

А.В. Макарова¹, М.А.А. Альшаова², О.С. Маслак^{1, 3}, А.Ю. Мушкин^{1, 4}¹ СПб НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Госпиталь Имам Заин Эль Абидин, Карбала, Ирак³ СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изменение объема и пневматизации легких у детей в раннем периоде после хирургической коррекции тяжелого нейромышечного сколиоза, осложненного дыхательной недостаточностью: когортное исследование

Контактная информация:

Макарова Анна Валерьевна, врач-педиатр Клиники детской хирургии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2-4, тел.: +7 (911) 133-38-80, e-mail: makarova_a09@mail.ru

Статья поступила: 09.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Влияние хирургической коррекции деформации позвоночника у детей с тяжелым нейромышечным сколиозом (НМС) на функцию легких остается неизученным. **Цель исследования** — изучить динамику объема и структуры пневматизации легких у детей после хирургической коррекции тяжелых нейромышечных деформаций позвоночника, осложненных дыхательными нарушениями. **Методы.** Ретроспективно изучены компьютерные томограммы легких 5 детей с правосторонним НМС IV степени ($> 50^\circ$ по Cobb) и функциональными нарушениями дыхания (жизненная емкость легких $< 30\%$ от должного по данным спирометрии и/или клинические признаки дыхательной недостаточности). С использованием данных постпроцессинговой обработки изображений компьютерной томографии грудного отдела позвоночника определены объемы правого и левого легких, их отношение (индекс асимметрии), показатели структурного распределения плотности ткани каждого легкого (в процентах к общему объему) до (не ранее 2 мес) и после (не позднее 3 мес) оперативной коррекции сколиоза. **Результаты.** У всех детей до операции объем обоих легких был ниже референсных значений (здоровые сверстники). После коррекции деформации позвоночника (величина сколиотической деформации снизилась (медиана) с 94 до 68°) объем правого легкого увеличился на 11% (диапазон от $-6,4$ до $40,6\%$), левого — на 41% (от $22,5$ до 90%) с приближением индекса асимметрии к референсным значениям для соответствующего возраста. Объем зон нормальной вентиляции увеличился справа с 30 до 50% , слева — с 41 до 55% преимущественно за счет снижения объема зон гиповентиляции, но не ателектаза и эмфиземы. **Заключение.** Хирургическая коррекция деформации позвоночника у детей с НМС IV степени, осложненным дыхательной недостаточностью, привела к нормализации объемно-плотностных характеристик легких уже в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: объем легкого, компьютерная томография, нейромышечный сколиоз, синдром торакальной недостаточности, дети

Для цитирования: Макарова А.В., Альшаова М.А., Маслак О.С., Мушкин А.Ю. Изменение объема и пневматизации легких у детей в раннем периоде после хирургической коррекции тяжелого нейромышечного сколиоза, осложненного дыхательной недостаточностью: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(3):174–180. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766>

ОБОСНОВАНИЕ

Нейромышечный сколиоз (син.: нервно-мышечный сколиоз, НМС; англ. neuromuscular scoliosis) — заболевание, вызванное многоплоскостными деформациями позвоночника, являющимися ортопедическими осложнениями врожденных генетических и приобретенных патологий, протекающих «с нарушением проведения нервного импульса по нервному волокну либо <...> нейромышечной передачи» [1]. Распространенность указанных заболеваний составляет 1 случай на 3–3,5 тыс. населения, но лишь семь из них — церебральный паралич, полиомиелит, атасия Фридрейха, спинальная мышечная атрофия, миопатия Дюшенна, миелодисплазия и стойкие миелопатии различного генеза (прежде всего посттравматические и инфек-

ционные) — сопровождаются прогрессирующими деформациями позвоночника с частотой от 16 до 100% [1]. При церебральном параличе — наиболее частом варианте нейромышечных заболеваний у детей — распространенность сколиотической деформации, требующей консервативного или хирургического лечения, достигает 50% [2].

Поражение дыхательной системы при тяжелых формах НМС — одна из ведущих проблем, определяющих прогноз и качество жизни таких пациентов. Нарушения дыхательной функции возникают вследствие недостаточной вентиляции легких из-за слабости или асимметричной работы мышц и усугубляются снижением функционального объема легких из-за сколиоза и деформации грудной клетки [3, 4]. Коррекция деформации позвоночника за

счет непрямого увеличения объемов гемитораксов должна восстанавливать механику дыхания [4, 5], однако исходно низкие функциональные показатели дыхательной системы зачастую расцениваются как противопоказания к операции [6]. Таким образом, тестирование функции легких у пациентов с прогрессирующим НМС является необходимым ввиду высокого риска длительной искусственной вентиляции легких после операции [6–8].

Основными недостатками стандартных функциональных дыхательных тестов у детей с тяжелым НМС является необходимость активного сотрудничества пациента, что может быть затруднено в силу возраста и ментальных нарушений [9], а также их низкая информативность для оценки состояния вентиляционной функции легких вследствие асимметрии последних на фоне деформации грудной клетки [10–12]. В таких ситуациях необходима комплексная оценка состояния вентиляционных нарушений легких с использованием средств визуализации. Об их применении у детей с идиопатическим сколиозом сообщалось ранее [13, 14], тогда как информации об оценке пневматизации легких при НМС нам обнаружить не удалось. На наш взгляд, именно для этой патологии лучевые методы могут выступать альтернативой функциональным, тем более что компьютерная томография (КТ) грудной клетки входит в стандарт обследований планируемых на оперативное лечение пациентов с деформациями позвоночника.

Цель исследования

Изучить динамику объема и структуры пневматизации легких у детей после хирургической коррекции тяжелых нейромышечных деформаций позвоночника, осложненных дыхательными нарушениями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные детей, оперированных в период с января 2021 по декабрь 2023 г. по поводу тяжелого НМС в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте (НИИ) фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) и Госпитале Эль Абидин (Карбала, Ирак).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 17 лет;
- НМС IV степени с грудной или грудопоясничной дугой, превышающей 50° по углу Cobb'a;
- функциональные нарушения дыхания (жизненная емкость легких < 30% от должного (при возможности проведения спирометрии) или наличие клинических признаков дыхательной недостаточности — кислородозависимость, парадоксальное дыхание, отсутствие толерантности к нагрузке);
- проведение корригирующей операции на позвоночнике;
- наличие КТ позвоночника и грудной клетки, проведенной не ранее 2 мес до и не позднее 3 мес после операции. Срок предоперационного исследования (период до 2 мес) в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии определен административным решением, в Госпитале Эль Абидин КТ традиционно проводят непосредственно перед операцией. И в том, и в другом случае КТ проводили для расчета траектории винтового пути относительно корневой дуг позвонков, размеры которых изменяются на несколько миллиметров на протяжении всего периода роста ребенка. Срок до 3 мес после операции соответствует раннему послеоперационному периоду, определенному с учетом функционального восстановления пациентов после реконструкций позвоночника [15].

