

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, А.С. Бридан-Ростовская¹, Е.С. Павлова¹, Р.А. Иванов¹, К.О. Аветисян¹, К.А. Куликов¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай

Контактная информация:

ММурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 28.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Обоснование. Синдром Нетертона — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат не только генетически детерминированное нарушение кератинизации, но и дисрегуляция иммунной системы. **Описание клинического случая.** Мальчик К., 9 лет, с диагнозом «атопический дерматит тяжелого течения», у которого в ходе обследований был выявлен синдром Нетертона. В связи с наличием выраженных явлений поливалентной сенсибилизации и клинических признаков аллергического процесса назначен дупилумаб. На фоне данной терапии отмечалось волнообразное течение заболевания. На 7-м мес лечения у пациента развилось выраженное обострение в виде генерализованной пустулезной сыпи. Опираясь на данные зарубежной литературы патогенетического лечения синдрома Нетертона ингибитором интерлейкина (IL) 17, пациенту инициировали терапию препаратом секукинумаб, на фоне которой отмечалась положительная динамика. В настоящее время пациент получает комбинированную терапию ингибиторами IL-17 и IL-4/13 с выраженным положительным эффектом. **Заключение.** Генно-инженерные биологические препараты, направленные как на ось Th17, так и на Th2, показывают свою эффективность при синдроме Нетертона.

Ключевые слова: дети, синдром Нетертона, атопический дерматит, пустулициация, дупилумаб, секукинумаб

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Бридан-Ростовская А.С., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Аветисян К.О., Куликов К.А. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(5):433–442. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Anna S. Bridan-Rostovskaya¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman A. Ivanov¹, Karine O. Avetisyan¹, Kirill A. Kulikov¹

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

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

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case

Background. Netherton syndrome is a severe autosomal recessive disease based not only on genetically determined keratinization disorders, but also on immune system dysregulation. **Clinical case description.** Boy K., 9 years old, diagnosed with severe atopic dermatitis and revealed Netherton syndrome during examinations. The dupilumab was administered due to the presence of severe polysensitization and clinical signs of allergic process. Wave-like course of the disease was observed during this therapy. Patient had acute exacerbation — generalized pustular rash — at the 7th month of treatment. The therapy with secukinumab was initiated according to the foreign literature on pathogenetic treatment of Netherton syndrome with interleukin (IL) 17 inhibitor. It has shown positive dynamics. Currently patient is administered with the combined therapy of IL-17 and IL-4/13 inhibitors with significant positive effect. **Conclusion.** Genetically engineered biologic drugs targeting both the Th17 and Th2 have shown their efficacy in Netherton syndrome management.

Keywords: children, Netherton syndrome, atopic dermatitis, pustulation, dupilumab, secukinumab

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Bridan-Rostovskaya Anna S., Pavlova Ekaterina S., Ivanov Roman A., Avetisyan Karine O., Kulikov Kirill A. Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):433–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Нетертона — генетически обусловленное мультисистемное заболевание, проявляющееся триадой клинических симптомов [1]. Развитие заболевания связано с изменениями в гене *SPINK5*, кодирующем белок LEKTI (lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor), экспрессируемый в волосяных фолликулах и зернистом слое эпидермиса [2]. Аномалии LEKTI приводят к преждевременной отслойке рогового слоя в результате повышения активности калликреинов — протеаз, разрушающих корнеодесмосомы, что влечет за собой нарушение барьерной функции кожи, а также выработку провоспалительных цитокинов — интерлейкина (IL) 1 β , IL-8, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и тимусного стромального лимфопоэтина [1, 2]. Последний активирует клетки Лангерганса, что приводит к иммунному ответу Th2-типа [3]. Различные формы ихтиоза, включая синдром Нетертона, характеризуются иммунным ответом с преобладанием эффекторных Th17, а также имеют общий иммунный профиль с атопическим дерматитом, псориазом и аутовоспалительными заболеваниями, сопровождающимися нарушением кератинизации [4, 5]. Предполагается, что у пациентов с ихтиозом активация Th17-клеток в коже является ответом на дефект барьерных структур в роговом слое эпидермиса и приводит к воспалению и шелушению (рис. 1) [6].

