

В.В. Иванчиков¹, Т.К. Эльдарова^{2, 3}, А.Д. Гудис⁴, Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Алексеева¹, А.И. Материкин¹, В.М. Попова¹, Н.В. Журкова^{1, 5}, Н.Д. Вашкамадзе^{1, 2}, Т.Е. Иванникова⁴, Ю.В. Тихонович⁴, Н.Г. Овсяник¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Сочетание синдрома Нетертона и гипопитуитаризма с изолированным дефицитом соматотропного гормона: клинический случай¹

Контактная информация:

Иванчиков Владислав Владимирович, младший научный сотрудник, врач отделения дерматологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: awdwd22@yandex.ru

Статья поступила: 03.07.2025, принята к печати: 16.10.2025

Обоснование. Синдром Нетертона — генетическое заболевание, для которого характерно сочетание ихтиозиформной эритродермии, аномалии роста волос, а также тяжелого атопического дерматита с высокой концентрацией общего IgE в сыворотке крови. Однако помимо описанной «триады», у пациентов с синдромом Нетертона описаны отставание в росте и физическом развитии. В большинстве случаев это связано с тяжелым течением основного заболевания, но в некоторых ситуациях причиной низкорослости является гипопитуитаризм с дефицитом соматотропного гормона. **Описание клинического случая.** У пациента с подтвержденным диагнозом синдрома Нетертона при госпитализации отмечены отставание в физическом развитии и низкорослость, а также тяжелое течение основного заболевания с развитием ихтиозиформной эритродермии. Учитывая тяжелое течение синдрома Нетертона, пациенту по показанию off-label была инициирована терапия ингибитором IL-4/13 дупилумабом. При дополнительном обследовании выявлен сопутствующий гипопитуитаризм с изолированным дефицитом соматотропного гормона. Назначена заместительная терапия соматотропином. В результате комбинированной терапии удалось добиться значительного улучшения состояния пациента. Клинически значимые нежелательные явления на фоне терапии не зарегистрированы. **Заключение.** Отставание в физическом развитии пациентов с синдромом Нетертона является основанием для проведения исследований причин низкорослости. Комбинация заместительной терапии соматотропным гормоном с применением генно-инженерного биологического препарата дупилумаб является эффективной и безопасной, однако требует междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: синдром Нетертона, гипопитуитаризм, низкорослость, соматотропный гормон, соматотропин, дупилумаб

Для цитирования: Иванчиков В.В., Эльдарова Т.К., Гудис А.Д., Амбарчян Э.Т., Алексеева А.Д., Материкин А.И., Попова В.М., Журкова Н.В., Вашкамадзе Н.Д., Иванникова Т.Е., Тихонович Ю.В., Овсяник Н.Г. Сочетание синдрома Нетертона и гипопитуитаризма с изолированным дефицитом соматотропного гормона: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(5):369–375. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i5.2957>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Нетертона — редкий генодерматоз с аутомно-рецессивным типом наследования. Впервые описан в 1958 г. E. Netherton как сочетание врожденной ихтиозиформной эритродермии, «бамбуковой» дистрофии волос (*trichorrhexis invaginata*) и атопии с высокой концентрацией IgE в сыворотке крови [1]. Причиной син-

дрома Нетертона являются патогенные варианты гена *SPINK5*, кодирующего белок LEKTI (Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor) [1]. В норме LEKTI ингибирует сериновые протеазы эпидермиса — калликреины [1]. При синдроме Нетертона активность протеаз повышается, что приводит к разрушению корнеодесмосом, нарушению барьерной функции кожи и избыточной

¹ Краткое описание клинического случая было опубликовано ранее (Гудис А.Д. и соавт. Конференция по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы»: сборник тезисов, 2024). В настоящей статье представлено развернутое (особенно в части терапии) описание с длительным (2 года) периодом клинического наблюдения.

десквамации рогового слоя эпидермиса с развитием иммунного ответа Th2-типа [2]. Специфическая терапия заболевания отсутствует. Потенциальными мишенями для терапевтического воздействия могут быть цитокины T2-воспаления [2]. Описаны случаи успешного применения у пациентов с синдромом Нетертона ингибитора альфа-рецептора интерлейкина (IL) 4 дупилумаба, при применении которого отмечено уменьшение интенсивности зуда и эритематозно-сквамозных высыпаний [2].

Ниже представлено описание пациента с синдромом Нетертона и сопутствующим гипопитуитаризмом с изолированным дефицитом соматотропного гормона, а также результатов его терапии в течение двух лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В отделение дерматологии поступил мальчик Л., возраст 2 года 11 мес, с жалобами родителей на генерализованные высыпания с рождения, сухость кожи и зуд, задержку стула на 7–10 сут, каломазание, отставание в росте, задержку речевого развития.

