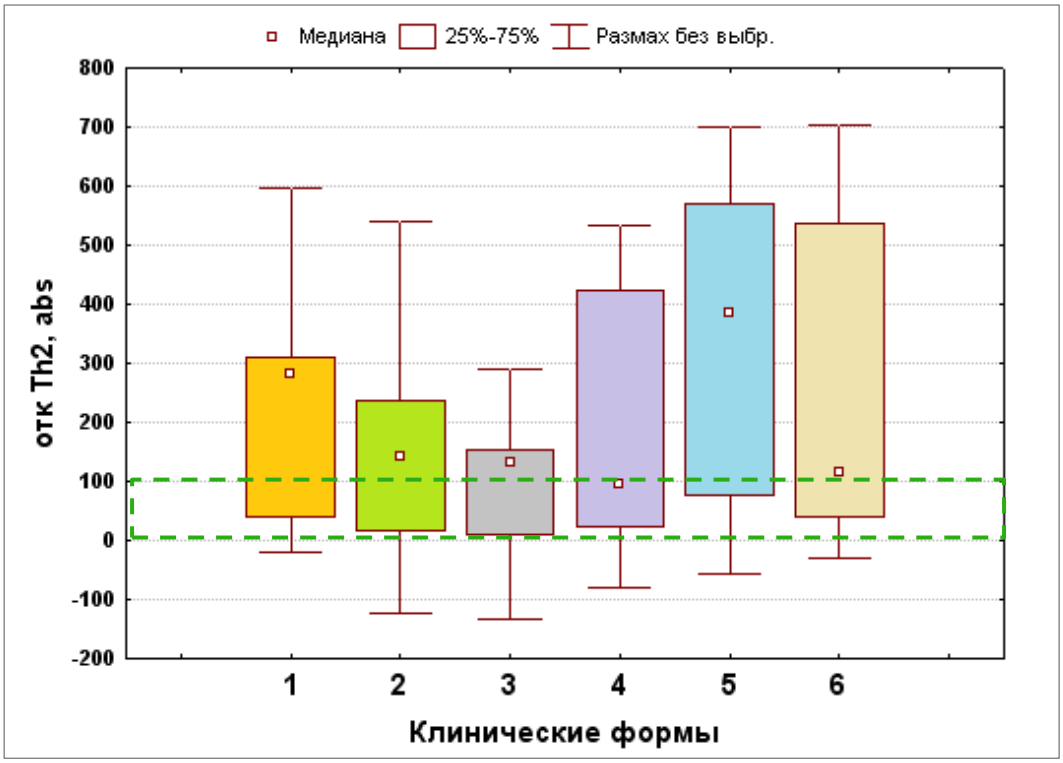


Рисунок 59 – Абсолютное содержания Th2-лимфоцитов
в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Достоверных межгрупповых различий не выявлено. Минимальная медиана была в группе пациентов с IV – 94,8% (24,4-424,3), однако у части пациентов показатели были высокими – до 424%, подчеркивает иммунологическую гетерогенность в группе и демонстрирует значимость данной субпопуляции в иммунопатогенезе заболевания. Максимальная медиана была в группе KPI – 384,8% (78,0-571,4), практически у всех пациентов абсолютное содержание Th2-LP было выше нормы.

В остальных группах медианы (таблица 18):

- CIE – 281,6% (41,5-311,6);
- NS – 140, 3% (16,4-236,9);
- LI – 131,2% (9,7-153,1);
- 6-я группа – 113,9% (39,3-537,5).

В группе LI был небольшой разброс и показатели не превышали 50% нормы, что показывает, вероятно, низкую значимость данной субпопуляции для группы. Группы пациентов с NS и 6-й (SAM; CHILD; HI) максимально были близки и статистически значимых различий при сравнении не были выявлены.

Относительное содержание Th2-лимфоцитов

Результаты анализа относительного содержания Th2-лимфоцитов в группах мало отличались с абсолютного, однако была выявлена разница в группах (рисунок 60).

Минимальная медиана была в группе LI – 49,2% (11,8-132,5). В группе KPI медиана была выше, чем в других клинических группах ВИ – 160,0% (37,6-392,5) и статистически отличалась от групп пациентов с LI и 6-й ($p_{3,5=}$0,044; $p_{5,6=}$0,047). Показатели в группах NS и 6-й были максимально близки – с медианами 88,2% (14,7-412,5) и 90,0% (-16,9-262,5) соответственно. Медиана в группе CIE составила 108,5% (-25,4-175,0).

Не смотря на невысокую медиану в группе с IV – 58,1% (0,0-400,0), у пациентов с вульгарным ихтиозом выявлена высокая вариабельность показателей и большой диапазон, аналогично с остальными субпопуляциями в данной группе.

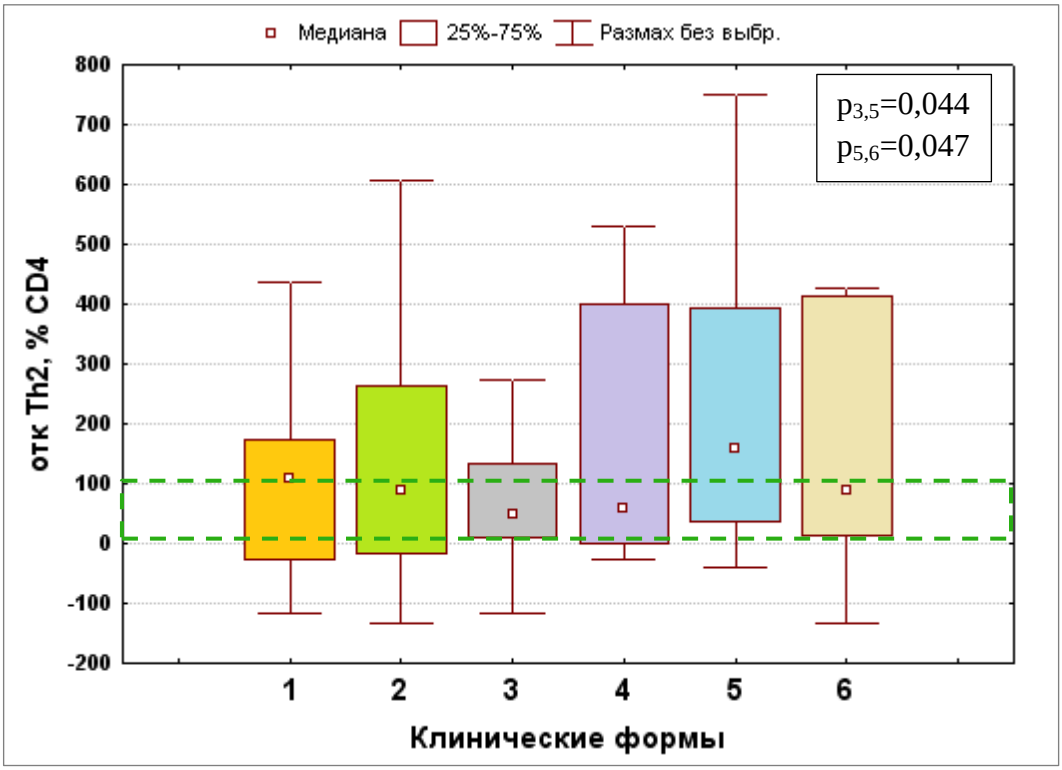


Рисунок 60 – Относительное содержание Th2–лимфоцитов
в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений
(описание клинических групп смотри на рисунке 42)

4.7.5 Тепловая карта содержания малых субпопуляций лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза

Анализ полученных результатов с помощью тепловой карты демонстрирует высокое содержание малых субпопуляций Т-хелперов у большинства пациентов с ВИ (таблица 19).

Результаты сравнительного анализа демонстрируют:

- выраженные отклонения от нормы по повышенному содержанию Thact-LP во всех группах, вне зависимости от клинической формы, при этом данный показатель наименее выражен в клинической группе IV;
- выраженность остальных малых субпопуляций различается в группах:
  - ✓ повышение содержания Treg-клеток наиболее характерно для CIE и KPI, далее — для IV; наименьшее — в смешанной (6-й) группе и при NS;

- ✓ повышение Th2-LP наиболее выражено в группах CIE и KPI, наименьшее — в группе IV; однако медиана находилась на верхней границе нормы, а у части пациентов отмечались очень высокие значения, что указывает на вариабельность в группе. Остальные группы занимают промежуточное положение;
- ✓ повышение Th17-LP особенно выражено в группе с NS, несколько уступают 6-я группа и CIE; минимально — в группах IV и KPI;
- ✓ в группе LI наблюдается небольшое повышение Treg и Th2, при этом относительное содержание ниже 50%; уровень Th17 находится на верхней границе нормы, при высоком содержании Thact-LP в группе.

Таблица 19 – Тепловая карта содержания малых субпопуляций лимфоцитов в клинико-генетических группах

Малые субпопуляции лимфоцитов: абсолютное и относительное содержание	**Медиана (Me) отклонений от нормы (%) в клинических группах**					
	CIE n=21	**NS n=37**	**LI n=22**	**IV n=31**	**KPI n=19**	**SAM, HI, CHILD n=13**
Treg,% CD4	97,1	110,87	86,96	32,61	84,78	86,93
Treg, abs	212,97	118,75	136,91	160,46	182,91	65,23
Tact, % CD4	210	252,94	254,33	200	242,06	265,69
Tact, abs	254,7	264,45	288,58	171,84	254,91	338,2
Th17, % CD4	34,4	111,9	23,49	13,11	1,64	65,6
отк Th17, abs	163,1	204,97	106,66	80,78	104,88	130,4
отк Th2, % CD4	108,5	90,0	49,2	58,1	160	88,2
отк Th2, abs	281,6	140,3	131,2	94,8	384,8	113,9

Примечание – CIE – ихтиозиформная эритродермия; NS – синдром Нетертона; LI – ламеллярный ихтиоз; IV – вульгарный ихтиоз; KPI – кератинопатический ихтиоз; SAM – синдром, «плод Арлекина (HI), CHILD синдром.

7.7.6 Корреляционный анализ содержания Thact- и Th17-лимфоцитов

Установлена устойчивая положительная связь абсолютных значений Thact- и Th17-лимфоцитов (рисунок 61). Полученный результат корреляционного анализа может свидетельствовать о сопряжённой активации Т-хелперного звена лимфоцитов при ВИ и указывать на его патогенетическую значимость в формировании тяжёлого кожного синдрома, а также на роль провоспалительной активности Thact- и Th17-лимфоцитов.

Более высокие показатели Thact- и Th17-лимфоцитов в группе пациентов с тяжелой синдромальной формой – синдромом Нетертона, а также в группе 6-й (SAM, HI, CHILD) с крайне тяжёлыми проявлениями эритродермии, зуда, шелушения, что подчеркивает участие активации данных лимфоцитов в иммунопатогенезе и открывает возможности для таргетной терапии.

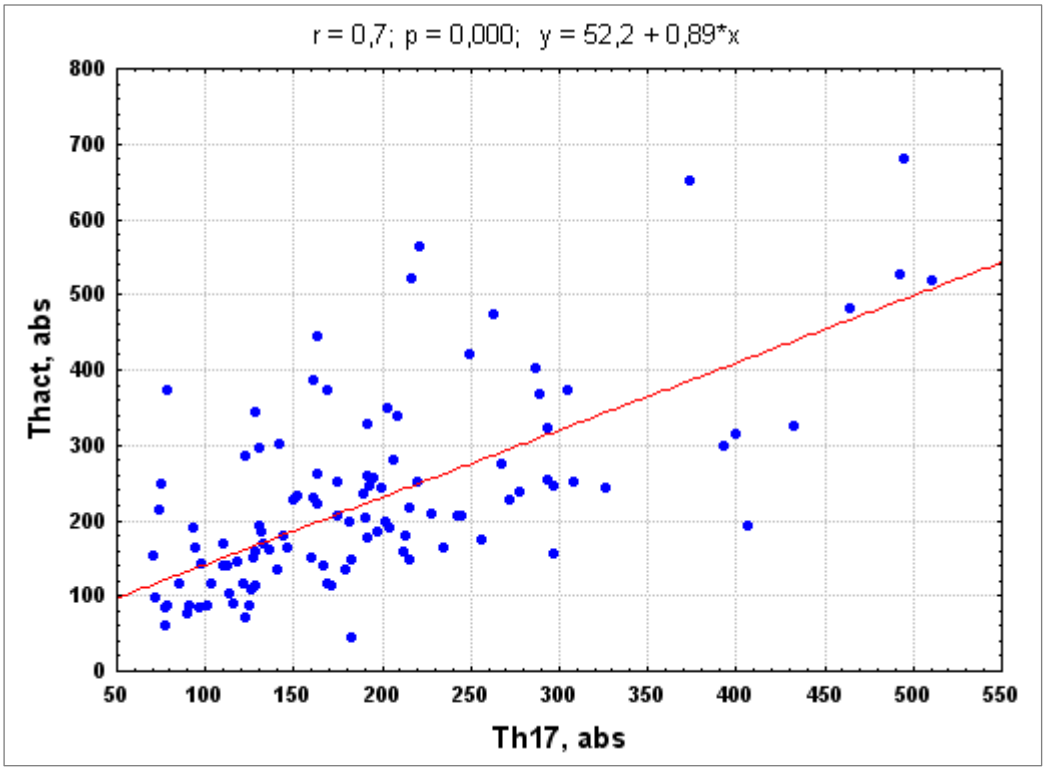


Рисунок 61 – Корреляция отклонений абсолютного содержания Thact- LP и Th17- LP в общей группе ВИ (n=151)

4.7.7 Сравнительный анализ абсолютного содержания Treg- и Th17- лимфоцитов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза

Сопоставление абсолютных чисел Treg и Th17 у пациентов с различными клиническими формами ВИ показало особенности в клинических группах (рисунок 62):

- в группах CIE, IV и KPI – Treg > Th17. В группах более выражены Treg-сдвиги, менее – Th17-сдвиги;
- при NS, CHILD, SAM, HI (6-я группа) наблюдалась обратная взаимосвязь – преобладание Th17-ответа: Th17 > Treg.
- в группе LI – Treg > Th17, разница оказалась минимальной по сравнению с другими группами и можно оценить баланс между Treg/Th17 в группе.

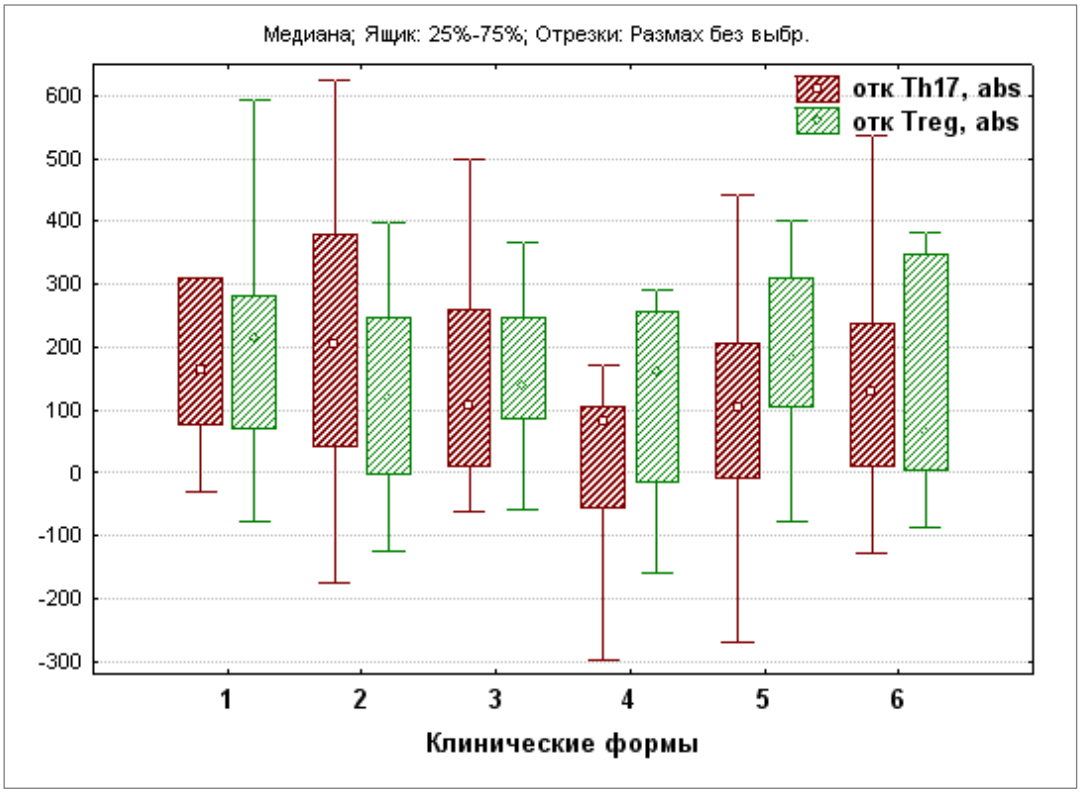


Рисунок 62 – Гистограммы абсолютного содержания Treg-LP и Th17-LP в клинико-генетических группах – % отклонений от референсных значений (описание клинических групп смотри на рисунке 42)

Анализ показал, что характер воспаления при ВИ зависит от баланса между супрессорной функцией Treg и провоспалительной активностью Th17-клеток. При формах CIE, IV KPI доминирует Treg-опосредованная супрессия (Treg > Th17), что отражает компенсаторное сдерживание воспалительного ответа. При тяжёлых формах (NS, CHILD, SAM, HI) преобладает Th17- ответ (Th17 > Treg), что свидетельствует о срыве иммуннологической толерантности и хроническом воспалении, определяющем тяжесть течения.

4.7.8 Характерные иммунологические профили у пациентов в группах клинико-генетических подтипов врождённого ихтиоза

Обобщая результаты анализа содержания малых субпопуляций лимфоцитов у пациентов различных клинических групп, можно выделить характерные, иммунологические профили для клинико-генетических подтипов ВИ (таблица 20).

Таблица 20 – Характерные иммунологические профили клинико-генетических подтипов ВИ:

Клинический подтип	**Thact**	**Treg**	**Th17**	**Th2**
CIE	+	+	+	+
NS	+	+/-	+	+
LI	+	+	-	+/-
IV	+	+	-	+/-
KPI	+	+	+/-	+
SAM; HI; CHILD	+	-	+	+

Примечание – CIE – ихтиозиформная эритродермия; NS – синдром Нетертона; LI – ламеллярный ихтиоз; IV – вульгарный ихтиоз; KPI –кератинопатический ихтиоз; смешанная (6-я группа) – синдром SAM, «плод Арлекина (HI), CHILD синдром;
знак «+» – повышенное содержание субпопуляции лимфоцитов от референсных значений;
знак «+/-» – был разброс в группе, у части пациентов выявлено повышенное содержания субпопуляции лимфоцитов от референсных значений - вариабельность;
знак «-» – содержание субпопуляции лимфоцитов в диапазоне референсных значений или ниже.

Результаты анализа показали провоспалительную Th-активацию у всех пациентов с ВИ, независимо от клинико-генетического фенотипа заболевания: Thact-иммунный профиль является базовым для всех подтипов ВИ. В тоже время результаты исследования выделили доминирующие/специфические иммунологические профили для клинических подтипов:

- CIE – Treg/Th17/Th2;
- NS – Th17/Th2; Treg-вариабельность;
- LI –Treg; Th2- вариабельность;
- IV – Treg; Th2- вариабельность;
- KPI – Treg/Th2; Th17-вариабельность;
- SAM, HI, CHILD – Th17/Th2;

Примечание: вариабельность отмечается, когда группа демонстрировала разброс содержания субпопуляций лимфоцитов: в группе были пациенты с высоким содержанием субпопуляции, в условиях наличия детей с показателями в норме или ниже нормы, с медианой – ближе к верхней границе нормы.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов при различных клинических подтипах ВИ выявил как общие, так и подтип-специфические особенности иммунного дисбаланса. Полученные иммунологические профили обосновали разработку персонализированных стратегий ГИБТ с учетом преобладающей активации Th17- и Th2-цитокиновых путей. В качестве кандидатных препаратов для таргетной терапии у детей с различными формами ВИ были определены анти-IL-4/IL-13 (дупилумаб) и ингибитор IL-17A (секукинумаб).

Также был проведён сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у групп пациентов с ВИ, атопическим дерматитом и вульгарным псориазом с целью уточнения стратегии иммунобиологических методов терапии. Результаты этих исследований будут представлены в следующей главе.

Глава 5
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

Введение

Целью данной главы являлся сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета у пациентов с врождённым ихтиозом, тяжёлым атопическим дерматитом и среднетяжёлым/тяжелым вульгарным псориазом, для обоснования выбора и оценки перспектив применения таргетных препаратов дупилумаб и секукинумаб, эффективно используемых при атопическом дерматите и псориазе, в терапии детей с врождённым ихтиозом.

Клеточный иммунитет у всех участников исследования изучали до начала иммунобиологической терапии. Полученные результаты сравнительного анализа позволили выявить как общие закономерности, так и различия в составе субпопуляций лимфоцитов между исследуемыми группами.

5.1 Сравнительный анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов между группами

В таблице 21 представлены медианы отклонений содержания основных субпопуляций лимфоцитов (% от возрастных норм) с результатами попарного анализа между клиническими группами.

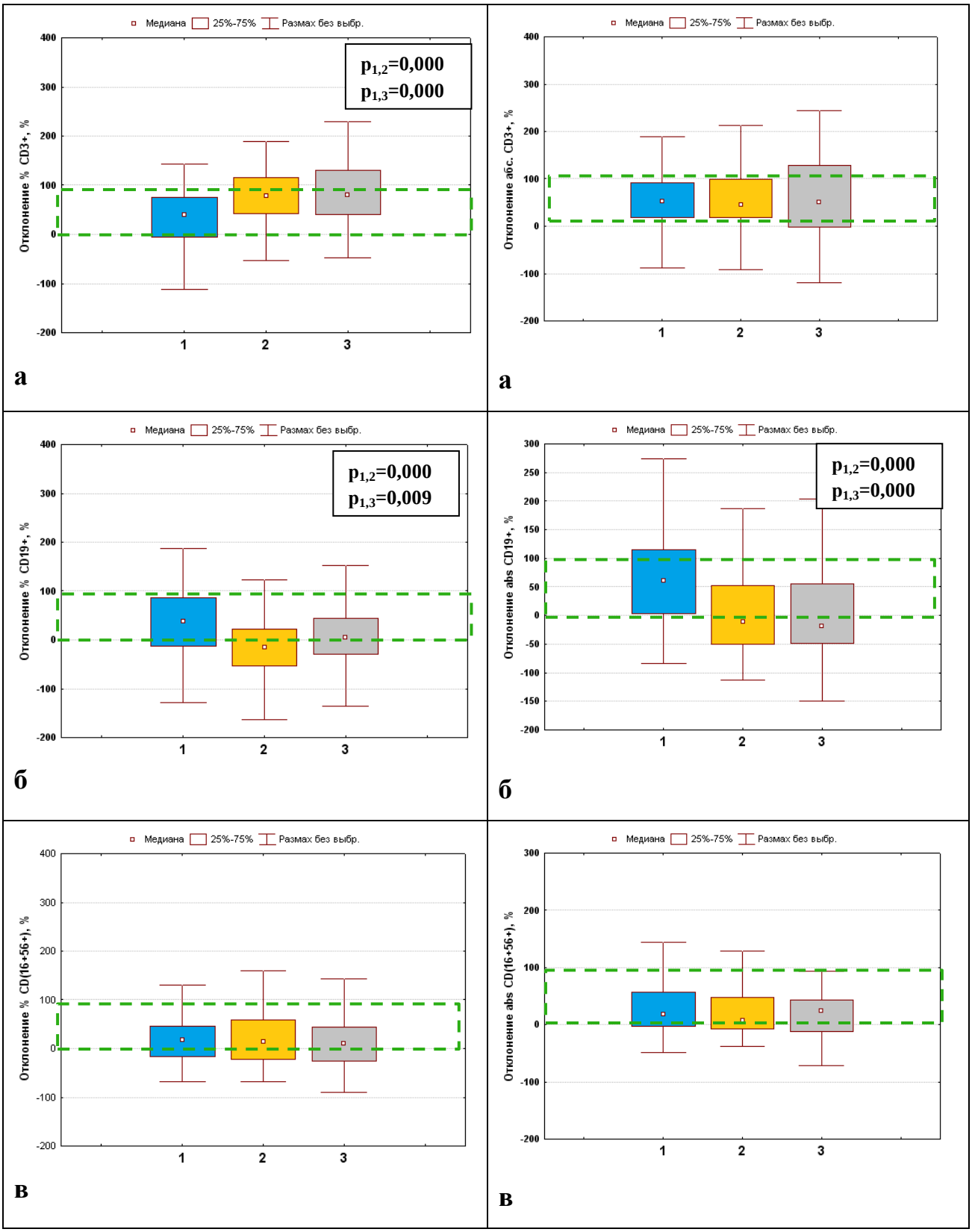
Результаты статистического анализы показывают, что во всех группах медианы содержания основных субпопуляции лимфоцитов находятся в диапазоне референсных значений. Сравнительный анализ выявил как общие характеристики, так и отличия между групп.

Таблица 21 – Описательная статистика и сравнительный анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов (% отклонения от возрастных норм) в периферической крови пациентов в клинических группах: ВИ, АД, Пс

Основные субпопуляции лимфоцитов: абсолютное и относительное содержание		**Медиана – % отклонений от нормы в клинических группах с нижними и верхними квартилями Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**			**p значение**
		ВИ	**АтД**	**Пс**	
Т-лимфоциты	**% LP**	39,5 (-4,5-75,3)	78,1 (41,7-114,8)	79,9 (39,9-130,9)	$p_{1,2}$=0,000 $p_{1,3}$=0,000
	кл/мкл	51,7 (19,2-92,3)	45,8 (17,9 -98,8)	49,8 (-1,4-129,0)	–
Т-хелперы	**% Т- LP**	48,9 (7,6-86,2)	86,3 (38,8-170,5)	66,9 (9,8-138,8)	$p_{1,2}$=0,000
	кл/мкл	42,7 (19,3-109,0)	55,2 (13,1-122,1)	37,6 (4,4-92,0)	–
Тс-лимфоциты	**% Т- LP**	3,7 (-30,3- 34,1)	11,8 (-25,7-41,2)	35,0 (-0,1-81,3)	$p_{1,3=}$0,002 $p_{2,3}$=0,010
	кл/мкл	30,6 (1,5-52,3)	21,5 (-20,3-57,4)	32,2 (-19,8-86,0)	-
В-лимфоциты	**% LP**	37,8 (-12,8-86,2)	14,7 (-53,7-21,3)	4,4 (-28,9-43,9)	$p_{1,2}$=0,000 $p_{1,3}$=0,009
	кл/мкл	60,8 (3,8-114,5)	11,6 (-49,6-52,3)	19,0 (-48,0-55,2)	$p_{1,2}$=0,000 $p_{1,3}$=0,000
NK-клетки	**% LP**	18,0 (-16,0-45,8)	13,1 (-22,3-58,5)	9,9 (-24,8-44,6)	–
	кл/мкл	17,2 (-2,7-57,0)	7,1 (-7,2-47,3)	24,8 (-12,4-43,1)	–

5.1.1 Сравнительный анализ содержания Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток между клиническими группами

Результаты анализа содержания Т и В лимфоцитов, NK-клеток в клинических группах и попарного сравнения демонстрированы на рисунке 63.



1 – врождённый ихтиоз; 2 – атопический дерматит;

3 – псориаз (пунктиром показан диапазон нормы: 0-100%)

Рисунок 63 – Гистограммы относительного и абсолютного содержания субпопуляций в клинических группах (% отклонений от возрастных норм).

а – Т-лимфоциты; б – В-лимфоциты; в – NK-клетки

Т-лимфоциты

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов не различалось статистически между группами. Медианы в группах составили:

- ВИ – 51,7% (19,2-92,3);
- АтД – 45,8% (17,9-98,8);
- Пс – 49,8% (-1,4-129,0).

Относительное содержание Т-лимфоцитов было достоверно снижено у детей с ВИ по сравнению с группами АтД ($p_{1,2=}$0,000) и Пс ($p_{1,3=}$0,000). Медианные значения составили:

- ВИ – 39,5% (-4,5-75,3);
- АтД – 78,1% (41,7-114,8);
- Пс – 79,9% (39,9-130,9).

Результаты указывают на дефицит данной субпопуляции у пациентов с ВИ в отношение только к значениям доли Т-лимфоцитов, и не относится к абсолютному содержанию.

В-лимфоциты

Пациенты с ВИ имели достоверно более высокие показатели как относительного, так и абсолютного содержания В-лимфоцитов по сравнению с группами АтД и Пс:

Относительное содержание: ВИ – 37,8% (-12,8-86,2), АтД – 14,7% (-53,7-21,3), Пс – 4,4% (-28,9-43,9); ($p_{1,2}$=0,000) и ($p_{1,3}$=0,009).

Абсолютное содержание: ВИ –60,8% (3,8-114,5), АтД – 11,6% (-49,6-52,3), Пс – 19,0% (-48,0-55,2); ($p_{1,2=}$0,000, $p_{1,3=}$0,000).