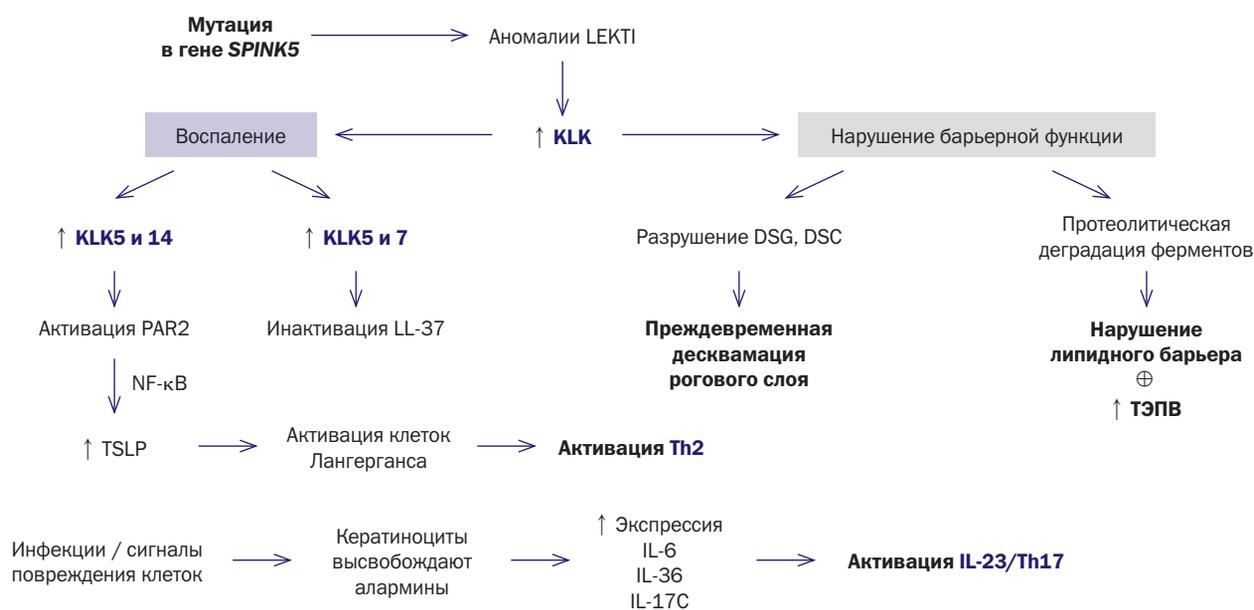
Для синдрома Нетертона характерна клиническая триада, которая включает аномалию стержня волоса (trichorrhexis invaginata, бамбуковые волосы), проявления атопии и ихтиозиформную эритродермию [4]. Выделяют два фенотипа синдрома: линейарный огибающий ихтиоз Комеля с полициклическими и серпигиозными эритема-

тозными высыпаниями, окаймленными двойным воротничком, и шелушащуюся эритродермию [3]. Установлено, что патогенез обоих фенотипов связан с действием IL-17 и IL-36, высокая концентрация которых ассоциирована с тяжестью заболевания [7].

Лечение больных с синдромом Нетертона нацелено на восстановление кожного барьера и подавление иммунного ответа и кожных инфекций и, как следствие, уменьшение кожных и системных проявлений болезни. В этой связи наиболее эффективным считается комбинированное лечение, основу которого составляют эмоленты, антигистаминные препараты, наружные топические препараты из группы глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина [3, 7]. Топические глюкокортикоиды, например I–II класса, могут использоваться в течение ограниченного времени при наличии экзематозных поражений, возможно использование топических ингибиторов кальциневрина, однако рекомендуется их применять только коротким курсом и на ограниченных участках [8]. Заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулина приводит к улучшению состояния кожи у пациентов с тяжелым течением синдрома Нетертона [9], но из-за ограниченных данных внутривенный иммуноглобулин не рекомендован для длительного применения [8].

Применение генно-инженерной биологической терапии, направленной на ингибирование IL-17A, IL-12/IL-23, IL-4R, IL-13R и TNF- α у детей с синдромом Нетертона, также показало свою эффективность в серии клинических случаев [10]. Описаны случаи применения дупилумаба, ингибитора альфа-рецептора IL-4, который является общим для рецепторов IL-4 и IL-13, у двух пациентов с синдромом Нетертона — девочки 12 лет и мальчика

Рис. 1. Схема патогенеза синдрома Нетертона
Fig. 1. Netherton syndrome pathogenesis scheme



Примечание. LEKTI — lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor; KLK — калликреины; DSG — десмоглеин; DSC — десмоколлин; LL-37 — антимикробные пептиды; ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды; PAR2 — активируемый протеиназой рецептор 2-го типа; TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин; NF- κ B — ядерный фактор каппа-би, Th — T-хелпер, IL — интерлейкин. Источник: адаптировано с изменениями из [3].

Note. LEKTI — lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor; KLK — kallikreins; DSG — desmoglein; DSC — desmocollin; LL-37 — antimicrobial peptides; TEWL (ТЭПВ) — transepidermal water loss; PAR2 — proteinase-activated receptor type 2; TSLP — thymic stromal lymphopoeitin; NF- κ B — nuclear factor kappa B, Th — T-helper, IL — interleukin. Source: adapted with changes from [3].

8 лет. К 4 мес терапии у первого пациента и к 10 мес у второго отмечены положительная динамика клинических проявлений болезни, а также уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-1RA, IL-18, CXCL9), измеренных после лечения [11]. В других описанных клинических случаях улучшение клинической картины отмечено после 6 и 10 мес терапии, включавшей дупилумаб [12].

