

К.О. Аветисян¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Е.С. Павлова¹, Р.А. Иванов¹, С.В. Петричук¹, Д.Г. Купцова¹, Д.С. Демьянов¹, К.В. Савостьянов¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врожденного ихтиоза у ребенка: редкий клинический случай

Контактная информация:

Аветисян Карине Ониковна, младший научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог высшей категории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: avetisyan.karine@mail.ru

Статья поступила: 13.08.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Врожденный ихтиоз (ВИ) относится к группе клинко-генетически гетерогенных форм тяжелых гено-дерматозов. Синдром SAM входит в классификацию синдромальных форм ВИ. Причиной заболевания являются генетические дефекты в генах десмоплакина (DSP) и десмоглеина 1 (DSG1). Нарушение функции кодируемых белков приводит к десмосомальным аномалиям и симптомам заболевания. Сопутствующий атопический синдром становится основной причиной диагностических ошибок. Больные длительное время наблюдаются с диагнозом: «Атопический дерматит (АтД), торпидный к стандартным методам лечения». **Описание клинического случая.** В статье представлено описание редкого случая мальчика с тяжелой формой АтД. В ходе исследований у пациента, помимо хронического дерматоза, были выявлены системные нарушения: низкорослость, белково-энергетическая недостаточность, надпочечниковая недостаточность, юношеский полиартрит, дефицит витамина D, ониходистрофия, дисморфические изменения. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное методом высокопроизводительного секвенирования с последующей валидацией с помощью секвенирования по Сэнгеру, позволило обнаружить два генетических варианта: не описанный ранее вариант chr18:28934543G>T в гене DSG1 в гетерозиготном состоянии и патогенный вариант chr5:157468728C>A в гене NIPAL4 в гомозиготном состоянии. В результате был установлен окончательный диагноз: «Синдром SAM. Врожденная ихтиозиформная эритродермия». Иммунологическое исследование по методу проточной цитометрии показало доминирующий иммунологический профиль в виде пролиферации Th17-, Thact-лимфоцитов. Пациенту была инициирована иммунобиологическая терапия ингибитором IL-17A секукинумабом. Клиническая эффективность оценена с помощью шкалы ISS (индекс тяжести ихтиоза), CDLQI (дерматологический индекс качества жизни детей), нумерологической шкалы зуда. На старте терапии ISS составил 5,8 балла, шкала зуда — 9, CDLQI — 24. Уже через месяц получено улучшение состояния кожи. Через 6 мес после начала терапии: ISS — 1,2 балла, зуд — 2, CDLQI — 4. **Заключение.** Постановка диагноза ребенку с комбинированной формой ВИ позволила изменить стратегию лечения, назначить патогенетически обоснованную таргетную иммунобиологическую терапию, добиться значительного улучшения состояния здоровья и качества жизни ребенка, не отличающегося от такового у его здоровых сверстников.

Ключевые слова: врожденный ихтиоз, синдром SAM, ARCI, атопический дерматит, DSG1, DSP, NIPAL4, таргетная иммунобиологическая терапия

Для цитирования: Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Иванов Р.А., Петричук С.С., Купцова Д.Г., Демьянов Д.С., Савостьянов К.В. Успехи иммунопатогенетической терапии комбинированной формы врожденного ихтиоза у ребенка: редкий клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):391–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2804>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный ихтиоз (ВИ) возникает в результате дефектов более чем 70 генов, приводя к высокой степени клинко-генетической и фенотипической гетерогенности в группе больных [1, 2]. Генетические дефекты ассоциированы с нарушениями функции кодируемых белков, которые участвуют в процессах метаболизма, сборки, транспорта межклеточных липидов и терминальной дифференцировки кератиноцитов. Нарушение молекулярных взаимодействий приводит к потере структурной стабильности и целостности рогового слоя, снижению барьерных свойств эпидермиса, повышению трансэпидермальной потери воды, вызывая у больных воспалительные изменения в эпидермисе и гиперке-

ратоз прогрессирующего характера [3, 4]. Клинические симптомы заболевания характеризуются, в первую очередь, кожным синдромом: диффузная эритродермия, генерализованное шелушение, сухость кожи, интенсивный зуд, изменение внешнего вида по причине кожного дефекта. Современная классификация разделяет ВИ на две большие группы: синдромальные и несиндромальные. Каждая группа имеет свои подгруппы и клинко-генетические подтипы. В условиях такой высокой гетерогенности возникают трудности при дифференциальной диагностике как внутри группы заболевания, так и с другими хроническими болезнями кожи, и нередко без результатов молекулярно-генетической диагностики сложно бывает установить окончательный диагноз.

В статье дано описание редкого клинического случая мальчика, который до 7,5 лет наблюдался с диагнозом: «Вульгарный ихтиоз. Атопический дерматит (АтД), непрерывно рецидивирующее течение». Болезнь протекала в тяжелой форме, с отсутствием ответа на стандартную терапию. Перед клиницистами и экспертами стояла сложная задача дифференциальной диагностики заболевания ребенка, даже после получения результатов молекулярно-генетической диагностики. Генетический анализ выявил дефекты в двух генах: *DSG1* и *NIPAL4*. Дефекты в гене *DSG1* часто обуславливают редкую синдромальную форму ВИ — синдром SAM (severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting — синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения; OMIM #615508) [5]. А дефекты в гене *NIPAL4* являются частой причиной врожденной ихтиозоформной эритродермии, которая входит в подгруппу несиндромальной формы ВИ — аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза (autosomal recessive congenital ichthyosis; ARCI) [6]. Данная подгруппа ВИ гетерогенная, имеет свои подтипы, и для них нехарактерны нарушения системного характера.

Синдром SAM впервые подробно был описан L. Samuelov и соавт. в 2013 г. [5]. В настоящее время в литературе описано более 16 клинических случаев. Болезнь вызывается генетическими дефектами в генах десмоглеина 1 (*DSG1*) и десмоплакина (*DSP*). Десмоплакин и десмоглеины образуют структурные части десмосом, которые являются адгезивными межклеточными соединениями, имеющими решающее значение в поддержании структурной целостности различных органов и тканей, таких как кожа, сердце, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и другие органы [7, 8]. Генетические дефекты приводят к потере функции кодируемых белков, десмосомальной дисфункции в тканях, в том числе в верхних слоях эпидермиса, вызывая

поверхностный акантолиз [9, 10]. В литературе ранее встречалось другое название заболевания — врожденная эритродермия с ладонно-подошвенной кератодермией, гипотрихозом и гипериммуноглобулинемией E (IgE).