NK-клетки

Различия между группами не были статистически значимыми.

Медианы относительного содержания составили:

- ВИ – 18,0% (-16,0-45,8);
- АтД – 13,1% (-22,3-58,5);
- Пс – 9,9% (-24,8-44,6).

Медианы абсолютного содержания в группах:

- ВИ – 17,2% (-2,7-57,0);
- АтД – 7,1% (-7,2-47,3);
- Пс – 24,8% (-12,4-43,1).

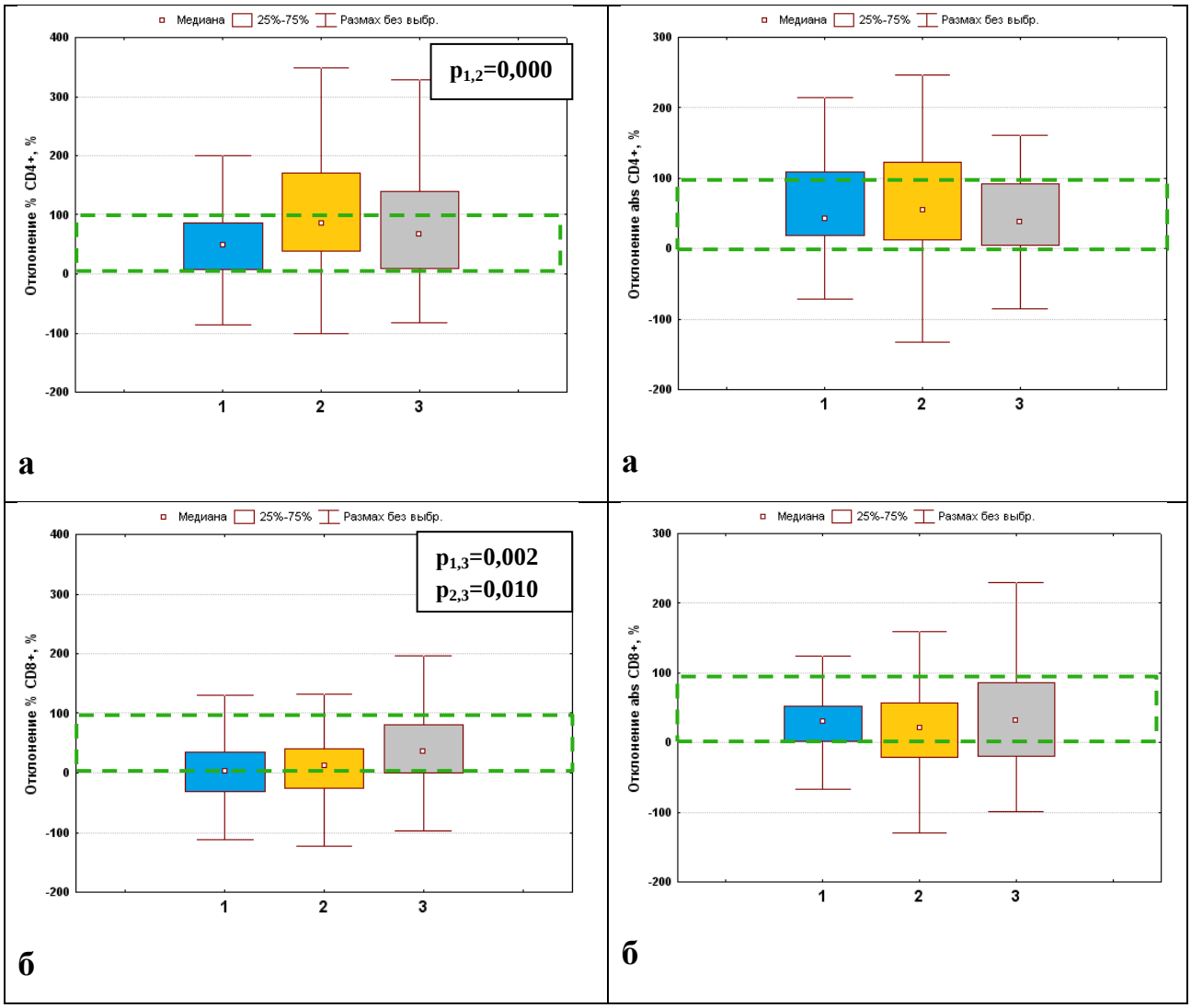
Результаты показывают, что во всех трёх группах наблюдалось сниженное содержание NK-клеток, что свидетельствует о недостаточности врождённого звена иммунитета при тяжелых формах хронических дерматозов.

Полученные результаты позволили выделить особенности содержания Т и В лимфоцитов, NK-клеток у детей с ВИ, АД, Пс:

- группа пациентов ВИ характеризовалась повышенным содержанием В-лимфоцитов по сравнению с группами АД, Пс, что демонстрирует дисрегуляцию В-лимфоцитов у детей с ВИ, вероятно, в последствие генетических дефектов и опосредованными ими процессами в структуре кожи. Повышение В-лимфоцитов у детей с ВИ приводят снижению доли Т-лимфоцитов;
- группы детей с ВИ, АД и Пс оказались однородными по абсолютному содержанию Т-лимфоцитов;
- по содержанию NK-клеток группы пациентов с ВИ, АД и Пс также оказались сопоставимы, и показатели были на уровне нижней границы нормы или ниже нормы. Данный результат показывает дефицит естественного иммунитета у детей с тяжелыми хроническими дерматозами, включенными в исследование. Полученный результат объясняет частые инфекции, в том числе вторичное инфицирование кожи у детей, особенно с ВИ и АтД.

5.1.2 Сравнительный анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов между клиническими группами

Результаты статистического анализа и сравнения содержания Th-LP и Tc - LP в составе Т-лимфоцитов демонстрированы на рисунке 64.



1 – врождённый ихтиоз; 2 – атопический дерматит;

3 – псориаз (пунктиром показан диапазон нормы: 0-100%).

Рисунок 64 – Гистограммы относительного и относительного содержания Th-LP и Tc -LP в клинических группах (% отклонений от возрастных норм).

а – Th-лимфоциты; б – Tc-лимфоциты

CD4+ (Th)-лимфоциты

Абсолютное содержание **CD4+** Th-лимфоцитов было сопоставимо во всех группах. Медианы в группах:

- ВИ – 42,7% (19,3-109,0);
- АтД – 55,2% (13,1-122,1);
- Пс – 37,6% (4,4-92,0).

При сравнении относительных значений Th-лимфоцитов выявлены отличия. Самая низкая медиана значений была в группе пациентов с ВИ – 48,9% (7,6-86,2). Разница оказалась значимой по сравнению с группой АтД – 86,3% (38,8-170,5); ($p_{1,2=}$0,000). Сравнение с Пс – 66,9% (9,8-138,8), не выявило значимых отличий.

CD8+ (Th) – лимфоциты

Абсолютное содержание Тс-лимфоцитов, аналогично с показателями Th-лимфоцитов, было сопоставимо во всех группах. Медианны в группах:

- ВИ – 30,6% (1,5-52,3);
- АтД – 21,5% (-20,3-57,4);
- Пс – 32,2% (-19,8-86,0).

Результаты сравнительного анализа абсолютных значений показало значимые отличия между группами: в группе пациентов с псориазом относительное содержание Тс-лимфоцитов было статистически значимо выше – 35,0% (-0,1-81,3), в сравнении с ВИ 3,7% (-30,3 -34,1) и АтД 11,8% (-25,7-41,2); ($p_{1,3=}$0.000, $p_{2,3=}$0.010). Полученные результаты показали самое низкое значение доли Тс- лимфоцитов у пациентов с ВИ. Пациенты с ВИ демонстрируют снижение относительного содержания Th- и Тс-лимфоцитов в сравнение с другими группами.

5.2 Сравнительный анализ содержания малых субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов между клиническими группами

Анализ содержания малых субпопуляций (Thact, Treg, Th17, Th2) выявил как сходство, так и статистически значимые различия между группами (таблица 22).

Tact (активированные Т-хелперы)

Самое высокое относительное и абсолютное содержание выявлено в группе ВИ (рисунок 64). Медианы абсолютного содержания в группах составили:

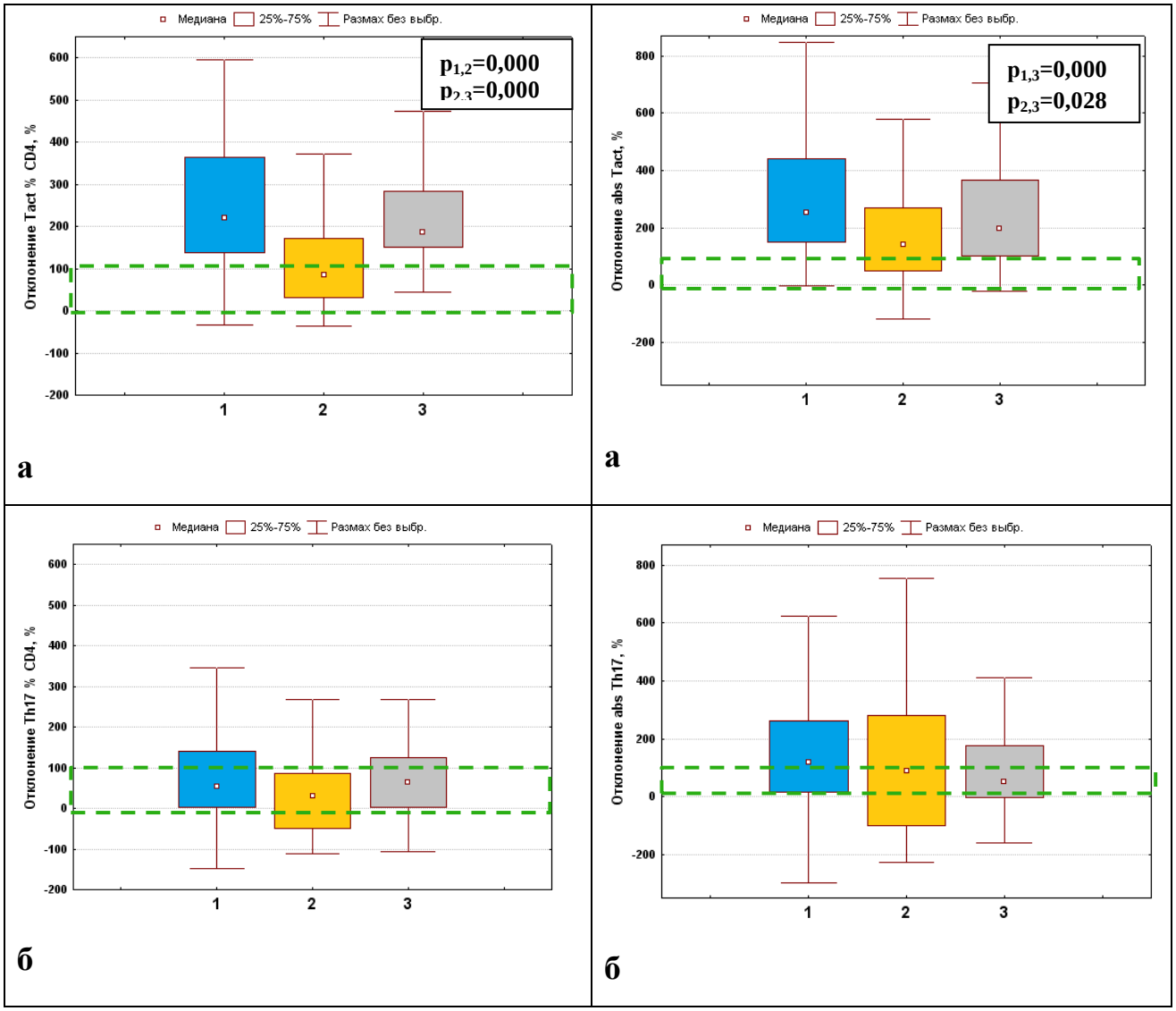
- ВИ: 251,9% (150,1-439,2);
- АтД: 142,1% (50,4-269,8);
- Пс: 197,6% (100,4-365,5).

Статистически значимые различия выявлены при сравнении групп ВИ и АтД ($p_{1,2=}$0,000); Пс и АтД ($p_{2,3=}$0,028). Результаты демонстрируют, что в группе АтД медиана выше нормы, несмотря на значимую разницу с другими группами. Группы ВИ и Пс оказались однородными по содержанию Thact- LP.

Таблица 22 – Описательная статистика и сравнительный анализ содержания малых субпопуляций CD4+T-LP (% отклонения от возрастных норм) в клинических группах: ВИ, АД, Пс

Малые субпопуляции лимфоцитов: абсолютное и относительное содержание		**Медиана – % отклонений от референсных значений в клинических группах с нижними и верхними квартилями / Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**			**p значение**
		ВИ	**АтД**	**Пс**	
Tact-LP	**% CD4**	221,1 (137,5-364,7)	85,0 (31,3 -171,7)	185,7 (150,1-284,3)	p_{12}=0,000 p_{23}=0,000
	кл/мкл	251,9 (150,1- 439,2)	142,1 (50,4-269,8)	197,6 (100,4-365,5)	p_{12}=0,000 p_{23}=0,028
Treg-LP	**% CD4**	90,3 (32,0-158,3)	94,2 (36,2-136,3)	48,5 (4,1-150,0)	p_{13}=0,007 p_{23}=0,038
	кл/мкл	136,9 (27,4-279,4)	147,4 (41,8-276,0)	65,5 (-13,0- 141,6)	p_{13}=0,004 p_{23}=0,028
Th17-LP	**% CD4**	52,6 (1,6-140,0)	29,7 (-48,0-86,0)	62,9 (2,1-124,5)	–
	кл/мкл	116,6 (15,1-260,7)	87,5 (-99,6-279,3)	51,1 (-2,1-177,0)	–
Th2-LP	**% CD4**	86,6 (0,0-275,0)	52,9 (11,7 - 125,0)	36,8 (0,8-125,0)	p_{12}=0,028 p_{13}=0,037
	кл/мкл	131,1 (31,5-377,5)	43,2 (-27,7- 126,1)	70,0 (5,2-260,1)	p_{12}=0,000

Результаты сравнительного анализа отклонений значений доли Thact-LP в составе CD4+ Т-лимфоцитах показали значимо высокие показатели в группах ВИ и Пс (рисунок 65, таблица 22), по сравнению АтД ($p_{1,2=}$0,000; $p_{2,3=}$0,000). Медиана была выше всех в группе ВИ – 221,1 (137,5-364,7)%, в группе Пс составила 185,7% (150,1-284,3). Отличия между последними двумя группами, как и при сравнении абсолютных показателей не выявлены.



1 – врождённый ихтиоз; 2 – атопический дерматит;

3 – псориаз (пунктиром показан диапазон нормы: 0-100%).

Рисунок 65 – Гистограммы относительного и абсолютного содержания Thact-LP и Th17-LP в клинических группах (% отклонений от возрастных норм).

а – Thact -лимфоциты; б – Th17-лимфоциты

Th17-лимфоциты

Значения медианы абсолютного содержания в группах: результаты сравнительного анализа отклонений абсолютного и относительного содержания Th17-LP между группами не выявили значимых отличий, и все исследуемые

группы оказались однородными (рисунок 65, таблица 22). Значения медианы абсолютного содержания в группах составили:

- ВИ: 116,6% (15,1-260,7);
- АтД: 87,5% (-99,6-279,3);
- Пс: 51,1% (-2,1-177,0).

В группе пациентов с АтД наблюдалась высокая гетерогенность показателей, диапазон которых варьировал от дефицита до превышения нормы в 1,5-2,7 раза. Результаты сравнения групп пациентов с ВИ и Пс не выявили значимых различий, однако в группе ВИ отмечалось более высокое абсолютное содержание Th17-лимфоцитов.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по относительному содержанию Th17-LP, у пациентов с АтД показатели оказались самыми низкими: медиана – 29,7% (диапазон: -48,0-86,0). В группах ВИ и Пс отмечена максимальная однородность – медианы составили 52,6% (1,6-140,0) и 62,9% (2,1-124,5) соответственно.

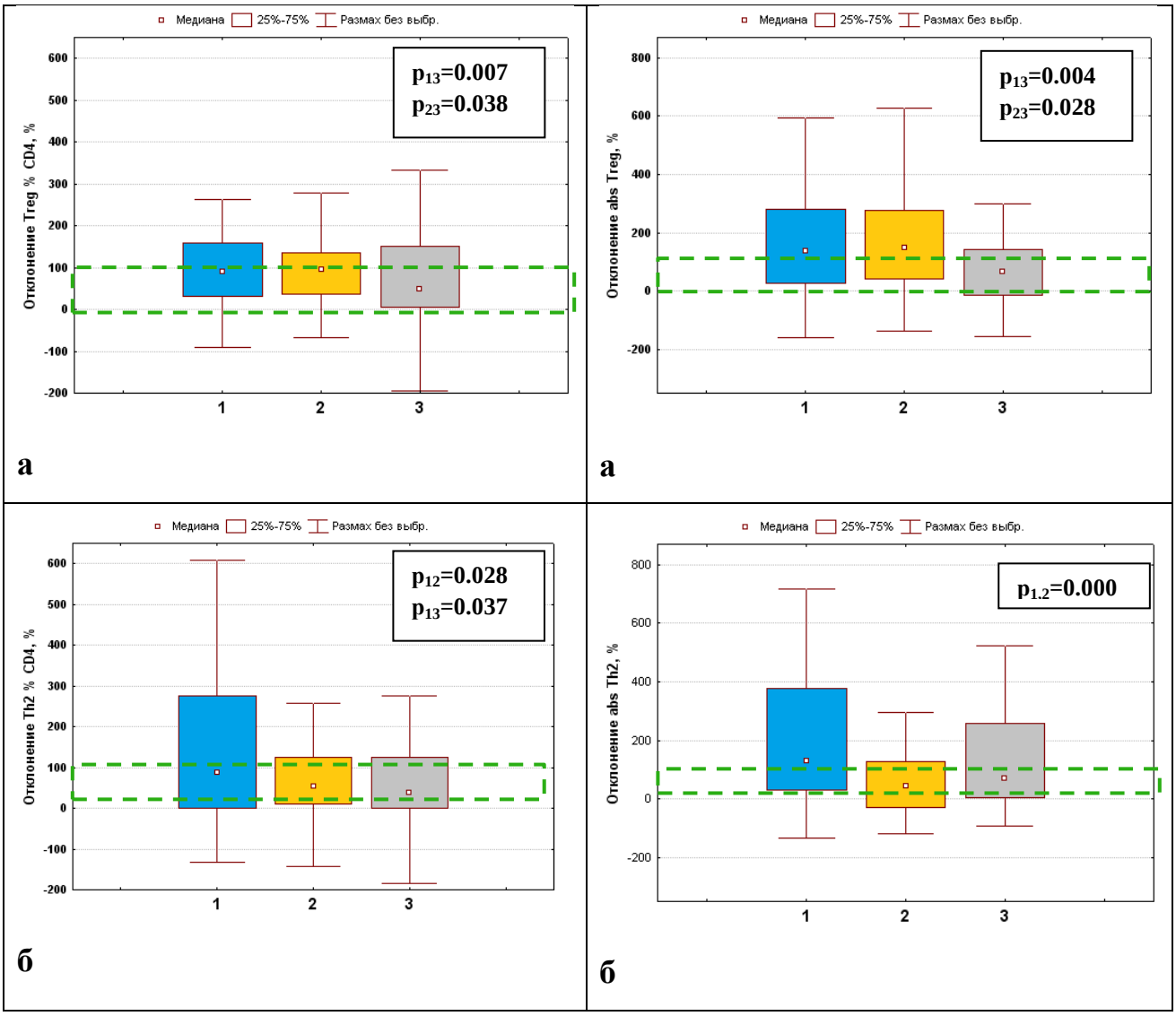
Treg (регуляторные Т-клетки)

Сравнение абсолютного содержания Treg выявило самые низкие показатели в группе Пс (рисунок 66, таблица 22):

- ВИ: 136,9% (27,4-279,4);
- АтД: 147,4% (41,8-276,0);
- Пс: 65,5% (-13,0- 141,6).

Различия между группами ВИ и Пс, а также АтД и Пс оказались статистически значимыми ($p_{1,3}$=0,004; $p_{2,3}$=0,028), где у пациентов с Пс показатели были самыми низкими. Аналогичные результаты получились при сравнении относительного содержания Treg-LP между группами: выявлена значимая разница между группами ВИ и Пс, а также АтД и Пс ($p_{1,3}$=0,007; $p_{2,3}$=0,038).

Группы ВИ и АтД оказались однородными по содержанию Treg-LP.



1 – врождённый ихтиоз; 2 – атопический дерматит;

3 – псориаз (пунктиром показан диапазон нормы: 0-100%).

Рисунок 66 – Гистограммы относительного и абсолютного содержания Treg -LP и Th2-LP в клинических группах (% отклонений от возрастных норм). а – Treg -лимфоциты; б – Th2-лимфоциты

Th2-лимфоциты

Результаты сравнения абсолютных показателей выявили значимые отличия между группами. В группе ВИ показатели были выше всех, а самая низкое значении медианы выявлена в группе АтД (рисунок 66, таблица 22):

- ВИ: 131,1% (31,5-377,5);
- АтД: 43,2% (-27,7-126,1);

- Пс: 70,0% (5,2-260,1).

Разница оказалась значимой между группами ВИ и АтД ($p_{1,2}$=0,000). Результаты сравнения групп ВИ и Пс показали однородность показателей.

Сравнение относительных значений Th2 показало отличия между группами ВИ и АтД, также – ВИ и Пс ($p_{1,2}$=0,028; $p_{1,3}$=0,037), где показатели были выше в группе ВИ.

5.3 Итоги сравнительного анализа состава клеточного иммунитета в группах пациентов с врождённым ихтиозом, атопическим дерматитом, псориазом

Результаты анализа основных лимфоцитов (Т-, Th-, Тс-, В-лимфоцитов, а также NK-клеток) и малых субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток (Thact, Treg, Th17, Th2) в трёх группах показали, как общие, так и специфические особенности.

Основные тенденции

- У детей с ВИ отмечается повышенное содержание В-лимфоцитов и снижение Т-лимфоцитов, особенно Тс-клеток;
- NK-клетки снижены во всех группах, что свидетельствует о дефиците факторов врождённого иммунитета и повышает риск развития вторичных кожных инфекций, особенно у пациентогв с ВИ и АтД.

По содержанию малых субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток:

- имеется схожесть профилей у пациентов с ВИ и Пс – по уровню Thact- и Th17-клеток, что говорит о возможных общих иммунопатогенетических механизмах в основе иммунопатогенеза;
- В группе ВИ преобладает Th2-ответ, достоверно отличающийся от группы АтД, что указывает на участие Th2-сигнальных путей в иммунопатогенезе ВИ.
- повышение Treg-клеток было наиболее выраженным у пациентов с ВИ и АтД.

Полученные данные обосновывает выбор ГИБП, блокирующих IL-17A (секукинумаб), и IL-4/IL-13 (дупилумаб) в новой стратегии таргетной терапии пациентов с ВИ. Также демонстрировано , что показатели клеточного иммунитета могут стать важным биомаркером для персонализации терапии ВИ у детей.

Глава 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ

В данной главе представлены результаты клинической оценки эффективности и безопасности ГИБТ у детей с различными формами ВИ, с особым акцентом на клиническую группу синдрома Нетертона — с учетом наибольшей многочисленности группы.

Анализ клинических параметров у пациентов с различными подтипами ВИ показал, что в группах NS, синдрома SAM, ихтиоза «плод Арлекин» и формой CHILD (группы 2 и 6) показатели выраженности кожных синдромов и зуда были самыми высокими, что сопровождалось низким качеством жизни пациентов в этих группах (таблица 23).

Материалы данной главы представлены в публикациях [9; 12].

Таблица 23 – Клинические параметры у детей в группах подтипов ВИ

Клинические параметры	**Медианы в группах подтипов ВИ – с нижними и верхними квартилями Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**						
	Группа 1 CIE n=21	**Группа 2 NS n=37**	**Группа 3 LI n=22**	**Группа 4 IV n=31**	**Группа 5 KPI n=19**	**Группа 6 SAM, HI, CHILD n=13**	**Группа 7 XRLI n=8**
ISS	4,2 (3,6-4,5)	6,5 (6,15-6,90)	6,2 (5,6-6,4)	4,2 (3,8-4,4)	5,2 (4,8-5,6)	6,3 (5,8-6,4)	0,88 (0,6-1,2)
CDLQI	17 (16-19)	29 (27-30)	29 (27-30)	22 (18-24)	24 (22-26)	29 (27-30)	6 (5-9)
NRS	7 (6-8)	10 (9-10)	7 (6-7)	8 (7-9)	7 (6-7)	10 (9-10)	1 (1-2)

Также по показателю ISS высокие значения наблюдались в группе ламеллярного ихтиоза, хотя выраженность зуда в этой группе уступала предыдущим. В группах с кератинопатическими формами ихтиоза и CIE наблюдался разброс показателей: в каждой из этих групп по два ребенка имели

тяжелую клиническую форму ихтиоза, у остальных проявлялись среднетяжелые или легкие формы по ISS. В то же время, 8 детей с Х-сцепленным ихтиозом имели легкую форму заболевания по ISS. Согласно опроснику CDLQI, у большинства пациентов этой группы отмечалось снижение качества жизни только по причине косметического дефекта, а выраженность зуда была низкой (таблица 23). В группу ГИБТ вошли пациенты с воспалительными фенотипами (с тяжелой степенью эритродермии и зудом).

6.1 Общая характеристика выборки

В группу терапии включены 51 ребёнок с тяжёлыми формами врождённого ихтиоза (ВИ), в том числе: NS – 30, IV – 8, HI – 4, SAM – 3, CIE – 2, CHILD – 2, CRIE – 2. Всем проведена терапия ГИБП (дупилумаб, секукинумаб или их комбинация). Проанализированы данные по динамике клинических параметров, лабораторных иммунологических показателей, проведена оценка эффективности и безопасности терапии, выделены клинико-лабораторные предикторы эффективности ГИБТ.

6.2 Оценка эффективности и безопасности генно-инженерной биологической терапии в группе 30 пациентов с синдромом Нетертона

В общей выборке пациентов (n=51), получавших ГИБТ, наиболее многочисленной группой были дети с синдромом Нетертона (n=30). Это позволило провести как описательный, так и сравнительный статистический анализ эффективности терапии.

6.2.1 Распределение пациентов с синдромом Нетертона по группам терапии

Группы терапии отличались по выбору ГИБП – монотерапия препаратами дупилумаб или секукинумаб и их комбинация. Все 30 пациентов с NS распределись в трёх группах лечения в составе:

- I группа – дупилумаб (n=5);
- II группа – секукинумаб (n=7);
- III группа – комбинированная терапия (n=18).

6.2.2 Возрастная характеристика пациентов с синдромом Нетертона в трех группах лечения

На старте ГИБТ медиана возраста у пациентов составила 5,2 года, что соответствовало второй возрастной группе (3-6 лет) в исследовании. Эта группа имела преимущество в выборке общей группы пациентов с ВИ, а в группе пациентов с NS составила 54% (рисунок 67). Медиана возраста составила 5,20 (3,90-7,89) лет, диапазон показателей 2,5-14,8 лет.

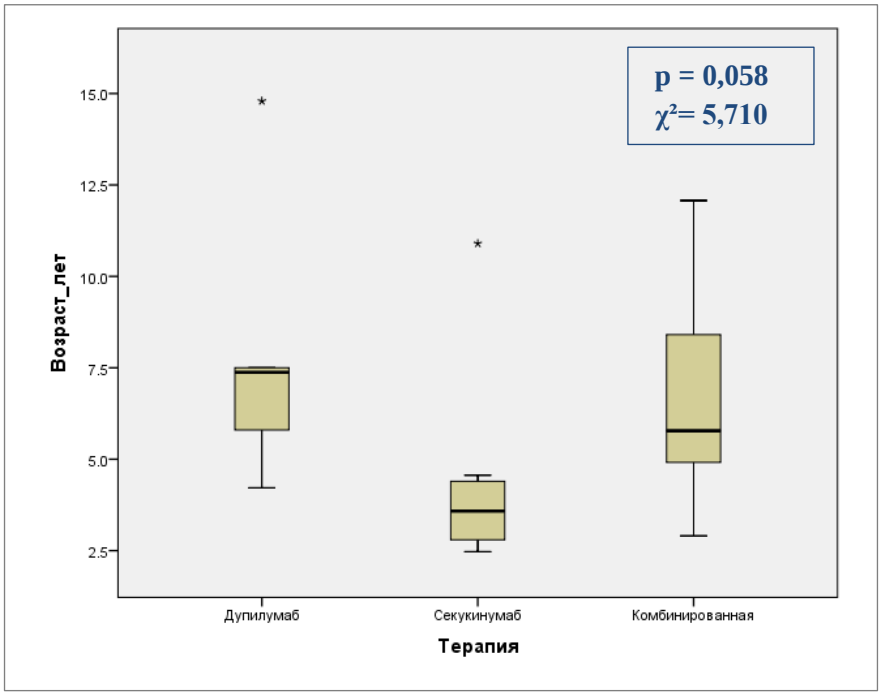


Рисунок 67 –Возраст пациентов с NS (n=30) в группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная)

Сравнительный анализ возрастных показателей в трех группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная терапия) не выявил статистически значимых различий (χ^2=5,710; p=0,058), что подтверждает однородность выборки

по возрасту на момент инициации терапии (рисунок 67). Разброс возрастных показателей в третьей группе вероятно ассоциирован с тем, что комбинированную терапию получали больше детей – 18 пациентов.