I. Luchsinger и соавт. описали результаты применения секукиумаба — ингибитора IL-17A — у четырех пациентов (двое — дети). Пациенты находились под наблюдением в течение 1 года. При этом положительная динамика дерматологических индексов отмечена уже через 3 мес лечения, в большей степени у пациентов детского возраста [13]. В другом клиническом случае также было продемонстрировано улучшение состояния кожи и удлинение периода ремиссии после назначения секукиумаба в дозе 300 мг в неделю [14]. Однако публикации о случаях эффективности носят единичный характер, исследования проводились на небольшой выборке пациентов и без плацебо-контроля [10].

В настоящее время осуществляются многочисленные исследования новых мишеней терапии больных с синдромом Нетертона [15]. Перспективными считают специфические ингибиторы калликреина 5 и ингибиторы экспрессии кателицидинов [16].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик К., впервые поступил в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей (г. Москва) в возрасте 9 лет с жалобами на распространенные высыпания, сухость и стянутость кожи, болезненность в области складок, шелушение и интенсивный зуд.

Анамнез болезни. Со слов матери, с рождения отмечают обильное шелушение на коже лица, туловища и конечностей, плохой рост волос. Первое обострение произошло во время перехода на искусственное вскармливание в возрасте 1 мес. Обратились к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, осложненный вторичной инфекцией», по поводу которого пациент получал топический глюкокортикоид и антигистаминный препарат с временным незначительным положительным эффектом (рис. 2). Консультирован педиатром-диетологом, рекомендации по питанию были даны. Диету строго не соблюдает. Течение атопического дерматита тяжелое, непрерывно-рецидивирующее, в стационаре ни разу не лежали, наблюдались аллергологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева амбулаторно. В возрасте 5 лет выявлена высокая сенсibilизация к аллергенам животных (эпителий кошки, эпителий собаки), пыльце березы, яичному желтку, орехам, злакам.

Анамнез жизни. Ребенок от третьей беременности (без осложнений), третьих естественных родов, масса тела при рождении — 4150 г, длина тела — 56 см. Рос и развивался в соответствии с возрастом. На искусственном вскармливании с 1 мес. Наследственный анамнез: у отца ребенка полиноз, у брата и сестры — атопический дерматит.

Физикальная диагностика

Пациент 9 лет. При первичном осмотре общее состояние тяжелое, температура тела 36,5 °C, масса тела — 31,4 кг, рост (стоя) — 137 см, массо-ростовые показатели

соответствуют возрасту пациента. Патологии со стороны основных органов и систем не выявлено. Кожный патологический процесс с признаками эритродермии, симметричный, многочисленные эритематозные и плоские бляшки с шелушением, имеющие полициклические и серпигиозные границы. На коже волосистой части головы диффузное поредение волос, дистрофия в виде обломанных концов.

Рис. 2. Пациент К., 9 лет, при первичном поступлении в НИИ детской дерматологии НМИЦ здоровья детей

Fig. 2. Patient K., 9 years old, at first admission to the Research Institute of Pediatric Dermatology of the National Medical Research Center of Children's Health



Примечание. Кожный патологический процесс имеет универсальный характер, представлен эритродермией, генерализованным мелкопластинчатым шелушением. Кожа туловища и конечностей с выраженными признаками лихенификации. В области нижнего века определяются характерные складки Денни – Моргана. Отмечаются диффузное поредение волос, дистрофия в виде обломанных концов. Источник: Мурашкин Н.Н и соавт., 2023.

Note. The skin pathological process is typical, it is represented by erythrodermia, generalized fine desquamation. The skin of the body and limbs with severe signs of lichenization. Dennie-Morgan folds can be visualised in the lower eyelid area. Diffuse hair thinning, dystrophy in the form of cadaverized hairs. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Диагностические исследования

Биохимический анализ крови в первый день госпитализации: общий IgE — 39 720 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), витамин D 25-ОН — 9,37 нг/мл (норма 30–100 нг/мл).

Клинический анализ крови в первый день госпитализации: эозинофилы — 4,9% (1–5); $0,28 \times 10^9/\text{л}$ (0,1–0,6).

Клинический анализ мочи в первый день госпитализации: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки умеренной гепатомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы, деформация желчного пузыря.

По назначению врача-аллерголога выполнено иммунологическое исследование методом ImmunoCAP: выявлена очень высокая и предельно высокая сенсibilизация к клещам домашней пыли, к пыльце деревьев (береза) и трав (тимофеевка), перекрестная высокая пищевая сенсibilизация к фруктам (яблоко, груша), ко всем культурным злакам (глютеновые и безглютеновые) 1-й класс сенсibilизации, сое, молоку, яйцу и грибковым аллергенам (см. таблицу).