Предположение о том, что синдром SAM является результатом биаллельной мутации в гене *DSG1*, а гетерозиготные мутации вызывают аутосомно-доминантную полосатую ладонно-подошвенную кератодермию [11], не получило подтверждения в поздних работах. Были выявлены пациенты с гетерозиготными мутациями генов *DSG1* [12, 13] и *DSP* [14] с клиническими проявлениями заболевания, что привело ученых к выводу, что синдром SAM может быть вызван гетерозиготными мутациями в этих генах [15]. Изучение первых пациентов создало мнение, что биаллельная мутация в гене *DSG1*, приводящая к полному отсутствию или глубокому дефициту десмоглеина, индуцирует более тяжелые клинические проявления заболевания [5], в отличие от мутаций сайта сплайсинга, приводящих лишь к неправильной локализации белков и более мягкому фенотипу [16]. Однако дальнейшее наблюдение показало, что фенотипическая тяжесть заболевания может варьировать и в группе больных с биаллельными мутациями. Были описаны клинические случаи с более легкими проявлениями, связанными с полным дефицитом *DSG1*, по сравнению с ранее изученными случаями с тяжелой формой заболевания при аналогичном генетическом дефекте [17, 18]. В литературе описан пациент с легким клиническим фенотипом с двумя гетерозиготными мутациями в гене *DSG1* и с гетерозиготной мутацией в гене *DSP* [19].

Синдром SAM клинически характеризуется стойкой ихтиозоформной эритродермией, ладонно-подошвенной кератодермией, метаболическими нарушениями, мальабсорбцией, белково-энергетической недостаточностью (БЭН), множественной аллергией с различными ее кли-

Karine O. Avetisyan¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman A. Ivanov¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Daria G. Kuptsova¹, Dmitrii S. Demyanov¹, Kirill V. Savostyanov¹

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

Success of Immunopathogenetic Therapy for Management of Congenital Ichthyosis, Combined Form, in a Child: Rare Clinical Case

Background. Congenital ichthyosis (CI) is relating to the group of clinical and genetically heterogeneous severe genodermatoses. SAM syndrome is included in classification of CI syndromic forms. Defects in the desmoplakin (DSP) and desmoglein 1 (DSG1) genes are the prime cause of disease. Impaired function of encoded proteins leads to desmosomal anomalies and disease symptoms. Comorbid atopic syndrome becomes the major cause of diagnostic mistakes. Patients are observed continuously with diagnosis "Atopic dermatitis (AD) torpid to standard treatment methods". **Clinical case description.** This article describes a rare case of a boy with severe AD. Despite the chronic dermatosis several systemic disorders were revealed during examination: short stature, protein-energy malnutrition, adrenal insufficiency, juvenile polyarthritis, vitamin D deficiency, onychodystrophy, dysmorphic disorders. Molecular genetic study conducted via high-throughput sequencing followed by validation with Sanger sequencing has revealed two genetic variants: novel variant chr18:28934543G>T in the *DSG1* gene in the heterozygous state and pathogenic variant chr5:157468728C>A in the *NIPAL4* gene in the homozygous state. As a result, the final diagnosis was established: "SAM syndrome. Congenital ichthyosiform erythroderma". Flow cytometry immunology study has shown dominant immunological profile of Th17-, and Thact-lymphocyte proliferation. The immunobiological therapy with IL-17A inhibitor, secukinumab, was initiated. Clinical efficacy was evaluated via ISS (Ichthyosis Severity Index), CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), pruritus numerical rating scale. ISS was 5.8 points, pruritus scale — 9, CDLQI — 24 at therapy initiation. Improvement in the skin condition was observed after a month of therapy. ISS was 1.2 points, pruritus scale — 2, CDLQI — 4 6 months after the therapy initiation. **Conclusion.** The diagnosis of a child with combined form of CI made it possible to change the management strategy, to prescribe pathogenetically justified targeted immunobiological therapy, and to achieve significant improvement in the child's health and quality of life, which does not differ from healthy peers.

Keywords: congenital ichthyosis, SAM syndrome, ARCI, atopic dermatitis, *DSG1*, *DSP*, *NIPAL4*, targeted immunotherapy

For citation: Avetisyan Karine O., Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Ivanov Roman A., Petrichuk Svetlana S., Kuptsova Daria G., Demyanov Dmitrii S., Savostyanov Kirill V. Success of Immunopathogenetic Therapy for Management of Congenital Ichthyosis, Combined Form, in a Child: Rare Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):391–401. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2804>

ническими проявлениями. Также у пациентов наблюдаются различные нарушения со стороны других органов и систем: задержка физического развития, гипотрихоз, заболевания пищевода, в том числе эозинофильный эзофагит, пороки сердца, кардиомиопатия, ониходистрофия, алопеция, дефицит витамина D, рахит, рецидивирующие инфекции, надпочечниковая недостаточность, повышенный уровень сывороточного IgE, стоматологические проблемы и др. Кроме того, имеют место различные врожденные дисморфические аномалии: микроцефалия, макроцефалия, стоматологические проблемы, синдактилия, брадидактилия, дисморфизм лица, нарушение осанки и др. Разнообразие клинических проявлений создает фенотипическую вариабельность в группе пациентов [1, 3] и трудности в диагностике. Стоит отметить, что повышенный уровень IgE и пищевая аллергия часто встречаются у пациентов с дефектами в гене *DSG1*, кардиомиопатии — при дефекте *DSP* [14, 20, 21].

Также в литературе есть описание клинического примера двухлетней девочки с синдромом SAM с дефектом в гене *DSP*, которой был поставлен ошибочный диагноз генерализованного пустулезного псориаза по результатам гистологического описания биоптата кожи: «гнойные озерки» в областях эритемы с большими скоплениями внутриэпидермальных нейтрофилов [22].

Таким образом, существует большая клиничко-генетическая гетерогенность как в группе ВИ, так и в отдельных его формах, в том числе в группе пациентов с синдромом SAM и ARCI [1, 16, 18], и, как показал наш клинический случай, у пациентов могут быть комбинированные формы ВИ с сочетанием разных фенотипов заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик К., 7 лет 6 мес (рис. 1).

Анамнез жизни

Родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, роды физиологические, в срок, на 40-й нед, масса тела при рождении — 2964 г, длина тела — 51 см. Состояние после рождения удовлетворительное, был приложен к груди в родильном зале. Вскармливание грудью — до 7 мес. Кожный покров в неонатальном периоде — повышенная сухость, с умеренно выраженным эритематозным компонентом, физиологическая желтушность. Дома животных нет, были частичные контакты с животными у друзей и родственников, которые были сокращены после выявления аллергии. Наследственность по atopическим, хроническим кожным заболеваниям не отягощена. В анамнезе задержка физического развития, БЭН, кариес, артралгии, частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, фарингитов, бронхитов.