6.2.3 Статистический анализ клинических параметров у пациентов с синдромом Нетертона до старта генно-инженерной биологической терапии

В начале работы были проанализированы клинические параметры на старте терапии. Описательная статистика представлена в таблице 24:

- ISS – индекс тяжести ихтиоза;
- CDLQI –дерматологический индекс качества жизни у детей;
- NRS –числовая шкала выраженности зуда;
- HAZ, BAZ, WAZ – стандартные антропометрические показатели.
- а также с возрастной характеристикой.

Таблица 24 – Клинические параметры в детей с NS до старта ГИБТ

Клинические параметры	**Медиана на старте ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Минимальное значение**	**Максимальное значение**	**Диапазон (Range)**
ISS	6,5 (6,15-6,90)	3,7	7,2	3,5
CDLQI	29 (27 -30)	22	30	8
NRS	10 (9-10)	8	10	2
HAZ	-2,40 (-3,04--1,2)	-6,25	0,84	7,09
BAZ	-0,28 (-1,40-0,22)	-2,74	1,76	4,50
WAZ	-1,82 (-2,15 - -0,49)	-3,29	3,20	6,49

Анализ результатов

- медиана значений ISS – 6,5 (6,15-6,90) подтверждает тяжелую форму ВИ на этапе инициации таргетной терапии. У всех детей отмечались

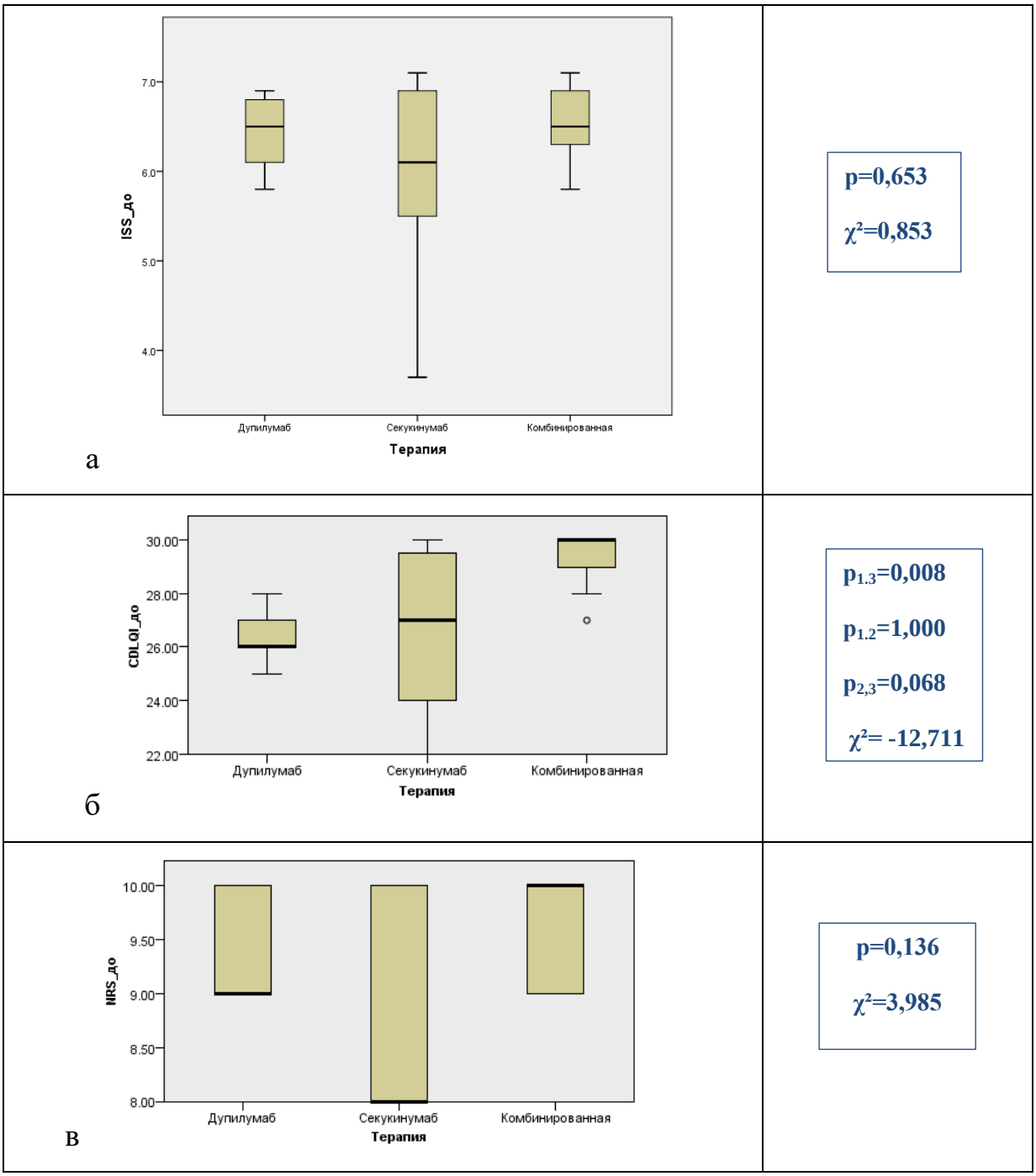
генерализованная ихтиозиформная эритродермия, шелушение, гиперкератоз, изменение внешнего вида по причине внешних проявлений ВИ;

- высокий уровень медианы – CDLQI 29 (27-30) свидетельствует о крайне низком качестве жизни, выраженном ограничении физической и социальной активности детей с NS. У всех детей была инвалидность. Они не посещали детские коллективы, часть из них не выходили из дома, вели пассивный образ жизни, испытовали постоянный зуд, боль кожи, усиление при ходьбе, нарушение двигательной функции конечностей и имели жизненных других ограничений по причине генодерматоза;
- показатели интенсивности зуда по шкале NRS также показали максимальную выраженность зуда. Медиана NRS составила 10 (9-10) баллов. Все пациенты без исключения испытывали интенсивный зуд и снижение качества жизни по причине зуда;
- медиана показателей HAZ, BAZ, WAZ (таблица 24) демонстрировала снижение антропометрических показателей. Однако среди них были и дети с нормальными возрастными показателями HAZ, BAZ и WAZ.

6.2.4 Сравнение клинических параметров между группами лечения на старте генно-инженерной биологической терапией

Результаты сравнительного анализа клинических параметров у пациентов с NS между группами лечения на старте ГИБТ показали (рисунок 68):

- ISS: все группы (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная) были однородны (χ^2=0,853; p=0,653). Все участники имели тяжелую степень тяжести ихтиоза (рисунок). Пациенты на комбинированной терапии имели крайне тяжелую форму заболевания;
- CDLQI: выявлено статистически значимое различие между группами терапии с дупилумабом и комбинированной терапии ($p_{1,3=}$0,008). Это указывает на более тяжёлое состояние и низкий уровень качества жизни пациентов, которым назначалась комбинированная схема.



а – ISS; б – CDLQI; в – NRS.

Рисунок 68 – Парное сравнение ISS, CDLQI, NRS в группе пациентов с NS (n=30) до старта ГИБТ (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная)

Сравнение уровня качества жизни детей между остальными группами лечения: секукинумаб и комбинированная; дупилумаб и секукинумаб, значимых различий не выявило ($p_{2,3}$=0,068; $p_{1,2}$=1,000). Разброс был сравнительно больше в группе пациентов, получивших секукинумаб; однако показатели CDLQI были

в диапазоне выше 24 баллов, что подтверждал выраженное снижение уровня качества жизни у всех пациентов с ВИ до старта ГИБТ.

- NRS: Высокие значения NRS>8 баллов и незначимые различия между группами (p=0,136) демонстрировали наличие интенсивного зуда у всех пациентов до старта ГИБТ.

6.2.5 Клинические параметры – ISS, CDLQI, NRS, HAZ, BAZ и WAZ на 52-й неделе генно-инженерной биологической терапии в группе синдромом Нетертона и анализ динамики «до и после»

Результаты описательного статистического анализа значений ISS, CDLQI, NRS, HAZ, BAZ и WAZ на 52-й неделе ГИБТ и сравнение с показателями до старта лечении, позволили оценить динамику клинических параметров в результате лечения (таблица 25, рисунок 69).

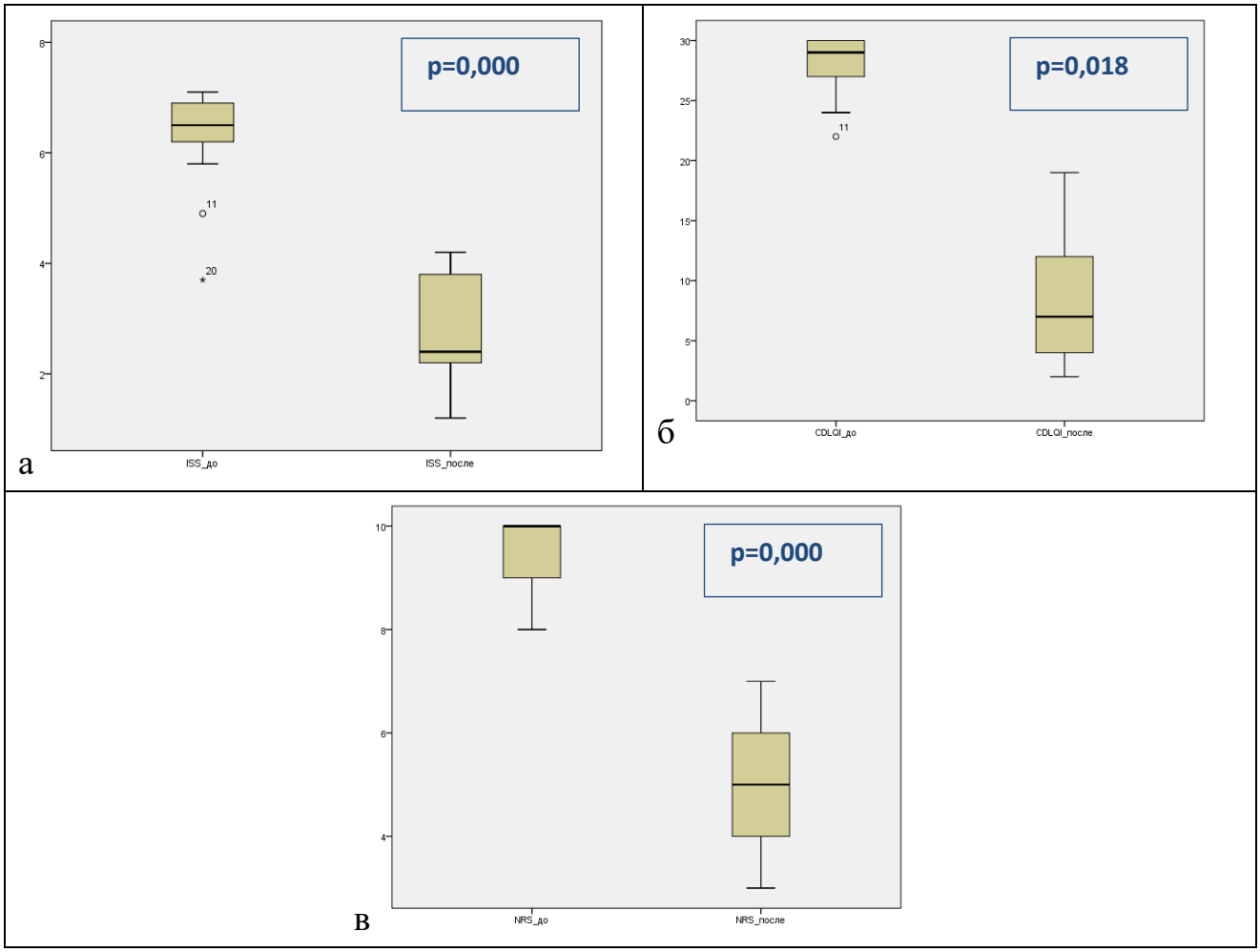
Таблица 25 – Описательная статистика клинических показателей у пациентов с NS на 52-й неделе ГИБТ

Клинические параметры	**Медианные показатели на 52-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Минимальное значение**	**Максимальное значение**	**Диапазон (Range)**
ISS	2,4 (2,15-3,85)	1,2	4,2	3
CDLQI	7 (4-12)	2	19	17
NRS	5 (4-6)	3	7	4
HAZ	-1,12 (-1,78-0,30)	-3,20	1,10	4,30
BAZ	0,38 (-0,42-0,77)	-2,07	1,80	3,87
WAZ	-0,79 (-1,17-0,26)	-2,67	2,50	5,17

Сравнительный анализ динамики основных клинических параметров ISS, CDLQI, NRS до и после ГИБТ в группе NS (рисунок 69) позволили установить:

- по ISS: статистически значимое снижение (p=0,000) в результате нового метода терапии – переход от тяжелой степени тяжести заболевания – к лёгкой

или среднетяжелой. Медианное значение ISS на фоне терапии составило 2,4 (2,15-3,85) в сравнении с 5,20 (3,90-7,89) до начала ГИБТ (таблицы 24, 25). Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность нового метода лечения у детей с NS. У пациентов наблюдалось выраженное снижение интенсивности эритродермии и шелушения, а также площади поражения кожных покровов (указанные клинические симптомы являются основными для расчета шкалы ISS).



а – ISS; б – CDLQI4 в – NRS.

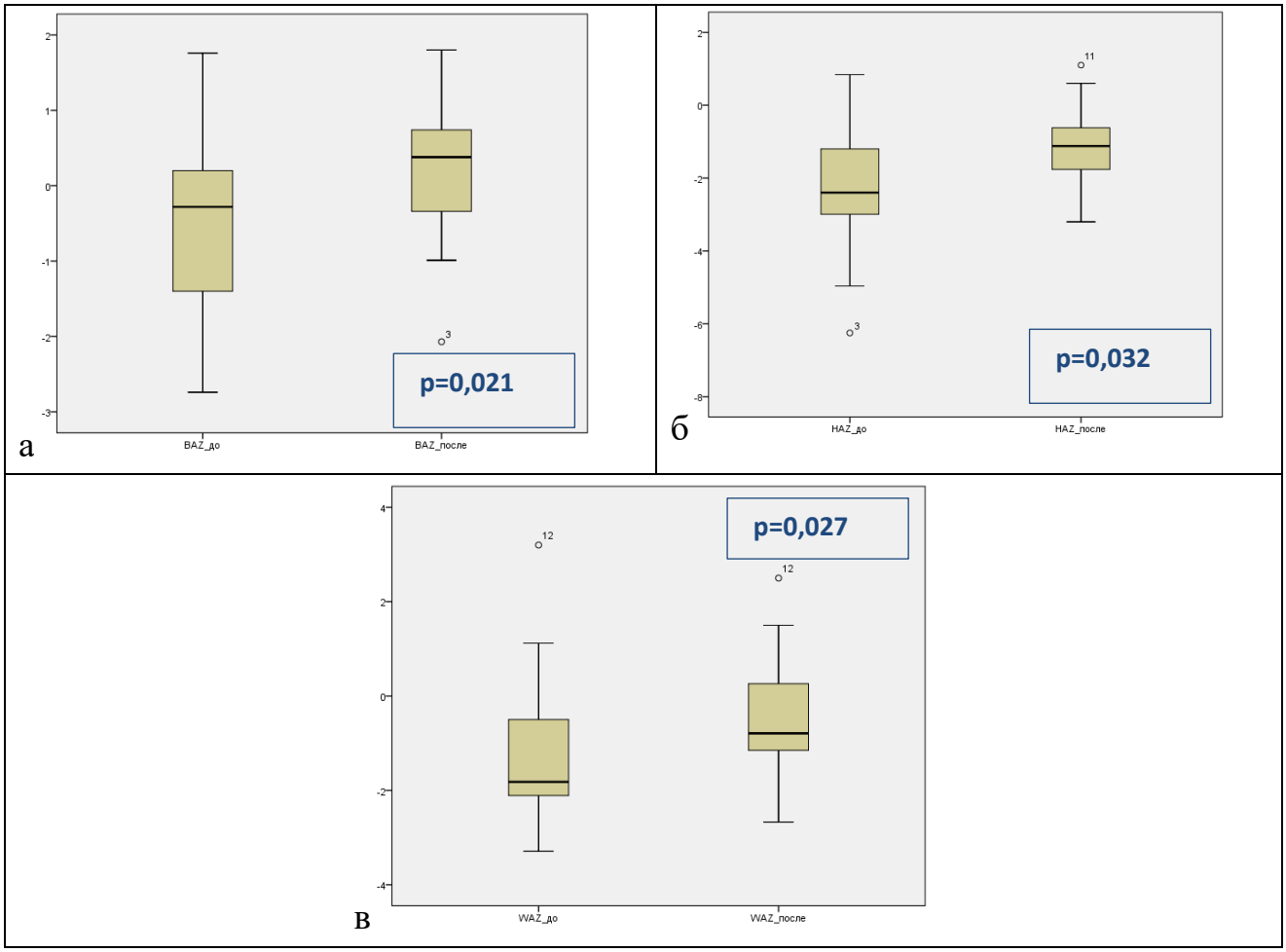
Рисунок 69 – Сравнительный анализ динамики показателей ISS, CDLQI, NRS до и после ГИБТ в группе пациентов с NS (n=30)

- по CDLQI: значительное улучшение качества жизни (p=0,018) вне зависимости от выбора лечения. Медиана CDLQI в результате лечения достигло до 7 (4-12) баллов в сравнении с 27 (27-30) на старте ГИБТ

(таблица 26). У пациентов наблюдалось выраженное улучшение качества жизни, повышение уровня социальной адаптации, жизненной активности, а также улучшение коммуникации со сверстниками и взрослыми. Значительно сократились пропуски в детских учреждениях по причине ихтиоза. Многие дети и их родители перестали воспринимать заболевание как неизлечимое.

- по NRS: уменьшение зуда в 2 раза (p=0,000) – важнейший клинический эффект вне зависимости от выбора лечения: снижение медианы NRS после лечения до 5 (4-6) баллов в сравнении с 10 (9-10) до лечения (таблица 26). Снижение зуда значительно улучшило состояние детей и качество их жизни, включая сон, снижая степень тяжести заболевания по данному параметру.

Результаты статистического анализа динамики значений HAZ, BAZ, WAZ представлены на рисунке 70.



а – HAZ; б – BAZ; в – WAZ.

Рисунок 70 – Сравнительный анализ динамики антропометрических показателей до и после ГИБТ в группе пациентов с NS (n=30)

В результате ГИБТ вне зависимости от выбора препаратов значительно улучшались показатели роста и массы тела у детей с NS и сократились различия показателей роста и массы тела относительно их возрастных референсных значений.

Таблица 26 содержит результаты сравнительного анализа динамики выбранных клинических параметров у 30 пациентов с синдромом Нетертона до начала и после 52 недель таргетной терапии. Анализ показывает статистически значимую разницу по всем клиническим показателям на заключительном этапе лечения.

Таблица 26 – Сравнительный анализ динамики клинических показателей до и после ГИБТ у пациентов с NS (n=30)

Клинические параметры	**Медианные показатели на старте ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Медианные показатели на 52-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Значение p**	**Z**
ISS	6,5 (6,15-6,90)	2,4 (2,15-3,85)	p=0,000	-4,705
CDLQI	29 (27-30)	7 (4-12)	p=0,018	-4,709
NRS	10 (9-10)	5 (4-6)	p=0,000	-4,743
HAZ	-2,40 (-3,04 - -1,2)	-1,12 (-1,78-0,30)	p=0,021	-4,704
BAZ	-0,28 (-1,40-0,22)	0,38 (-0,42-0,77)	p=0,032	-4,055
WAZ	-1,82 (-2,15 - -0,49)	-0,79 (-1,17-0,26)	p=0,027	-4,423

Выводы сравнения клинических параметров до и после терапии:

- сравнение клинических параметров до и после терапии выявило достоверную положительную динамику по всем показателям;
- результаты оценки динамики подтверждают эффективность терапии как с клинической точки зрения (снижение степени тяжести кожного синдрома), так и в отношении общего соматического развития пациентов.

Выводы: сравнение клинических параметров до и после терапии выявило:

Полученные результаты демонстрировали клиническую эффективность выбранного нами нового метода – иммунобиологической таргетной терапии ГИБП у детей с синдромом Нетертона и указывали на значимость активации Th17 и Th2 сигнальных путей в основе иммунопатогенеза и клинических симптомов заболевания.

6.2.6 Сравнительный анализ динамики клинических параметров на 52-й неделе генно-инженерной биологической терапии между группами терапии (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная)

Сравнительная оценка эффективности иммугнобиологической терапии ГИБП между группами лечения была проведена на основе анализа сравнения достигнутых результатов на 52-й неделе терапии и динамики клинических параметров до и после лечения в трех группах. Данные анализы представлены в таблице 27. Полученные результаты позволили сделать выводы об эффективности каждого из выбранных подходов к таргетной терапии и проводить сравнение между группами лечения.

Таблица 27 – Статистический анализ клинических показателей и динамики до и после терапии у пациентов с NS (n=30) в трех группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная)

Клинические параметры	**Медианные показатели на старте ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Медианные показатели на 52-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**p-значение**	**Z**
Дупилумаб (n=5)				
ISS	6,2 (5,9-6,8)	4,1 (4,0-4,2)	0,042	-2,032[b]
CDLQI	26,0 (25,5-27,5)	15,0 (12,5- 18,0)	0,041	-2,041[b]
NRS	9,0 (9,0-10,0)	6,0 (5,0-6,0)	0,034	-2,121[b]
HAZ	-1.54 (-1,98 - -1,06)	-0.81 (-1.47 - -0,15)	0,043	-2,023[c]
BAZ	-2,11 (-2,12 - -0,34)	-0,50 (-0,60-0,74)	0,043	-2,023[c]
WAZ	-2,11 (-2,4-0,20)	-0,75(-0,81-0,48)	0,043	-2,023[c]

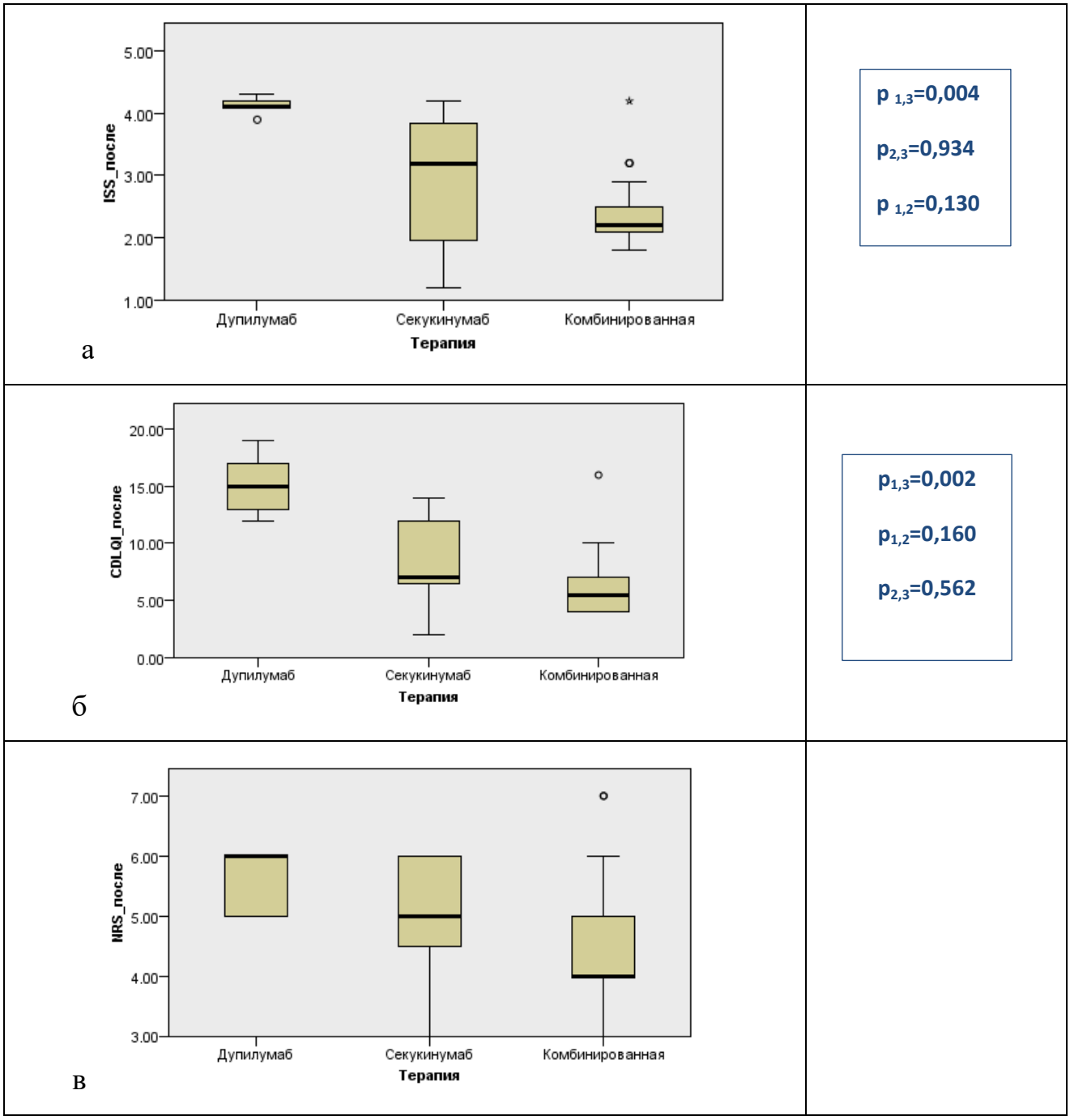
Продолжение таблицы 27

Клинические параметры	**Медианные показатели на старте ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Медианные показатели на 52-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**p-значение**	**Z**
Секукинумаб (n=7)				
ISS	6,1 (4,9-6,9)	3,2(1,4-3,9)	0,018	-2,375 [b]
CDLQI	27,0 (24,0-30,0)	7,0 (6,0-12,0)	0,018	-2,366[b]
NRS	8,0 (8,0-10,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,017	-2,388[b]
HAZ	-0.70 (-1.67 - -0.43)	0,01(-0.94-0,45)	0,017	-2,384[c]
BAZ	-0,28(-1,50-0,19)	0,20(-0,54-0,38)	0,018	-2,371[c]
WAZ	-1.67(-2,45-0,20)	0,2 (-0,86-0,65)	0,018	-2,371[c]
Комбинированная (секукинумаб и дупилумаб, n=18)				
ISS	6,5 (6,30-6,90)	2,20 (2,00-2,60)	0,000	-3,727[b]
CDLQI	30,00 (28,70-30,0)	5,50 (4,00-7,25)	0,000	-3,737[b]
NRS	10,0 (9,0-10,0)	4,0 (4,00-5,25)	0,000	-3,757[b]
HAZ	-2.74 (-3,25 - -1,66)	-1.37 (-1,88 - -0,75)	0,000	-3,724[c]
BAZ	-0,14 (-1,20-0,27)	0,50 (-0,26-0,80)	0,004	-2,853[c]
WAZ	-2,00 (-2,20 - -0,94)	-1,02 (-1,66 - -0,27)	0,001	-3,377[c]

Попарное сравнение ISS на 52-й неделе терапии между группами терапии позволило установить статистически значимую разницу между группами, получавшими дупилумаб и комбинированную терапию: $p_{1,3}$=0,004 (рисунок 71).

Результаты анализа показали, что в группе комбинированной терапии наблюдалось более низкое значение медианы **ISS:** 2,2 (2,0-2,6) после лечения в сравнении с 4,1 (4,0-4,2) в группе терапии ГИБП дупилумабом (медиана и квартили указаны в таблице 27 – выше с описательной статистикой). По данному показателю группы были однородны до начала терапии (рисунок 71). Сравнение ISS между 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й группами не выявило статистически значимой разницы ($p_{1,2}$=0,130; $p_{2,3}$=0,934). В группе терапии секукинумабом медиана ISS после лечения составила 3,2 (1,4-3,9) балла и занимала среднюю позицию при сравнении с другими группами. В группе комбинированной терапии

в результате лечения значение ISS был самым низким, что указывает на наиболее высокую эффективность терапии в данной группе лечения по сравнению с монотерапией.



а – ISS; б –CDLQI; в – NRS.