Биопсия кожи с гистологическим исследованием: признаки умеренного акантоза эпидермиса, гипер- и паракератоза, зернистый слой дифференцирован, в шиповатом слое эпидермиса слабый межклеточный отек. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная лимфоцитозитарная инфильтрация. Патологические изменения соответствовали атопическому дерматиту (рис. 3).

Предварительный диагноз

Синдром Нетертона. Персистирующий аллергический ринит, обострение. Поллиноз: сезонный аллергический ринит, обострение. Поливалентная пищевая аллергия (кожно-гастроинтестинальная форма).

Динамика и исходы

На 2-й мес после первичной госпитализации проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования клинического экзона. Выявлены ранее описанные как патогенные нуклеотидные варианты *chr5:147481003A>T* и *chr5:147496015G>T* в гетерозиготном состоянии в гене *SPINK5*. Варианты

Таблица. Иммунологическое исследование методом ImmunoCAP

Table. Immunoassay via ImmunoCAP

Тест	Результат	Ед. измерения	Должные значения
<i>D. pteronyssinus</i>	70 Очень высокий (V)	кМе/л	0–0,34
<i>D. farinae</i>	> 100	кМе/л	0–0,34
Яичный белок	2,51 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Гречиха	0,5 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Соя	0,52 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Молоко	3,57 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Свинина	1,28 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Картофель	11,8 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Яблоко	17,8 Высокий (IV)	кМе/л	0–0,34
Клейковина	0,53 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Кукуруза	0,61 Низкий (I)	кМе/л	0–0,34
Мясо курицы	6,29 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Банан	0,72 Средний (II)	кМе/л	0–0,34
Груша	16,1 Умеренно высокий (III)	кМе/л	0–0,34
Тимофеевка луговая	63,8 Очень высокий (V)	кМе/л	0–0,34
Смесь грибковых аллергенов	Positive	<>	
Береза бородавчатая	> 100	кМе/л	0–0,34
Полынь горькая	2,17 Средний (II)	кМе/л	0–0,34

подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. Полученные нуклеотидные варианты следует рассматривать как патогенные, а изменения в гене *SPINK5*, согласно базе данных OMIM (#256500), описаны у пациентов с синдромом Нетертона с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Проведены иммунологические исследования — иммунофенотипирование с помощью проточной цитометрии. Выявлен фенотип активации лимфоцитов Т-хелперов с преобладанием Th17-клеток.

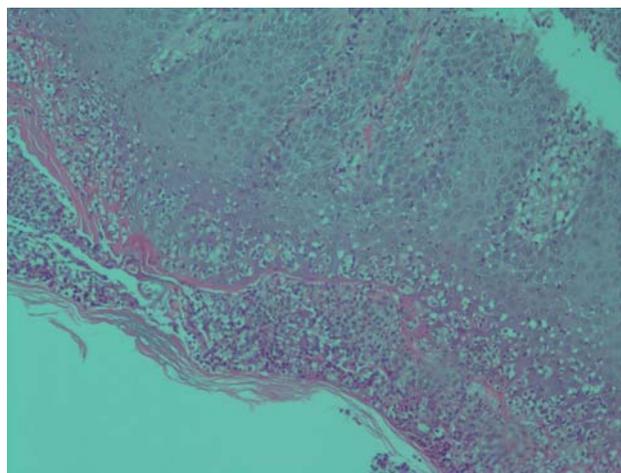
В связи с выраженной клинической симптоматикой, а также выявленным фенотипом, характерным для синдрома Нетертона, на 4-й мес после первичной госпитализации было принято решение об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб, две инъекции по 200 мг (при массе тела 34 кг), подкожно, с последующим введением препарата по схеме «одна инъекция (200 мг) 1 раз в 2 нед».

Через 1 мес на фоне проводимой терапии отмечены уменьшение зуда, выраженности эритемы, снижение концентрации как общего, так и специфических IgE, регрессировали симптомы поллиноза. Контролировать состояние кожного покрова удалось лишь в течение 3 мес, далее процесс принял волнообразный характер в виде увеличения выраженности эритемы, появления новых высыпаний, концентрации общего IgE до 19 324 Ед/мл (рис. 4).

Через 7 мес терапии в связи с обострением и появлением генерализованной пустулезной сыпи (рис. 5) проведена повторная биопсия кожи с гистологическим

Рис. 3. Гистологическое исследование (увеличение $\times 10$) биоптата кожи из области высыпаний у пациента К., 9 лет, синдром Нетертона

Fig. 3. Histological examination ($\times 10$) of skin biopsy from the rash area in patient K., 9 years old, Netherton syndrome



Примечание. Признаки умеренного акантоза эпидермиса, гипер- и паракератоза, зернистый слой дифференцирован, в шиповатом слое эпидермиса слабый межклеточный отек. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация.
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. There are signs of moderate epidermal acanthosis, hyper- and parakeratosis, granular layer is differentiated, mild intercellular edema of spinous layer. There is moderate lymphohistiocytic infiltration around superficial plexus vessels.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 4. Пациент К., 9 лет, на фоне терапии дупилумабом кожный процесс характеризовался волнообразным течением