Динамика кожного процесса до поступления в стационар

После выписки из роддома наблюдалось динамическое ухудшение состояния кожного покрова в виде усиления сухости, гиперкератоза, стойкой прогрессирующей эритродермии, которое сопровождалось зудом. Педиатром был поставлен диагноз АтД. В возрасте 1 мес дерматологом по месту жительства был выставлен диагноз: «Вульгарный ихтиоз. АтД».

Аллергологическое исследование выявило сенсibilизацию к пыльце злаков, эпителию кошки. Мальчик стал наблюдаться у аллерголога-иммунолога с диагнозом АтД.

Отмечалось непрерывно рецидивирующее течение дерматита с выраженным зудом, без ремиссии. На фоне

Рис. 1. Пациент К., 7 лет 6 мес, при поступлении в НИИ дерматологии

Fig. 1. Patient K., 7 years 6 months old, at admission to Dermatology Research Institute



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.

Source: Murashkin N.N., 2023.

постоянных симптомов в весенне-летний период, после употребления кондитерских продуктов, во время респираторных заболеваний (ОРИ), а также без провоцирующих факторов наблюдалось усиление кожного синдрома в виде интенсивной генерализованной эритродермии, гиперкератоза, усиления зуда на фоне постоянных воспалительных элементов, сыпи, для купирования которых требовались системные глюкокортикоиды (ГК).

Стандартная элиминационная и симптоматическая терапия АтД не обеспечивали контроль над симптомами заболевания.

В 7,5 лет ребенок был госпитализирован в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике терапии с диагнозом: «Вульгарный ихтиоз. АтД, непрерывно рецидивирующее течение, тяжелой степени тяжести».

Физикальная диагностика

Дерматологическая оценка (см. рис. 1) — кожный патологический процесс был представлен состоянием эритродермии с явлениями мелкопластинчатого шелушения, формированием корок и трещин. На коже туловища и конечностей имели место обширные очаги лихенификации, гиперкератотические бляшки ярко-красного цвета. В области ладоней и подошв выраженное усиление дерматоглифического рисунка, сухость, эритема и шелушение. Наблюдались изменения придатков кожи — ногтей пластин (ониходистрофия) и волос (сухие, жесткие, редкие волосы).

Дисморфическая характеристика — легкий монголоидный разрез глаз, уплощенная переносица, широкое основание носа, нарушение осанки (приподнятые плечи),

гипертонус конечностей, плоский и широкий лоб, брадидактилия V пальцев обеих кистей, низкорослость, БЭН. Масса тела — 16 кг, рост — 110 см. Z-score масса тела / возраст (WAZ) — -3,19; z-score длина тела (рост) / возраст (HAZ) — -2,61; z-score индекс массы тела / возраст (BAZ) — -1,99. Оценка дерматологического индекса качества жизни детей (CDLQI) — 22 балла. Оценка по шкале интенсивности зуда — 8 баллов.

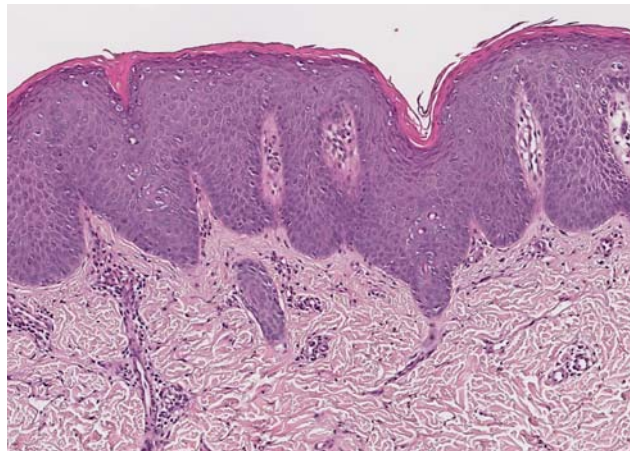
Пациент был осмотрен специалистами — гастроэнтерологом, ревматологом, эндокринологом, диетологом, аллергологом-иммунологом, оториноларингологом.

Результаты лабораторных исследований

Клинический/общий анализ крови (ОАК): эозинофилия в крови — 5,7% (1–5%) / 540 кл/мкл (до 200 кл/мкл).

Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата пораженной кожи (ув. $\times 100$, окраска — гематоксилин и эозин)

Fig. 2. Histological examination of affected skin biopsy ($\times 100$, hematoxylin and eosin stain)



Источник: патологоанатомическая лаборатория ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Source: pathological laboratory of National Medical Research Center of Children's Health.

Биохимический анализ крови (стандартная расширенная панель) — в норме.

Общий IgE — 4140 Ед/мл (норма < 100).

Общий IgA — 2,39 Ед/мл (0,34–3,05).

Общий IgM — 0,57 Ед/мл (0,32–2,08).

Общий IgG — 7,42 Ед/мл (5,72–14,34).

Кортизол — 4,99 нмоль/л (64–536).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 1,48 нмоль/л (1,6–13,9).

25(OH) вит. D — 23,3 Ед/мл (30–100).

Результаты аллергологического исследования по методу ImmunoCAP представлены в таблице.

Иммунофенотипирование — исследование основных и малых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии: CD4⁺CD25⁺CD127⁺ (активированные Т-хелперы) (абс.) — 366 (57–104); активированные Т-хелперы (CD4⁺CD25⁺CD127⁺CD45⁺) (% от всех Т-хелперов) — 45,3% (норма 7,1–11,3%); Т-хелперы 17 (CD3⁺CD4⁺CD45⁺CD161⁺) (абс.) — 290 (норма 87–141).

Закключение иммунолога: повышенное содержание Thact-, Th17-лимфоцитов. Иммунологический фенотип представлен Thact- и Th17-типами иммунного ответа.

Гистопатологическое исследование (рис. 2): фрагмент кожи с небольшим участком подкожной жировой клетчатки; умеренный акантоз эпидермиса с гипер-, паракератозом; зернистый слой неравномерной толщины, на отдельных участках отмечается его истончение; слабый межклеточный отек в шиповатом слое эпидермиса; вокруг сосудов поверхностного сплетения слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Результаты инструментальных исследований

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатомегалии, изменений паренхимы печени, мезаденит.

УЗИ почек: признаки умеренного увеличения линейных размеров почек, структурных изменений не выявлено.