Анамнез болезни. Заболевание дебютировало с рождения пациента в виде генерализованной эритемы и интенсивного шелушения. При осмотре врачом-неонатологом заподозрен врожденный ихтиоз. После рождения находился в отделении патологии новорожденных в течение 2 нед. В дальнейшем у пациента сохранялись эритематозные зудящие высыпания, которые были интерпретированы как проявления atopического дерматита. Кроме того, родители отмечали у ребенка плохой рост волос. В возрасте полутора лет было проведено медико-генетическое исследование — прямое секвенирование по Сенгеру отдельных участков гена *SPINK5*. Обнаружен патогенный вариант *c.2098G>T* (NM_006846,

*p.G700**, *rs767816225*) и вероятно-патогенный вариант *c.2174dupG* (NM_006846, *p.S725Rfs*1*) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Учитывая характерную клиническую картину в виде тяжелого atopического дерматита, гипотрихоза и выраженной сухости кожного покрова, а также результаты молекулярно-генетического анализа, установлен синдром Нетертона. Помимо кожных проявлений, мать пациента отмечает отставание ребенка в физическом и речевом развитии.

Учитывая тяжелое течение основного заболевания, пациент был направлен на госпитализацию в отделение дерматологии для проведения диагностических исследований и коррекции лечения.

Анамнез жизни. Ребенок от пятой беременности, четвертых родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении — 3400 г, длина тела — 51 см. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, неонатальная пневмония справа, стоматит, анемия легкой степени, смешанной этиологии.

Аллергологический анамнез. Отягощен: картофель, кукуруза, свекла, белок куриного яйца, банан вызывают обострение atopического дерматита; при контакте с пылью березы, тополя, полыни — аллергический риноконъюнктивит; лактулоза и антибиотики пенициллинового ряда — усиление высыпаний.

Наследственный анамнез. У старшей сестры диагностирован синдром Нетертона, у средней — также установлен синдром Нетертона, на 5-е сут жизни из-за порока сердца наступила смерть, третий ребенок — выкидыш на 20-й нед. Старший брат — здоров. У старшей и средней сестры подтверждены молекулярно-генетические варианты гена *SPINK5* *c.2098G>T* (NM_006846, *p.G700**, *rs767816225*) и *c.2174dupG* (NM_006846, *p.S725Rfs*1*) в гетерозиготном состоянии.

Vladislav V. Ivanchikov¹, Totuy K. Eldarova^{2, 3}, Andrey D. Gudis⁴, Eduard T. Ambarchyan¹, Anastasiya D. Alekseeva¹, Alexander I. Materikin¹, Veronika M. Popova¹, Nataliya V. Zhurkova^{1, 5}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Tatiana E. Ivannikova⁴, Juliya V. Tikhonovich⁴, Nataliya G. Ovsyanik¹

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

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Combination of Netherton Syndrome and Hypopituitarism with Isolated Somatotropin Deficiency: Case Study

Background. Netherton syndrome is a genetic disease characterized by combination of ichthyosiform erythroderma, hair growth abnormalities, and severe atopical dermatitis with a high total IgE levels in the blood serum. However, beside the described "triad", patients with Netherton syndrome can have growth and physical development delays. In most cases, it is associated with severe course of the underlying condition, but in some cases, the cause of short stature is hypopituitarism with somatotropin deficiency. **Case description.** The patient with confirmed Netherton syndrome was hospitalized with physical development delay and short stature, as well as a severe course of the underlying disease with ichthyosiform erythroderma development. Patient was administered with IL-4/13 inhibitor, dupilumab, according to the off-label indication due to severe Netherton's syndrome course. Additional examination has revealed comorbid hypopituitarism with isolated somatotropin deficiency. Growth hormone therapy was prescribed. As a result of such combined treatment, we have achieved significant improvement in the patient's condition. No clinically significant adverse events have been reported during therapy. **Conclusion.** Physical development delay in patients with Netherton syndrome is the reason for conducting research on the short stature causes. The combination of growth hormone therapy with genetically engineered biologic drug dupilumab is effective and safe, however, it requires multidisciplinary approach to the management of such patients.