Fig. 4. Patient K., 9 years old, on dupilumab therapy, skin process was characterized with wave-like course



Примечание. Кожный патологический процесс характеризуется распространенными эритематозно-сквамозными высыпаниями на коже лица, туловища и конечностей, сохранением признаков лихенификации. Субъективно — зуд.
Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. The skin pathological process is characterized by widespread erythematous-squamous rashes on the skin of face, body, and limbs, signs of lichenification. Subjectively — itching.
Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 5. Пациент К., 9 лет, обострение на 7-м мес терапии дупилумабом в виде генерализованной пустулезной сыпи
Fig. 5. Patient K., 9 years old, aggravation on the 7th month of dupilumab therapy: generalized pustular rash



Примечание. Кожный патологический процесс принял генерализованный характер. Отмечено появление эритродермии. На коже лица, туловища и конечностей визуализируются многочисленные пустулы, местами сливающиеся в гнойные пузыри с вялой покрывкой. Кожа на ладонях и стопах характеризуется выраженным десквамативным процессом с обнажением эрозий. Пациент отмечает сильный зуд и нарушение сна.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. The skin pathological process has become generalized. Erythroderma was noted. There are numerous pustules on the skin of face, body, and limbs. Sometimes they are merging into purulent bubbles with soft tectum. Palms and feet skin has severe desquamative process with erosions. Patient notes severe itching and sleep disturbance.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

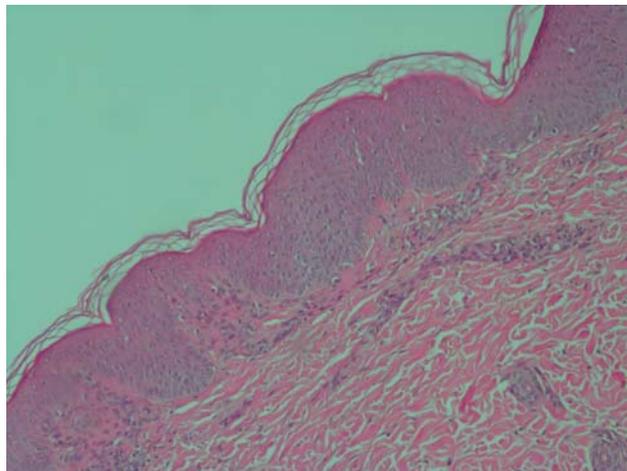
исследованием. В центральной части биоптата фрагмента кожи с участком подкожной жировой клетчатки была определена спонгиозная пустула, содержащая нейтрофильные лейкоциты и лейкоцитарный детрит. Рыхлый кератоз без признаков паракератоза, в краевых зонах биоптата зернистый слой дифференцирован. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы густой полиморфноклеточный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов с очаговым экзоцитозом в эпидермальный пласт. Внутри дермальных сосочков присутствовали экстравазаты эритроцитов (рис. 6). Патологические изменения демонстрируют характер пустулезного дерматоза.

Принято решение об отмене препарата дупилумаб и назначении системной иммуносупрессивной терапии препаратом метотрексат в дозировке 12,5 мг (при площади кожного покрова 1,16). Отмечен неполный регресс пустулезных элементов и эритемы, концентрация общего IgE — 16 942 Ед/мл. Через 2 мес терапии метотрек-

сатом в связи с недостаточной эффективностью, а также опираясь на опыт зарубежных коллег применения ингибиторов IL-17 при синдроме Нетертона [13], инициировали генно-инженерную биологическую терапию препаратом секукинумаб — ингибитором IL-17A — в дозе 150 мг, подкожно, 4 инъекции по одной 1 раз в неделю, затем по одной инъекции ежемесячно. Положительная динамика (регресс пустулезных элементов, эритемы и купирование зуда) отмечена через 6 мес терапии секукинумабом (рис. 7).

В течение дальнейших 4–6 нед неоднократно отмечалось обострение кожного процесса с появлением новых эритематозно-сквамозных высыпаний и шелушения кожного покрова, при нарушении диеты высыпания имели особенно выраженный характер, в связи с чем через 7 мес после назначения секукинумаба в марте 2023 г. возобновлено введение препарата дупилумаб, концентрация общего IgE на момент начала терапии — 3845 Ед/мл. В настоящее время пациент получает

Рис. 6. Гистологическое исследование (увеличение $\times 10$) биоптата кожи из области образовавшихся пустул
Fig. 6. Histological examination ($\times 10$) of skin biopsy from the pustules area