Рентгенография кистей: костный возраст по программе Aukology соответствует 6 годам 3 мес; вынуж-

Таблица. Аллергологическое исследование по методу ImmunoCAP (от 27.03.2023)

Table. Allergological study via ImmunoCAP method (date from 27.03.2023)

Тест	Результат	Единица
<i>D. pteronyssinus</i>	0,36 Низкий (I)	кМЕ/л
<i>D. farinae</i>	0,38 Низкий (I)	кМЕ/л
Кошка, эпителий и перхоть	4,6 Умеренно высокий (III)	кМЕ/л
Собака, перхоть	0,35 Низкий (I)	кМЕ/л
Арахис	0,15 Недетектируемый	кМЕ/л
Пшеница	0,48 Низкий (I)	кМЕ/л
Рожь	0,58 Низкий (I)	кМЕ/л
Овес	0,15 Недетектируемый	кМЕ/л
Яичный белок	0,11 Недетектируемый	кМЕ/л
Коровье молоко	0,38 Низкий (I)	кМЕ/л
Банан	2,02 Средний (II)	кМЕ/л
Смесь пыльцы злаковых трав gx1	Положительный (II-класс)	кМЕ/л
<i>Candida albicans</i> (дрожжи)	0,11 Недетектируемый (0)	кМЕ/л
Смесь грибковых аллергенов mx2	Отрицательный	кМЕ/л
Смесь пыльцы деревьев tx9	Отрицательный	кМЕ/л
Смесь пыльцы сорных трав wx5	Положительный (II-класс)	кМЕ/л

денное положение межфаланговых суставов кисти, сгибательные контрактуры в дистальных межфаланговых суставах, наиболее выражены в V пальцах (суставные щели просматриваются); концевые фаланги укорочены.

Магнитно-резонансная томография кисти: МР-признаки выпота в правом лучезапястном суставе; теносиновит сухожилия сгибателя II и IV пальцев правой кисти на уровне запястья; теносиновит сухожилий длинного и короткого разгибателей запястья справа, длинного разгибателя запястья слева.

Эндоскопия: поверхностный гастрит; дуоденит.

Результаты консультаций специалистов

Специалистами были выявлены патологии и установлены перечисленные ниже диагнозы:

- АтД, тяжелой степени тяжести, непрерывно рецидивирующее течение; аллергический персистирующий и сезонный ринит; сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым (луговых трав) аллергенам;
- пищевая аллергия (кожно-гастроинтестинальная форма);
- вторичная надпочечниковая недостаточность;
- задержка роста смешанной этиологии (SDS $-2,0$), дефицит массы тела (SDS ИМТ $-2,0$);
- БЭН средней степени тяжести;
- юношеский полиартрит (серонегативный), активность 2-й степени. ФК 2;
- поверхностный гастродуоденит, не ассоциированный с *H. pylori*;
- гиповитаминоз D;
- серная пробка; ониходистрофия; гипотрихоз;
- иммунная дисрегуляция.

Предварительный диагноз

На основании детальной оценки клинического фенотипа ребенка, дерматологического статуса, комплексной оценки состояния здоровья и выявленных системных нару-

шений, отсутствия ответа на стандартную терапию АтД был выставлен предварительный диагноз: «Генодерматоз, синдромальная форма — синдром SAM / синдром Нетертона».

Биоматериал был направлен в лабораторию медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения молекулярно-генетической диагностики.

Динамика и исходы

Назначены элиминационная и симптоматическая стандартная терапия (элиминационная терапия, диетотерапия, заместительная терапия витамином D, ферментные препараты, пробиотики, наружная терапия, антигистаминные средства) и динамический мониторинг всех симптомов. Ребенок выписан с запланированной повторной госпитализацией через 6–9 мес.

Повторная госпитализация через 9 мес

Состояние с ухудшением кожного синдрома, общее состояние пациента оставалось тяжелым и неконтролируемым (рис. 3).

Повторное иммунофенотипирование выявило повышенное содержание Thact- и Th17-лимфоцитов с отрицательной динамикой на фоне отрицательной динамики состояния кожного покрова: CD4⁺CD25⁺CD127⁺ (Thact) (абс.) — 384; CD3⁺CD4⁺CD161⁺ (Th17) (абс.) — 308.

Молекулярно-генетическое исследование

На первом этапе исследования проводился поиск генетических вариантов в целевых областях генов, патогенные варианты которых описаны у лиц с разными генодерматозами, с помощью использования технологии высокопроизводительного секвенирования и панели, включающей 177 генов. Результаты использования данного метода были описаны ранее [23].

На втором этапе исследования выявленные генетические варианты были валидированы с помощью метода

Рис. 3. Пациент К., 8 лет 3 мес, при повторной госпитализации, до инициации терапии ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб (Коззентикс)

Fig. 3. Patient K., 8 years 3 months, readmission before initiation of immunobiological therapy with IL-17A inhibitor, secukinumab (Cosentyx)



секвенирования по Сенгеру. В результате молекулярно-генетического исследования у пациента были обнаружены два патогенных варианта: ранее не описанный вариант *chr18:28934543G>T* (GRCh37) *c.2384G>T*, *p.Gly795Val* в гене *DSG1* в гетерозиготном состоянии и патогенный вариант *chr5:157468728C>A* (GRCh38) *c.527C>A*, *p.Ala176Asp* в гене *NIPAL4* в гомозиготном состоянии.

На основании совокупности анамнестических и клинических данных, с учетом результата генетического исследования ребенку был установлен окончательный диагноз: «Комбинированная форма врожденного ихтиоза: синдром SAM — синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения — дефект в гене *DSG1*. Врожденная ихтиозиформная эритродермия — дефект в гене *NIPAL4*».

Проведена оценка тяжести врожденного ихтиоза по валидированной шкале ISS: ISS составил 5,8 балла — соответствует тяжелой степени тяжести клинических проявлений; CDLQI — 24 балла; интенсивность зуда — 9 баллов.

На фоне окончательного клинико-генетического фенотипирования, оценки иммунологического профиля, анализа данных мировой литературы о новой стратегии иммунобиологической терапии больных с ВИ [19–21] нами была инициирована таргетная терапия ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб (Козэнтикс) 150 мг в виде подкожных (п/к) инъекций 0, 1, 2, 3, 4-я нед № 5, далее — продолжение терапии по месту жительства в режиме 1 раз в 4 нед.

Уже через месяц от начала терапии отмечалось значимое улучшение состояния кожного покрова.

Повторная госпитализация через 6 мес после инициации иммунобиологической терапии

Состояние пациента со значительным улучшением: на лице, туловище высыпания разрешились, сохранялись небольшое шелушение, сухость, легкая эритема в области ладоней и стоп, которые хорошо контролировались эмолентами (рис. 4).