Anna V. Makarova¹, Mudhar A.A. Alshaowa², Olga S. Maslak^{1, 3}, Alexandr Yu. Mushkin^{1, 4}

¹ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

² Imam Zain El Abidin Hospital, Carbala, Iraq

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Lung Volume and Pneumatization Changes in Children in Early Post-Surgical Period After Correction of Severe Neuromuscular Scoliosis Complicated with Respiratory Failure: Cohort Study

Background. The effect of spinal deformity surgical correction in children with severe neuromuscular scoliosis (NMS) on lung function remains unexplored. **Objective. The aim of the study is to** — to survey the dynamics of volume and structure of lungs pneumatization in children after surgical correction of severe neuromuscular deformities of the spine complicated by respiratory disorders. **Methods.** CT scans of lungs from 5 children with right-sided NMS, grade IV (Cobb angle > 50°) and functional respiratory disorders (lung capacity < 30% of normal value according to spirometry data and/or clinical signs of respiratory failure) were retrospectively studied. Right and left lungs volumes, their ratio (asymmetry index), indicators of distribution of tissue density of each lung (as a percentage of total volume) before (not earlier than 2 months) and after (not later than 3 months) surgical correction of scoliosis were determined via the data processing from CT scans of the thoracic spine. **Results.** All children had both lung volumes below reference values (healthy peers) before surgery. The right lung volume increased by 11% (6.4–40.6%), the left lung — by 41% (22.5–90%) with the asymmetry index approaching the reference values for the corresponding age after correction of spinal deformity (the value of scoliotic deformity decreased (median) from 94 to 68°). The volume of normal ventilation zones increased from 30 to 50% on the right side, and from 41 to 55% on the left side, primarily due to decrease in the volume of hypoventilation zones, but not atelectasis and emphysema. **Conclusion.** Surgical correction of spinal deformity in children with NMS, grade IV, complicated with respiratory failure led to normalization of lungs volume and tissue density characteristics already in the early postoperative period.

Keywords: lung volume, computer tomography, neuromuscular scoliosis, thoracic insufficiency syndrome, children

For citation: Makarova Anna V., Alshaowa Mudhar A.A., Maslak Olga S., Mushkin Alexandr Yu. Lung Volume and Pneumatization Changes in Children in Early Post-Surgical Period After Correction of Severe Neuromuscular Scoliosis Complicated with Respiratory Failure: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):174–180. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766>

Критерии не включения:

- операции на позвоночнике и грудной клетке в анамнезе;
- воспалительные изменения, аномалии развития и подозрение на объемные образования легких и средостения;
- характерные для детского возраста прогрессирующе текущие миопатические нейромышечные заболевания — спинальная мышечная атрофия и миопатия Дюшенна.

Инструментальная коррекция деформации позвоночника

Учитывая исходную тяжесть состояния, соответствующую классу физиологического статуса пациентов ASA IV (классификация Американского общества анестезиологов) [16], проведение стандартной протяженной многоопорной задней инструментальной фиксации позвоночника рассматривалось как связанное с высокими анестезиологическими и периоперационными рисками. Для сокращения времени и травматичности операции коррекция деформации осуществлена с установкой ограниченного (от 2 до 4) количества опорных элементов на краниальном (от Th1 до Th5) и каудальном (от L2 до S1) концах сколиотической дуги. Все транспедикулярные винты устанавливали только по вогнутой стороне; в двух случаях верхний опорный блок формировали не только на верхнегрудных позвонках, но и на верхних ребрах, используя крючковые захваты по типу «клешни». Не скелетируя позвоночник на протяжении, под мышцами проводили два стержня, которые устанавливали в краниальные и каудальные опорные элементы. При осевой дистракции визуально отмечали исправление деформации позвоночника, а при появлении напряжения конструкции — стабилизировали (принцип инструментации полностью аналогичен конструкциям “spine-spine” и “spine-rib”, используемым в хирургии ранних сколиозов [17–19]). Все операции проведены одним хирургом со стажем хирургии позвоночника более 35 лет (А.Ю. Мушкиным).

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде в условиях отделения интенсивной терапии проводилась респираторная поддержка в режиме продленной искусственной вентиляции легких с последующим переводом на вспомогательные режимы до перевода на самостоятельное дыхание. Средняя длительность нахождения в отделении интенсивной терапии составила 5 сут (от 3 до 7 сут).

Предоперационная подготовка, техника операции и послеоперационное ведение больных в участвующих в исследовании клинических центрах существенно не различались.

Целевые показатели исследования

Изменение объемов правого и левого легких, индекса асимметрии (отношения объема правого легкого к левому) и распределения плотности ткани каждого легкого после инструментальной коррекции деформации позвоночника в сравнении с исходными (до операции) значениями.

Методы измерения целевых показателей

Для определения объема и степени пневматизации легких использована постпроцессинговая обработка КТ-изображений позвоночника и грудной клетки, полученных при обследовании до (не ранее 2 мес) и после операции (не позднее 3 мес). Обработка КТ-изображений (выполнена О.С. Маслак) проведена на станции Vitrea с помощью пакета программ Lung Density Analysis (Canon, Япония), предустановленной на томографе Toshiba Aquilion One (Toshiba, Япония). Программа автоматически идентифицирует границы легких (при выраженной деформации исследователь имеет возможность дополнить ее ручной коррекцией), раздельно оценивает объемы правого и левого легких (в мл³), а также на основании показателей плотности легочной паренхимы — их пневматизацию с проведением цветового и цифрового картирования в процентах к объему легкого: нормальной пневматизации соответствует зеленый цвет (плотность паренхимы от –720 до –950 единиц Хаунсфилда (HU)); эмфиземе — красный цвет (плотность от –1024 до –950 HU); гиповентиляции — синий цвет (плотность от –720 до –500 HU); ателектазу — голубой (плотность менее –500 HU) (см. рисунок).

При оценке объемов легких и выраженности их асимметрии до и после операции в качестве референсных использовали значения, полученные ранее у здоровых детей разного возраста (табл. 1) [20].

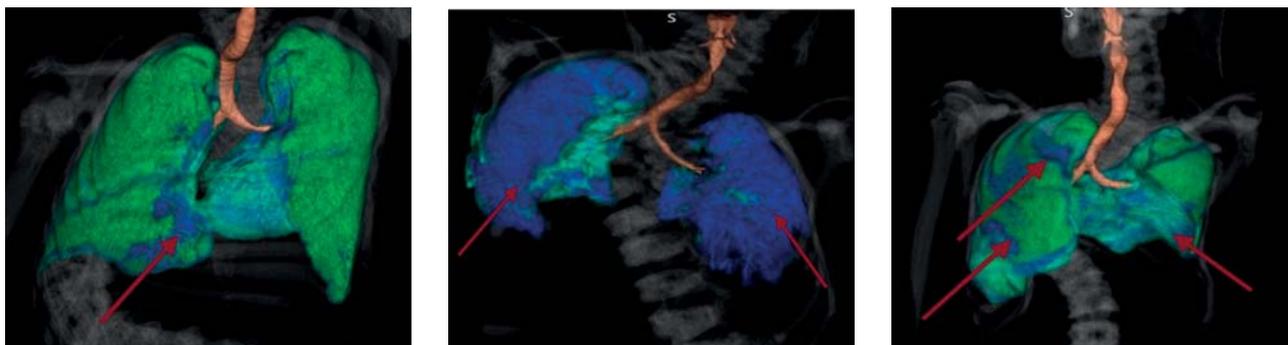
Статистические процедуры**Принципы расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду малого количества больных с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, осложненными дыхательными нарушениями.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistica, версия 22.0 (IBM, США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го перцентилей), а также диапазона значений (*min*, *max*). Анализ различий в связан-

Рисунок. Примеры анализа КТ-изображений легких в программе Lung Density Analysis у детей с нейромышечным сколиозом
Figure. Lung CT scans examples of children with neuromuscular scoliosis (Lung Density Analysis program)



Примечание. Представлены 3D-изображения, отражающие пневматизацию легких. Зеленым цветом обозначена нормальная пневматизация паренхимы с плотностью от –720 до –950 HU, синий цвет (отмечен стрелками) отражает гиповентиляцию с плотностью от –720 до –500 HU.

Note. 3D images reflecting lungs pneumatization are presented. Green color indicates normal parenchyma pneumatization with a density from –720 to –950 HU, blue color (shown with arrows) indicates hypoventilation with a density from –720 to –500 HU.