Keywords: Netherton syndrome, hypopituitarism, short stature, somatotropin, dupilumab

For citation: Ivanchikov Vladislav V., Eldarova Totuy K., Gudis Andrey D., Ambarchyan Eduard T., Alekseeva Anastasiya D., Materikin Alexander I., Popova Veronika M., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D., Ivannikova Tatiana E., Tikhonovich Juliya V., Ovsyanik Nataliya G. Combination of Netherton Syndrome and Hypopituitarism with Isolated Somatotropin Deficiency: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(5):369–375. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i5.2957>

Физикальная диагностика

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, пациент негативно реагирует на осмотр. Вербальный контакт затруднен. Рост 80 см, масса тела — 9,3 кг, SDS роста — -3,72; SDS индекса массы тела — -4,37. Отмечается выраженное вздутие живота, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул на фоне очистительной клизмы, самостоятельно опорожняется раз в 10–12 сут, отмечается каломазание. По другим органам и системам — без патологии.

Status localis: кожный патологический процесс носит генерализованный характер. В периоральной области яркая эритема, многочисленные морщины по типу «кисетных», крупные сероватые чешуйки, выраженный хейлит (рис. 1А). На коже лица, туловища и конечностей генерализованная эритема с нечеткими границами и крупнопластинчатым шелушением, в области ладоней и подошв наслоение крупных гиперкератотических масс (рис. 1Б). Также визуализируются рассеянные эксфолиации, частично покрытые геморрагическими корочками. Ногти структурно не изменены. На коже волосистой части головы гипотрихоз (рис. 1В). Дерматоскопически — утолщение стержня волос в виде «стеблей бамбука», волосы обломаны на высоте до 5–6 мм (рис. 1Г).

Предварительный диагноз

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов молекулярно-генетического исследования подтвержден ранее установленный диагноз: «Синдром Нетертона». Сопутствующие заболевания: хронические декомпенсированные запоры, низкорослость неуточненного генеза, задержка психоречевого развития, дефицит массы тела.

Динамика и исходы

При проведении лабораторных исследований во время госпитализации были выявлены относительная эозинофилия (8%), гипогликемия (2,2 ммоль/л), высокая концентрация общего IgE (1989 кЕд/л) (табл. 1).

Ребенок проконсультирован детским эндокринологом. Учитывая выраженную низкорослость (рост/возраст -4,74), дефицит массы тела средней степени, низ-

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований при поступлении

Table 1. Laboratory test results at admission

Показатели	Значения	Референсные значения
Общий IgE, кЕд/л	1989	0–60
Эозинофилы, %	8	1–6
Эозинофилы, 10^9 /л	0,8	0,1–0,6
Глюкоза, ммоль/л	2,2	3,3–5,6
Кортизол, нмоль/л	119	30–718
ИФР-1, нг/мл	63	31–160
Соматомедин С, нг/мл	63	40–189
ТТГ, мкЕд/мл	1,38	0,34–5,60
Пролактин, нг/мл	17,7	3,2–18,4
25-ОН витамин D, нг/мл	25	30–100

Примечание. ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ТТГ — тиреотропный гормон.

Note. IGF-1 (ИФР-1) — insulin-like growth factor 1; TSH (ТТГ) — thyroid-stimulating hormone.

кую концентрацию глюкозы крови натошак, хронические запоры, назначены исследования для исключения целиакии и множественной гипофизарной недостаточности. По данным МРТ головного мозга (гипоталамо-гипофизарная область с контрастированием): признаки перивентрикулярных глиозных изменений вещества больших полушарий, вероятно, гипоксически-ишемического генеза; данных за объемное поражение вещества головного мозга и гипофиза не получено. Рентгенография кисти с костным возрастом: рентгенологическая картина отставания костного возраста от календарного на 8–10 мес; асинхрония костного созревания. В качестве перекуса назначена специализированная смесь для энтерального питания, рекомендовано дообследование в детском эндокринологическом отделении. Скрининг на целиакию с определением антител к трансглутаминазе и IgA — отрицательно.

Рис. 1. Пациент Л., возраст 2 года 11 мес, с синдромом Нетертона
Fig. 1. Patient L., 2 years 11 months old, with Netherton syndrome



Примечание. А — генерализованная сливающаяся эритема, выраженное вздутие живота; Б — крупнопластинчатое шелушение в области ладоней; В — на коже волосистой части диффузный гипотрихоз, волосы тонкие и легко обламываются; Г — при трихоскопии визуализируются многочисленные измененные волосы с формированием утолщения по типу «стебля бамбука».

Источник: Иванчиков В.В., 2025.

Note. А — generalized confluent erythema, pronounced abdominal bloating; Б — large-plate peeling on the palms; В — diffuse hypotrichosis on the scalp, fragile thin hair; Г — trichoscopy has revealed numerous changed hairs with the thickening like “bamboo”.