Рис. 4. Пациент К., 8 лет 9 мес, после 6 мес терапии препаратом секукинумаб (Козэнтикс)
Fig. 4. Patient K., 8 years 9 months, 6 months on secukinumab (Cosentyx) therapy



ISS — 1,2 балла. CDLQI — 4 балла. Шкала зуда — 2 балла.

Масса тела — 21 кг, рост — 120 см.

WAZ — -1,95; HAZ — -1,92; BAZ — -0,99.

Результаты лабораторных исследований: ОАК — незначительная эозинофилия (270 кл/мкл / 4,7%); кортизол — 154,20 нмоль/л (64–536); АКТГ — 2,01 нмоль/л (1,6–13,9); общий IgE — 1041 Ед/мл.

Получены значимое улучшение лабораторных показателей, состояния кожного покрова, нормализация антропометрических данных за 6 мес терапии, что указывает на иммунологическую основу нарушений функции органов и систем.

Терапия в настоящее время продолжается. Сохраняется контроль над симптомами генодерматоза. Наблюдается значительное повышение качества жизни пациента и его семьи.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента К. с синдромом SAM, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

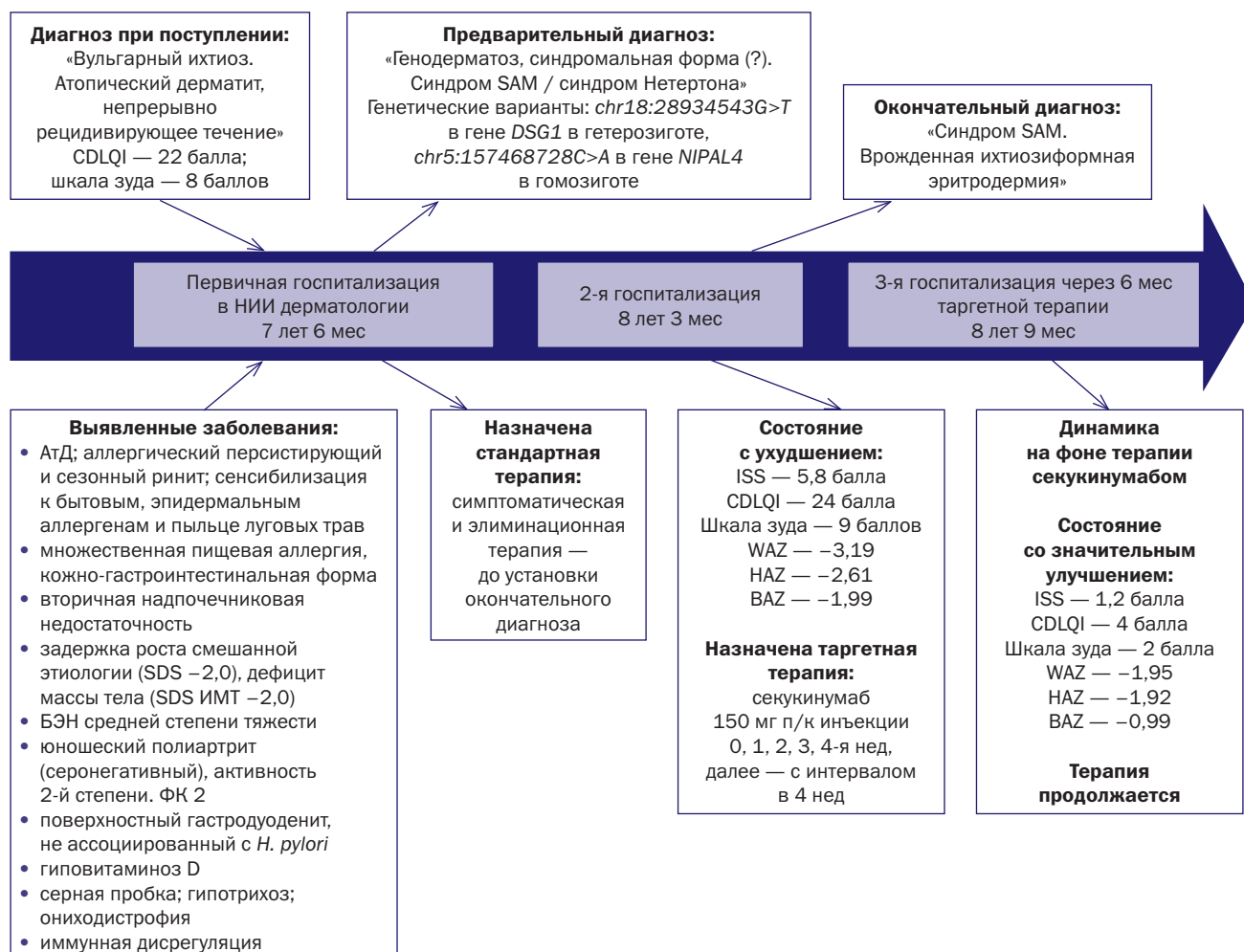
Представлен редкий клинический случай, когда у одного пациента было выявлено два разных генетических

дефекта в генах, ответственных за развитие ВИ: *DSG1* в гетерозиготном и *NIPAL4* в гомозиготном состояниях. Перед врачами стояла сложная задача постановки окончательного диагноза. После проведения расширенных исследований, комплексной оценки состояния здоровья ребенка, анализа анамнестических данных, эволюции кожного синдрома, морфологической и гистологической характеристик кожных элементов синдромальная форма ВИ не вызывала сомнений. После сопоставления всех данных ребенку был установлен диагноз: «Синдром SAM. Врожденная ихтиозиформная эритродермия». Таким образом, представленный пример показал разнообразие клинико-генетических и фенотипических вариантов ВИ в клинической практике и возможность комбинации разных форм ВИ, когда у пациента имеются синдромальная и несиндромальная формы заболевания по причине наличия дефектов в разных генах.