Таблица 1. Объемы легких (*min-max*) у здоровых детей разного возраста**Table 1.** Lung volumes (*min-max*) in healthy children of different age

Возраст	Объем легкого, мл ³		Индекс асимметрии
	Правое	Левое	
< 3 лет	155–486	135–385	1,15–1,26
4–7 лет	319–1219	270–1119	1,09–1,18
8–12 лет	687–2703	573–2384	1,13–1,20
≥ 13 лет	1144–3689	1021–3228	1,12–1,14

Примечание. Индекс асимметрии — отношение объема правого легкого к левому. Расчет объемных показателей выполнен после включения в каждую возрастную группу 25 наблюдений.

Note. Asymmetry index is the ratio of the right lung volume to the left. Volumetric parameters were calculated after inclusion of 25 observations in each age group.

ных выборках (значения показателя до и после операции) проведен с использованием критерия Вилкоксона. Доля зон гипо- и нормовентиляции представлена в процентах относительно общего объема каждого легкого.

Этическая экспертиза

Все КТ-изображения позвоночника и легких пациентов получены после подписания родителями информированного добровольного согласия на обследование и лечение детей, а также использование полученных данных в научных целях. Содержание формы информированного согласия и процедуры его получения в участвовавших в исследовании клинических центрах существенно не различались. При работе с медицинской документацией персональные данные, за исключением информации о возрасте и поле пациента, для целей исследования не использовали. Протокол исследования в этическом комитете не рассматривали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в участвующие в исследовании клинические центры были госпитализированы 5 детей с НМС IV степени с грудной или грудопоясничной дугой ≥ 50° по углу Cobb'a, а также с функциональными нару-

шениями дыхания. Всем пациентам проведена инструментальная коррекция деформации позвоночника. Во всех случаях имелись КТ-изображения, выполненные до и после операции. В Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии выполнено 2 операции, в Госпитале Эль Абидин — 3.

Характеристики выборки исследования

Четыре пациента были с детским церебральным параличом (табл. 2, №№ 1, 2, 4, 5); один (№ 3) — с последствиями перенесенного в раннем возрасте геморрагического спинального инсульта на уровне шейного утолщения спинного мозга. Пациент № 2 после перенесенной за 4 мес до операции инфекции COVID-19 являлся кислородозависимым. Один пациент был в возрасте 2 лет, остальные — подросткового возраста. У 4 из 5 пациентов резко снижены возможности самообслуживания (функциональный класс GMFCS 4 и 5). Все пациенты имели правостороннюю сколиотическую грудную/грудопоясничную дугу с выраженной торсией — не менее III ст. по Nash – Мое.

Основные результаты исследования

Величина сколиотической деформации до операции составила (медиана) 94°, после операции — 68°. В результате инструментальной коррекции деформации позвоноч-

Таблица 2. Сроки КТ-исследования и объемы легких у детей исследуемой группы до и после хирургической коррекции деформации позвоночника***Table 2.** CT timing and lung volumes in children of the study group before and after surgical correction of spinal deformity*

Показатели	Пациенты (№)					Все (медиана)
	1	2	3	4	5	
Сроки проведения КТ, сут						
До операции	5	8	25	2	28	8
После операции	61	53	45	49	32	49
Объем правого легкого, мл³						
До операции	755	460	271	770	293	460
После операции	706	510	381	785	301	510
Изменение	-6,5%	10,9%	40,6%	1,9%	2,7%	10,8%
Объем левого легкого, мл³						
До операции	764	230	773	555	177	555
После операции	978	437	947	785	252	785
Изменение	28,0%	90,0%	22,5%	41,4%	42,4%	41,4%
Индекс асимметрии						
До операции	0,99	2,00	0,35	1,39	1,66	1,39
После операции	0,72	1,17	0,66	1,00	1,19	1,00

Примечание. <*> — референсные значения для детей в возрасте до 3 лет и ≥ 13 лет см. в табл. 1. КТ — компьютерная томография.

Note. <*> — see Table 1 for reference values for children under 3 years of age and ≥ 13 years of age. CT (КТ) — computer tomography.

ника величина сколиотической деформации снизилась на (медиана) 48°, или 42,5% от исходной дуги (табл. 3). Во всех случаях коррекция деформации составила не менее чем одну степень (> 20°).

Контрольная (повторная) КТ выполнена через (медиана) 61 сут после первой КТ (*min* 51, *max* 70 сут) (см. табл. 2). У всех детей подросткового возраста как до, так и после операции объем легких был меньше минимальных значений соответствующих показателей в референсной группе (см. табл. 1, 2). У ребенка в возрасте 2 лет (№ 5) объем легких в течение всего периода исследования был в пределах референсных значений. После операции изменение объема левого легкого было почти вчетверо большим, чем правого, со статистически значимым изменением именно для первого ($p = 0,043$ и $0,225$ соответственно). Индекс асимметрии легких у 4 из 5 больных (исключение — пациент № 1) после операции приблизился к минимальным значениям референсной группы (см. табл. 1, 2).

В результате операции отмечены также и положительные изменения пневматизации легких (табл. 4). Объем зон с нормальной вентиляцией увеличился на 14–20% от исходных значений показателя, преимущественно за счет снижения объема зон с гиповентиляцией (на 12–19%) и, в меньшей степени, объема зон с ателектазами (на 0,6–2,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При обследовании перед операцией у 4 из 5 детей (все подростки) с НМС, осложненным дыхательной недостаточностью, объем легких был более чем вдвое ниже

минимальных значений показателя в референсной группе (здоровые сверстники). После коррекции деформации позвоночника, при увеличении объемов обоих легких положительные изменения слева оказались выраженными в большей мере. При этом отмечено приближение к значениям референсного интервала как показателя асимметрии легких, так и объема зон нормальной пневматизации легочной ткани с обеих сторон при уменьшении объема зон гиповентиляции.

Ограничения исследования

Основное ограничение исследования — малый размер выборки, обусловленный тем, что из-за отсутствия прогресса в течении основного нейромышечного заболевания и ожидаемых высоких рисков послеоперационных осложнений такие пациенты поздно попадают в поле зрения специалистов по хирургии позвоночника. Следствием малого количества наблюдений является низкая мощность статистических критериев при небольшом размере эффекта (в нашем случае — невозможность подтвердить увеличение объема правого легкого после операции с помощью критерия Вилкоксона). Кроме того, невозможно судить о репрезентативности выборки исследования, а значит, невозможно уверенно экстраполировать результаты настоящего исследования на общую популяцию больных с тяжелым НМС.

Техника применения ограниченного количества опорных элементов на краниальном и каудальном концах дуги стандартна для коррекции сколиоза у детей в возрасте до 10 лет. Однако применение этой техники у подростков

Таблица 3. Величина деформации позвоночника, ее операционная коррекция и сроки КТ-исследования

Table 3. Spinal deformity, its surgical correction, and CT timing

Пациенты (№)	Возраст, годы	Пол	Деформация позвоночника, градусы		Величина коррекции	
			До операции	После операции	Градусы	%
1	17	муж	92	39	53	57,6
2	16	жен	116	68	48	41,3
3	14	муж	94	68	26	27,7
4	17	муж	120	69	51	42,5
5	2	жен	50	26	24	48,0

Таблица 4. Картирование зон плотности правого и левого легких у детей с НМС IV степени и функциональными нарушениями дыхания до и после хирургической коррекции деформации позвоночника

Table 4. Mapping of density zones in right and left lungs in children with NMS, grade IV, and functional respiratory disorders before and after spinal deformity surgery