Примечание. В центральной зоне определена спонгиозная пустула, содержащая нейтрофильные лейкоциты и лейкоцитарный детрит. Рыхлый кератоз без признаков паракератоза, в краевых зонах биоптата зернистый слой дифференцирован. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы густой полиморфноклеточный инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов с очаговым экзоцитозом в эпидермальный пласт. Внутри дермальных сосочков присутствовали экстравазаты эритроцитов.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. Spongiform pustule with neutrophil leukocytes and leukocyte detritus is located in the centre. Loose keratosis with no signs of parakeratosis, the granular layer is differentiated in the marginal zones of the biopsy. Dense polymorphocellular infiltrate of histiocytes, lymphocytes, neutrophil granulocytes around the vessels of the papillary dermis with focal exocytosis into the epidermal layer. Erythrocyte extravasates were revealed inside the dermal papillae.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

комбинированную генно-инженерную биологическую терапию препаратами дупилумаб 300 мг 1 раз в месяц и секукинумаб 150 мг 1 раз в месяц. Состояние кожного процесса уже через 1 мес оценено как удовлетворительное с положительной динамикой (рис 8). Сохранились невыраженная эритема и ксероз кожи, отмечалось незначительное шелушение.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз заболевания для пациента К. представлены на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение пустул у описанного нами больного объясняется патогенезом синдрома Нетертона. Так, известно, что дефицит белка LEKTI, вызванный изменением в гене *SPINK5*, приводит к повышению активности каллекреина (KLK) 5 [17]. Последний разрушает десмоглейн 1 и активирует KLK7, стимулируя таким образом расщепление проинтерлейкина IL-1 β до провоспалительного медиатора IL-1 β [17]. KLK5 также активирует

Рис. 7. Пациент К., 9 лет, на фоне лечения секукинумабом
Fig. 7. Patient K, 9 years old, management with secukinumab



Примечание. Кожный патологический процесс имеет ограниченный характер, локализуется на конечностях, в основном в местах складок. В области кубитальных и подколенных ямок определяются слабоэритематозные участки с умеренной лихенификацией. Отмечается умеренный ксероз. Рост волос не нарушен.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. The skin pathological process is localized on the limbs mainly at the folds. There are slight erythematous areas with moderate lichenization in the cubital and popliteal regions. Hair growth is normal.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 8. Пациент К., 9 лет, на фоне лечения двумя генно-инженерными биологическими препаратами — дупилумабом и секукинумабом

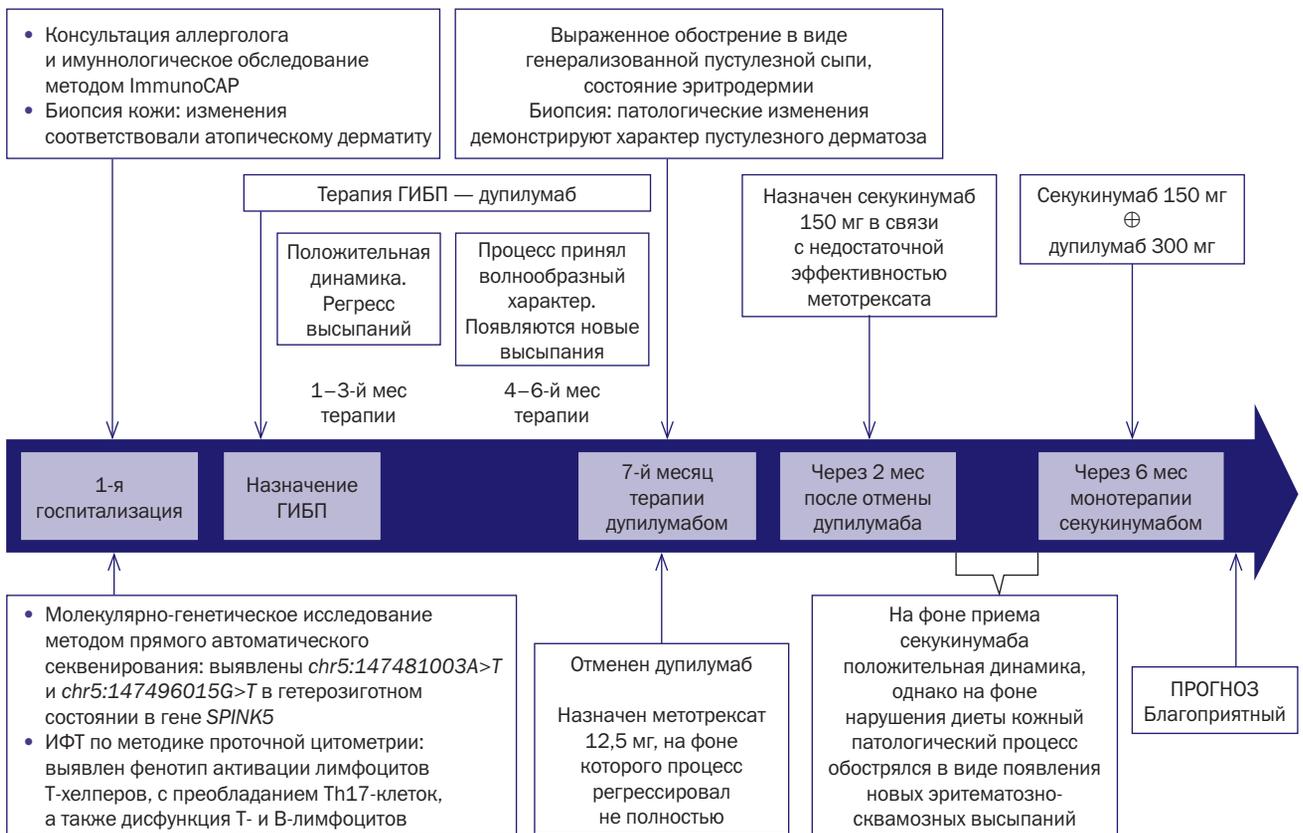
Fig. 8. Patient K, 9 years old, treated with two genetically engineered biologic drugs: dupilumab and secukinumab