Рисунок 71 – Сравнение показателей ISS, CDLQI, NRS у пациентов с NS (n=30) на 52-й неделе терапии между группами лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбириованная)

Сравнительный анализ достигнутых результатов CDLQI на 52-й неделе терапии между группами установил значимое отличие между первой и третьей группами лечения ($p_{1,3}$=0,002) – на комбинированной терапии достигнутый результат показателя CDLQI был статистически ниже в сравнении с группой на мототерапии дупилумабом. Группы значимо различались до инициации таргетной терапии: на комбинированной терапии пациенты исходно имели более низкий уровень качества жизни по сравнению с пациентами на монотерапии ГИБП дупилумабом до лечения ($p_{1,3}$=0,008, рисунок 70), остальные две группы при сравнении исходных показателей были однородными. Медиана CDLQI после лечения в группе комбинированной терапии составила 5,5 (4,0-7,25) в сравнении с 15,0 (12,5-18,0) – в группе лечения дупилумабом. В группе лечения ГИБП секукинумабом медиана CDLQI составила 7,0 (6,0-12,0) баллов, занимая среднюю позицию при сравнении между группами, аналогично показателю ISS. Сравнение достигнутых результатов CDLQI между группами лечения указывают на высокую эффективность терапии в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией.

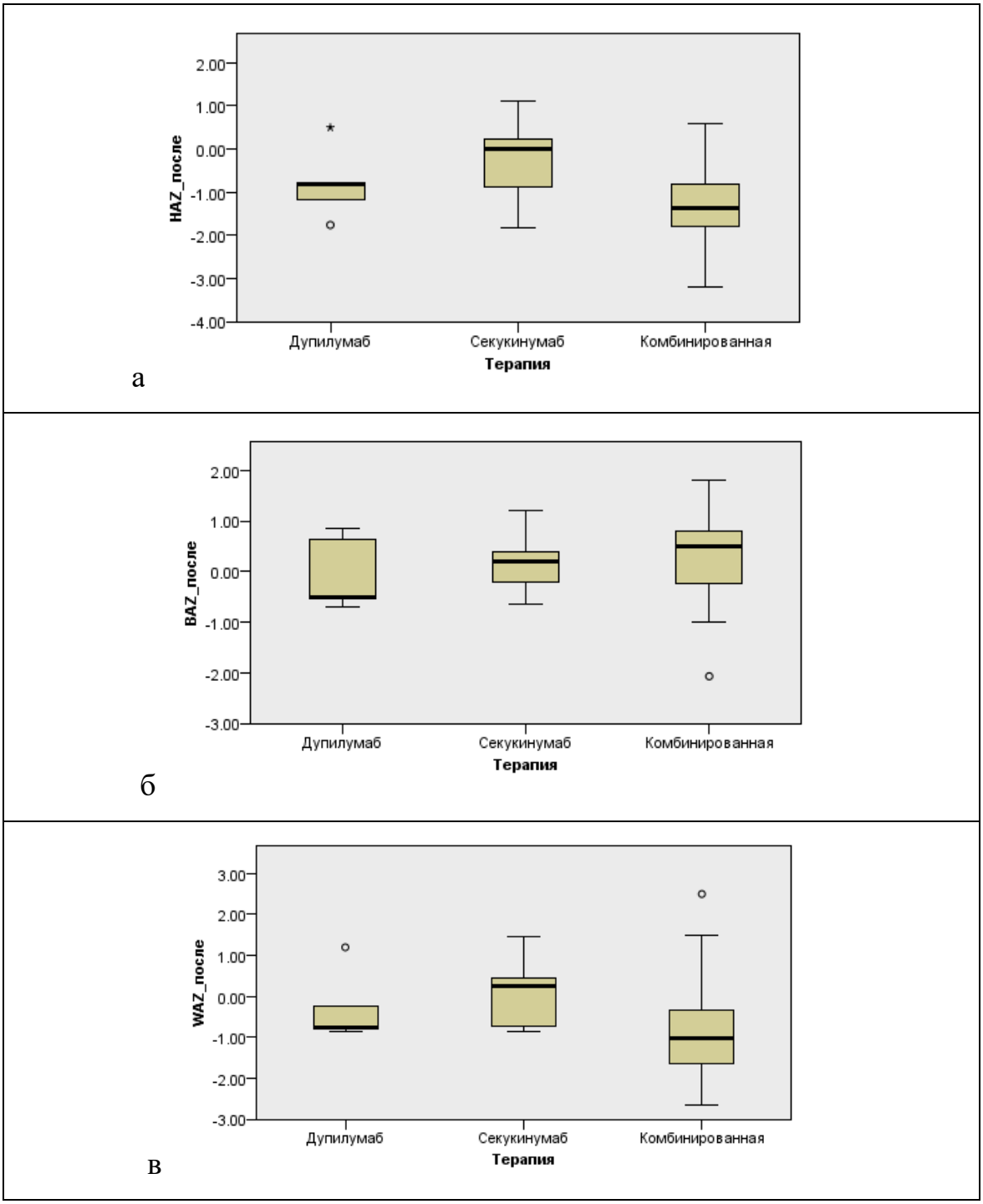
Сравнительный анализ динамики NRS в результате терапии между группами лечения не выявил статистически значимую разницу. Показатели NRS находились на уровне диапазона от 4 до 6 баллов. Результаты анализа показывают, что каждый из используемых препаратов позволил эффективно уменьшить проявления зуда.

Сравнение показателей HAZ, BAZ и WAZ на 52-й неделе ГИБТ между тремя группами лечения не выявило различий (рисунок 72).

Результаты анализа показывают, что каждый из используемых препаратов позволил улучшить антропометрические показатели у детей с синдромом Нетертона.

Гистограммы на рисунков 73 и 74 наглядно демонстрируют динамику клинических показателей в группах терапии (дупилумаб, секукинумаб и комбинированная) в формате «до и после». Из рисунка 73 видно, что в каждой

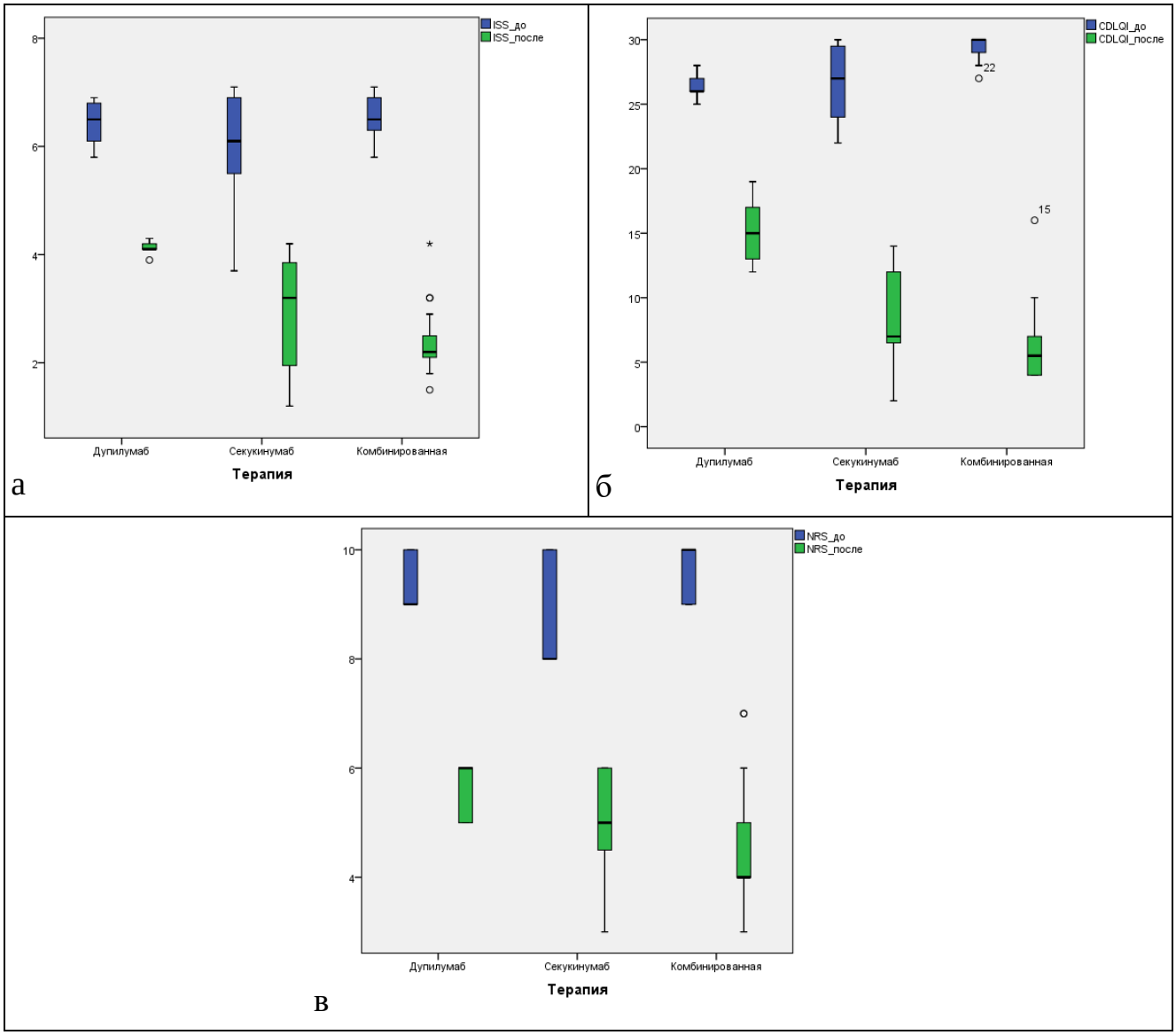
группе ГИБТ приводит к значительному снижению значений ISS, CDLQI и NRS независимо от выбранного препарата.



а – HAZ; б – BAZ; в – WAZ между группами лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбириованная).

Рисунок 72 – Показатели HAZ, BAZ, WAZ у пациентов с NS (n=30) на 52-й неделе терапии

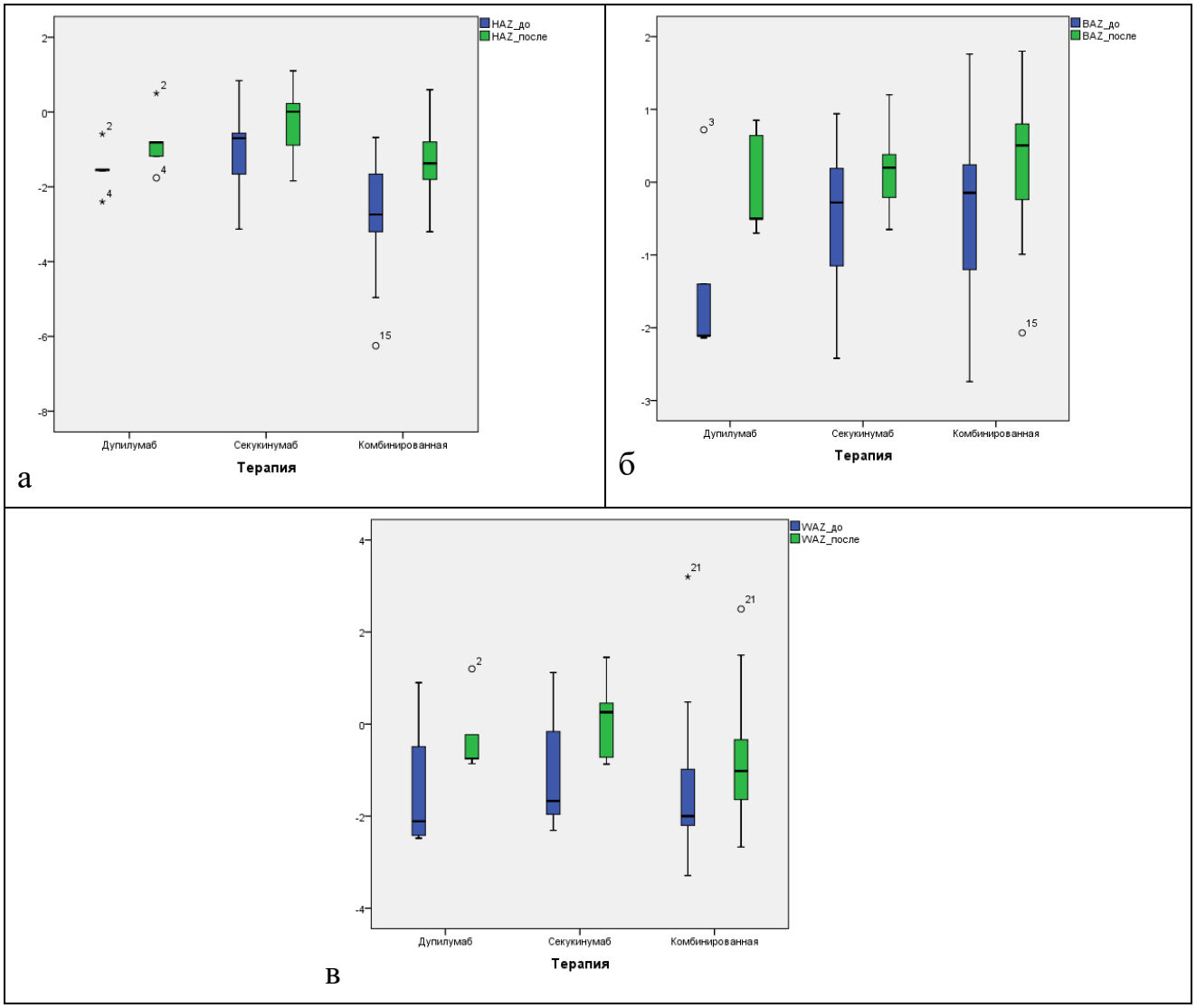
Однако различие (интервал) показателей ISS, CDLQI и NRS до и после ГИБТ оказалось наибольшим в группе комбинированной терапии, тогда как в группе дупилумаба — наименьшим. Группа, получавшая секукинумаб, заняла промежуточное положение. Таким образом, хотя динамика клинических показателей во всех трёх группах после терапии демонстрировала статистически значимое улучшение ($p<0,05$) (табл. 27), комбинированная терапия показала более выраженное терапевтическое преимущество по сравнению с монотерапией.



а – ISS; б – CDLQI; в – NRS.

Рисунок 73 – Гистограммы динамики ISS, CDLQI, NRS у пациентов с NS (n=30) между стартом и на 52-й неделе ГИБТ в трех группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбириованная)

Гистаграммы динамики антропометрических показателей HAZ, BAZ и WAZ показывают однородность в трех группах терапии – с улучшением роста и массы тела у пациентов в результате каждого варианта иммунобиологической терапии (рисунок 74, таблица 27). Значимых отличий между группами нет.



а – HAZ; б – BAZ; в – WAZ.

Рисунок 74 – Гистограммы динамики антропометрических показателей до и после ГИБТ у пациентов с NS (n=30) в трех группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбириованная)

Таким образом, результаты анализа динамики основных клинических параметров у пациентов с синдромом Нетертоне на старте и 52 неделе ГИБТ показали:

- в результате трех формах таргетной терапии статитически доставерно и эффективно уменьшились показатели ISS; CDLQI; NRS – зарегистровано значимое снижение проявления зуда, степень тяжести ихтиоза и повышение уровня качества жизни пациентиов;
- наилучший терапевтический результат наблюдался в группе пациентов, получивших комбинированную терапию дупилумабом и секукинумабом.

6.2.7 Сравнение динамики клинических параметров между группами терапии (дупилумаб, секукинумаб, комбинированная) с учетом промежуточной точки наблюдения на 16-й неделе

Дополнительно проведен анализ ISS, CDLQI и NRS у пациентов с NS на промежуточной точке – 16-й неделе ГИБТ в трех группах терапии. Данные статистического анализа представлены на таблицах 28-30. Представленные данные демонстрируют снижения клинических показателей уже на 16-ой неделе терапии во всех группах лечения.

Таблица 28 – Описательная статистика основных клинических параметров на 16-й неделе монотерапии дупилумабом

Основные клинические параметры	**Медианные показатели на 16-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Минимальное значение**	**Максимальное значение**	**Диапазон (Range)**
ISS	4,3 (4,05-4,25)	3,9	4,9	1,0
CDLQI	15,0 (11,5-17,0)	9	18	9
NRS	6,0 (5,0-6,5)	5	7	2

Таблица 29 – Описательная статистика основных клинических параметров на 16-й неделе монотерапии секукинумабом

Основные клинические параметры	**Медианные показатели на 16-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Минимальное значение**	**Максимальное значение**	**Диапазон (Range)**
ISS	4,2 (2,2-4,5)	1,8	4,2	3,0
CDLQI	14,0 (10,0-16,0)	8	18	10
NRS	5,0 (4,0-6,5)	4	6	2

Таблица 30 – Описательная статистика основных клинических параметров на 16-й неделе комбинированной терапии дупилумабом и секукинумабом

Основные клинические параметры	Медианные показатели на 16-й неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)	Минимальное значение	Максимальное значение	Диапазон (Range)
ISS	2,2 (2,75-3,42)	2,2	5,0	2,8
CDLQI	10,0 (9,0-12,0)	8	18	10
NRS	5,0 (5,0-6,0)	4	7	3

Результаты сравнительного анализа динамики показателей ISS, CDLQI и NRS в группах лечения, выявили статистически значимые различия между группами при следующих сравнениях: на старте и 16 неделе, на 16-й и 52-й неделе, между началом терапии и 52-й неделей. Результаты представлены на таблицах 31-33.

Таблица 31 – Результаты внутригруппного попарного сравнения динамики ISS между точками наблюдения (старт, 16 и 52 недели терапии)

Точки попарного сравнения ISS (P)	Дупилумаб	Секукинумаб	Комбинированная
	P-значение попарного сравнения		
старт и 16 неделя	**p=0,082**	**p=0,61**	**p=0,003**
16 и 52 неделя	**p=0,206**	**p=0,61**	**p=0,003**
старт и 52 неделя	**p=0,003**	**p=0,000**	**p=0,000**

Таблица 32 – Результаты внутригруппного попарного сравнения динамики CDLQI между точками наблюдения (старт, 16 и 52 недели терапии)

Точки попарного сравнения CDLQI (P)	Дупилумаб	Секукинумаб	Комбинированная
	P-значение попарного сравнения		
старт и 16 неделя	**p=0,040**	**p=0,061**	**p=0,003**
16 и 52 неделя	**p=0,527**	**p=0,061**	**p=0,003**
старт и 52 неделя	**p=0,007**	**p=0,000**	**p=0,000**

Таблица 33 – Результаты внутригрупного попарного сравнения показателя NRS между точками наблюдения (старт, 16 и 52 недели терапии)

Точки попарного сравнения NRS	Дупилумаб	Секукинумаб	Комбинированная
	Р-значение попарного сравнения		
старт и 16 неделя	p=0, 027	p=0,008	p=0,000
16 и 52 неделя	p=0,789	p=0,789	p=0,046
старт и 52 неделя	p=0, 011	p=0,003	p=0,000

Результаты сравнения показывают, что уже на 16-й неделе терапии у пациентов в группе комбинированной терапии достигнут статистически значимый наилучший терапевтический результат по всем клиническим параметрам. В то время, как в группах монотерапии статистически значимый эффект к отношению кожного синдрома был зафиксирован только на 52-й неделе. Значимое улучшение зуда было достигнуто уже на 16 неделе терапии во всех группах терапии, однако в группах монотерапии дальнейшее улучшение замедлено в отличии от комбинированной. Значимое улучшение качества жизни на 16 неделе отмечено в группах дупилумаба и комбинированной, а в группе секукинумаба зафиксировано более медленное наступление значимого результата только на 52 неделе терапии.

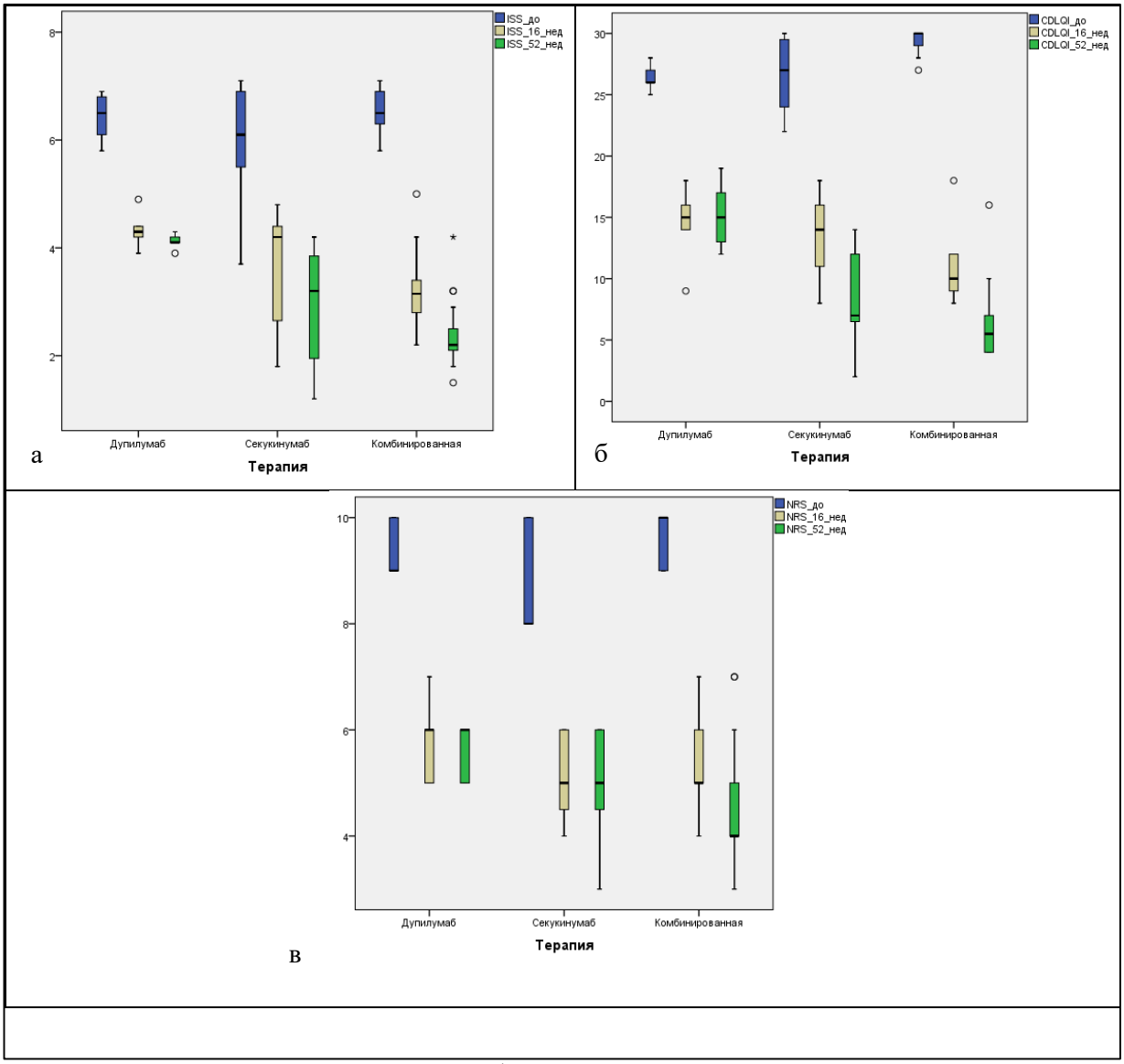
Полученные результаты статистического анализа динамики клинических параметров, а также соответствующие гистограммы на рисунке 75, иллюстрирующие различия в клинической эффективности между группами терапии, подтверждают преимущества комбинированного подхода: более быстрое достижение значимого терапевтического ответа и лучший итоговый результат.

Полученные результаты оценки эффективности ГИБТ у 30 пациентов с синдромом Нетертона показали положительный и статистически значимый терапевтический ответ на таргетную иммунобиологическую терапию. Анализ динамики клинических показателей в трёх группах подтвердил следующее:

- Комбинированная терапия (дупилумаб + секукинумаб) обеспечила наиболее выраженное снижение тяжести ихтиоза (ISS), улучшение качества

жизни (CDLQI), уменьшение интенсивности зуда (NRS), а также характеризовалась самым быстрым наступлением клинического эффекта.

- Во всех трех группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности зуда уже к 16-й неделе терапии.
- Дупилумаб показал значимый эффект по всем показателям уже на 16-й неделе, однако к 52-й неделе его результаты оказались менее выраженными по сравнению с другими группами.



а – ISS; б – CDLQI; в – NRS.

Рисунок 75 – Гистограммы динамики ISS, CDLQI, NRS у пациентов с NS (n=30) в группах лечения (дупилумаб, секукинумаб, комбириованная) на трех точках наблюдения (старт, 16 и 52 недели ГИБТ)

6.3 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с разными формами врождённого ихтиоза по уровню снижения ISS (%)

Для дополнительной клинической ооценки эффективности ГИБТ в группах терапии и сравнения достигнутых клинических результатов был использован показатель – степень снижения исходеного ISS (%):

- 1-я подгруппа ≥50% – высокая эффективность;
- 2-я подгруппа 25% -50% – средняя;
- 3-я подгруппа <25% – низкая или отсутствие.

6.3.1 Распределение пациентов по уровню снижения ISS (%) в группе пациентов на генно-инженерной биологической терапии

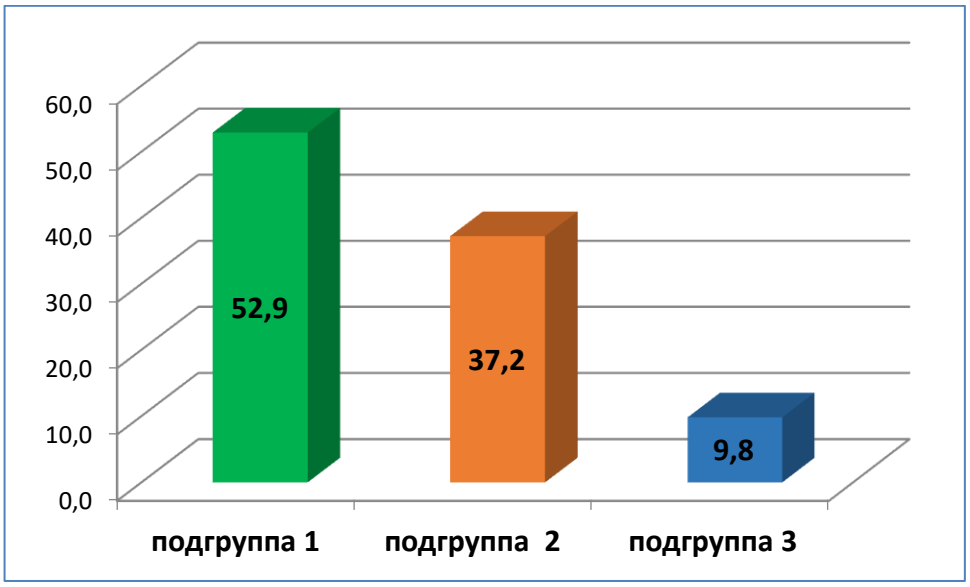
В общей группе детей на ГИБТ пациенты распределились по трем подгруппам эффективности терапии следующим образом (рисунок 76):

- высокая – 52,94% (n=27);
- средняя – 37,25% (n=19);
- низкая – 9,8% (n=5).

Результаты показали, что у более половины детей на фоне ГИБТ отмечалась высокая эффективность: индекс тяжести ихтиоза к 52-й неделе лечения снижался более чем на 50%. Лишь у 9,8% пациентов (n=5) терапевтический ответ был незначительным. Распределение эффективности ГИБТ у больных представлено на рисунке 77 и отражает различия в зависимости от клинико-генетического подтипа ВИ и выбранной стратегии терапии.

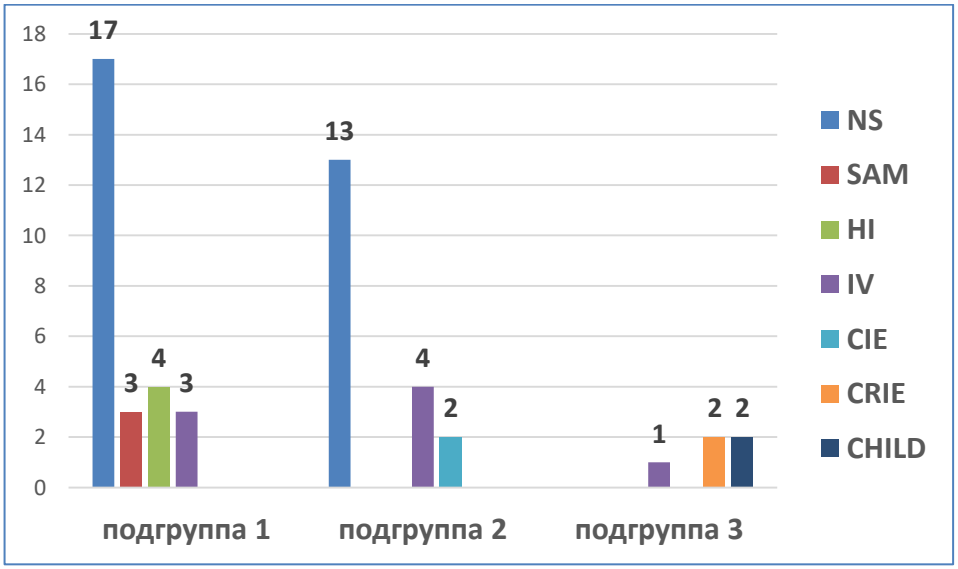
- NS: высокая (n=17), средняя (n=13);
- HI: высокая (n=4);
- SAM: высокая (n=3);
- IV: высокая (n=3), средняя (n=4), низкая (n=1);

- CIE: средняя (n=2);
- CHILD (n=2) и CRIE (n=2): низкая эффективность.