Зоны пневматизации	Пациенты (№)											
	1	2	3	4	5	Медиана	1	2	3	4	5	Медиана
	Правое легкое						Левое легкое					
Нормальная вентиляция, %												
До операции	52,1	13,2	54,4	15,2	18,1	30,1	49,3	16,2	71,4	37,3	31,7	41,2
После операции	62,3	55,1	53,2	43,4	38,2	50,2	57,5	51,6	76,5	66,6	26,7	55,4
Гиповентиляция, %												
До операции	47,6	83,4	28,5	85,6	63,2	61,1	50,4	75,7	20,2	63,4	39,4	49,5
После операции	38,5	43,2	29,8	57,3	43,8	42,0	43,7	48,9	14,8	34,1	47,3	37,4
Ателектазы, %												
До операции	0	3,4	18,2	0	19,5	8,1	1,4	8,2	8,1	0	28,5	9,1
После операции	0	1,3	17,2	0	19,1	7,5	0	0	8,3	0	25,8	6,8
Эмфизема, %												
До операции	1,1	1,3	0,4	0	0,2	0,5	0	0	0,3	0	0,4	0,1
После операции	0	1,2	0,8	0	0	0,4	0	1	0,4	0	0,2	0,3

(в нашем исследовании у 4 пациентов) вместо многоуровневой инструментальной фиксации не является стандартным решением. В нашем случае применение ограниченного количества опорных элементов было обосновано крайне высоким риском периоперационных осложнений, связанных с травматичностью, длительностью и операционной кровопотерей при многоуровневой инструментальной фиксации у пациентов с моноорганной (в нашем случае — дыхательной) недостаточностью. Также следует отметить, что в нашем исследовании все операции были выполнены одним хирургом с большим опытом операций подобного рода. Это условие ограничивает генерализуемость и воспроизводимость полученных нами результатов инструментальной коррекции деформации позвоночника. Такие результаты, по нашему мнению, могут быть достигнуты только в специализированных центрах, в которых аналогичные оперативные вмешательства проводятся регулярно.

В действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и научных публикациях, посвященных лечению деформаций позвоночника, отсутствует регламентация сроков проведения пред- и послеоперационного КТ-обследования. Как правило, они определяются либо консенсусом специалистов, либо административным решением, а значит, могут быть разными в разных лечебных учреждениях. И если для ортопедических задач (определение анатомических размеров позвонков, положения конструкций) разница в сроках проведения контрольной КТ в несколько недель и даже месяцев значения не имеет, то для оценки состояния функций легких даже несколько недель могут быть значимыми. В этой связи важно отметить, что разброс в сроках проведения КТ после операции между больными заметно различался (у больного № 1 — 61 сут, № 5 — 32 сут). Проведение повторной КТ в одни и те же сроки (что не всегда осуществимо в реальной клинической практике, но является необходимым в научном исследовании) позволило бы получить более точную оценку динамики функции легких у больных № 2–5, в особенности у пациента № 5. Здесь же необходимо заметить, что период отслеживания послеоперационных исходов был ограничен 3 мес. При отслеживании исходов оперативного лечения в более поздние сроки результаты хирургической коррекции деформации позвоночника могут отличаться от полученных нами.

В завершение отметим, что нам неизвестна воспроизводимость автоматического измерения параметров состояния легких в предустановленном пакете программ обработки КТ-изображений легких. Тем не менее, этот пакет оказался единственным из доступных продуктов, непосредственно разработанных для конкретного изучения объема и пневматизации легких.

Интерпретация результатов исследования

Метод объемной реконструкции легких на основе 3-мерной КТ, представленный S. Gollogly и соавт. (2004), позволил раздельно определять объемы паренхимы левого и правого легких с учетом возраста и пола [21]. Используя подобную методику, N. Fujita и соавт. показали, что после коррекции идиопатических сколиозов у подростков общий объем легких увеличивается, причем именно за счет левого легкого, при этом в 18% случаев наблюдается снижение объемов легких, коррелирующее с протяженностью инструментальной фиксации [22].

В нашем исследовании, проведенном на принципиально другой клинической группе — пациентах детского возраста с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, осложненными дыхательными нарушениями, удалось установить, что при первично сниженных

в сравнении с возрастной нормой абсолютных объемах после коррекции деформации позвоночника происходит увеличение каждого легкого, существенно более выраженное слева. Наиболее выраженные изменения левого легкого можно объяснить «расправлением» левого гемиторакса в результате исключительно осевой дистракции на вогнутой стороне деформации — использованная ввиду тяжести пациентов методика операции не предполагала ликвидации торсионного компонента. Данные изменения характерны как для идиопатических сколиозов подростков, так и для наших пациентов с преимущественно правосторонними грудными дугами. При этом после операции с обеих сторон отмечается увеличение зон нормально вентилируемой легочной ткани при снижении зон гиповентиляции. Отсутствие изменений объемов зон с ателектазами и эмфиземой после операции может отражать их необратимость.

Наибольшее увеличение объема легкого после операции (+90%) отмечено слева у пациента № 2 (см. табл. 2), до операции являвшегося кислородозависимым и с 7-х сут после операции переведенного на дыхание без кислородной поддержки. Трудно найти объективное объяснение наибольшей степени увеличения правого легкого у пациента № 3 (последствия спинального инсульта). Именно у него исходно объем правого легкого имел наименьшее значение во всей исследуемой группе с наибольшей долей зон гиповентиляции (см. табл. 2, 4). Однако даже незначительная в сравнении с другими степень коррекции деформации (27,6%) оказалась достаточной для увеличения объема легкого на 40% с существенным улучшением структуры пневматизации.

На наш взгляд, ценность полученных нами результатов состоит в том, что в селективно отобранной группе детей с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, у которых достоверная оценка функции легких на основании стандартных тестов спирометрии и импульсной осциллометрии имеет очевидные ограничения, лучевая оценка объемно-структурных показателей легких, не требующая дополнительных исследований (КТ позвоночника и легких у таких детей являются обязательными), не только представляет объективные показатели, в определенной мере являясь альтернативой функциональным исследованиям, но и отражает их динамику после операции — что может быть использовано как способ дополнительной оценки ее эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение объемов легких после коррекции НМС IV степени, осложненного дыхательной недостаточностью, у детей происходит прежде всего за счет левого легкого, но сопровождается увеличением зон нормальной вентиляции и снижением гиповентиляции с обеих сторон. Не требующая дополнительного обследования большого объема и структуры каждого легкого на основании постпроцессингового анализа их 3D-КТ-изображений позволяет сделать более объективной оценку не только состояния пациента, но и эффективности проведенного лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Макарова — анализ литературы, анализ данных, подготовка текста статьи.

М.А.А. Альшаова — участие в хирургическом лечении части пациентов, подбор лучевых архивов.

О.С. Маслак — анализ архивов лучевых изображений.

А.Ю. Мушкин — участие в хирургическом лечении пациентов, общая концепция исследования, редактирование текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna V. Makarova — literature analysis, data analysis, manuscript text preparation.

Mudhar A.A. Alshaowa — surgical management of some patients, preparation of radiographic images archives.

Olga S. Maslak — radiographic images archives analysis.

Alexandr Yu. Mushkin — surgical management of patients, general study concept, manuscript editing.