Примечание. Кожный патологический процесс регрессировал. Кожа увлажнена.
 Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Note. The skin pathological process regressed. Skin is hydrated.
 Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

Рис. 9. Пациент К.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 9. Patient K: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ИФТ — иммунофенотипирование; ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия.

Note. IPT (ИФТ) — immunophenotyping; GEBD (ГИБП) — genetically engineered biologic drugs.

NF-κB (ядерный фактор каппа-би), что увеличивает концентрацию TNF-α, и хемотаксический фактор нейтрофилов IL-8 в тканях. KLK7 также способствует повышению уровня IL-8 [17]. Результатом увеличения цитокинов являются отслойка рогового слоя эпидермиса, хемотаксис нейтрофилов в эпидермис и образование субкорнеальных пустул, клинически и гистологически имитирующих пустулезный псориаз [18]. Вместе с тем известно, что центральную роль в развитии пустулезного псориаза играет IL-36 [19], который совместно с IL-17 определяет иммунновоспалительный ответ и при синдроме Нетертона. Причем эти цитокины способны регулировать эффекты друг друга через систему положительной обратной связи, что позволяет считать, что ингибирование одного из цитокинов окажет аналогичный эффект и на другой [7, 20, 21]. Следует отметить, что эти цитокины индуцируют продукцию и экспрессию IL-8 кератиноцитами, поддерживая таким образом воспаление [22, 23].

Использование дупилумаба у пациента позволяет предположить развитие дупилумаб-индуцированного псориаза [24]. Было изучено влияние ингибирования рецептора IL-4 дупилумабом на дифференцировку Т-клеток, но результаты оказались противоречивыми. D.S. Vakker и соавт. (2021) не нашли доказательств превалирования Th17 после длительного лечения дупилумабом [24]. В других работах, напротив, показано, что дупилумаб-индуцированный псориаз ассоциирует со снижением активности Th2, но при этом устраняет препятствие для

экспрессии дендритными клетками и кератиноцитами IL-23, индуцируя дифференцировку наивных Т-хелперов в Th17 [25]. Было показано, что дупилумаб-индуцированный псориаз и генерализованный пустулезный псориаз характеризуются повышенной экспрессией IL-36α/γ и IL-1β, а регулирует их оба цитокин IL-17A за счет положительной обратной связи и таким образом поддерживает воспаление [25]. Ингибирование рецептора IL-4 приводит к увеличению экспрессии IL-36/IL-1β за счет дифференцировки наивных Т-хелперов в Th17 или непосредственного участия клеток эпидермиса [25]. Аналогичным образом IL-4 и IL-13 ингибируют миграцию нейтрофилов и образование внеклеточных ловушек, в дополнение к этим эффектам IL-4 ингибирует выработку IL-1β клетками эпидермиса [26, 27], тогда как IL-36 индуцирует продукцию хемотаксического фактора нейтрофилов, необходимого для их активации [28].

Взаимная регуляция цитокинов по схеме положительной обратной связи и подавление дупилумабом иммунной оси Th-2 могли привести к развитию пустулизации у данного пациента, однако точный механизм патогенеза еще предстоит изучить.

Назначение генно-инженерных биологических препаратов с разным механизмом действия — ингибитора IL-13 и IL-4 дупилумаба и ингибитора IL-17 секукинумаба — может быть эффективно в дальнейшей перспективе, учитывая данные литературы [5], которые указывают на дисрегуляцию иммунного ответа при синдроме Нетертона (рис. 10). Блокируя одновременно

две ведущие оси патогенеза, возможно способствовать улучшению клинических проявлений как со стороны кожи — в виде регресса высыпаний, так и в аспекте аллергических состояний, а именно облегчению симптомов аллергического ринита, снижению частоты обострения поллиноза, а также значимому снижению концентрации общего и специфических IgE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Нетертона — заболевание с многофакторным иммунопатогенезом, а его понимание позволяет выбрать оптимальный вариант лечения у пациентов с синдромом Нетертона и повысить качество их жизни. Генно-инженерные биологические препараты, направленные как на Th17, так и на Th2, показывают свою эффективность при синдроме Нетертона. В перспективе препараты, направленные на IL-36, например спесолимаб, которые играют важную роль в патогенезе синдрома Нетертона, могут быть эффективны в его лечении.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 16.10.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case description and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 16.10.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