Подгруппы по эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая.

Рисунок 76 – Оценка эффективности ГИБТ(n=51) вне зависимости от выбора стратегии терапии. Подгруппы эффективности

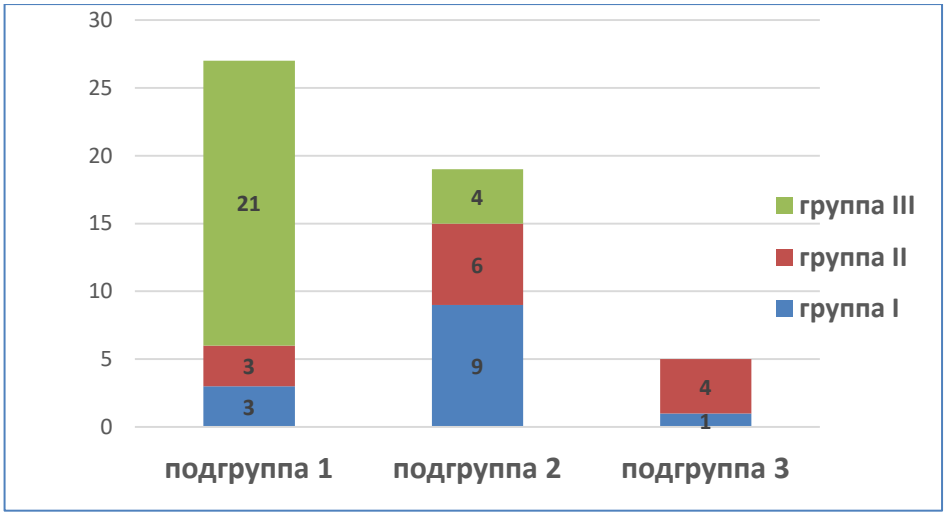


Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;

Рисунок 77 – Распределение подтипов ВИ в подгруппах эффективность вне зависимости от выбора стратегии терапии (n=51)

6.3.2 Сравнение эффективности генно-инженерной биологической терапии в общей группе ГИБТ между группами лечения – по уровню снижения ISS (%)

Результаты оценки терапевтической эффективности ГИБТ по снижению ISS (%), в зависимости от выбранной терапии: дупилумаб, секукинумаб и комбинированная, показали, что в подгруппе высокой эффективности 77,8% (n=21) пациентов получили комбинированную терапию, и по 11,1% (n=3) – монотерапию препаратами дупилумаб и секукинумаб. В подгруппе средней эффективности доминировала терапия с ГИБП дупилумабом 47,4% (n=9); 31,6% (n=6) детей получили секукинумаб и только 21,1% (n=4) находились на комбинированной терапии (рисунок 78).



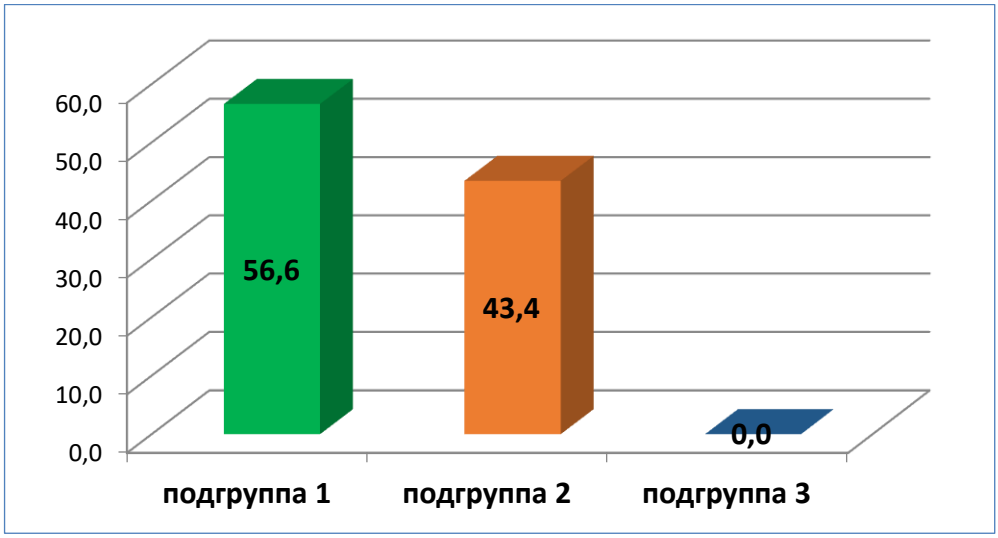
Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;
группы терапии: I – дупилумаб; II – секукинумаб; III – комбинированная.

Рисунок 78 – Оценка эффективности ГИБТ(n-51) с учетом выбора стратегии

В подгруппе низкой эффективности из 5 пациентов 4 ребенка получили монотерапию секукинумабом и 1 ребенок – дупилумаб.

6.3.3 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с синдрома Нетертона по уровню снижения ISS (%)

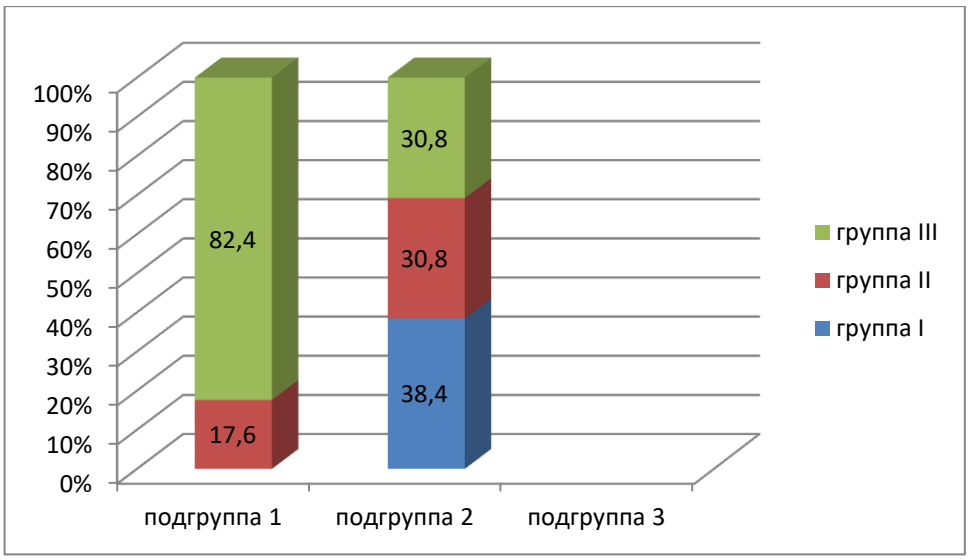
Анализ суммарной эффективности ГИБТ у 30 детей с NS представлен на рисунке 79. Результаты анализа показали, что в группе NS (n=30) не оказались дети с низкой эффективностью. У 56,6% (n=17) пациентов была зафиксирована высокая эффективность, у 43,4% (n=13) – средняя.



Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;

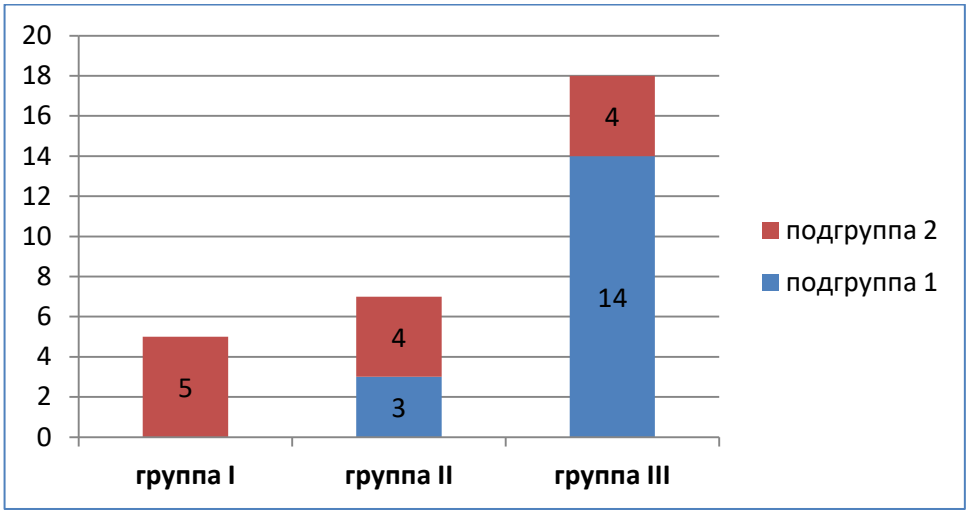
Рисунок 79 – Распределение детей с NS (n=30) с учетом эффекта ГИБТ вне зависимости от от выбора стратегии терапии

Анализ эффективности с учетом назначенных препаратов показал, что подгруппе высокой эффективности – 82,4% (n=14 из 17) пациентов получили комбинированную терапию, и всего 3 пациента (17,6%) – секукинумаб (рисунки 80, 81). В данной подгруппе не оказалось пациентов на монотерапии дупилумабом.



Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;
группы терапии: I – дупилумаб, II – секукинумаб, III – комбинированная.

Рисунок 80 –Подгруппы эффективности в группе пациентов с NS (n=30) с учетом выбора стратегии ГИБТ



Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;
Группы терапии: I – Дупилумаб, II – Секукинумаб, III – комбинированная

Рисунок 81 – Распределение детей с NS (n=30) с учетом эффекта ГИБТ в группах терапии с учетом выбора стратегии ГИБП

В подгруппе средней эффективности (n=13) 5 пациентов (38,4%) получили дупилумаб, и по 30,8% (n=4) – секукинумаб и комбинированную терапию в равном количестве.

Итоги иммунобиологической терапии в группе NS (n=30):

Комбинированная терапия (n=18):

- 82,4% пациентов (n=14) – высокая эффективность;
- 17,6% (n=4) – средняя эффективность.

Монотерапия секукинумабом (n=7):

- 42,8% (n=3) пациентов высокая эффективность;
- 57,2% (n=4) – средняя эффективность.

Монотерапия дупилумабом (n=5):

- 100% пациентов (n=5) – средняя эффективность.

Выводы по анализу эффективности ГИБТ у 30 пациентов с NS

- полученные данные подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии двумя ГИБП – секукинумабом и дупилумабом у детей с NS и её преимущество по сравнению с монотерапией;

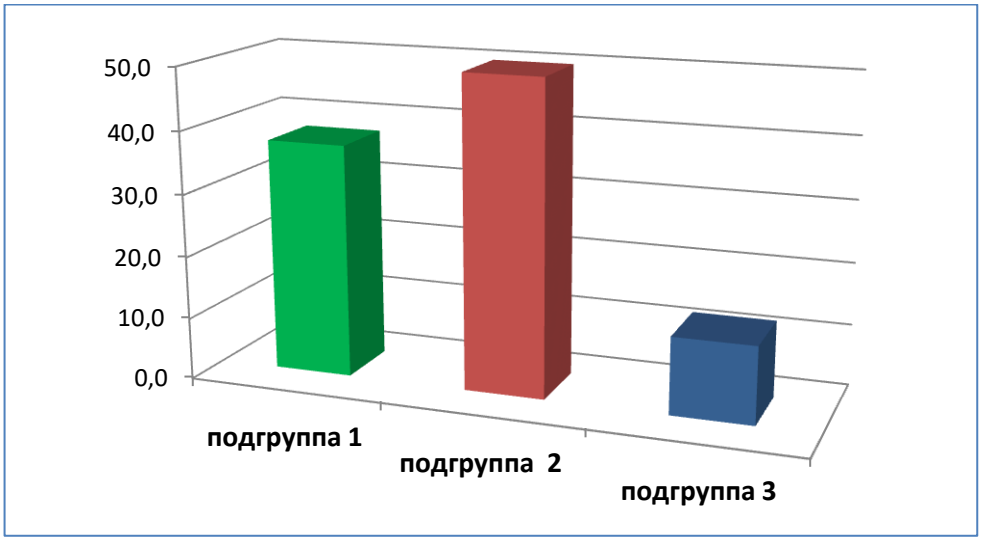
- монотерапия дупилумабом у детей детей с NS показала только среднюю терапевтическую эффективность;
- монотерапия секукинумабом у детей детей с NS продемонстрировала как высокую так и среднюю терапевтическую эффективность

6.3.4 Клиническая оценка эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с другими формами врождённого ихтиоза

Вульгарный ихтиоз – (IV, n=8)

В группе из 8 пациентов с тяжелой формой IV на монотерапии дупилумабом выявлена гетерогенность терапевтического ответа (рисунок 82).

У 3 пациентов с была зафиксирована высокая эффективность терапии, у половины пациентов (n=4) – средняя эффективность и у 1 пациента ответ был недостаточным. У ребенка с недостаточным ответом наблюдалось значительное снижение интенсивности зуда и незначительное улучшение состояния кожи – снижение ISS на 15%. Данные оказались недостаточными для признания терапии эффективной у пациента.



Подгруппы эффективности ГИБТ: 1 – высокая; 2 – средняя; 3 – низкая;

Рисунок 82 – Распределение детей с IV на монотерапии дупилумабом по подгруппам эффективности

Итоги монотерапии дупилумабом в группе с вульгарного ихтиоза (n=8):

- 37,5% пациентов (n=3) – высокая эффективность;
- 50% (n=4) – средняя
- 12,5% (n=1) – низкая

Малочисленные группы

Синдром SAM (n=3) и Плод Арлекина (HI, n=4)

3 пациентам с синдромом SAM и 4 пациентам с формой «плод Арлекина» была назначена комбинированная терапия – на основании доминирующих Th17 и Th2-иммунных фенотипов. У всех пациентов с синдромом SAM был выявлен сопутствующий тяжелый атопический синдром. У 2 пациентов с клинической формой HI также был выявлен атопический синдром. Назначенная комбинированная иммунобиологическая терапия показала высокую терапевтическую эффективность у всех детей с данными клиническими формами ВИ – уровень снижения ISS (%) после лечения составила выше 50% у всех 7 пациентов.

Итоги комбинированной терапии при синдроме SAM (n=3) и HI (n=4):

- у всех пациентов (100%; n=7) – высокая эффективность.

Врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия – (CIE, n=2)

Два пациента с клинической формой CIE продемонстрировали средний терапевтический ответ на терапию секукинумабом. Подгруппа детей с CIE на ГИБТ была малочисленной, так как среди госпитализированных детей с двнным подтипом ВИ большая часть пациентов имела в анамнезе тяжелой степени кожный синдром в неонатальном периоде с дальнейшей положительной динамикой. Во время госпитализации показатели ISS у многих пациентов не превышали 2,6 баллов. По этой причине они не попали в группу пациентов на ГИБТ в рамках нашего исследования и им была назначена стандартная терапия.

Итоги монотерапии секукинумабом при CIE (n=2):

- средняя эффективность – снижение ISS ~35%.

Врождённая гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (CHILD, n=2)

Двум пациентам с синдромом CHILD была назначена монотерапия секукинумабом – терапевтический ответ был низким по причине медленного ответа. У пацинтов наблюдалось значительное снижение интенсивности зуда и улучшение качества жизни по данному параметру. Отмечалось медленное, но продолжаюшее улучшение состояния кожи. Несмогтря на то, что степень снижение ISS было ниже 25% (низкая эффективность – по распределению эффенктивности в исследовании), нами была продолжена терапия на второй год и отмечено продолжаюшее медленное улучшение состояния кожи. Полученные результаты подтверждают, что активация Th17 путей не является единственным механизмом, лежащим в основе иммунопатогенеза клинических симптомокомплексов и подчеркивают гетерогенность патогенетических механизмов синрома CHILD.

Итоги монотерапии секукинумабом при синдроме CHILD (n=2):

- медленный терапевтический незначительный ответ – снижение ISS у пациентов на 5% и 9% соответственно.

Врожденная ретикулярная ихтиозиформная эритродермия с фенотипом «ихтиоз с Конфитти» (CRIE, n=2)

Двум пациентам с «ихтиозом Конфетти» (CRIE, ген *KRT10*) была назначена монотерапия секукинумабом. Выбор был обоснован тем, что у этих пациентов был выраженный Th17-профиль, с незначительнвым превышением Th2-лимфоцитов, несмотря на то, что в данной клиническоцй группе у большинства пациентов доминировал Th2 профиль. В результате терапии наблюдалось значительное снижение интенсивности зуда и улучшение качества жизни по данному параметру, однако терапевтический результат к отношению основных кожных симптомов был низким. Результаты монотерапии показывают низкую значимость Th17- оси иммунного ответа в основе клинических симптомов у пациентов с мутациями в *KRT10.* Вероятно, в иммунопатогенезе кожи более

важную роль играет Th2-ответ. Необходимы новые исследования в больших группах для поиска эффективных терапевтических мишеней и выбора альтернативных биологических препаратов, в том числе блокирующих ось Th2 иммунного ответа, для лечения пациентов с формой CRIE.

Итоги монотерапии секукинумабом при CRIE (n=2):

- низкая эффективность – снижение ISS у пациентов на 15% и 11%.

6.3.5 Итоговые результаты по анализу оценки клинической эффективности таргетной иммунобиологической терапии у детей с различными формами врождённого ихтиоза

Результаты сравнительного анализа клинической эффективности иммунобиологической терапии у пациентов с различными клинико-генетическими формами ВИ в трех группах лечения позволили сделать следующие заключения**:**

- высокая терапевтическая эффективность ГИБП, включающей секукинумаб и дупилумаб, подтверждена у детей с клинико-генетическими формами заболевания: NS (ген *SPINK5)*, HI (ген *ABCA12*), SAM (ген *DSG1*) – результаты 1 года терапии свидетельствуют о значительном клиническом улучшении у пациентов, а также улучшения качества жизни;
- разные подходы к выбору ГИБТ (монотерапия дупилумабом и секукинумабом и комбинированная терапия) у пациентов с NS продемонстрировали высокую эффективность и преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Комбинированная терапия обеспечивала более выраженный терапевтический эффект – по клиническому результату и скорости его достижения;
- в группе пациентов с вульгарным ихтиозом (ген *FLG*) наблюдался неоднородный терапевтический ответ на монотерапию дупилумабом (высокая, средняя и низкая эффективность), что коррелировал с вариабельностью иммунологических показателей и клинических проявлений. Это отражает

взаимосвяхь между клинической симптоматикой и иммуной профили у данной категории пациентов и подчеркивает необходимость поиска дополнительных клинико-лабораторных предикторов эффективности, а также новых терапевтических мишеней для разработки альтернативных подходов к выбору других иммунобиологических препаратов Th2 оси или их комбинаций;

- средняя терапевтическая эффективность секукинумаба у пациентов с клинико-генетической формой CIE (ген *ALOXE3)* с сопутствующим атопическитм синдромом, характеризующейся доминированием Th17- и Th2-иммунного ответа, указывает на потенциал комбинированной терапии секукинумабом и дупилумабом. Необходимо дальнейшее изучение иммунонологического профиля и результатов иммунобиологической терапии у этой группы пациентов для оптимизации лечебных протоколов;
- низкий терапевтический ответ на выбранные иммунобиологические препараты у детей с CRIE (ген *KRT10*), в сочетании с выявленными иммунологическими фенотипами и характерными изменениями структуры кожи, свидетельствует о необходимости разработки новых подходов к подбору иммунобиологических препаратов для эффективной целевой терапии данной формы ВИ. Необходимо проведение дополнительных исследований и оптимизация терапевтических стратегий в процессе дальнейшего наблюдения;
- медленный и низкий клинический ответ на иммунобиологическую терапию при синдроме CHILD (ген *NSDHL*) свидетельствует об ограниченной эффективности монотерапии секукинумабом. Однако необходимо продолжение терапии более длительный период для окончательных выводов, с учетом клинической особенности данного подтипа ВИ. Глубокое понимание молекулярных и клинических особенностей заболевания предполагают, что генная терапия представляется наиболее перспективным направлением в поиске эффективных методов лечения пациентов с синдромом CHILD.

6.4 Динамика иммунологических лабораторных показателей у пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию

6.4.1 Оценка динамики показателей клеточного иммунитета до и после генно-инженерной биологической терапии в общей группе пациентов

В общей группе пациентов с ВИ, получавших ГИБТ(n=51), сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов до и после терапии выявил статистически значимое увеличение относительного содержания CD3+ Т-лимфоцитов ($p<0,05$) и CD4+ Т-лимфоцитов ($p<0,05$) после лечения. Попарный анализ других основных субпопуляций лимфоцитов не показал достоверных изменений.

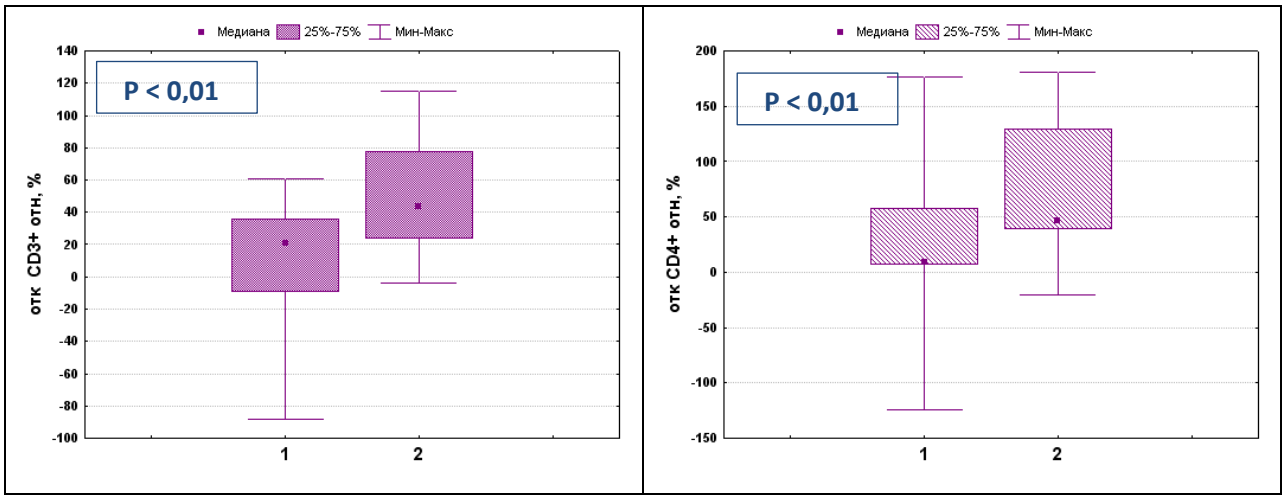
При исследовании малых субпопуляций лимфоцитов было выявлено статистически значимое увеличение показателей регуляторных Т-клеток (Treg-LP): относительного содержания в процентах от лимфоцитов (Treg-LP, % LP) – $p<0,001$; в процентах от $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Treg-LP, % $CD4^+$) – $p<0,01$; а также абсолютного количества (Treg-LP, абс) – $p<0,05$.

Другие малые субпопуляции $CD4^+$Т-лимфоцитов статистически значимых изменений не продемонстрировали при сравнении показателей на старте и на 52-й неделе ГИБТ.

6.4.2 Статистический анализ динамики иммунологических показателей в подгруппе высокой эффективности

В подгруппе пациентов с высокой эффективностью ГИБТ была подтверждена статистически значимая разница в относительном содержании CD3+ Т-лимфоцитов ($p<0,001$) и CD4+ Т-лимфоцитов ($p<0,01$) с увеличением этих показателей после терапии по сравнению с исходными значениями (рисунок 83).

Попарное сравнение динамики содержания остальных основных субпопуляций лимфоцитов до и после терапии в подгруппе высокой эффективности не установило значимых изменений.



1 – до ГИБТ; 2 – на 52-й неделе ГИБТ.

Рисунок 83 – Сравнительная динамика CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов в подгруппе высокой эффективности

Анализ малых субпопуляций лимфоцитов в подгруппе высокой эффективности выявил значительное увеличение относительного содержания Treg-LP (% LP, p<0,001; % CD4+, p<0,01). Абсолютное содержание Treg-LP не изменилось статистически значимо, однако наблюдалась тенденция к росту.

Учитывая разброс показателей Thact-лимфоцитов и Th17-клеток и малочисленность подгруппы, был проведён дисперсионный анализ с использованием F-критерия Фишера (таблица 34).

Таблица 34 – Дисперсионный анализ Thact- LP и Th17-клеток (% от CD4) до и после терапии в подгруппе высокой эффективности

Показатель	**F-критерий Фишера**	**p-значение (F – критерий >2,27)**
Thact (% от CD4)	3,34	p<0,05
Th17 (% от CD4)	3,17	p<0,05

Результаты показали статистически значимое уменьшение доли активированных Th-клеток (Thact-LP) и Th17-клеток (% от CD4+) после ГИБТ ($p<0,05$).

6.4.3 Статистический анализ динамики иммунологических показателей в подгруппе средней эффективности

В подгруппе средней эффективности ГИБТ значимых изменений в содержании основных субпопуляций лимфоцитов до и после терапии не выявлено, однако отмечена тенденция к увеличению CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов после лечения.

Аналогично, малые субпопуляции лимфоцитов изменений не продемонстрировали, но наблюдалась тенденция к увеличению как относительных, так и абсолютных показателей, а также вариабельности в результате терапии.

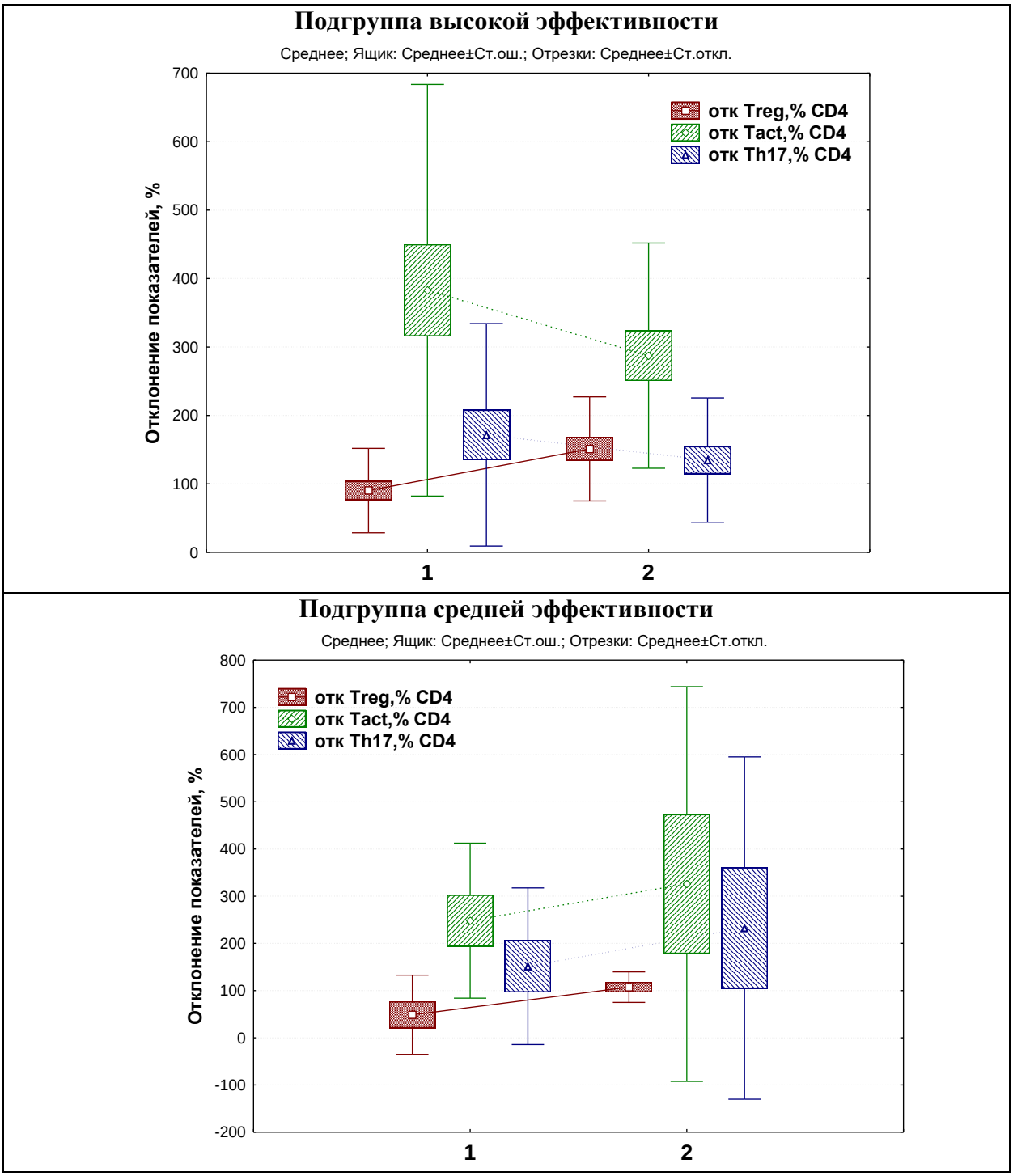
Дисперсионный анализ показал (таблица 35) статистически значимое увеличение доли Thact-LP и Th17-клеток (% от CD4+) в подгруппе средней эффективности после ГИБТ ($p<0,05$), что контрастирует с подгруппой высокой эффективности.