В последние годы внимание ученых сосредоточено на изучении патогенетических механизмов генодерматозов с целью получения новых знаний об иммунопатогенезе заболеваний и поиска новых методов терапии. Потребность в исследованиях мотивирована высокой клинико-генетической гетерогенностью заболевания, диагностическими трудностями и отсутствием эффективных методов терапии пациентов данной категории [1, 2]. Развитие современной генетики, выявление новых генетических дефектов ВИ дают более глубокое понимание патогенеза для каждого клинико-генетического фенотипа

Рис. 5. Хронология развития болезни у пациента с синдромом SAM, ключевые события и прогноз

Fig. 5. Timeline of disease progression in a patient with SAM syndrome, key events and prognosis



заболевания на молекулярном уровне. Четыре клинико-генетические формы ВИ — вульгарный ихтиоз (ген *FLG*), синдром Нетертона (ген *SPINK5*), синдром SAM (гены *DSP/DSG1*), синдром отслаивающейся кожи, или пилинг-синдром типа В (ген *CDSN*) — характеризуются атопическим синдромом [1, 16]. С самого начала нашего наблюдения на основании клинико-анамнестических данных, характеристики кожного процесса вероятность дефекта в гене *FLG* и ассоциированного с ним вульгарного ихтиоза оценена как низкая. Была выдвинута идея диагностического поиска по пути дифференциальной диагностики в группе синдромальных форм ВИ с сочетанным АтД — синдрома Нетертона / синдрома SAM. Последняя форма недавно включена в группу ВИ, встречается редко и недостаточно известна клиницистам. Наличие АтД отвлекает внимание врачей от других системных проявлений заболевания и вместе с недостатком осведомленности служит основой для диагностических ошибок и гиподиагностики. Однако более глубокая оценка состояния здоровья пациентов, анализ характеристики и эволюции кожного синдрома, как было представлено в описанном нами примере, направляют диагностический поиск по верному пути. Молекулярно-генетические методы завершают дифференциальную диагностику. Нередко диагностические трудности могут возникать и после генетической верификации. Результаты генетического исследования необходимы для завершения диагностики, однако установление окончательного диагноза и клинико-генетического фенотипа у больных возможно только после анализа данных генотипа и фенотипа, через все ассоциации «генотип – фенотип» [1]. В конечном итоге у пациента были обнаружены комбинированные генетические дефекты, характерные для синдромальной и несиндромальной форм ВИ.

Несиндромальная форма ВИ объединяет четыре группы заболевания: кератинопатический ихтиоз, ARCI, вульгарный ихтиоз, X-сцепленный рецессивный ихтиоз. ARCI представляет гетерогенную подгруппу несиндромального типа ихтиоза и имеет несколько подтипов [24, 25].

Ген *NIPAL4* (Nipa-Like Domain-Containing 4 — NIPA-подобный домен 4) является одним из частых причинных генов аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза [26]. Ген кодирует транспортный белок жирных кислот 4 (*FATP4*), который является мембранным транспортером для липидов. Дефекты в гене приводят к нарушению транспорта и дальнейшего метаболизма липидов кожи [1]. Часто больные с дефектами в данном гене рождаются недоношенными и в коллоидной мембране, что отсутствовало у представленного пациента. Вместе с тем, в литературе описана пятнистая эритема при генетических вариантах *NIPAL4* [1], данный симптом был отмечен у ребенка.

Специфическое электронно-микроскопическое исследование биоптата у больных с *NIPAL4* показывает аномальные пластинчатые тела и удлинённые перинуклеарные мембраны в зернистом слое [26].

В представленном случае микроскопическая картина (см. рис. 2) биоптата кожи была морфологически гетерогенна, что подтвердило значимость выявленных двух генетических дефектов у ребенка.

Таким образом, полученные данные в совокупности позволили ребенку поставить два диагноза: «синдром SAM» и «врожденная ихтиозиформная эритродермия».

В литературе описание разными авторами клинических случаев пациентов с синдромом SAM демонстрирует фенотипическое разнообразие больных. Их объединяют особенности кожного процесса, отличающегося от классического течения АтД, с наличием гиперкератотических бляшек, уртикарных элементов, а также гипотрихоза,

БЭН, задержки роста и других нарушений системного характера [5, 15, 16]. Описаны пациенты с различными формами поражения пищевода, в том числе с эозинофильным эзофагитом [15]. У части пациентов с дефектом гена *DSP* встречается кардиомиопатия [14, 20]. Пациенты характеризуются разными дисморфическими особенностями. У упомянутого в статье пациента широкий лоб, брадидактилия V пальцев рук, нарушение осанки. Нарушения со стороны других органов и систем, помимо поражения кожи, являются основой для проведения дифференциальной диагностики. В статье S.M. Srinivas и соавт. дано подробное описание дифференциальной диагностики синдрома SAM [18]. В описанном нами клиническом примере представлен сложный и долгий путь ребенка с синдромом SAM до установления окончательного диагноза.

Дефекты в генах *DSG1* и *DSP* приводят к десмосомальным аномалиям, как упоминалось ранее. Десмосомы — это межклеточные соединения, обеспечивающие прочную адгезию между клетками путем прикрепления промежуточных филаментов к плазматической мембране. Они в избытке присутствуют в сердце, эпидермисе, волосных фолликулах, в эпителии желудочно-кишечного тракта, в структуре разных органов [7, 9, 21]. Перечисленные генетические дефекты приводят к накоплению аномальных цитоплазматических белков, нарушению их транспортировки на поверхность клеток эпидермиса, волосных фолликулов и в структурах других органов. В результате нарушений механизмов молекулярных взаимодействий в эпидермисе формируются грубые нарушения структуры и функции кожного барьера. Барьерные аномалии, в свою очередь, индуцируют цитокинную активность в коже с участием периферической лимфоидной системы эпидермиса [27].

В исследованиях последнего десятилетия изучен иммунопатогенез ВИ и выделены иммунофенотипы больных при разных формах ихтиоза. Выявлена высокая экспрессия тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) в коже и периферической крови пациентов [3]. Данный цитокин играет важную роль в активации эффекторных Т-лимфоцитов, терминальной дифференцировке нативных CD4⁺-лимфоцитов в клетки памяти и/или Thact-, Treg-, Th1-, Th2-, Th17-, Th22-лимфоциты [19, 28]. Перечисленные малые субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов имеют высокий тропизм к вторичным лимфоидным структурам эпителия кожи, в процессе активации и пролиферации повышается их миграция в эпидермис, что сопровождается экспрессией провоспалительных цитокинов. Цитокины в конечном итоге индуцируют каскад иммунного воспаления и усугубляют ассоциированные с ним клинические симптомы ВИ местного и/или системного характера [1] в зависимости от формы заболевания.

Развитие атопических заболеваний у больных ВИ обусловлено, с одной стороны, нарушением барьера, десквамацией рогового слоя и в результате повышенной проницаемостью для аллергенов, с другой стороны — высокой экспрессией цитокинов, впоследствии нарушением функции белков в составе кожи по причине генетических дефектов. Доказан доминирующий иммунологический Th2-фенотип у больных с АтД [29, 30]. Исследования последних лет показывают иммунологическую гетерогенность в группе больных с АтД [31].