ORCID

А.В. Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-2253-2289>

М.А.А. Альшаова

<https://orcid.org/0009-0000-0007-1018>

О.С. Маслак

<https://orcid.org/0000-0002-9202-8064>

А.Ю. Мушкин

<https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Нервно-мышечный сколиоз: клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2021. — 33 с. [*Nervno-myshechnyi skolioz: Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 33 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411259/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb. Ссылка активна на 11.06.2024.
2. Persson-Bunke M, Hagglund G, Lauge-Pedersen H, et al. Scoliosis in a total population of children with cerebral palsy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(12):E708–E713. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318246a962>
3. Farrell J, Garrido E. Effect of idiopathic thoracic scoliosis on the tracheobronchial tree. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000264. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000264>
4. Farber HJ, Phillips WA, Kocab KL, et al. Impact of scoliosis surgery on pulmonary function in patients with muscular dystrophies and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(4):1037–1042. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24664>
5. Chua K, Tan CY, Chen Z, et al. Long-term Follow-up of Pulmonary Function and Scoliosis in Patients With Duchenne's Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2016;36(1):63–69. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000396>
6. Issac E, Menon G, Vasu BK, et al. Predictors of Postoperative Ventilation in Scoliosis Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesth Essays Res*. 2018;12(2):407–411. doi: https://doi.org/10.4103/aer.AER_18_18
7. Kim HS, Kwon JW, Park KB. Clinical Issues in Indication, Correction, and Outcomes of the Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Narrative Review in Pedicle Screw Era. *Neurospine*. 2022;19(1):177–187. doi: <https://doi.org/10.14245/ns.2143246.623>
8. Murphy RF, Mooney JF 3rd. Current concepts in neuromuscular scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019;12(2):220–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09552-8>
9. Wazeka AN, DiMaio MF, Boachie-Adjei O. Outcome of pediatric patients with severe restrictive lung disease following reconstructive spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(5):528–534; discussion 535. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000103344.25246.64>
10. Gauld LM, Keeling LA, Shackleton CE, Sly PD. Forced oscillation technique in spinal muscular atrophy. *Chest*. 2014;146(3):795–803. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0166>
11. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67(Suppl 1):i1–i40. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
12. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210208. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0208-2021>
13. Adam CJ, Cargill SC, Askin GN. Computed tomographic-based volumetric reconstruction of the pulmonary system in scoliosis: trends in lung volume and lung volume asymmetry with spinal curve severity. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(6):677–681. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318425ee>
14. Wen Y, Kai S, Yong-Gang Z, et al. Relationship between Lung Volume and Pulmonary Function in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. Computed Tomographic-based 3-Dimensional Volumetric Reconstruction of Lung Parenchyma. *Clin Spine Surg*. 2016;29(8):E396–E400. doi: <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000161>
15. Lenke LG, Bridwell KH, Blanke K, Baldus C. Prospective analysis of nutritional status normalization after spinal reconstructive surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(12):1359–1367.
16. Practice guidelines for preoperative fasting. Committee on Standards and Practice Parameters (CSPP); 2020. In: *American Society of Anesthesiologists*: Official website. Available online: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/basic-standards-for-preanesthesia-care>. Accessed on June 14, 2024.
17. Campbell RM Jr, Smith MD. Thoracic insufficiency syndrome and exotic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(Suppl 1):108–122. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00270>
18. Михайловский М.В., Суздalov В.А. Хирургическое лечение пациентов со сколиозами 1-й декады жизни: обзор литературы // *Хирургия позвоночника.* — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 36–44. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2016.2.36-44> [Mikhailovsky MV, Suzdalov VA. Surgical treatment of patients with scoliosis in the 1st decade of life: a literature review. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2016;13(2):36–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2016.2.36-44>]
19. Рябых С.О., Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Лечение врожденных деформаций позвоночника у детей: вчера, сегодня, завтра // *Хирургия позвоночника.* — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 15–24. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2020.1.15-24> [Ryabykh SO, Ulrikh EV, Mushkin AY, Gubin AV. Treatment of congenital spinal deformities in children: yesterday, today, tomorrow. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2020;17(1):15–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2020.1.15-24>]
20. Макарова А.В., Маслак О.С., Гарапач И.А., Мушкин А.Ю. Количественные объемно-плотностные КТ-характеристики легких у детей: что считать нормой? // *Медицинский альянс.* — 2023. — Т. 11. — № 3. — С. 13–15. — doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-13-20> [Makarova AV, Maslak OS, Garpach IA, Mushkin AY. Quantitative volumetric and density CT-characteristics of lungs in children: what is to be the norm (preliminary results of a pilot study). *Medical Alliance*. 2023;11(3):13–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-13-20>]
21. Gollogly S, Smith JT, White SK, et al. The volume of lung parenchyma as a function of age: a review of 1050 normal CT scans of the chest with three-dimensional volumetric reconstruction of the pulmonary system. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(18):2061–2066. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000140779.22741.33>
22. Fujita N, Yagi M, Michikawa T, et al. Impact of fusion for adolescent idiopathic scoliosis on lung volume measured with computed tomography. *Eur Spine J*. 2019;28(9):2034–2041. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06025-x>

Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Кузьминова¹, Т.К. Эльдарова², В.В. Иванчиков¹, Н.В. Журкова¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1,2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 07.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (*ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (IFAP) syndrome*), тип 2 — редкое наследственное заболевание из группы синдромальных форм ихтиозов. Клинически характеризуется триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана, а симптоматическое лечение (смягчающие средства, кератолитики, ретиноиды) направлено на стабилизацию состояния и поддержание оптимального качества жизни пациентов. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома, но ни одного в России. **Описание клинического случая.** У девочки, возраст 2 года 3 мес, отмечены признаки ксеродермии, фолликулярного гиперкератоза, а также фотофобия со слезотечением и алопеция. Диагноз «фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный» выставлен на основании анамнестических данных, клинических проявлений и результатов секвенирования полного экзона с последующей валидацией выявленного нуклеотидного варианта *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* методом прямого автоматического секвенирования у пациентки и обоих родителей (у последних не выявлен). **Заключение.** Для установления IFAP-синдрома необходимо молекулярно-генетическое исследование, так как клинические проявления болезни схожи с таковыми при других дерматозах. Вместе с тем врачам необходимо сохранять настороженность при выявлении случаев фолликулярного ихтиоза в сочетании с алопецией и фотофобией при или вскоре после рождения для своевременной диагностики IFAP-синдрома и, таким образом, предотвращения задержек в назначении терапии.

Ключевые слова: IFAP, врожденный ихтиоз, дети, фолликулярный ихтиоз, атрихия, фотофобия, клинический случай

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д., Эльдарова Т.К., Иванчиков В.В., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):181–187. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

ОБОСНОВАНИЕ

Ихтиоз — это клинически гетерогенная группа генодерматозов, характеризующаяся генерализованным нарушением процесса кератинизации. Развитие заболеваний этой группы связывают с патологическими изменениями в 67 генах [1], в результате которых возникают нарушения дифференцировки эпителия и его барьерной функции, происходит увеличение трансэпидермальной потери воды [2]. Согласно классификации, принятой в 2009 г. на 1-й Консенсусной конференции (Сорез, Франция), выделяют синдромальные и несиндромальные формы ихтиоза. Синдромальный ихтиоз является одним из проявлений моногенного мультисистемного нарушения, тогда как несиндромальные формы болезни ограничены кожным процессом. Кроме того, по типу наследования выделяют X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ихтиоз [3]. Все формы ихтиоза характеризуются обширным шелушением, гиперкератозом и эритемой с возможным развитием эритродермии. В зависимости от основного генотипа

тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой, в последнем случае заметно снижая качество жизни пациентов [3]. Лечение ихтиоза сосредоточено на облегчении симптомов болезни и включает в себя применение смягчающих средств, кератолитиков и системных ретиноидов. Однако эффективность такого лечения умеренная, в связи с чем сохраняется актуальность разработки новых вариантов терапии болезни [4].