Таблица 35 – Дисперсионный анализ Thact- LP и Th17-клеток (% от CD4) до и после терапии в подгруппе средней эффективности

Показатель	**F критерий Фишера**	**p-значение (F-критерий > 3,44)**
Thact % от CD4	6,48	$p<0,05$
Th17 (% от CD4)	4,77	$p<0,05$

6.4.4 Сравнительный анализ динамики Treg-LP, Thact-LP и Th17-LP (%CD4) до и после лечения в подгруппах по эффективности

Результаты сравнительного анализа динамики содержания Treg-LP, Thact-LP, Th17-LP (% от CD4+) до и после ГИБТ в подгруппах высокой и средней эффективности изоброжены с помощью гистограмм на рисунке 84.



1 – до ГИБТ; 2 – на 52-й неделе ГИБТ

Рисунок 84 – Сравнение динамики Treg-LP, Thact-LP и Th17-LP (% CD4+) у пациентов на ГИБТ в подгруппах высокой и средней эффективности

Сравнительный анализ динамики иммунологических показателей у пациентов в двух подгруппах эффективности выявил особенности в группах:

1. В подгруппе высокой эффективности отмечено значимое увеличение относительного содержания Treg-LP ($p<0,01$) и снижение числа пациентов с высоким содержанием Thact-LP и Th17-LP после лечения ($p<0,05$).
2. В подгруппе средней эффективности не выявлено значимых изменений Treg-LP, при этом наблюдается увеличение числа пациентов с высоким содержанием Thact-LP и Th17-LP ($p<0,05$).

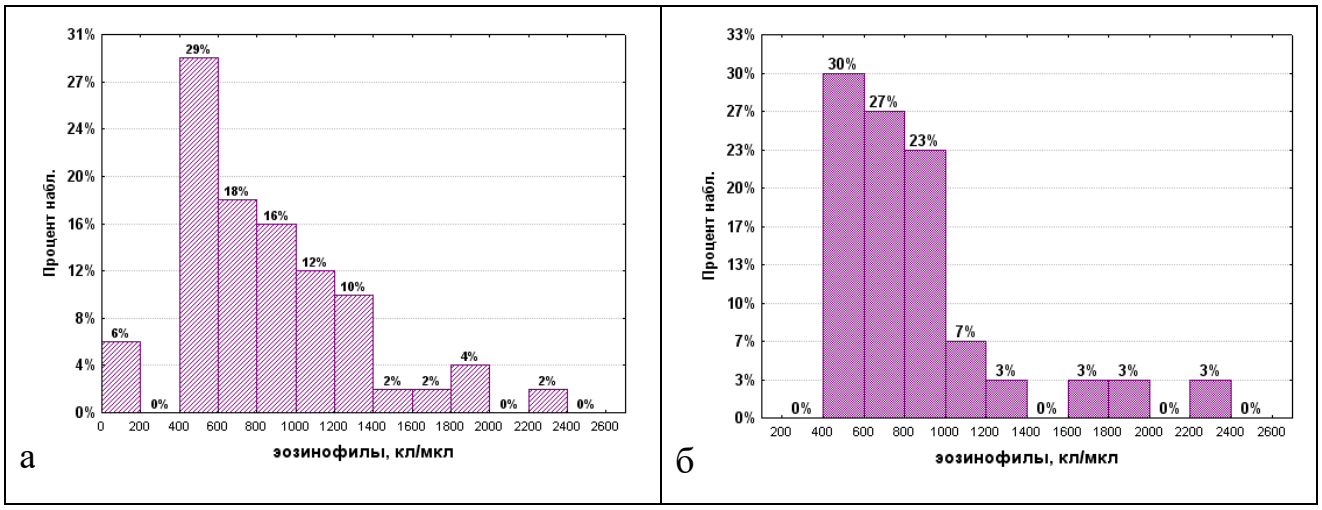
Полученные данные можно интерпертировать следующим образом:

- увеличение содержания Treg-LP и снижение числа пациентов с высоким содержанием Thact-LP и Th17-LP в результате успешной таргетной терапии подтверждают ключевую роль лимфоцитов Thact-LP и Th17-LP в иммунопатогенезе заболевания и определяют исход терапии ГИБП, а также свидетельствует о важной роли супрессивной функции Treg-клеток в основе успешного клинического ответа.
- подгруппа средней эффективности характеризуется иммунологической нестабильностью и недостаточным контролем воспаления;
- отсутствие значимого снижения Thact-, Th2- и Th17-клеток в общей группе ГИБТ отражает сохранение устойчивых иммунологических фенотипов, обусловленных генетическими дефектами и нарушениями структуры кожи;
- ГИБТ контролирует вторичное иммунное воспаление, нарушения иммунной толерантности, но не устраняет полностью иммунологические нарушения у пациентов с ВИ, что прогнозирует продолжительность терапии.

6.4.5 Анализ динамики количества эозинофилов в периферической крови до и после лечения у пациентов с врожденным ихтиозом на генно-инженерной биологической терапии

Анализ эозинофилов в периферической крови показал, что у 96% пациентов до старта ГИБТ у была выявлена эозинофилия. В группе пациентов с NS содержание эозинофилов находилось в диапазоне от 450 до 2300 клеток/мкл. Резудьтаты предствалены на рисунке 85. Анализ динамики эозинофилов в

периферической крови пациентов на ГИБТ «до и после терапии» устновил статистически значимое снижение (Р = 0,001) эозинофилов в результате иммунобиологической терапии ГИБП (рисунке 86; таблица 36; приложение Д).



а – в группе ГИБТ(n=51); б – в группе NS (n=30).

Рисунок 85 – Абсолютное количество эозинофилов в периферической крови пациентов до старта ГИБТ

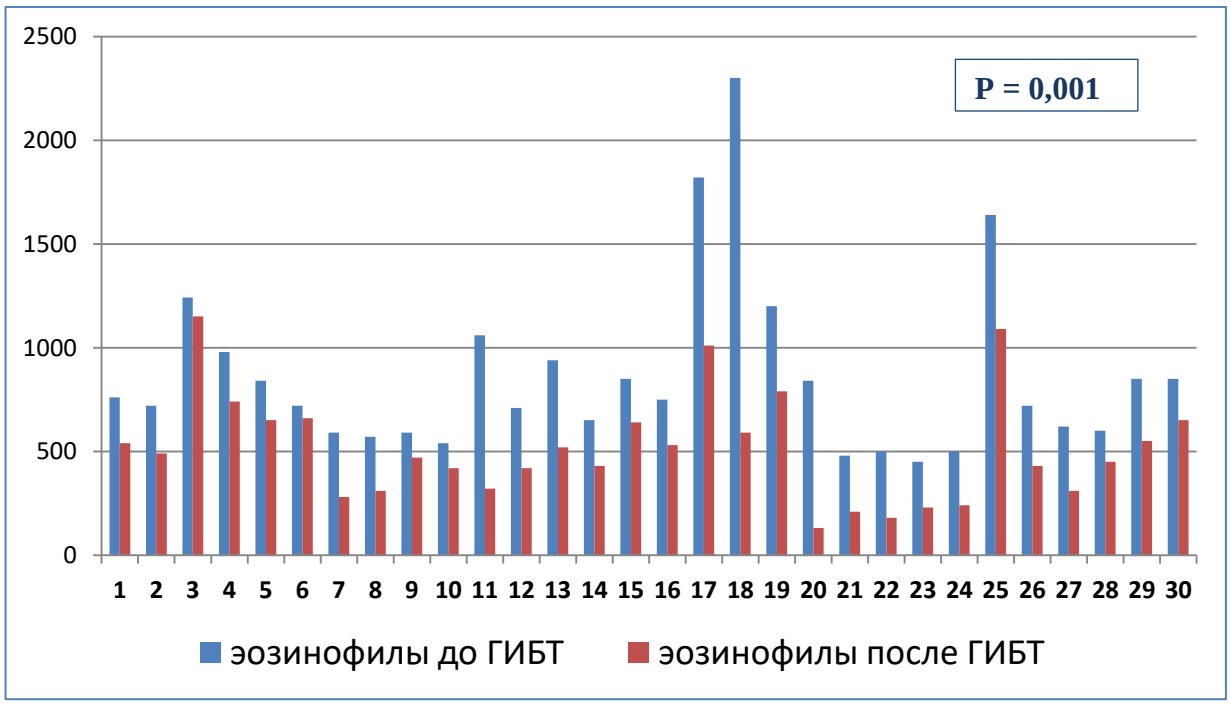


Рисунок 86 – Динамика абсолютнлого количества эозинофилов в периферической крови у пациентов с NS (n=30) до и после ГИБТ

Таблица 36 – Статистический анализ динамики числа эозинофилов и общего IgE в периферической крови до и после терапии у пациентов с NS (n=30)

Лабораторные показатели в крови – единицы	**Медианные показатели на стпрте ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Медианные показатели на 52 неделе ГИБТ Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**	**Р-значение**
Эозинофилы кл./мкл	710, 0 (540,0 - 940,0)	490,0 (270,0 – 590, 0)	P = 0,001
Общий IgE кЕ/л	2280,0 (1154,0 – 4140,0)	420,0 (210,0 – 1041,0)	P = 0,000

Сравнительный анализ динамики эозинофилов в двух подгруппах эффективности не выявил значимой разницы – статистически значимое снижение зафиксировано в двух подгуппах. Положительная динамика на фоне терапии была выявлена у всех пациентов с синдромом Нетертона. Диапазон числа эозинофилов на 52-й неделе ГИБТ в группе NS составил от 130,0 до 1150,0 (клеток/мкл), что указывает на положительный клинико -лабораторный и иммунологический исход терапии. У части пациентов после терапии показатели находились в референсном диапазоне.

6.4.6 Анализ динамики общего IgE в периферической крови пациентов на генно-инженерной биологической терапии «до и после терапии»

Изучение уровня общего IgE в периферической крови у пациентов на ГИБТ выявило превашающие нормы показатели у большой части пациентов на старте терапии – диапазон показателей солставил от 140 кЕ/л до 39 720 кЕ/л (приложение Д). В клинической группе NS у большой части пациентов была выявлена крайне высокой уровень общего IgE до терапии (100% случаев). В результате ГИБТ зарегистрировапно значительное снижение уровня общего IgE – диапазон показателей на 52-й неделе ГИБТ составил от 28 кЕ/л до 1573 кЕ/л (рисунок 87; приложение Д). Сравнительный анализ динамики показателей до и после терапии (таблица 36) установил значимый результат (P = 0,000), а сравнение в подгруппах

высокой и средней эффективности не выявило отличия между гуппами – снижение IgE было значимым в двух подгруппах.

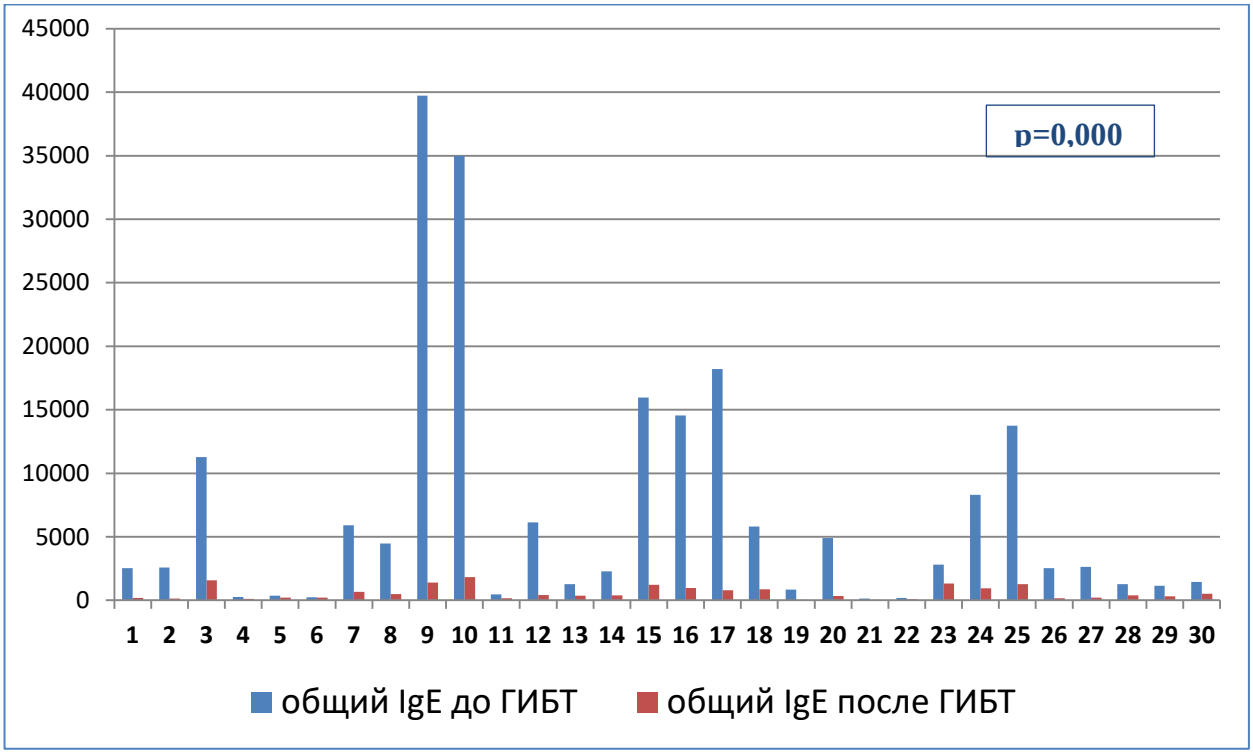


Рисунок 87 – Динамика общего IgE в крови у пациентов с NS (n=30) до и после ГИБТ

Дополнительно был проведен корреляционный анализ содержания эозинофилов и уровня общего IgE от степени тяжести ихтиоза по показателю ISS до начала ГИБТ – результаты показали отсутствие значимой корреляции.

Результаты позволили прийти к выводу, что количество эозинофилов и уровень общего IgE не являются лабораторными маркерами для оценки тяжести ихтиоза, однако отражают иммунопатогенез заболевания. Поскольку пациенты с клиническими формами NS, SAM и IV составили основную долю в группе ГИБТ, высокий уровень IgE подтверждает предполагаемую взаимосвязь между генами *SPINK5, DSG/DSP* и *FLG* и характером вторичных иммунологических нарушений, наблюдаемых при соответствующих клинических формах ВИ.

Результаты анализа динамики общего IgE и эозинофилов раскрывают иммунопатогенетические механизмы и значимость активации сигнальных путей

Th2-иммунного ответа для выделенных подтипов, что было подтверждено при изучении субпопуляционного состава клеточного иммунитета у пациентов с различными формами ВИ. Полученные данные демонстрируют, что в результате иммунобиологической терапии у пациентов с ВИ отмечено значительное снижение уровня эозинофилов и общего IgE, что указывает на положительный клинико-лабораторный и иммунологический исход терапии. У части пациентов показатели уровня эозинофилов и общего IgE после терапии находились в референтном диапазоне.

6.5 Анализ результатов исследования уровня общих IgM, IgA, IgG в периферической крови у детей с врожденным ихтиозом

Обзор результатов исследования уровня общих иммуноглобулинов A, M, G выявил, что у 86,7% пациентов уровни иммуноглобулинов находились в референсном диапазоне. Выявленные отклонения в клинических группах представлены в таблице 37:

- у двух пациентов с синдромом CHILD обнаружены повышенные уровни IgM и IgG, что подчеркивает тяжелый характер иммунологических нарушений у детей с этим синдромом;
- в группе детей с вульгарным ихтиозом наблюдалась как повышенная, так и пониженная концентрация IgA и IgG, что свидетельствует о иммунологической гетерогенности внутри этой группы;
- у одного пациента с вармантом в гене ABCA12 уровни IgA и IgG были ниже нормы;
- у 4 пациентов с синдромом Нетертона выявлена гипоглобулинемия, что подтверждает иммунодефцит у детей с тяжелыми формами синдрома Нетертона.

Все пациенты с низким уровнем IgG получили иммунозаместительную циклическую терапию ВВИГ в дозе 0,4 г/кг с интервалом 4 недели.

Таблица 37 – Характеристика отклонений уровня общих IgM, IgA, IgG в гроуппах подтипов ВИ

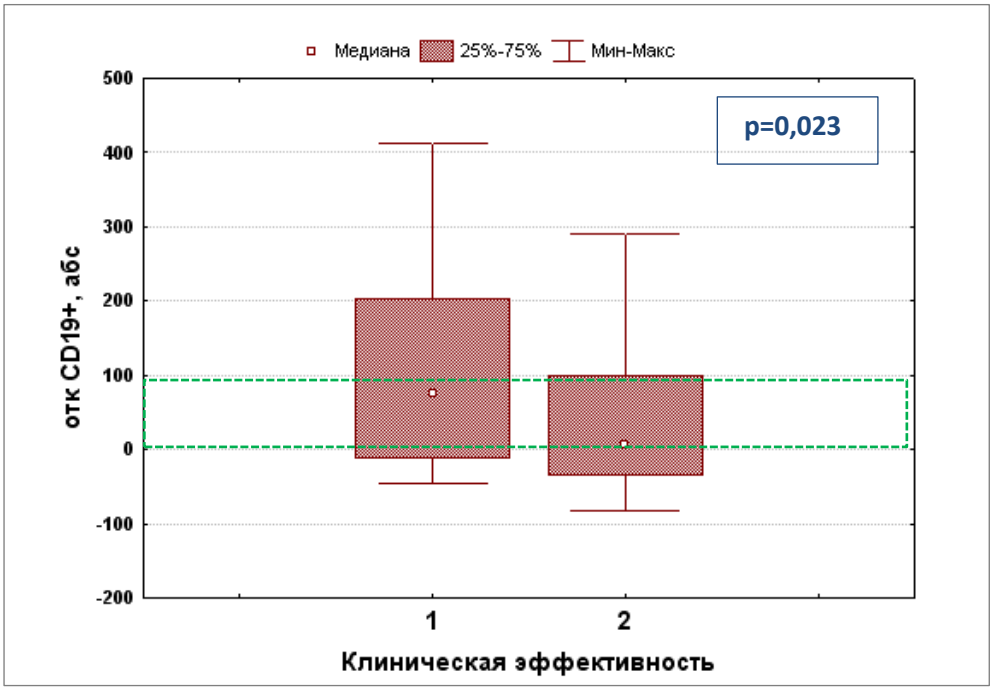
Общие иммуноглобулины	**Ниже нормы**		**Выше нормы**	
	количество пациентов	**подтипы**	**количество пациентов**	**подтипы**
IgM	0	0	n=3	CHILD (n=2) EKV (n=1)
IgA	n=3	HI (n=1) IV (n=2)	n=3	IV (n=3)
IgG	n=8	SPINK5 (n=4) IV (n=2) ALOX12B (n=1)	n=5	CHILD (n=2) IV (n=3)

6.6 Клинико-лабораторные предикторы эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с врождённым ихтиозом

Для поиска лабораторных предикторов эффективности ГИБТ у детей с врождённым ихтиозом проведено сравнение показателей клеточного иммунитета на старте терапии в подгруппах с высокой и средней эффективностью. Анализ основных субпопуляций выявил значительные различия только по уровню В-лимфоцитов: у пациентов с высокой эффективностью абсолютное содержание В-лимфоцитов было значительно выше (p=0,023), зачастую превышая верхнюю границу нормы, тогда как у пациентов со средней эффективностью уровень В-лимфоцитов находился на нижней границе нормы или ниже её (рисунок 88).

С учетом того, что в подгруппе с высокой эффективностью преобладали пациенты с NS, а также с учетом выявленного значительного разброса абсолютного содержания В-лимфоцитов в этой группе (от −32,1% до 128,3%), можно предположить следующее: у пациентов с синдромом Нетертона при исходно высоком уровне В-лимфоцитов (≥50% нормы) терапия препаратами, блокирующими сигнальные пути Th2 и Th17, связана с более успешным клиническим ответом. Полученные данные также подтверждают обоснованность таргетного подхода и указывают на вовлеченность В-лимфоцитов в

иммунопатогенез синдрома Нетертона, включая синдром SAM и подтип «плод Арлекин» с сопутствующим аллергическим компонентом.



1 – высокая; 2 – средняя.

Рисунок 88 – Сравнительная оценка абсолютного содержания B-LP до старта ГИБТ в подгруппах эффективности

Данное наблюдение позволяет учитывать исходный уровень В-лимфоцитов (более 50% нормы или выше верхней границы нормы) при старте ГИБТ у детей с синдромом Нетертона, синдромом SAM и HI. Этот показатель может рассматриваться как прогностический маркер благоприятного ответа на биологическую терапию. В то же время исходно низкое содержание В-лимфоцитов ассоциировано с менее выраженным терапевтическим эффектом и может указывать на целесообразность подбора альтернативных подходов к иммунопатогенетическому лечению у данной категории пациентов.

6.7 Оценка безопасности генно-инженерной иммунобиологической терапии

В ходе исследования проводился мониторинг возможных нежелательных явлений при применении препаратов дупилумаб и секукинумаб в соответствии с

инструкциями к препаратам. У одного пациента зарегистрирован неконтролируемый гнойный конъюнктивит. У этого пациента подобные эпизоды отмечались и ранее. У другого пациента наблюдалось грибково-бактериальное инфицирование кожи.

Пациентам с тяжелой формой синдрома Нетертона, а также со среднетяжелой формой при наличии клинико-лабораторных признаков иммунодефицита (частые инфекции в анамнезе, снижение уровня общего IgG), назначали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг с интервалом 4 недели. Также у части пациентов назначалась противогрибковая терапия флуконазолом в дозе 50 мг в сутки, что позволило предотвратить развитие инфекционных осложнений и дополнительно повышало безопасность проводимой иммунобиологической терапии. Наблюдение показало, что добавление ВВИГ дополнительно улучшает состояние кожи, обеспечивает стойкость терапевтического эффекта, снижает инфекционные осложнения, что подтверждает наличие иммунодефицита у детей с тяжелыми формами синдрома Нетертона.

На рисунках 89, 90 представлены иллюстрации пациентов с тяжелыми эритродермическими типами ВИ: синдромом Нетертона и синдромом SAM на старте и 52 неделе таргетной терапии двумя ГИБП: секукинумабом и дупилумабом. Картинки демонстрируют терапевтическую высокую эффективность и безопасность ГИБТ у детей с тяжёлыми эритродермическими типами ВИ.

На рисунке 91 представлен подросток с формой NS-SA синдрома Нетертона средней степени тяжести по шкале ISS (4,5 балла) с умеренными проявлениями атопии, у которого уже через месяц после начала монотерапии секукинумабом был достигнут хороший терапевтический эффект.

Таким образом, в результате комплексного подхода к персонализированной иммунопатогенетической терапии и успешного выбора таргетных ГИБП был достигнут хороший контроль тяжёлых проявлений кожного синдрома при врождённом ихтиозе, выраженности зуда и других симптомов заболевания, а также улучшение качества жизни детей с ВИ.

а



б



а – до ГИБТ; б – на 52 неделе ГИБТ дупилумабом и секукинумабом.

Рисунок 89 – Фото пациента с крайне тяжелой формой синдрома Нетертона

Фотографии пациентов на рисунках 89, 90 и 91 представлены из архива Н.Н. Мурашкина и К.О. Аветисян.

а



б



а – до ГИБТ; б – на 52 неделе ГИБТ дупилумабом и секукинумабом.

Рисунок 90 – Фото пациента с синдромом SAM

а



б



а – до ГИБТ; б – на 4 неделе ГИБТ секукинумабом.

Рисунок 91 – Фото пациента с NS-SA

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование 151 ребёнка с различными формами врождённого ихтиоза показало клинико-генетическую и иммунологическую гетерогенность заболевания. Установленные различия на молекулярном, клиническом и иммунологическом уровнях подтверждают необходимость индивидуализированной стратегии диагностики и лечебной тактики. Логическая модель (рисунок 92) отражает связь научной проблемы с методами, результаты клинико-генетического и иммунологического фенотипирования, направленные на совершенствование диагностики и иммунопатогенетического лечения, подтверждая научную новизну работы.



Рисунок 92 – Логическая модель исследования: от проблемы к патогенетической терапии

Комплексная оценка генетических, клинических и иммунологических особенностей подтипов позволяет персонализировать выбор ГИБТ и пргнозировать её эффективность. Практическая значимость подтверждена терапевтическим эффектом: отмечено снижение выраженности клинических проявлений и улучшение качества жизни пациентов с тяжелой формой ВИ в результате применения нового метода таргетной ГИБТ.

1. Клинико-генетического фенотипирование ВИ

Молекулярно-генетическое исследование показало, что наиболее часто выявлялись патогенные варианты генов *SPINK5* (24,5%), *FLG* (20,5%), *ALOX12B* (14,6%), *TGM1* и *KRT10* (по 9,3%). Другие гены встречались реже и были представлены следующим образом: *STS* – 5,3% (8); *KRT1* – 2% (3), *KRT2* – 0,7% (1), *ABCA12* – 3,3% (5); *ALOXE3* – 2,6% (4), *PNPLA1*– 0,7% (1), *NIPAL4* – 1,4% (2), *NSDHL* – 2,6% (4), *DSG1* – 2% (3), *DSP* – 0,7% (1), *GJB3* – 0,7% (1). В группу вошли пациенты с моногенными синдромальными формами, в частности:

- синдром Нетертона — ген *SPINK5*;
- синдром SAM — гены *DSG1/DSP*;
- синдром CHILD — ген *NSDHL*.

Подтипы ARCI характеризовались высокой степени клинико-генетической гетерогенностью. Показано, что один и тот же ген может реализовываться различными фенотипами, а клинически сходные формы могут быть обусловлены разными мутациями. Это подтверждает ограниченность исключительно клинического подхода к диагностике и необходимость молекулярно-генетической верификации. Группа ARCI была представлена клиническими формами CIE, LI, HI и SHCB, причинами которых являлись патогенные варианты генов *ALOX12B; TGM1; ABCA12; ALOXE3; PNPLA1; NIPAL4*. Для формы CIE наиболее часто встречался ген *ALOX12B;* для LI – *TGM1;* а HI – *ABCA12*. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы о клинико-генетической гетерогенности и проблемах диагностики подтипов ARCI. В исследование J.K. Simpson et al. [50] были включены 146 пациенты из 13 медицинских центров Англии с разными формами ARCI, при этом 65% пациентов на момент включения

были моложе 16 лет. В когорте гены распределились в следующем составе: *TGM1* 29%, *NIPAL4* 12%, *ABCA12* 12%, *ALOX12B* – 9%, *ALOXE3* – 7%, *SLC27A4* – 5%, *CERS3* – 3%, *CYP4F22* – 3%, *PNPLA1* – 2%, SDR9C7 – 1%. Были определены новые или специфические фенотипические признаки у пациентов с при патогенных вариантах генов *ALOX12B, ABCA12, CYP4F22, NIPAL4, SDR9C7* и *TGM1* как у новорожденных, так и в более позднем возрасте, что по мнению авторов, позволяет повысить точность диагностики. У 43% пациентов с мутациями в гене *ALOX12B* был отмечена деформация ушных раковин при рождении, необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии ($p=0,004$), деформации пальцев кистей ($p<0,001$) были связаны с мутациями в гене *ABCA12*. Самоизлечивающийся коллойдный ихтиоз наблюдался в 8% случаев, в основном при патогенных вариантах генов *TGM1* и *ALOX12B*. Развитие данного фенотипа невозможно было прогнозировать на основании неонатального фенотипа или генотипа – во всех случаях у пациентов были тяжелые проявления ихтиоза в неонатальном периоде.

Неонатальный период и диагностические ошибки

При патогенных вариантах генов *TGM1, ALOX12B, ABCA12, KRT1, KRT10* коллодиевая мембрана в неонатальном периоде способствовала ранней диагностике ВИ, однако не позволяла определить подтип заболевания. Часто допускались ошибки при определении подтипа заболевания, например, часто определили подтип как CRIE – когда были буллы и эритродермия в первые дни жизни; CIE – при выраженной эритродермии без формирования булл и в дальнейшей жизни диагнозы не были пересмотрены. Напротив, у пациентов с мутациями в генах *SPINK5, DSG1/DSP, NSDHL, FLG* и *STS* диагноз часто устанавливался поздно или ошибочно ввиду отсутствия специфических ранних признаков и сходства с атопическим дерматитом или другими хроническими «эритродермическими» дерматозами. Особенно показательным оказался синдром Нетертона: предварительный диагноз был установлен лишь у 16,2% пациентов, что подчёркивает сложность раннего клинического распознавания данной формы по причине:

- отсутствия коллодиевой мембраны;
- преобладания тяжёлого атопического синдрома и сходства с атопическим дерматитом и другими дерматозами;
- недостаточная оценка системных проявлений.