В работах по изучению иммунопатогенеза у больных с разными формами ВИ показана значимость малых субпопуляций Th-лимфоцитов и ассоциируемой ими цитокинной активности в патогенезе заболевания [13, 32]. A.S. Paller и соавт. демонстрируют доминирующий имму-

нологический Th17-профиль и повышенную экспрессию IL-17A в крови у пациентов с ВИ и псориазом [33] и предлагают «перепрофилирование» препаратов для таргетной терапии псориаза [34, 35] на лечение больных с ВИ. В последующих работах ученые показывают успешные терапевтические результаты применения данной стратегии в терапии больных с ВИ [36], в том числе у пациентов с синдромом SAM с патогенным вариантом дефекта в гене *DSP* региона SR6.

В работе R.W. Körner и соавт. сообщается также и об эффективности дупилумаба у младенца с синдромом SAM. В возрасте двух лет аллергия у пациента на соевые бобы и коровье молоко была подтверждена оральным пищевым провокационным тестом. АтД тяжелого течения: SCORAD — 64, CDLQI — 21. Сильный зуд и нарушение сна были рефрактерны к высоким дозам антигистаминных препаратов и мелатонина. Уровень IgE достигал 24 000 кЕ/л. Терапия препаратом дупилумаб в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед в течение месяца, затем 200 мг подкожно каждые 3 нед показала свою эффективность со снижением SCORAD до 35 на 54-й нед лечения [10].

В исследовании L.M. Godsel и соавт. изучены цитокиновые профили на мышиных моделях и у пациентов с синдромом SAM. Были выделены цитокины IL-17A, IL-36A, IL-36G, IL-12/IL-23, IL-13 и IL-4 [37]. Изучение иммунологических профилей четырех пациентов (по двое братьев и сестер) с синдромом SAM, вызванным мутацией *p.Arg887 DSG1*, показало повышенное содержание Th17-лимфоцитов и высокую экспрессию IL-12/IL-23. Проведена терапия ингибитором IL-12/IL-23 препаратом устекинумаб. Значительный регресс кожного патологического процесса наблюдался на 12-й нед терапии [37].

В литературе описана клиническая эффективность лечения пациентов с синдромом SAM, вызванным дефектами в гене *DSG1*, препаратом секукинумаб у двух детей в возрасте 18 [38] и 16 мес [39] и молодой женщины [40]. Через 4 и 16 нед терапии высыпания и кожный зуд значительно уменьшились.

Анализ клинических случаев, описанных в литературе, показывает, что пациенты с синдромом SAM, вызванным патогенными вариантами *DSP*, хорошо отвечают на устекинумаб, а пациенты с патогенными вариантами *DSG1* — на секукинумаб. Наш клинический пример дополнил данное наблюдение.

Имунофенотипирование у нашего пациента выявило доминирующий иммунологический профиль пролиферации Th17- и Thact-лимфоцитов. На основании выявленного иммунофенотипа, анализа данных мировой литературы нами была инициирована терапия препаратом секукинумаб и получен значимый терапевтический ответ. На фоне лечения у ребенка через 6 мес терапии улучшилось состояние кожи, а также функционирование других органов и систем. Нормализовались многие лабораторные показатели, антропометрические данные, рост и масса тела ребенка достигли возрастной нормы, улучшились аппетит, настроение, уровень физической активности, качество жизни ребенка.

Таким образом, в реальной клинической практике доказаны эффективность и безопасность иммунобиологической терапии препаратом секукинумаб у ребенка с редкой комбинированной формой ВИ в сочетании с атопическим синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знания о многообразии и гетерогенности клинико-генетических фенотипов ВИ необходимы для оптими-

зации, усовершенствования терапевтических стратегий и оказания персонализированной помощи больным. АтД может входить в симптомокомплекс синдромальных форм ВИ — как при синдроме SAM. Основу диагностики составляют особенности течения АтД, торпидность к стандартным методам лечения, низкий рост, метаболические нарушения, патологии других органов и систем. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет установить окончательный диагноз и не исключает наличия разных форм ВИ у одного пациента, как было описано в клиническом примере.

Имунофенотипирование больного с синдромом SAM выявило иммунологические профили Thact и Th17, открывая возможности для новой стратегии терапии, основанной на иммунопатогенезе заболевания.

Постановка окончательного диагноза у ребенка с комбинированной редкой формой ВИ (сочетание синдрома SAM и врожденной ихтиозиформной эритродермии) позволила изменить тактику терапии, назначить научно обоснованную таргетную иммунопатогенетическую терапию ингибитором IL-17A препаратом секукинумаб. В результате лечения за короткий период удалось оценить терапевтическую эффективность. В настоящее время кожный процесс у ребенка контролируется применением эмолентов и качество жизни не отличается от такового у здоровых сверстников.

Таргетная генно-инженерная биологическая терапия пациентов с разными формами ВИ показывает свое преимущество над методами стандартного лечения и обеспечивает снижение степени тяжести заболевания и достижение контроля над симптомами.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая с результатами его обследования и лечения, изображений в медицинском журнале (дата подписания согласия 12.04.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, treatment and examination results, and photos in medical journal (signed on 12.04.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность благотворительному фонду «Дети-бабочки» за оказанную помощь; пациенту и его родителям — за доверие и публикацию истории заболевания, результатов терапии и изображений.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the “Butterfly Children” charitable foundation for its assistance; patient and parents for their trust and case history, treatment results and images publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

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, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

DISCLOSURE OF INTEREST

N.N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

К.О. Аветисян — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство, выработка концепции.

Е.С. Павлова — работа с данными, анализ данных.

Р.А. Иванов — работа с данными, анализ данных.

С.В. Петричук — выработка концепции, работа с данными, анализ данных.

Д.Г. Купцова — работа с данными, анализ данных.

Д.С. Демьянов — работа с данными, анализ данных.

К.В. Савостьянов — выработка концепции, работа с данными, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Karine O. Avetisyan — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nikolay N. Murashkin — guidance, concept development.

Ekaterina S. Pavlova — data processing, data analysis.

Roman A. Ivanov — data processing, data analysis.

Svetlana S. Petrichuk — concept development, data processing, data analysis.

Daria G. Kuptsova — data processing, data analysis.

Dmitrii S. Demyanov — data processing, data analysis.

Kirill V. Savostyanov — concept development, data processing, data analysis.