Одной из наиболее редких клинических форм синдромального ихтиоза является фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (англ. *ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome; IFAP-syndrome*). IFAP-синдром характеризуется клинической триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Впервые связь между фолликулярным ихтиозом, алопецией и фотофобией была описана И.М. Маклаудом в 1909 г. [5]. Различают синдром IFAP, тип 1 с синдромом BRESHECK (*brain anomalies, retardation, ectodermal dysplasia, skeletal malformations, Hirschsprung disease,*

ear/eye anomalies, cleft palate/cryptorchidism, and kidney dysplasia/hypoplasia) или без него и синдром IFAP, тип 2. Первый тип синдрома развивается в результате патологических изменений гена *MBTPS2* (ген фактора транскрипции, связанного с мембраной), локализованного на коротком плече хромосомы X (*Xp22*). Второй тип синдрома отличается аутосомно-доминантным типом наследования, развивается в результате изменений гена *SREBF1* (англ. sterol regulatory element-binding transcription factor 1) [6]. Ген картирован на коротком плече 17-й хромосомы (*17p11*) и играет важную роль в дифференцировке эпидермального барьера кожи, а также в поддержании нормальной структуры клеточных мембран всех клеток организма [6].

В 2020 г. было опубликовано исследование, включившее две китайские семьи, где в одной семье были поражены бабушка, брат мамы, мама и дочь, а в другой — мама и дочь, а также 9 изолированных случаев IFAP-синдрома у пациентов различных национальностей, вызванного патологическими изменениями гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Анализ выявленных вариантов гена *in vitro* показал, что происходит нарушение транслокации транскрипционно активной формы *SREBP1*. Кроме того, при секвенировании матричной РНК из клеток кожи головы у пациентов с синдромом IFAP были выявлены значительное снижение количества транскриптов рецептора липопротеинов низкой плотности и генов кератина, увеличение скорости апоптоза кератиноцитов *in situ*, что может приводить к гиперкератозу и гипотрихозу [7]. Изменения в гене *SREBF1* приводят также к развитию наследственной мукоэпителиальной дисплазии [8], одним из проявлений которой могут быть фотофобия и алопеция. Вместе с этим может развиваться тяжелое поражение слизистой оболочки рта, носа, конъюнктивы, влажной кожи, шейки матки, промежности, уретры и мочевого пузыря [8]. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома [9], но ни одного в России.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, возраст 2 года 3 мес, госпитализирована в отделение дерматологии Научно-исследовательского института (НИИ) педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им акад. Б.В. Петровского (Москва) в связи с жалобами на выпадение волос, повышенную светочувствительность, высыпания в перианальной области, явления ксероза, сопровождающиеся субъективным интенсивным зудом.

Анамнез заболевания

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность завершилась рождением здорового мальчика), протекавшей на фоне гестационного диабета, анемии, масса тела при рождении — 2640 г, длина — 49 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. На 7-е сут — дакриоцистит, терапия без эффекта. Ранее моторное и психоречевое развитие — по возрасту.

В возрасте 4 мес у ребенка были отмечены частые эпизоды диареи, в связи с чем неоднократно консультирован врачом-гастроэнтерологом. В связи с сохранением симптомов был госпитализирован с диагнозом: «Задержка физического развития, транзиторная лактазная недостаточность. Дистрофия роговицы обоих глаз. Кишечная инфекция. Гастроэнтерит, средней степени тяжести. Токсикоз с эксикозом 1-й степени».

По направлению педиатра и офтальмолога обследован генетиком по месту жительства. Рекомендованы исследование концентрации галактозы в сыворотке крови (зафиксирован уровень 0,76 мг/дл; норма — до 8,1 мг/дл), тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов органических кислот (признаки аминокислотопатии, органической ацидурии и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлены) и энзимодиагностика (исключены болезнь Краббе, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика (тип А/Б), мукополисахаридоз (тип I), мукополисахаридоз

Eduard T. Ambarchyan¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Totuy K. Eldarova², Vladislav V. Ivanchikov¹, Nataliya V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case

Background. *Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2 is a rare hereditary disease from the group of syndromic forms of ichthyosis. It is clinically characterized by triad of non-inflammatory follicular ichthyosis, total or subtotal alopecia at birth or shortly after, and photophobia of different severity. There is no etiotropic therapy for IFAP syndrome, while symptomatic treatment (emollients, keratolytics, retinoids) is aimed on stabilizing the patient's condition and maintaining the optimal quality of life. About 60 cases of IFAP syndrome have been described worldwide by 2023, and none in Russia. Clinical case description.* The girl, 2 years 3 months old, had signs of xeroderma, follicular hyperkeratosis, photophobia with lacrimation, and alopecia. The diagnosis of "ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2, autosomal dominant" was established according to anamnesis, clinical signs, and results of whole-exome sequencing, followed by validation of the identified nucleotide variant *chr17:17720597G>A, p.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2) in exon 9 of the SREBF1 gene via direct automatic sequencing in the patient and both parents (not revealed in her parents).* **Conclusion.** *Molecular genetic testing is crucial to establish IFAP syndrome as clinical signs of the disease are similar to other dermatoses. However, physicians need to have clinical suspicion when identifying cases of follicular ichthyosis in combination with alopecia and photophobia at or shortly after birth to timely diagnose IFAP syndrome and thus prevent any treatment delays.*

Keywords: IFAP, congenital ichthyosis, children, ichthyosis follicularis, atrichia, photophobia, clinical case

For citation: Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Eldarova Totuy K., Ivanchikov Vladislav V., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D. Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):181–187. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

(тип IIIB), мукополисахаридоз (тип IVB), мукополисахаридоз (тип VI), GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз (тип VII), мукополисахаридоз (тип II), нейрональный цероидный липофусциноз (тип II)).

Впервые признаки светобоязни и слезотечения, а также изменения кожного покрова в виде сухости и покраснения щек отмечены на первом месяце жизни. В возрасте 1 года появились высыпания на коже в перианальной области. В связи с появлением новых клинических признаков консультирована дерматологом, педиатром и генетиком. Предварительно установлен диагноз «KID-синдром». Топическая терапия кремом бетаметазон 0,05% к положительным изменениям не привела. Более того, кожный патологический процесс прогрессировал. По рекомендации генетика было проведено секвенирование клинического генома вариантов: релевантных вариантов не обнаружено; вариантов, имеющих один или несколько признаков патогенности, не обнаружено; вариантов с неизвестным клиническим значением не обнаружено. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний: в гене *TEX15* (testis expressed protein 15) выявлен нуклеотидный вариант *c.6848_6849delGA (p.Arg2283fs)* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Ген *TEX15* принадлежит к семейству генов Testis Expressed (*TEX*), экспрессируемых преимущественно в зародышевых клетках, и кодирует мейотический белок. Патологические изменения этого гена ассоциированы с недостаточностью сперматогенеза [10]. Для рецессивного заболевания вариант не может рассматриваться в качестве причины без наличия другого варианта. В гене *GJB2* (gap junction protein, beta-2) выявлена делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гетерозиготном состоянии, которая также приводит к сдвигу рамки считывания. Изменения в этом гене ассоциированы с развитием тугоухости с аутосомно-рецессивным типом наследования, тип 1А, тугоухости с аутосомно-доминантным типом наследования, тип 3А, синдрома Барта – Памфри, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома кератита-ихтиоза-глухоты, тип наследования — аутосомно-доминантный, пальмоплантарной кератодермии с глухотой, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома Фовинкеля, тип наследования — аутосомно-доминантный [11]. Проведена валидация выявленной делеции секвенированием по Сенгеру у ребенка и обоих родителей. Делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гене *GJB2* выявлена у девочки и ее отца. Для исключения сурдологической патологии ребенок консультирован сурдологом с последующим проведением исследования слуха методом коротколатентных слуховых вызванных потенциалов — патологии не выявлено.