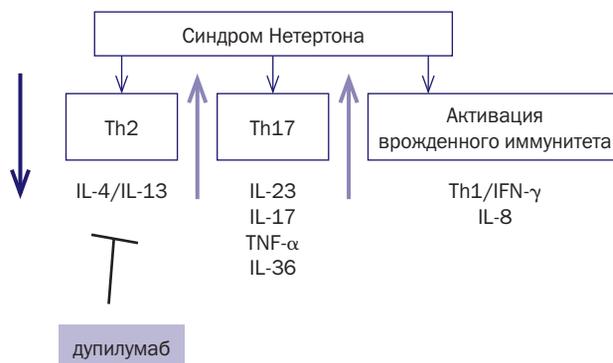
Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, et al. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2021;9:645259. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.645259>
2. Shi ZR, Xu M, Tan GZ, et al. A case of Netherton syndrome with mutation in SPINK5 and FLG. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):536–537. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3078>
3. Petrova E, Hovnanian A. Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8(11):455–487. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1857724>

Рис. 10. Дисрегуляция иммунной системы при синдроме Нетертона

Fig. 10. Immune system dysregulation in Netherton syndrome



Примечание. IL — интерлейкин, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, Th — T-хелпер, IFN-γ — интерферон гамма. Источник: адаптировано с изменениями из [5].

Note. IL — interleukin, TNF-α — tumour necrosis factor alpha, Th — T-helper, IFN-γ — interferon gamma. Source: adapted with changes from [5].

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

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

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Л.А. Опрятин

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

А.С. Бридан-Ростовская

<https://orcid.org/0009-0004-3764-4034>

Е.С. Павлова

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

Р.А. Иванов

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

К.О. Аветисян

<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>

К.А. Куликов

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

4. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):152–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.019>
5. Akiyama M. Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1210–1212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.010>
6. Malik K, He H, Huynh TN, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound T(H)17 skewing and a unique barrier genomic

- signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):604–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.021>
7. Barbieux C, Bonnet des Claustres M, Fahrner M, et al. Netherton syndrome subtypes share IL-17/IL-36 signature with distinct IFN- α and allergic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1358–1372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.024>
8. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484–495. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16882>
9. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):536–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.009>
10. Pontone M, Giovannini M, Filippeschi C, et al. Biological treatments for pediatric Netherton syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:1074243. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1074243>
11. Sübmuth K, Traupe H, Loser K, et al. Response to dupilumab in two children with netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e152-e155. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16883>
12. Murase C, Takeichi T, Taki T, et al. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of netherton syndrome. *J Dermatol Sci.* 2021;102(2):126–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.03.003>
13. Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al. Secukinumab therapy for netherton syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):907–911. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>
14. Blanchard SK, Prose NS. Successful use of secukinumab in netherton syndrome. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):577–578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.04.025>
15. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JI, et al. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(5):346–350. doi: <https://doi.org/10.1159/000514699>
16. Zingkou E, Pampalakis G, Sotiropoulou G. Cathelicidin represents a new target for manipulation of skin inflammation in Netherton syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165831>
17. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res.* 2013;351(2):289–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1558-1>
18. Small AM, Cordoro KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(3):e222–e223. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12856>
19. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):109–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.056>
20. Pfaff CM, Marquardt Y, Fietkau K, et al. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Sci Rep.* 2017;7(1):15631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15892-7>
21. Fukaura R, Akiyama M. Targeting IL-36 in Inflammatory Skin Diseases. *BioDrugs.* 2023;37(3):279–293. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00587-5>
22. Swindell WR, Beamer MA, Sarkar MK, et al. RNA-Seq analysis of IL-1B and IL-36 responses in epidermal keratinocytes identifies a shared MyD88-dependent gene signature. *Front Immunol.* 2018;9:80. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00080>
23. Müller A, Hennig A, Lorscheid S, et al. I κ B ζ is a key transcriptional regulator of IL-36-driven psoriasis-related gene expression in keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(40):10088–10093. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1801377115>
24. Bakker DS, van der Wal MM, Heeb LEM, et al. Early and long-term effects of dupilumab treatment on circulating T-cell functions in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(8):1943e53.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.022>
25. Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(5):711–721.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.015>
26. Impellizzieri D, Ridder F, Raeber ME, et al. IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):267–279.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.042>
27. Onderdijk AJ, Baerveldt EM, Kurek D, et al. IL-4 downregulates IL-1b and IL-6 and induces GATA3 in psoriatic epidermal cells: route of action of a Th2 cytokine. *J Immunol.* 2015;195(4):1744–1752. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401740>
28. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol.* 2014;192(12):6053–6061. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301481>