ORCID

К.О. Аветисян

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

Н.Н. Мурашкин

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

Е.С. Павлова

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

Р.А. Иванов

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

С.В. Петричук

<https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>

Д.Г. Купцова

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

Д.С. Демьянов

<https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>

К.В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 362–377. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459> [Murashkin NN, Avetisyan KO, Ivanov RA, Makarova SG. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):362–377. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>]
2. 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>
3. Аветисян К.О., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и др. Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 415–424. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645> [Avetisyan KO, Murashkin NN, Makarova SG, et al. Features of Cell-Mediated Immunity in Children with Congenital Ichthyosis and Their Role in the Pathogenetic Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):415–424. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645>]
4. Vahlquist A, Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00097. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>
5. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2739>
6. Ballin N, Hotz A, Bourrat E, et al. Genetical, clinical, and functional analysis of a large international cohort of patients with

autosomal recessive congenital ichthyosis due to mutations in NIPAL4. *Hum Mutat*. 2019;40(12):2318–2333. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23883>

7. McGrath JA. Inherited disorders of desmosomes. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):221–229. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2005.00188.x>

8. Vakkilainen S, Puhakka L, Klemetti P, et al. Novel DSP Spectrin 6 Region Variant Causes Neonatal Erythroderma, Failure to Thrive, Severe Herpes Simplex Infections and Brain Lesions. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(9):789–796. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3203>

9. Cohen-Barak E, Godsel LM, Koetsier JL, et al. The Role of Desmoglein 1 in Gap Junction Turnover Revealed through the Study of SAM Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):556–567.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.433>

10. Körner RW, Velmans C, Dücker G, Tantcheva-Poór I. First observation of dupilumab efficacy in an infant with SAM (severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting) syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1200–e1202. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19185>

11. Keren H, Bergman R, Mizrahi M, et al. Diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma caused by a recurrent nonsense mutation in DSG1. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):625–628. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.5.625>

12. Pan C, Cheng R, Li Y, et al. Deep-intronic and frameshift DSG1 variants associated with atypical severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome in a Chinese family. *Eur J Dermatol*. 2021;31(2):239–244. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4012>

13. Singh S, Singh S, Mehta H, et al. Unravelling the mystery: severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome with a novel homozygous mutation in DSG1. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(6):624–626. doi: <https://doi.org/10.1093/ced/llae026>

14. Paller AS, Czarnewicki T, Renert-Yuval Y, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):498–505.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.026>
15. McAleer MA, Pohler E, Smith FJ, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plakophilin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1268–1276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.002>
16. Taiber S, Samuelov L, Mohamad J, et al. SAM syndrome is characterized by extensive phenotypic heterogeneity. *Exp Dermatol*. 2018;27(7):787–790. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13551>
17. Cheng R, Yan M, Ni C, et al. Report of Chinese family with severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting syndrome caused by novel homozygous desmoglein-1 gene mutation. *J Dermatol*. 2016;43(10):1201–1204. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13431>
18. Srinivas SM, Basavanaik P, Gowdra A. A novel homozygous frameshift mutation in DSG1 gene in an Indian consanguineous family with severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(3):410–416. doi: https://doi.org/10.25259/IJDVL_374_19
19. Dănescu S, Leppert J, Cosgarea R, et al. Compound heterozygosity for dominant and recessive DSG1 mutations in a patient with atypical SAM syndrome (severe dermatitis, multiple allergies, metabolic wasting). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):e144–e146. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13967>
20. Pigors M, Schwieger-Briel A, Cosgarea R, et al. Desmoplakin mutations with palmoplantar keratoderma, woolly hair and cardiomyopathy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):337–340. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1974>
21. Polivka L, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Combination of palmoplantar keratoderma and hair shaft anomalies, the warning signal of severe arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on genetic desmosomal diseases. *J Med Genet*. 2016;53(5):289–295. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103403>
22. Liang J, Li C, Zhang Z, et al. Severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting (SAM) syndrome caused by de novo mutation in the DSP gene misdiagnosed as generalized pustular psoriasis and treatment of acitretin with gabapentin. *J Dermatol*. 2019;46(7):622–625. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14925>
23. Savostyanov K, Murashkin N, Pushkov A, et al. Targeted NGS in Diagnostics of Genodermatosis Characterized by the Epidermolysis Bullosa Symptom Complex in 268 Russian Children. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14343. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214343>
24. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. 2001 Jan 10 [updated 2023 Apr 20]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
25. Sun Q, Burgren NM, Cheraghlu S, et al. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatol*. 2022;158(1):16–25. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4242>
26. Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, et al. Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation. *J Dermatol Sci*. 2020;97(1):50–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.12.001>
27. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты: учебное пособие*. — М.: ИндексМед Медиа; 2020. — С. 31. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodefitsity: Textbook*. Moscow: IndeksMed Media; 2020. p. 31. (In Russ).]
28. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты: учебное пособие*. — М.: ИндексМед Медиа; 2020. — С. 117–120. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodefitsity: Textbook*. Moscow: IndeksMed Media; 2020. pp. 117–120. (In Russ).]
29. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. *J Clin Med*. 2015;4(5):858–873. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm4050858>
30. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Новая эра в лечении atopического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 390–395. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312> [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, et al. New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):390–395. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312>]
31. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62(2):151–161. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0564>
32. Malik K, He H, Huynh TN, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 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>
33. 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>
34. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Курбатова О.В. и др. Содержание субпопуляций CD4+T-клеток в прогнозе эффективности биологической терапии псориаза у детей // *Медицинская иммунология*. — 2023. — Т. 25. — № 5. — С. 1071–1078. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704> [Kuptsova DG, Radigina TV, Kurbatova OV, et al. Content of CD4+T cell subpopulations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2023;25(5):1071–1078. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>]
35. Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic Review of Interleukin-12, Interleukin-17, and Interleukin-23 Pathway Inhibitors for the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: Ustekinumab, Briakinumab, Tildrakizumab, Guselkumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Brodalumab. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(3):156–169. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2013.13125>
36. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Бريدан-Ростовская А.С. и др. Результаты комбинированной патогенетической терапии при синдроме Нетертона: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 433–442. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621> [Murashkin NN, Opryatin LA, Bridan-Rostovskaya AS, et al. Results of Combined Pathogenetic Therapy in Netherton Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):433–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>]
37. Godsel LM, Roth-Carter QR, Koetsier JL, et al. Translational implications of Th17-skewed inflammation due to genetic deficiency of a cadherin stress sensor. *J Clin Invest*. 2022;132(3):e144363. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI144363>
38. Hernández-Martín A, Kennedy-Batalla R, Cañedo E, et al. Imbalance in T-Helper 17 Cells and Targeted Therapy in an Infant with SAM-like Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2176–2178. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1908531>
39. Cao Q, Hou J, Pan C, et al. Successful Treatment of SAM Syndrome With Secukinumab Monotherapy: A Case Report of a 16-Month-Old Infant. *Dermatitis*. 2024;35(4):400–402. doi: <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0222>
40. Frommherz LH, Schempp CM, Has C. Secukinumab for the treatment of SAM syndrome associated with desmoglein-1 deficiency. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):770–772. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19684>