В возрасте 1 года 8 мес ребенок консультирован врачом-генетиком в НКЦ №2 РНЦХ им акад. Б.В. Петровского (Москва). Проведено повторное биоинформатическое исследование результатов секвенирования полного генома — выявлен нуклеотидный вариант *chr17:1720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого автоматического секвенирования; указанный нуклеотидный вариант выявлен у пробанда и не выявлен у обоих родителей пациентки. На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

В возрасте 2 лет 3 мес пациентка проходила стационарное обследование и лечение в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва) с диагнозом: «Болезнь роговицы неуточненная (частичное васкуляризированное помутнение роговицы). ОУ хронический кератоконъюнктивит токсико-аллергической этиологии, лимбально-клеточная недостаточность».

Физикальная диагностика

При поступлении в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им акад. Б.В. Петровского в возрасте 2 лет 3 мес обращают на себя внимание высокий выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глаз, эпикант, диспластичные ушные раковины, относительная макростомия, диастема (рис. 1).

Status localis. На коже волосистой части головы диффузное поредение волос с редкими темными волосами (местами волосы отсутствовали), признаки прогрессии (тракционная проба положительная), брови и ресницы не изменены. На коже туловища и конечностей множественные фолликулярные плотные папулы 3–4 мм в диаметре, покрытые роговыми чешуйками и местами корочками светло-коричневого и коричневого цвета. На коже спины обнаружены экскориации линейного характера, покрытые геморрагическими корочками. В области дистальной фаланги первого пальца на левой кисти наблюдались дистрофические изменения ногтевой пластины, частичный онихолизис (на месте предшествующей травмы) (рис. 2). В перианальной области выявлены две эритематозные бляшки от 3 до 6 см в диаметре, с четкими границами, розового цвета, со скудным шелушением преимущественно у периферического края (рис. 3). Субъективно пациентку беспокоил интенсивный зуд в области высыпаний, преимущественно в перианальной области. Слизистые оболочки интактны.

Лимфоузлы не увеличены. *Опорно-двигательный аппарат:* нарушение осанки, тонус мышц умеренно снижен. *Органы дыхания:* частота дыхательных движений — 28/мин. Носовое дыхание умеренно затруднено, отмечается скудное прозрачное слизистое отделяемое. В легких дыхание пузрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая. *Сердечно-сосудистая система:* частота сердечных сокращений — 110 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные. *Органы пищеварения:* язык подсушен, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей, эпизоды неустойчивого стула. *Мочеполовая система:* мочеиспускание свободное, безболезненное. *Нервно-психическое развитие:* контактна, ориентирована правильно, в сознании. Обращенную речь понимает, играет, игрушками интересуется.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины, анамнеза заболевания и результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

Динамика и исходы

В отделении дерматологии на 2-е сут госпитализации было проведено лабораторное и инструментальное

Рис. 1. Девочка, возраст 2 года 3 мес, с проявлениями фолликулярного ихтиоза, атрихии и фотофобии*
Fig. 1. The girl, 2 years 3 months old, with manifestations of ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia*



Примечание. <*> — проявления фотофобии на фотографиях скрыты в связи с согласием родителей на их публикацию только при сокрытии области глаз.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Note. <*> — manifestations of photophobia are hidden on the photographs due to the parents' consent on publication of any images only with the eyes covered.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

обследование пациентки. В клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови клинически значимых отклонений не обнаружено. В общем анализе крови отмечено незначительное повышение количества тромбоцитов ($412 \times 10^9/\text{л}$, норма 189–394), относительного количества моноцитов (13,3%, норма 3,0–9,0), остальные показатели — без клинически значимых отклонений.

При ультразвуковом исследовании эхо-признаков структурных изменений органов брюшной полости

и забрюшинного пространства не выявлено, без признаков нарушения ренальной гемодинамики на момент исследования.

Пациентка консультирована диетологом, выявлен дефицит массы тела легкой степени, рекомендовано введение в рацион кисломолочных продуктов. Расширение рациона питания рекомендовано проводить с последующей оценкой кожного процесса и коррекцией при возобновлении высыпаний, а также с учетом возможного развития гастроинтестинальных симптомов.

Рис. 2. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Дистрофия ногтя с частичным онихолизисом большого пальца левой кисти (на месте предшествующей травмы)

Fig. 2. The girl, 2 years 3 months old. Nail dystrophy with partial onycholysis of the left thumb (after previous injury)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

Рис. 3. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Эритематозные бляшки в перианальной области

Fig. 3. The girl, 2 years 3 months old. Perianal erythematous plaques



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

На основании результатов дополнительного обследования был подтвержден диагноз «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией, тип 2 (IFAP-syndrome 2), тип наследования — аутосомно-доминантный».

В качестве наружной терапии использовали топические глюкокортикостероиды — комбинированный препарат (неомицин + натамицин + гидрокортизон) в форме мази на высыпания в перианальной области, топические ретиноиды на очаги на туловище и конечностях, кератолитические средства с содержанием 10% мочевины на туловище и конечности. Системно ребенок получал лечение антигистаминным препаратом — цетиризин в форме раствора в дозе 10 капель в сутки.

Выписана через 10 сут с умеренной положительной динамикой кожного патологического процесса, регрессом высыпаний в перианальной области, уменьшением эритематозного компонента сыпи, менее выраженными признаками ксеродермии и субъективным снижением интенсивности зуда.

Прогноз

Прогноз заболевания — благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития заболевания, его ключевые события и прогноз для пациентки представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе описывается клинический случай пациентки с выявленным нуклеотидным вариантом *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Ранее этот вариант был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с фолликулярным ихтиозом с синдромом атрихии, фотофобии, тип 2 и наследственной мукоэпителиальной дисплазией [12].

Основными проявлениями IFAP-синдрома являются признаки дерматоза (фолликулярный, реже — ламеллярный ихтиоз с псориазиформными бляшками или без них и врожденная алопеция, в некоторых случаях с редкими и тонкими волосами) в сочетании с фотофобией разной степени тяжести [13]. Аналогичные клинические особенности наблюдались у нашей пациентки. Фолликулярный ихтиоз характеризуется распространенными невоспа-

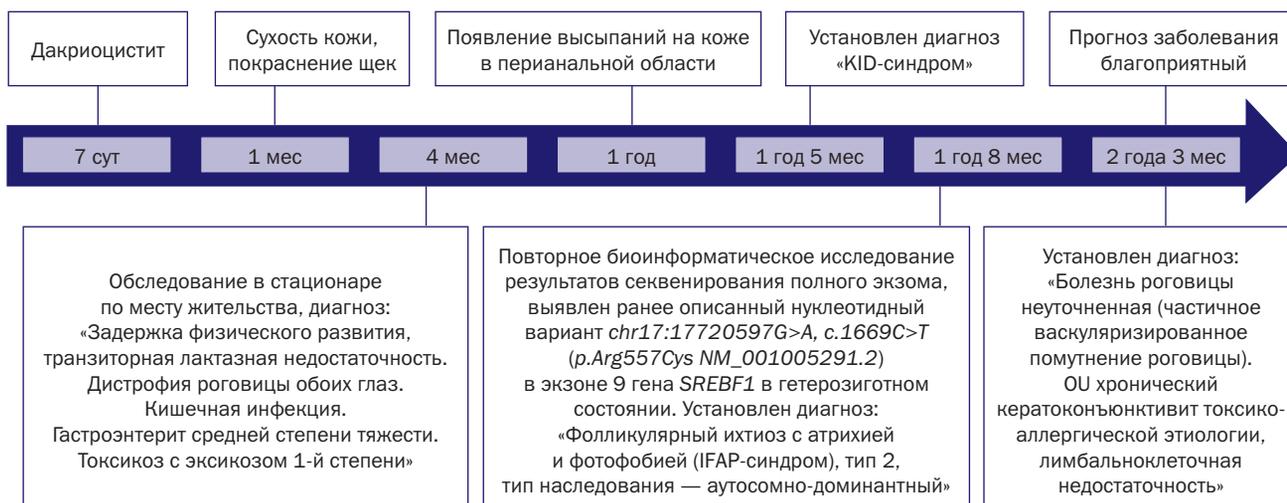
лительными шиповидными фолликулярными папулами. Фолликулярные или дискератотические папулы чаще расположены симметрично и более всего выражены на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы [14]. Поражение кожи головы практически всегда характеризуется нерубцующейся алопецией [14]. У некоторых больных описаны ангулярный хейлит, воспаление околоногтевого ложа, дистрофия ногтей, гипогидроз и экзематозные высыпания [14].