Диагноз NS удалось установить только после комплексной оценки, клинического прогнозирования и молекулярной верификации в рамках работы.

Атопический синдром выявлен у 100% пациентов с патогеннми вариантами генов *SPINK5, FLG* и *DSG1/DSP*, что подтверждает патогенетическую связь дефекта кожного барьера с активацией Th2-опосредованного воспаления. Атопический синдром является частью симптомокомплекса для данных клинико-генетических форм ВИ и может служить как диагностически-значимый фенотипический маркер. Например, у подростка с синдромом Нетертона ошибочный диагноз CRIE (эритродермия Брокка) был выставлен по причине того, что у мальчика при рождении были коллодиевая мембрана, эктропион, буллы, диффузная эритродермия. Комплексная оценка всех симптомов, выявление полисенсибилизации, эозинофилии и повышенного уровня общего IgE позволили прогнозировать синдром Нетертона, что было подтверждено результатом его молекулярно-генетического анализа.

У 4 пациентов с синдромом SAM, которые наблюдались с диагнозом АтД, в результате комплексной оценки всех кожных элементов, выявление системных нарушений, фенотипических особенностей была прогнозирована синдромальная форма ВИ, что было подтверждено генетическим анализом, с выявлением патогенных вариантов генов *DSP* и *DSG1*.

Полученные данные показали необходимость использования комплексных подходов при постановке диагноза у детей с ВИ и актуальность разработки эффективного диагностического алгоритма. Учет ранних проявлений (коллодиевая мембрана, неонатальная эритродермия, внутриутробная гипотрофия, недоношенность), семейного анамнеза, морфологических особенностей кожи, динамики симптомов и клинических реакций на стандартную терапию, а также анализ клинико-фенотипических дополнительных параметров –

таких как эктропион/эклабиум, деформация ушных раковин, ладонно-подошвенная кератодермия, задержка роста, белково-энергетическая недостаточность, изменения роста и структуры волос, частые инфекции и сопутствующий атопический синдром – обеспечивает высокоточную диагностику и позволяет успешно предположить клинико-генетический подтип.

Предложенный алгоритм способствует снижению вероятности диагностических ошибок, обеспечивает точное определение клинико-генетического подтипа ВИ, помогает прогнозировать тяжесть и особенности воспалительного профиля, а также обеспечивает персонализированные подходы к терапии. Диагностика врождённого ихтиоза представляет собой многоэтапный процесс, включающий клиническое наблюдение, морфологическую верификацию и молекулярно-генетическое подтверждение. Несмотря на внешнюю выраженность кожных проявлений, верификация подтипов ВИ даже после выявления генов нередко вызывает затруднения. Безусловно, важно учитывать перспективы улучшения диагностики:

- разработка новых алгоритмов дифференциальной диагностики;
- составление и применение новых опросников и таблиц клинико-генетической классификации и характеристик;
- внедрение искусственного интеллекта в диагностический процесс;
- расширение доступа к NGS технологиям.

В работах A.S. Paller [17; 121] также подчеркивается, что сочетание клинических данных, генетической верификации и иммунологических маркеров позволяет:

- прогнозировать тяжесть заболевания;
- определять вероятность развития воспалительного фенотипа;
- выбирать пациентов, которые потенциально лучше ответят на таргетную терапию.

Установленные генотип-фенотипические корреляции имеют непосредственное значение для выбора персонализированной терапии, так как

разные генетические подтипы сопровождаются специфическими иммунологическими профилями, определяющие эффективность таргетных биологических препаратов, что было доказано в ходе работы.

2. Иммунологические особенности подтипов врождённого ихтиоза

Иммунологическое профилирование выявило закономерности в клинических группах:

Анализ содержания основных субпопуляций лимфоцитов выявил:

- сохранение соотношения Th/Tc – Th>Tc;
- тенденция к снижению NK-клеток;
- тенденция к снижению Tc-клеток, за исключением LI;
- тенденция к повышению B-клеток за исключением KPI;
- наиболее выраженное снижение T-, Th-, Tc- и NK-клеток наблюдалось при NS, SAM, HI и CHILD – иммунологическая однородность в группах.

Анализ содержания малых субпопуляций лимфоцитов:

- во всех группах отмечалось повышенное содержание активированных T-клеток;
- различные клинико-генетические формы характеризовались особенностями иммунологических профилей:
    - CIE – Treg/Th17/Th2;
    - NS – Th17/Th2; Treg-вариабельность;
    - LI – Treg; Th2- вариабельность;
    - IV – Treg; Th2-вариабельность;
    - KPI – Treg/Th2; Th17-вариабельность;
    - SAM, HI, CHILD – Th17/Th2;

Повышение уровня активированных CD4+ лимфоцитов, превышающее нормальные значения в 2–5,5 раза, подчеркивает роль провоспалительной активации Т-хелперов в иммунопатогенезе кожных и системных проявлений, особенно у пациентов с воспалительными фенотипами ВИ (эритродермический тип, выраженный зуд). Результаты работы доказывают, что именно избыточная

активация Th17-клеток является ключевым звеном в поддержании воспалительного каскада при тяжелом течении ВИ, а их модуляция представляет собой патогенетически обоснованную терапевтическую стратегию. Также показан дисбаланс регуляторных CD4+ клеток и патогенетическая значимость активации Th2-оси при различных подтипах заболевания. Результаты исследования указывают на участие в иммунопатогенезе комбинированного Th17/Th2-воспалительного фенотипа при большинстве форм, особенно при NS, SAM, HI и CHILD. Выявлена иммунологическая однородность групп, что подчеркивает взаимосвязь между геном, клиническими симптомокомплексами и типами иммунного ответа.

Сходство иммунных механизмов у детей с ВИ, АтД, псориаза по Th2/Th17 типов иммунного ответа подтверждает перекрёст воспалительных путей и обосновывает применение таргетных препаратов. Наши выводы согласуется с литературными данными Paller и соавтров, демонстрирующими IL-17-ассоциированное воспаление при различных формах ВИ, которое коррелирует с тяжестью клинических проявлений, таких как шелушение, эритродермия, увеличение TEWL и зуд [17; 121]. В другой работе [118] показана ключевая роль Th2-, Th17- и Treg-лимфоцитов (особеннно Treg) в поддержании баланса между про- и противовоспалительными механизмами. Рисунок 93 отражает взаимосвязь клинических проявлений, генетических вариантов и иммунологического профиля, формирующих основу персонализированной терапии у пациентов с ВИ.

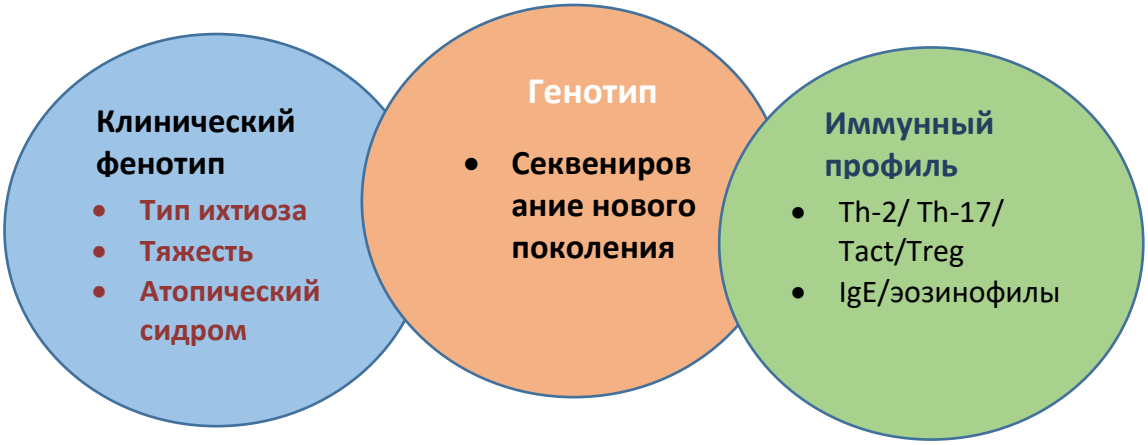


Рисунок 93 – Концепция клинико-генетического и иммунологического фенотипирования для персонализированной терапии

Полученные результаты открывают новые возможности для разработки терапевтических стратегий у детей с ВИ и демонстрируют, что успешное клинико-генетическое и иммунологическое фенотипирование не только уточняет диагноз, но и позволяет обоснованно выбрать таргетную терапию, опирающуюся на механизмы иммунопатогенеза.

3. Эффективность терапии и клинический ответ

Общий анализ результатов ГИБТ у 51 ребёнка с различными формами врождённого ихтиоза показал высокую эффективность применяемых препаратов, выбор которых определялся клинической формой заболевания и иммунологическим профилем пациента. Терапия характеризовалась хорошим профилем безопасности и выраженным клиническим эффектом. Так, в группе из 30 детей с NS на фоне монотерапии дупилумабом у всех 5 пациентов с тяжёлой формой АтД (торпидным к симптоматической терапии) снизился ISS до 50%, уменьшились кожный зуд и выраженность симптомов, а также улучшилось качество жизни. В свою очередь, при монотерапии секукинумабом у 7 пациентов с формой NS-SA и доминирующим Th17-профилем ответ был неоднородным: у 3 детей отмечался выраженный эффект, у 4 — частичная эффективность. Комбинированная терапия применялась при тяжёлых формах (ISS ≥ 5,0) с Th17/Th2-профилем и тяжёлыми проявлениями атопического синдрома: высокая эффективность достигнута у 82,4% (n = 14), средняя — у 3 детей; у двух из них при очень высоком исходном ISS снижение составило 40%, что подтверждает эффективность выбранной схемы и целесообразность продолжения лечения без изменения концепции. Результаты оценки эффективности ГИБТ в группе NS поназали, что наиболее эффективной оказалась комбинированная терапия, обеспечивающая у пациентов:

- значительное снижение ISS;
- уменьшение зуда;
- улучшение качества жизни;

- быстрое наступление терапевтического эффекта — уже на 16-й неделе терапии;

При монотерапии секукинумабом у пациентов с NS наблюдается более медленная клиническая динамика, и терапевтический эффект у части детей был зарегистрирован только на 52-й неделе лечения. Это подтверждает обоснованность выбранной точки оценки эффективности при монотерапии секукинумабом — 52 неделя от старта ГИБТ. При отсутствии ожидаемого эффекта целесообразно выполнить повторную оценку иммунного профиля, определить оптимальную стратегию перехода к комбинированной терапии и/или рассмотреть альтернативные мишени для других биологических препаратов. Преимущество комбинированной терапии в данной работе подтверждено, хотя применение ГИБП в трёх схемах сопровождалось клиническим улучшением — уменьшением эритродермии и шелушения, снижением зуда и кожного дискомфорта, а также повышением качества жизни пациентов. В малочисленных группах комбинированной терапии, включавших подтипы синдрома SAM (n = 7) и ихтиоз «плод Арлекин» (HI; n = 3) с комбинированным Th17/Th2-профилем и сопутствующим атопическим синдромом, показана высокая эффективность у всех пациентов. У каждого участника отмечалось снижение ISS более чем на 50%, существенно уменьшались кожный зуд и выраженность кожных проявлений, а также улучшалось качество жизни. На фоне ГИБП было отмечено достоверное улучшение антропометрических показателей, что указывает на системный характер клинических проявлений, особенно при синдроме Нетертона и синдроме SAM. Кроме того, по результатам ГИБТ у детей с NS снижалась частота инфекций. В группе из 8 пациентов с вульгарным ихтиозом наблюдался неоднородный терапевтический ответ: у 3 пациентов отмечалась высокая эффективность, у 4 — средняя, у 1 — низкая. Такой результат согласуется с выраженной гетерогенностью иммунологических показателей в данной группе и обосновывает продолжение исследования в больших группах пациентов с IV.

Анализ динамики иммунлогических лабораторных показателей выявил:

1. В подгруппах с высокой и средней эффективностью ГИБТ зафиксировано статистически значимое снижение общего IgE и числа эозинофилов в результате лечения. Эти показатели не различались между группами эффективности, что подтверждает универсальность воздействия таргетных препаратов дупилумаб и секукинумаб на основные маркеры атопического воспаления у пациентов с подтипами NS, синдромом SAM и HI.
2. При высокой эффективности ГИБТ (снижение ISS > 50%) отмечалось значимое увеличение доли Treg-клеток и одновременное снижение доли Th17-LP/Thact-клеток. В то же время при менее выраженном клиническом ответе (снижение ISS в пределах 25–50%) сохранялся высокий уровень Th17-LP/Thact-клеток и недостаточный прирост Treg-лимфоцитов. Такая динамика Treg-клеток напрямую корригирует иммунный дисбаланс, восстанавливая супрессорный потенциал Treg, подавляя провоспалительную активацию Th17-пути, и подтверждает роль Treg-клеток в иммунопатогенезе заболевания и терапевтическом исходе [118].

В поиске клинико-лабораторных предикторов эффективности терапии выявлено, что при ГИБТ дупилумабом и секукинумабом у пациентов с формами NS, SAM и HI предикторами высокой эффективности являются:

- сравнительно повышенный исходный уровень В-лимфоцитов (>50% возрастных норм);
- выраженный комбинированный Th2/Th17-профиль;
- атопический синдром – полисенсибилизация, эозинофилия, высокий уровень IgE.

Низкое содержание В-лимфоцитов (< 50% от возрастных норм) на фоне остальных клинических показателей указывает на более низкую вероятность достижения высоких терапевтических результатов. Это акцентирует необходимость подбора альтернативных терапевтических мишеней у таких пациентов и применения других подходов, например анти-TSLP, ингибиторов

JAK, анти-ФНО-α и др. При этом требуются дальнейшие исследования для подтверждения эффективности подобных стратегий.

Результаты исследований мировой литературы подтверждают эффективность иммунобиологической терапии при различных подходах к выбору таргетных препаратов у малочисленных групп пациентов с ВИ:

- C. Barbieux et al. (2021) выявили устойчивый эффект анти-IL17A у взрослых с NS-ILC [38];
- исследования I. Luchsinger et al. (2020) и S. Yan et al. (2022) подтвердили высокую эффективность дупилумаба у 4 детей раннего возраста с синдромом Нетертона и атопическим компонентом [108];
- работы T. Takegami et al. (2024) и C. Murase et al. (2024) демонстрируют возможность применения альтернативных препаратов – барицитиниба и упадацитиниба [75; 115], при недостаточной реакции на дупилумаб [40];
- в работе R. Lefferdink et al. представлены данные об улучшение симптомов у пациентов с эритродермическим типом врождённого ихтиоза при лечении секукинумабом. При ламеллярном ихтиозе препарат оказался неэффективным [107];
- по мнению A.S. Paller et al., ВИ следует рассматривать, как заболевание с хроническим иммуновоспалительным компонентом [17, 121], и доказано, что таргетное подавление IL-4/13 или IL-17 уменьшает воспаление и улучшает клиническое состояние пациентов с ВИ. В исследованиях A. Paller и других авторов показана хорошая переносимость биопрепаратов и возможность их длительного применения в педиатрической практике у детей с ВИ [60; 121].

ГИБП показали высокий профиль безопасности в нашей работе: серьёзные нежелательные явления не были зарегистрированы ни при монотерапии, ни при комбинированном лечении. Отмеченные единичные побочные реакции были купированы без отмены терапии.

В ходе проведённого исследования выявлена высокая гетерогенность врождённого ихтиоза, а также его сложная клинико-генетическая природа. Обнаружены широкий спектр кожных и системных проявлений, обусловленных

иммуноопосредованными механизмами, что подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и терапии. Эта стратегия особенно важна при воспалительных фенотипах ВИ – с подтипами, проявляющими доминированием эритродермии, зуда и атопического синдрома.

На основании анализа результатов исследования, включая оценку эффективности иммунобиологической терапии у детей с различными формами ВИ, сформулированы следующие ключевые выводы:

- применение комбинированной терапии дупилумабом и секукинумабом является целесообразным для комплексного подавления воспаления у пациентов с подтипами NS, SAM и HI, сопровождающихся атопическим синдромом и иммунологическими профилями Th17/Th2;
- клинико-генетическое фенотипирование и определение подтипов ВИ позволяют прогнозировать иммунологический фенотип, обосновывать выбор эффективных персонализированных терапевтических стратегий, основанных на использовании таргетных иммунобиологических препаратов;
- работа подтверждает эффективность и безопасность применения таргетной иммунобиологической терапии у детей с воспалительными фенотипами ВИ.

Малочисленные группы пациентов с подтипами ARCI, KPI, IV и другими формами ихтиоза требуют расширения выборки и проведения дальнейших исследований для уточнения роли иммунологических профилей и разработки персонализированных подходов к иммунопатогенетической терапии.

Разработанный пошаговый алгоритм, включающий клинико-фенотипическую оценку, молекулярно-генетическое исследование и иммунологическое фенотипирование, представлен на рисунке 33. Его применение обеспечивает точную диагностику ВИ у детей с определением подтипа заболевания. Использование этого алгоритма в рамках исследования позволило выставить диагноз у пациентов, определить их иммунные профили, обосновать выбор целевых молекул для иммунобиологической терапии с учетом подтипов и иммунофенотипов (приложение Е).

Схема диагностики подтипов ВИ, последовательность этапов диагностики, молекулярно-генетического исследования и планирования персонализированной терапии с учётом иммунного профиля и выявленного подтипа отражены на рисунке 94. Представленная схема систематизирует подход к диагностике и лечению врождённого ихтиоза у детей и отражает основную концепцию работы. Введение лечебно-диагностической концепции «генотип → фенотип→ иммунный профиль» для пациентов с различными формами врождённого ихтиоза открывает новые перспективы терапии и формирует основу для персонифицированных подходов, включая патогенетической терапии, прогноз и генетическое консультирование.

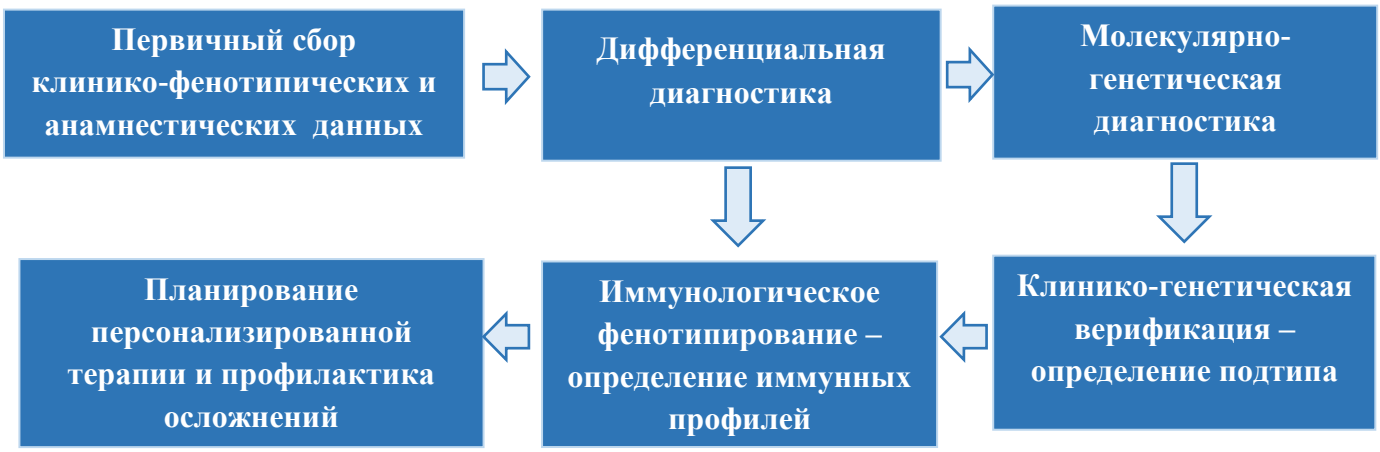


Рисунок 94 – Схема диагностики и выбора персонализипрованной терапии врождённого ихтиоза у детей

Несмотря на то, что ГИБП не устраняют первичные нарушения, вызванные патогенными вариантами генов ВИ, их применение способствует снижению вторичного кожного воспаления, значительному улучшению клинической картины и качества жизни пациентов. Учитывая доказанную роль вторичного иммуноопосредованного воспаления в патогенезе ихтиоза, терапия с использованием таргетных препаратов требует длительного и системного подхода, а также организации долгосрочного мониторинга эффективности и безопасности.

Перспективы дальнейших исследований связаны с углублением понимания иммунологических профилей, что позволит прогнозировать терапевтический ответ, индивидуализировать прогноз и разрабатывать персонализированные методы терапии у детей с различными формами врождённого ихтиоза.

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 (приложение Е).

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 B-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВИ – врождённый ихтиоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

Пс – псориаз

ARCI – аутосомно-рецессивный врождённый ихтиоз

BAZ – индекс массы тела в зависимости от возраста;

CDLQI – дерматологический индекс качества жизни детей

CHILD – врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей

CIE – врождённая небуллезная ихтиозиформная эритродермия

CRIE – врождённая буллезная ихтиозиформная эритродермия или эритродермия Брокка

EDD – наследственное нарушение эпидермальной дифференцировки

FLG – филаггрин

HAZ – длина/рост в зависимости от возраста

HI – ихтиоз «плод Арлекина»

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

ISS – шкала «индекс тяжести ихтиоза»

IV – Вульгарный ихтиоз

JAK – янус киназа

KLK – калликреин

KPI – кератинопатические формы ихтиоза

LEKTI – ингибитор сериновых протеаз казал типа 5

LI – ламеллярный ихтиоз

LP – лимфоциты

nEDD – несиндромальная форма наследственного нарушения эпидермальной дифференцировки

NF-kB – универсальный фактор транскрипции

NGS – секвенирование нового поколения

NRS – числовая рейтинговая шкала пикового зуда

NS – синдром Нетертона

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

RXLI – Х-сцепленный рецессивный ихтиоз

SAM – синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения

sEDD – синдромальная форма наследственного нарушения эпидермальной дифференцировки

SICI/SHCB – самовосстанавливающийся коллодийный плод

Tact /Thact – активированные CD4+ клетки

Tc – цитотоксические Т-лимфоциты

Th – Т-хелперы

Th2 – хелперы 2-типа

Th17 – хелперы 17-типа

Treg – Т-регуляторные лимфоциты

Thact/ Tact – Т-активированные лимфоциты

TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин

WAZ – масса тела в зависимости от возраста

WES – полноэкзомное секвенирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания / Н.Н. Мурашкин, К.О. Аветисян, Р.А. Иванов, С.Г. Макарова // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 362-377. – doi: 10.15690/vsp.v21i5.2459.
2. Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение) / Т.Г. Тахтарова, З.Р. Хисматуллина, Л.Д. Панова, А.Н. Панова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 3. – С. 6-13. – doi: 10.25208/vdv1214.
3. Ихтиоз у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. – МЗ РФ, 2016. – 39 с.
4. Ихтиоз. Что важно знать специалисту / Е.В. Дворянкова, О.О. Мельниченко, В.Н. Красникова, И.М. Корсунская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 12. – С. 25-30.
5. К вопросу об эпидемиологии врожденного ихтиоза в Москве / И.М. Корсунская, О.В. Жукова, О.Л. Новожилова, О.О. Мельниченко // Медицинский алфавит. – 2021. – № 18. – С. 59-52. – doi: 10.33667/2078-5631-2021-18-59-62.
6. Клиническое наблюдение ребенка с эпидермолитическим ихтиозом и врожденным пороком развития легкого / И.И. Рюмина, Н.М. Марычева, Б.А. Динов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 194-200. – https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.194-200.
7. Орловская, И.В. Врожденный ихтиоз / И.В. Орловская, И.И. Рюмина, А.Е. Перепелкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 54, № 6. – С. 22-25.
8. Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания / К.О. Аветисян, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 415-424. – doi: d10.15690/vsp.v22i5.264.

9. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай / Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.С. Бридан-Ростовская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 433-442. – doi: 10.15690/vsp.v22i5.2621.
10. Синдром Нетертона: междисциплинарное наблюдение дерматологов, иммунологов и генетиков / А.М. Бобрешова, В.И. Бурлаков, Ю.А. Родина [и др.] // Медицинская генетика. – 2025. – Т. 24, № 6. – С. 33-36. – doi: 10.25557/2073-7998.2025.06.33-36.
11. Труханова, Е.В. История исследований ихтиозов / Е.В. Труханова // Дерматология. – 2010. – Т. 30, № 4. – С. 452-460.
12. Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врожденного ихтиоза у ребенка: редкий клинический случай / К.О. Аветисян, Н.Н. Мурашкин, Е.С. Павлова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 394-401. – doi: 10.15690/vsp.v23i5.2804.
13. Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с различными формами врожденного ихтиоза / Купцова Д.Г., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Аветисян К.О. [и др.] // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. – 2024. – № 1. – С. 44-47. – doi: 10.53529/2500-1175-2024-1-44-47.
14. A cellular disease model toward gene therapy of TGM1-dependent lamellar ichthyosis / L. Sercia, O. Romano, G. Marini [et al.] // Mol. Ther. Methods Clin. Dev. – 2024. – Vol. 32, № 3. – P. 101311. – doi: 10.1016/j.omtm.2024.101311.
15. Akiyama, M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts / M. Akiyama // Hum. Mutat. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1090-1096. – doi: 10.1002/humu.21326.
16. Akiyama, M. An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses / M. Akiyama, H. Shimizu // Exp. Dermatol. – 2008. – Vol. 17. – P. 373-382. – doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00691.

17. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis / A.S. Paller, Y. Renert-Yuval, M. Suprun [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 1. – P. 152-165. – doi: 10.1016/j.jaci. 2016.07.019.
18. Ang-Tiu, C.U. Ichthyosis bullosa of Siemens / C.U. Ang-Tiu, M.E. Nicolas // J. Dermatol. Case Rep. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 78-81. – doi: 10.3315/jdcr. 2012.1107.
19. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab / C. Poulton, D. Gration, K. Murray [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2019. – Vol. 36, № 6. – P. 1002-1003. – doi: 10.1111/pde.13995.
20. Autosomal recessive congenital ichthyosis: epidemiology and molecular characterization in Spain / A. Hernández-Martín, R. González-Sarmiento, P. De Unamuno [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 164, № 2. – P. 396-404. – doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10109.x.
21. Autosomal recessive congenital ichthyosis: Genomic landscape and phenotypic spectrum in a cohort of 125 consanguineous families / L. Youssefian, H. Vahidnezhad, A.H. Saeidian [et al.] // Hum. Mutat. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 288-298. – doi: 10.1002/humu.23695.
22. Autosomal recessive congenital ichthyosis / L. Rodríguez-Pazos, M. Ginarte, A. Vega, J. Toribio // Actas Dermosifiliogr. – 2013. – Vol. 104, № 4. – P. 270-284. English, Spanish. – doi: 10.1016/j.adengl.2011.11.021.
23. Biologics and Small-Molecule Therapies in Netherton Syndrome: A Comprehensive Review / S. Morizane, T. Mukai, K. Sunagawa [et al.] //J. Dermatol. – 2025. – Vol. 52, № 10. – P. 1483-1493. – doi: 10.1111/1346-8138.17923.
24. Biologics in congenital ichthyosis: are they effective? / J. Mazereeuw-Hautier, C. Granier Tournier, A. Hernandez-Martin [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2025. – Vol. 192, № 2. – P. 327-334. – doi: 10.1093/bjd/ljae420.

25. Butala, S. Ichthyosis: presentation and management / S. Butala, J. Mazereeuw-Hautier, A.S. Paller // Curr. Opin Pediatr. – 2023. – Vol. 35, № 4. – P. 467-474. – doi: 10.1097/MOP.0000000000001264.
26. Cabanillas, B. Dupilumab for Atopic Dermatitis-From Clinical Trials to Molecular and Cellular Mechanisms / B. Cabanillas // Dermatitis. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 21-28. – doi: 10.1089/DERM.0000000000000905.
27. Casadei, K. Anthropometric Measurement / K. Casadei, J. Kiel // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30726000.
28. Challenges of Gene Editing Therapies for Genodermatoses / I.R. Brooks, A. Sheriff, D. Moran [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2298. – doi: 10.3390/ijms24032298.
29. CHILD Syndrome / K. Ramphul, V. Kota, N.C. Sathe, S.G. Mejias // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – Vol. 2025 Jan–. PMID: 29939590.
30. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum / J. Sato, M. Denda, J. Nakanishi [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1998. – Vol. 111, № 2. – P. 189-193. – doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00244.x.
31. Clinical characteristics of Netherton syndrome and exploration of targeted biologic therapy: two case reports / W. Xiang, C. Lian, J. Lu [et al.] // Front. Allergy. – 2025. – Vol. 6. – P. 1667357. – doi: 10.3389/falgy.2025.1667357.
32. Comèl-Netherton syndrome – case report / I. Błażewicz, A. Rustowska, A. Wilkowska, R.J. Nowicki // Przegl. Dermatol. – 2014. – Vol. 101. – P. 481-486. – doi: 10.5114/dr.2014.46950.
33. Comprehensive stratum corneum ceramide profiling reveals reduced acylceramides in ichthyosis patient with CERS3 mutations / M. Yamamoto, T. Sassa, Y. Kyono [et al.] // J. Dermatol. – 2021. – Vol. 48, № 4. – P. 447-456. – doi: 10.1111/1346-8138.15725.
34. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents / A.L. Zaenglein, M.L. Levy,

N.S. Stefanko [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2021. – Vol. 38, № 1. – P. 164-180. – doi: 10.1111/pde.14408.

35. Current strategies for the gene therapy of autosomal recessive congenital ichthyosis and other types of inherited ichthyosis / D.S. Chulpanova, A.A. Shaimardanova, A.S. Ponomarev [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2506. – doi: 10.3390/ijms23052506.
36. de Onis, M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age / M. de Onis // Acta Paediatr. Suppl. – 2006. – Vol. 450. – P. 76-85. – doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
37. Development and Initial Validation of a Novel System to Assess Ichthyosis Severity / Q. Sun, S. Asch, C. Bayart [et al.] // JAMA Dermatol. – 2022. – Vol. 158, № 4. – P. 359-365. – doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5917.
38. Duality of Netherton syndrome manifestations and response to ixekizumab / C. Barbieux, M.B. Des Claustres, M. De la Brassinne [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2021. – Vol. 84, № 5. – P. 1476-1480. – doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.054.
39. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis / M. Seegräber, J. Srour, A. Walter [et al.] // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. 467-474. – doi: 10.1080/17512433.2018.1449642.
40. Dupilumab improves clinical symptoms in children with Netherton syndrome by suppressing Th2-mediated inflammation / S. Yan, X. Wu, J. Jiang [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1054422. – doi: 10.3389/fimmu.2022.1054422.
41. Elias, P.M. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders / P.M. Elias, M.L. Williams, K.R. Feingold // Clin. Dermatol. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 311-322. – doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.017.
42. Elkhatib, A.M. Ichthyosis Fetalis / A.M. Elkhatib, M. Omar // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809327.
43. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of KRT1, KRT2 and KRT10 Mutations in Keratinopathic Ichthyosis / A. Hotz, V. Oji, E. Bourrat [et al.] // Acta

Derm. Venereol. – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 473-478. – doi: 10.2340/00015555-2299.

44. Expanding the Genotypic Spectrum of Bathing Suit Ichthyosis / N.V. Marukian, R.H. Hu, B.G. Craiglow [et al.] // JAMA Dermatol. – 2017. – Vol. 153, № 6. – P. 537-543. – doi: 10.1001/ jamadermatol.2017.0202.
45. Exploring TH17-mediated inflammation in epidermolytic ichthyosis: Clinical and mechanistic insight / Y. Tan, X. Chen, Y. Shen [et al.] // Clin. Immunol. – 2025. – Vol. 277. – P. 110494. – doi: 10.1016/j.clim.2025.110494.
46. Finlay, A.Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use / A.Y. Finlay, G.K. Khan // Clin. Exp. Dermatol. – 1994. – Vol. 19, № 3. – P. 210-216. – doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.
47. First Case of KRT2 Epidermolytic Nevus and Novel Clinical and Genetic Findings in 26 Italian Patients with Keratinopathic Ichthyoses / A. Diociaiuti, D. Castiglia, M. Corbeddu [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7707. – doi: 10.3390/ijms21207707.
48. Fischer, J. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases / J. Fischer, E. Bourrat // Acta Derm. Venereol. – 2020. – Vol. 100, № 7. – P. adv00096. – doi: 10.2340/00015555-3432.
49. French national protocol for the management of congenital ichthyosis / M. Severino-Freire, C. Granier Tournier, C. Chiaverini [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2024. – Vol. 151, № 1. – P. 103247. – doi: 10.1016/j.annder. 2024.103247.
50. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis / J.K. Simpson, M. Martinez-Queipo, A. Onoufriadis [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2020. – Vol. 182, № 3. – P. 729-737. – doi: 10.1111/bjd.18211.
51. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients / A. Vahlquist, A. Bygum, A. Gånemo [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130, № 2. – P. 438-443. – doi: 10.1038/jid.2009.346.

52. Gutiérrez-Cerrajero, C. ICHTHYOSIS: Clinical and Molecular Update. Part 1: Introduction and Non-Syndromic Ichthyoses / C. Gutiérrez-Cerrajero, R. González-Sarmiento, Á. Hernández-Martín // Actas Dermo-Sifiliográficas. – 2002. – Vol. 116, № 5. – P. T481-T496. – doi: 10.1016/j.ad.2025.03.012.
53. Hair abnormality in Netherton syndrome observed under polarized light microscopy / D. Utsumi, M. Yasuda, H. Amano [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2020. – Vol. 83, № 3. – P. 847-853. – doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.024.
54. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases / S. Rajpopat, C. Moss, J. Mellerio [et al.] // Arch. Dermatol. – 2011. – Vol. 147, № 6. – P. 681-686. – doi: 10.1001/archdermatol.2011.9.
55. Has, C. Palmoplantar keratodermas: Clinical and genetic aspects / C. Has, K. Technau-Hafsi // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2016. – Vol. 14. – P. 123-139. – doi: 10.1111/ddg.12930.
56. High rate of self-improving phenotypes in children with non-syndromic congenital ichthyosis: case series from south-western Germany / L. Frommherz, A. Krause, J. Kopp [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 2293-2299. – doi: 10.1111/jdv.17524.
57. hiPSC-Derived Epidermal Keratinocytes from Ichthyosis Patients Show Altered Expression of Cornification Markers / D. Lima Cunha, A. Oram, R. Gruber [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1785. – doi: 10.3390/ijms22041785.
58. Ichthyoses in everyday practice: management of a rare group of diseases / K. Süßmuth, H. Traupe, D. Metze, V. Oji // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 225-243. – doi: 10.1111/ddg.14049.
59. Ichthyosis / C. Gutiérrez-Cerrajero, E. Sprecher, A.S. Paller [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 2. – doi: 10.1038/s41572-022-00412-3.
60. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature / K. Malik, H. He, T.N. Huynh [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 143, № 2. – P. 604-618. – doi: 10.1016/j.jaci. 2018.03.021.

61. Ichthyosis with confetti: clinics, molecular genetics and management / L. Guerra, A. Diociaiuti, M. El Hachem [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 115. – doi: 10.1186/s13023-015-0336-4.
62. Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in CDSN encoding corneodesmosin / S. Israeli, H. Zamir, O. Sarig [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131, № 3. – P. 779-781. – doi: 10.1038/jid.2010.363.
63. Inherited ichthyoses: molecular causes of the disease in Czech patients / R. Borská, B. Pinková, K. Réblová [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 92. – doi: 10.1186/s13023-019-1076-7.
64. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages / J.C. Chamcheu, I.A. Siddiqui, D.N. Syed [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 2022. – Vol. 724. – Article 109246. – doi: 10.1016/j.abb.2022.109246.
65. Kim, Y. Skin barrier dysfunction and filaggrin / Y. Kim, K.M. Lim // Arch. Pharm. Res. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 36-48. – doi: 10.1007/s12272-021-01305-x.
66. Kraljević, D. Netherton Syndrome: A Case-Based Review of Diagnosis, Management, and Emerging Treatments / D. Kraljević, S. Mikulić, A. Damjanović // Acta Dermatovenerol Croat. – 2025. – Vol. 33, № 1. – P. 26-30.
67. Lewis-Jones, M.S. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use / M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay // Br. J. Dermatol. – 1995. – Vol. 132, № 6. – P. 942-949. – doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.
68. Li, H. Upadacitinib shows efficacy in Netherton syndrome with poor response to Dupilumab / H. Li, J. Wang // J. Dermatol. – 2025. – Vol. 52, № 2. – P. e172-e173. – doi: 10.1111/1346-8138.17461.
69. Li, X. Treatment of Netherton syndrome with upadacitinib / X. Li, B. Han, S. Li // Clin. Exp. Dermatol. – 2023. – Vol. 48, № 12. – P. 1379-1381. – doi: 10.1093/ced/llad242.
70. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE) / A. Blauvelt, E. Guttman-Yassky,

A.S. Paller [et al.] // Am. J. Clin. Dermatol. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 365-383. – doi: 10.1007/s40257-022-00683-2.

71. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one / J. Mazereeuw-Hautier, A. Vahlquist, H. Traupe [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2019. – Vol. 180, № 2. – P. 272-281. – doi: 10.1111/ bjd.17203.
72. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two / J. Mazereeuw-Hautier, A. Hernández-Martín, E.A. O'Toole [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2019. – Vol. 180, № 3. – P. 484-495. – doi: 10.1111/bjd.16882.
73. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part one: 2024 update / J. Mazereeuw-Hautier, A.S. Paller, I. Dreyfus [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2025. – Vol. 193, № 1. – P. 16-27. – doi: 10.1093/bjd/ljaf076.
74. Managing syndromic congenital ichthyosis at a tertiary care institute-Genotype-phenotype correlations, and novel treatments / G. Dabas, R. Mahajan, D. De [et al.] // Dermatol. Ther. – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. e13816. – doi: 10.1111/dth.13816.
75. Measurement of clinical outcomes of Netherton syndrome following treatment with upadacitinib / C. Murase, R. Fukaura, N. Yamada [et al.] // J. Dermatol. – 2024. – Vol. 51, № 11. – P. e399-e401. – doi: 10.1111/1346-8138.17319.
76. Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population / J. Mohamad, L. Samuelov, N. Malchin [et al.] // Exp. Dermatol. – 2021. – Vol. 30, № 9. – P. 1290-1297. – doi: 10.1111/ exd.14345.
77. Netherton Syndrome: A Comprehensive Literature Review of Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Therapeutic Strategies / M. Mocarska, A. Muciek, J. Dolinkiewicz [et al.] // J. Mother Child. – 2025. – Vol. 29, № 1. – P. 106-113. – doi: 10.34763/jmotherandchild.20252901.d-25-00014.
78. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review / C.A. Sarri, A. Roussaki-Schulze, Y. Vasilopoulos [et al.] // Mol. Diagn. Ther. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 137-152. – doi: 10.1007/s40291-016-0243-y.

79. Netherton Syndrome: A Systematic Review of the Challenges of Diagnosis and Treatment / M.S. Reese, R. Nguyen, N. Chughtai [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 12. – P. e98322. – doi: 10.7759/cureus.98322.
80. Netherton syndrome A therapeutic challenge in childhood // P. Kostova, G. Petrova, M. Shahid [et al.] // Clin. Case Rep. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. e8770. – doi: 10.1002/ccr3.8770.
81. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives / F. Barbati, M. Giovannini, T. Oranges [et al.] // Front. Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 645259. – doi: 10.3389/fped.2021.645259.
82. New developments in the molecular treatment of ichthyosis / M.D.W. Joosten, J.M.K. Clabbers, N. Jonca [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 269. – doi: 10.1186/s13023-022-02430-6.
83. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature / M.D.W. Joosten, J.M.K. Clabbers, N. Jonca [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 269. – doi: 10.1186/s13023-022-02430-6.
84. Nonsense mutations in KRT1 caused recessive epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads / R. Mo, M. Lin, M. Lee [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 36, № 10. – P. 1857-1862. – doi: 10.1111/jdv.18189.
85. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy / M. Akiyama, K. Choate, Á. Hernández-Martín [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2025. – Vol. 193, № 4. – P. 619-641. – doi: 10.1093/bjd/ljaf154.
86. Novel and recurrent mutations in keratin 1 cause epidermolytic ichthyosis and palmoplantar keratoderma / F.J.D. Smith, J.M. Kreuser-Genis, C.S. Jury [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2019. – Vol. 44, № 5. – P. 528-534. – doi: 10.1111/ced.13800.
87. Novel and Recurrent PNPLA1 Mutations in Spanish Patients with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis; Evidence of a Founder Effect / U. Esperón-

Moldes, M. Ginarte Val, L. Rodríguez-Pazos [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2019. – Vol. 99, № 10. – P. 894-898. – doi: 10.2340/00015555-3227.

88. Novel DSP Spectrin 6 Region Variant Causes Neonatal Erythroderma, Failure to Thrive, Severe Herpes Simplex Infections and Brain Lesions / S. Vakkilainen, L. Puhakka, P. Klemetti [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2019. – Vol. 99, № 9. – P. 789-796. – doi: 10.2340/00015555-3203.
89. Novel Homozygous Mutations in the Genes TGM1, SULT2B1, SPINK5 and FLG in Four Families Underlying Congenital Ichthyosis / F. Fozia, R. Nazli, S. Alam Khan [et al.] // Genes (Basel). – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 373. – doi: 10.3390/ genes12030373.
90. Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis / T. Takeichi, K. Sugiura, C.K. Hsu [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2015. – Vol. 79, № 3. – P. 317-319. – doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.001.
91. Oji, V. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics / V. Oji, H. Traupe // Eur. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 349-359.
92. Patients with congenital ichthyosis and TGM1 mutations overexpress other ARCI genes in the skin: Part of a barrier repair response? / H. Zhang, M. Ericsson, S. Weström [et al.] // Exp. Dermatol. – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 1164-1171. – doi: 10.1111/exd.13813.
93. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis / G. Yosipovitch, M. Reaney, V. Mastey [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2019. – Vol. 181, № 4. – P. 761-769. – doi: 10.1111/bjd.17744.
94. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a population-based study / A. Hernandez-Martin, B. Aranegui, A. Torrelo [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2014. – Vol. 9. – Article 1. – doi: 10.1186/1750-1172-9-1.
95. Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma / E. Cuperus, A. Bygum, L. Boeckmann [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 973-986. – doi: 10.1111/jdv.18043.

96. Quality of life and clinical characteristics of self-improving congenital ichthyosis within the disease spectrum of autosomal-recessive congenital ichthyosis / L. Hake, K. Süßmuth, K. Komlosi [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 36, № 4. – P. 582-591. – doi: 10.1111/jdv.17873.
97. Reich, A. Pruritus differences between psoriasis and lichen planus / A. Reich, K. Welz-Kubiak, J.C. Szepietowski // Acta Derm. Venereol. – 2011. – Vol. 91, № 5. – P. 605-606. – doi: 10.2340/00015555-1129.
98. Report of a Novel ALOX12B Mutation in Self-Improving Collodion Ichthyosis with an Overview of the Genetic Background of the Collodion Baby Phenotype / P. Anker, N. Kiss, I. Kocsis [et al.] // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 624. – doi: 10.3390/life11070624.
99. Report of two sisters with Netherton syndrome successfully treated with dupilumab and review of the literature / C. Martin-García, E. Godoy, A. Cabrera [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2023. – Vol. 37. – P. 3946320231172881. – doi: 10.1177/03946320231172881.
100. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009 / V. Oji, G. Tadini, M. Akiyama [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 63, № 4. – P. 607-641. – doi: 10.1016/ j.jaad.2009.11.020.
101. Richard, G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis / G. Richard // GeneReviews® [Internet] // M.P. Adam, S. Bick, G.M. Mirzaa [et al.] editors. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2026. – PMID: 20301593.
102. Risk of serious infection with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory skin diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials / X. Su, Y. Ou, S. Ruan [et al.] // J. Dermatolog. Treat. – 2025. – Vol. 36, № 1. – P. 2474507. – doi: 10.1080/09546634.2025.2474507.
103. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update / V. Oji, M.L. Preil, B. Kleinow [et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2017. – Vol. 15, № 10. – P. 1053-1065. – doi: 10.1111/ddg.13340.

104. Scott, C.A. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction / C.A. Scott, S. Rajpopat, W.L. Di // Cell. Tissue Res. – 2013. – Vol. 351, № 2. – P. 281-288. – doi: 10.1007/s00441-012-1474-9.
105. Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials / R.G. Langley, B.E. Elewski, M. Lebwohl [et al.] // Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 326-338. – doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
106. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial / D. Thaçi, A. Blauvelt, K. Reich [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2015. – Vol. 73. – P. 400-409. – doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013
107. Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults / R. Lefferdink, S.M. Rangel, M. Chima [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2023. – Vol. 315, № 2. – P. 305-315. – doi: 10.1007/s00403-022-02325-3.
108. Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome / I. Luchsinger, N. Knöpfel, M. Theiler [et al.] // JAMA Dermatol. – 2020. – Vol. 156, № 8. – P. 907-911. – doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1019.
109. Skin Barrier Function and Staphylococcus aureus Colonization in Vestibulum Nasi and Fauces in Healthy Infants and Infants with Eczema: A Population-Based Cohort Study / T.L. Berents, K.C. Carlsen, P. Mowinckel [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130145. – doi: 10.1371/journal.pone.0130145.
110. Skin Microbiota and Clinical Associations in Netherton Syndrome / V. Sillanpää, T.A.T. Soratto, E. Eränkö [et al.] // JID Innov. – 2021. – Vol. 1, № 2. – P. 100008. – doi: 10.1016/j.xjidi.2021. 100008.
111. Specific TGM1 mutation profiles in bathing suit and self-improving collodion ichthyoses: phenotypic and genotypic data from 9 patients with dynamic phenotypes of autosomal recessive congenital ichthyosis / E. Bourrat, C. Blanchet-Bardon, C. Derbois [et al.] // Arch. Dermatol. – 2012. – Vol. 148, № 10. – P. 1191-1195. – doi: 10.1001/archdermatol.2012.1947.

112. Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome / H. Emmert, H. Baurecht, F. Thielking [et al.] // Exp. Dermatol. – 2021. – Vol. 30, № 10. – P. 1398-1408. – doi: 10.1111/exd.14185.
113. Successful treatment of dupilumab-resistant scaly erythroderma in Netherton syndrome with baricitinib: A case report / T. Takegami, S. Yonekura, S. Nakajima [et al.] // J. Dermatol. – 2024. – Vol. 51, № 11. – P. e410-e411. – doi: 10.1111/1346-8138.17335.
114. Successful treatment of Netherton syndrome with ustekinumab in a 15-year-old girl / S. Volc, L. Maier, A. Gritsch [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2020. – Vol. 183, № 1. – P. 165-167. – doi: 10.1111/bjd.18892.
115. Sun, J.D. Netherton syndrome: a case report and review of the literature / J.D. Sun, K.G. Linden // Int. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 693-7. – doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02637.x.
116. Syndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy / A.S. Paller, J. Teng, J. Mazereeuw-Hautier [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2025. – Vol. 193, № 4. – P. 592-618. – doi: 10.1093/bjd/ljaf123.
117. Takeichi, T. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms / T. Takeichi, M. Akiyama // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 242-251. – doi: 10.1111/1346-8138.13243.
118. The expanding impact of T-regs in the skin / E.Y. Hajam, P. Panikulam, C.-C. Chu [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 983700. – doi: 10.3389/fimmu.2022.983700.
119. The first case of a mosaic superficial epidermolytic ichthyosis diagnosed by Ultra-Deep Sequence / Y. Li, R. Cheng, J. Liang [et al.] // Mol. Genet. Genomic. Med. – 2020. – Vol. 8, № 11. – P. e1457. – doi: 10.1002/mgg3.1457.
120. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds / Q. Sun, N.M. Burgren, S. Cheraghlou [et al.] // JAMA Dermatol. – 2022. – Vol. 158, № 1. – P. 16-25. – doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4242.

121. The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood / T. Czarnowicki, H. He, A. Leonard [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2018. – Vol. 138, № 10. – P. 2157-2167. – doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1523.
122. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab / A.S. Paller, T. Czarnowicki, Y. Renert-Yuval [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2018. – Vol. 78, № 3. – P. 498-505.e2. – doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.026.
123. Tofacitinib ameliorates skin inflammation in a patient with severe autosomal recessive congenital ichthyosis / Y.C. Lin, Y.K. Hong, W.J.F. Aala [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2024. – Vol. 49, № 8. – P. 887-892. – doi: 10.1093/ced/llae080.
124. Transcriptomic Analysis of the Major Orphan Ichthyosis Subtypes Reveals Shared Immune and Barrier Signatures / M. Kim, D. Mikhaylov, S.M. Rangel [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2022. – Vol. 142, № 9. – P. 2363-2374.e18. – doi: 10.1016/j.jid.2022.03.022.
125. Troiano, G. A review of quality of life of patients suffering from ichthyosis / G. Troiano, G. Lazzeri // J. Prev. Med. Hyg. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. E374-E378. – doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1450.
126. Vahlquist, A. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research / A. Vahlquist, H. Törmä // Acta Derm. Venereol. – 2020. – Vol. 100, № 7. – P. adv00097. – doi: 10.2340/00015555-3433.
127. Vahlquist, A. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment / A. Vahlquist, J. Fischer, H. Törmä // Am. J. Clin. Dermatol. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 51-66. – doi: 10.1007/s40257-017-0313-x.
128. Variants in the PNPLA1 Gene in Families with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis Reveal Clinical Significance / F. Ahmad, I. Ahmed, Q. Alam [et al.] // Mol. Syndromol. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 351-361. – doi: 10.1159/000516943.
129. X-linked ichthyosis: Clinical and molecular findings in 35 Italian patients / A. Diociaiuti, A. Angioni, E. Pisaneschi [et al.] // Exp. Dermatol. – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 1156-1163. – doi: 10.1111/exd.13667.

130. Yalcin, A.D. A case of Netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels / A.D. Yalcin // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 162-166. – doi: 10.3109/08923973.2015.1115518.

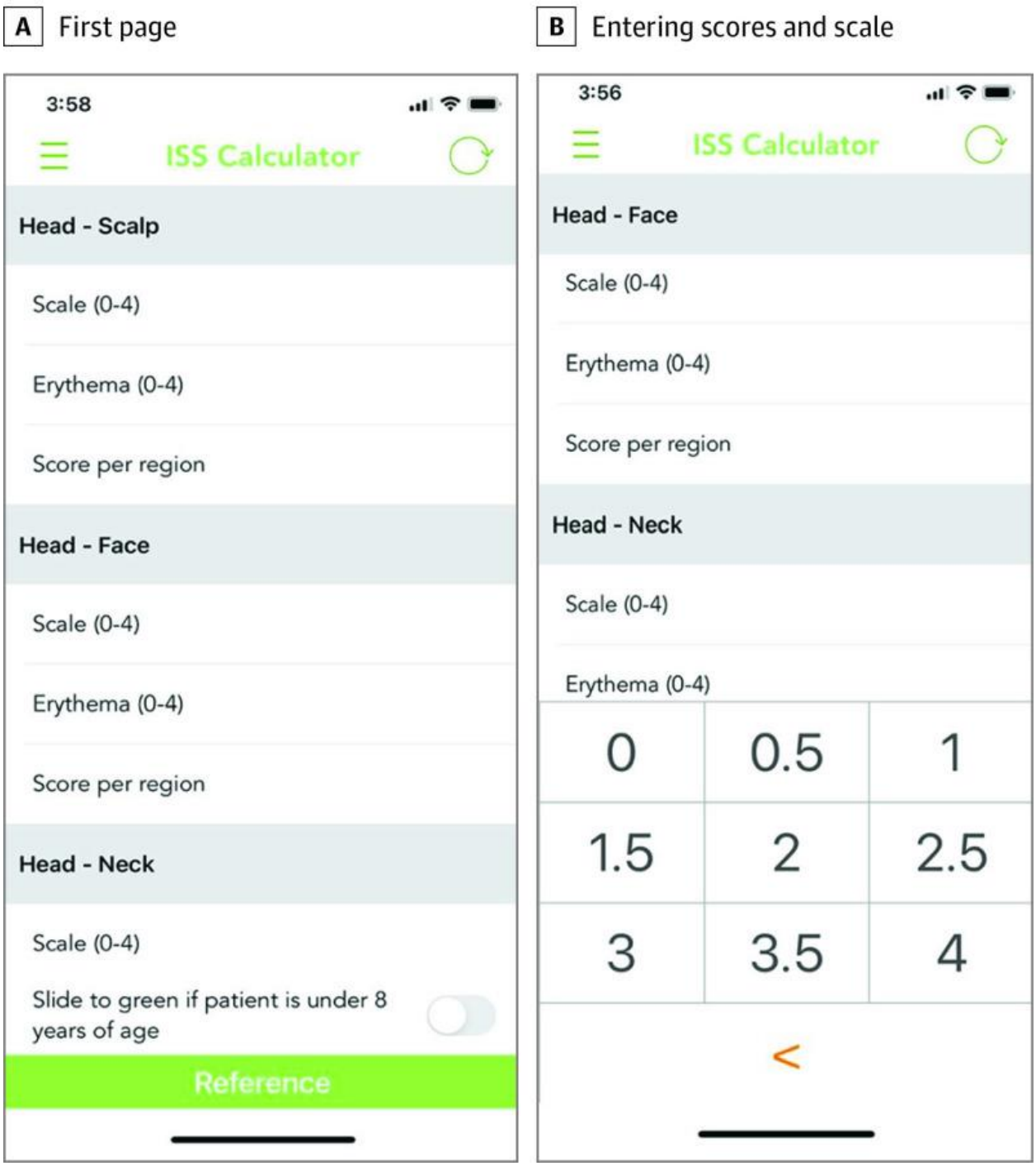
Приложение А

Описание регионов кожи по оценочной шкале ISS

№	Анатомическая часть	Описание региона
1	Волосистая часть головы (скальп)	Кожа лба с затылком, исключая лицо
2	Лицо	От лба до подбородка, включая рот, нос, щеки, глаза, уши (исключает шею и ограничивается нижней челюстью)
3	Шея	От нижней челюсти до места прикрепления грудино-ключично-сосцевидной мышцы к ключице. включает заднюю часть шеи, которая простирается от позвонков c1 до c7, примерно у основания шеи (подбородок не является частью шеи)
4	Туловище (грудь, живот, спина)	От одной передней подмышечной складки до другой и простирается от яремной вырезки до передней верхней подвздошной кости (исключает заднюю поверхность верхних конечностей и шею)
5	Туловище (паховая область)	От передней верхней подвздошной кости в латеральном направлении, включая нижнюю часть передней брюшной стенки и заканчиваясь медиально у лобкового бугорка (исключает зону половых органов)
6	Ладони	Область ладонных поверхностей, включая пальцы, но не запястья
7	Локти	Кожа непосредственно над локтевым отростком
8	Остальные участки рук	От акромиального отростка до тыльной стороны кисти и пальцев, включая локтевую ямку (исключает локти и ладони)
9	Колени	Кожа прямо над надколенником
10	Подошвы	Вентральная поверхность стопы, включая вентральную поверхность пальцев
11	Остальные участки ног	От передней верхней подвздошной кости до тыльной поверхности стопы, включая ягодицы (исключает колени и подошвы)

Приложение Б

Калькулятор мобильного приложения для расчётов баллов ISS



Приложение В

Числовая рейтинговая шкала пикового зуда

Интенсивность зуда определялась больными с помощью числовой шкалы от 0 до 10 баллов: по шкале от 0 - «зуда нет» (слева) до 10 - «хуже и представить себе нельзя» (справа).

- Оцените интенсивность кожного зуда в течение последних 7 дней

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Приложение Г

Анкета для пациентов по опроснику CDLQI

- **Наша цель** – определить влияние дерматологического заболевания на жизнь Вашего ребенка / Вашу жизнь. Пожалуйста, дайте один ответ на каждый вопрос. При ответе учитывайте состояние Вашего ребенка / Ваше состояние на протяжении прошедшей недели.

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
3. Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, работе по дому и быту?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
5. Насколько сильно состояние Вашей кожи помешало активному отдыху в компании вместе с друзьями, социальную активность за последнюю неделю?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
6. Состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом на прошлой недели?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
7. Пропускали ли учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи? 7(А) – да 7(Б) – нет Если Вы ответили 7 вопрос «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0

Приложение Г – продолжение

8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу интимную жизнь?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
10. Насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания изменило привычный распорядок Вашей жизни?	Очень сильно	3+
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0

Приложение Д

Показатели эозинофилов и общего IgE в крови у пациентов с синдромом Нетертона (n=30) на старте и 52 неделе ГИБТ

Пациенты	**Общий IgE до ГИБТ**	**Общий IgE после ГИБТ**	**Эозинофилы до ГИБТ**	**Эозинофилы после ГИБТ**
1	единица МЕ/мл		единица кл/мкл	
2	2526	179	760	540
3	2580	150	720	490
4	11275	1573	1242	1150
5	254	125	980	740
6	356	220	840	650
7	250	216	720	660
8	5901	674	590	280
9	4468	496	570	310
10	39720	1410	590	470
11	35000	1835	540	420
12	460	154	1060	320
13	6125	420	710	420
14	1274	363	940	520
15	2280	385	650	430
16	15973	1220	850	640
17	14560	980	750	530
18	18211	791	1820	1010
18	5806	857	2300	590
19	840	28	1200	789
20	4892	350	840	130
21	140	46	480	210
22	180	85	500	180
23	2820	1328	450	230
24	8294	956	500	240
25	13756	1260	1640	1090
26	2526	168	720	430
27	2645	210	620	310
28	1274	380	600	450
29	1154	320	850	550
30	1454	520	850	650

Приложение Е

Алгоритм диагностики и иммунного профилирования у детей с ВИ; исходы: персонализированная терапия и прогнозирование