Офтальмологические находки при IFAP описаны в единичных случаях [15–17]. При этом фотофобия может быть обнаружена уже при рождении, но чаще — позднее [14]. По некоторым данным, фотофобия вызвана конъюнктивализацией (замещение нормального эпителия роговицы эпителием конъюнктивы) и истончением стромы роговицы [18]. Точные механизмы развития светобоязни при IFAP-синдроме еще не установлены, однако наиболее вероятной причиной может быть дисфункция лимбальных стволовых клеток [18].

Следует отметить, что клинические проявления синдрома IFAP отмечаются и при других заболеваниях, протекающих с фолликулярным гиперкератозом, алопецией или гипотрихозом. В их числе фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз (англ. keratosis follicularis spinulosa decalvans; KFSD), синдром кератита-ихтиоза-глухоты (англ. keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KID), наследственная мукоэпителиальная дисплазия (англ. hereditary mucosupithelial dysplasia; HMD). Последняя исключается при отсутствии патологии слизистой оболочки ротовой полости, рецидивирующих слизисто-кожных инфекций в анамнезе и катаракты [13]. Отличить IFAP-синдром от KID-синдрома можно по отсутствию врожденной потери слуха и выраженного гиперкератоза. Кроме того, при KID-синдроме тип наследования является аутосомно-доминантным [19]. Фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз имеет схожие с IFAP-синдромом клинические проявления. Однако при KFSD алопеция не является врожденной, проявляется в первые несколько лет жизни и возникает в результате очагового и прогрессивно распространяющегося воспалительного процесса в аномальных фолликулах с последующей атрофией кожи и рубцеванием [14]. Эти особенности не описаны при IFAP-синдроме и не наблюдались у описанного нами ребенка.

Рис. 4. Девочка, возраст 2 года 3 мес: хронология развития заболевания, ключевые события и прогноз

Fig. 4. The girl, 2 years 3 months old: disease development, key events, and prognosis



Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана. Наблюдается умеренная положительная динамика течения кожного патологического процесса на фоне терапии ацитретином в дозе от 0,3 до 1 мг/кг/сут, однако у некоторых пациентов не было отмечено никаких положительных изменений алопеции и фотофобии [20]. Указанный препарат в период наблюдения описанного нами ребенка в России был недоступен (препарат «Неотигазон» не поставляется в настоящее время). Основными целями симптоматической терапии является коррекция дисфункции эпидермального барьера [4]. С учетом сухости кожи необходимо постоянное ее увлажнение, а при наличии признаков гиперкератоза обоснованно использование кератолитических смягчающих средств с содержанием мочевины или салициловой кислоты [4]. Фотофобия может исчезать спонтанно [17], при этом увлажнение глаз является неотъемлемой частью лечения каждого пациента [19]. Существует потребность в более совершенной терапии, которая улучшит состояние придатков кожи и органа зрения у пациентов с данным диагнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией является редким вариантом синдромальных ихтиозов. Необходимость описания случая IFAP-синдрома, тип 2 продиктована важностью информирования российских врачей о данном наследственном заболевании, которое описано нами впервые в России. Своевременная диагностика IFAP-синдрома необходима для раннего назначения эффективной симптоматической терапии, а также для проведения медико-генетического консультирования пациентов и их семьи с целью планирования последующих деторождений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 18.03.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, medical photographs of the child in medical journal, electronic version included (signed on 18.03.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за разрешение публикации клинического случая.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for allowing us to publish this clinical case.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt.

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

А.Д. Кузьмина — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Т.К. Эльдарова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

В.В. Иванчиков — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Н.В. Журкова — участие в редактировании рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

Anastasiya D. Kuzminova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Totuy K. Eldarova — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Nataliya V. Zhurkova — manuscript editing.

Nato D. Vashakmadze — manuscript editing.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

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

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

Т.К. Эльдарова

<https://orcid.org/0009-0004-7103-4176>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saat H, Sahin I, Duzkale N, et al. Genetic etiology of ichthyosis in Turkish patients: Next-generation sequencing identified seven novel mutations. *MedeniMedJ*. 2022;37(2):126–130. doi: <https://doi.org/10.4274/mmj.galenos.2022.39924>
2. Ихтиоз у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [*Ikhtioz u detei: clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ).]
3. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the first Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
4. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of Congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2018;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
5. McLeod JM. Three cases of 'ichthyosis follicularis' associated with baldness. *Br J Dermatol*. 1909;21:165–189.
6. Wang H, Humbatova A, Liu Y, et al. Mutations in SREBF1, Encoding Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1, Cause Autosomal-Dominant IFAP Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2020;107(1):34–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.05.006>
7. Morice-Picard F, Michaud V, Lasseaux E, et al. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia Results from Heterozygous Variants at p.Arg557 Mutational Hotspot in SREBF1, Encoding a Transcription Factor Involved in Cholesterol Homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(6):1289–1292.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.014>
8. Chacon-Camacho OF, Arce-Gonzalez R, Ordaz-Robles T, et al. Exome sequencing identifies a SREBF1 recurrent ARG557CYS mutation as the cause of hereditary mucoepithelial dysplasia in a family with high clinical variability. *Am J Med Genet A*. 2020;182(11):2773–2777. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61849>
9. Migliavacca MP, Fock RA, Almeida N, et al. A Brazilian case of IFAP syndrome with severe congenital ichthyosis and limb malformations caused by a rare variant in MBTPS2. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41:e2022057. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022057>
10. Okutman O, Muller J, Baert Y, et al. Exome sequencing reveals a nonsense mutation in TEX15 causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum Mol Genet*. 2015;24(19):5581–5588. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv290>
11. Mao L, Wang Y, An L, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Phenotypes of GJB2 Missense Variants. *Biology (Basel)*. 2023;12(4):505. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12040505>
12. Irurzun I, Natale MI, Agostinelli ML, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia (IFAP) and hereditary mucoepithelial dysplasia: Two syndromes that share a common clinical spectrum. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(3):568–574. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14560>
13. Nagakeerthana S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(2):67–69. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_69_16
14. Mégarbané H, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:29. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-29>
15. Traboulsi E, Waked N, Mégarbané H, Mégarbané A. Ocular findings in ichthyosis follicularis-alpecia-photophobia (IFAP) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2004;25(2):153–156. doi: <https://doi.org/10.1080/13816810490514405>
16. Höpker LM, Ribeiro CG, Oliveira LM, Moreira AT. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia syndrome (IFAP): report of the first case with ocular and cutaneous manifestations in Brazil with a favorable response to treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492011000100013>
17. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, et al. Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):681–684. doi: <https://doi.org/10.1001/archoph.117.5.681>
18. Basiliou A, Fung SSM, Ali A. Limbal Stem Cell Dysfunction in Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Cornea*. 2020;39(10):1321–1324. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002393>
19. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas Tadich A, et al. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13507. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13507>
20. Rajesh S, Loganathan E, Shanmukhappa AG. Ichthyosis Follicularis with Alopecia and Photophobia Syndrome with Coexisting Palmoplantar Keratoderma Treated with Acitretin. *Int J Trichology*. 2022;14(6):213–215. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_9_22