Source: Ivanchikov V.V., 2025.

По поводу задержки стула проводилось обследование в гастроэнтерологическом отделении. По результатам обзорной рентгенографии и УЗИ органов брюшной полости достоверных данных за кишечную непроходимость нет, эхо-признаки копростазы, структурных изменений паренхиматозных органов не выявлено. На основании данных клинического и инструментального исследований врачом-гастроэнтерологом установлен диагноз: «Хронический запор, декомпенсированная форма». Было рекомендовано ежедневное проведение очистительной клизмы объемом 500 мл 2 раза в сутки с последующим назначением слабительного препарата (макрогол саше 4 мг, по 2 саше утром, 1 саше вечером), питьевой режим не менее 700 мл жидкости в сутки, вазелиновое масло с утра натощак, симетикон капли.

Проводили наружную терапию топическими глюкокортикоидами и ингибиторами кальциневрина; внутрь — гидроксизин для снятия зуда. В связи с тяжелым и торпидным течением основного заболевания после проведения врачебной комиссии в стационаре по показанию off-label инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозе 200 мг подкожно однократно с последующим введением препарата по схеме «одна инъекция (200 мг) 1 раз в 4 нед», сроком не менее 1 года. После инициации терапии в условиях отделения дерматологии нежелательные явления не зарегистрированы. На фоне лечения отмечено снижение яркости эритемы, уменьшение интенсивности шелушения и зуда.

В возрасте трех лет ребенок был госпитализирован в детское эндокринологическое отделение, где по результатам проведенных стимуляционных проб с аналогом L-ДОПА и инсулиновой гипогликемией был подтвержден диагноз соматотропной недостаточности (максимальный выброс СТГ — 5,07 и 5,69 нг/мл соответственно при норме > 10 нг/мл) (табл. 2, 3). Учитывая выявленные изменения, был установлен диагноз: «Гипопитуитаризм, изолированный дефицит соматотропного гормона», начата заместительная терапия соматотропином в ростстимулирующей дозе 0,033 мг/кг/сут. Кроме того, продолжена

Таблица 2. Пациент Л., возраст 3 года, с синдромом Нетертона: СТГ-стимуляционная проба с L-ДОПА 125 мг

Table 2. Patient L., 3 years old, with Netherton syndrome: ST-stimulation test with L-DOPA 125 mg

Временная точка	СТГ, нг/мл
0 мин	2,02
30 мин	1,57
60 мин	4,32
90 мин	5,07
120 мин	3,15

Примечание. СТГ — соматотропный гормон.

Note. ST (СТГ) — somatotropin.

Таблица 3. Пациент Л., возраст 3 года, с синдромом Нетертона: СТГ-стимуляционная проба с инсулином

Table 3. Patient L., 3 years old, with Netherton syndrome: ST-stimulation test with insulin

Временная точка	Глюкоза, ммоль/л	СТГ, нг/мл
0 мин	3,60	1,39
15 мин	1,42	1,20
30 мин	7,09	3,07
45 мин	7,12	2,83
60 мин	5,31	2,01
90 мин	3,19	5,69

Примечание. СТГ — соматотропный гормон.

Note. ST (СТГ) — somatotropin.

терапия дупилумабом по 200 мг один раз в 4 нед. На момент последней госпитализации в отделение дерматологии в возрасте 5 лет наблюдали стойкое улучшение с купированием зуда и уменьшением интенсивности эритемы (рис. 2А, Б), а также частичное возобновле-

Рис. 2. Пациент Л., возраст 5 лет, с синдромом Нетертона после двух лет терапии дупилумабом и соматотропином

Fig. 2. Patient L., 5 years old, with Netherton syndrome after two years of therapy with dupilumab and somatotropin



Примечание. А — регресс большей части эритематозных высыпаний, уменьшение интенсивности шелушения и зуда; Б — снижение интенсивности эритемы и зуда, частичное восстановление роста волос; В — активный рост терминальных волос на коже волосистой части головы.

Источник. Иванчиков В.В., 2025.

Note. А — regression of most erythematous rashes, decrease in peeling and itching intensity; Б — decrease in erythema and itching intensity, partial restoration of hair growth; В — active growth of terminal hair on the scalp.

Source: Ivanchikov V.V., 2025.

ние роста волос (рис. 2В). Нежелательных явлений на фоне терапии дупилумабом не наблюдается. Применение заместительной терапии соматотропным гормоном привело к улучшению антропометрических показателей: на момент мая 2025 г. рост пациента составил 87 см, SDS роста — -2,95, масса тела — 12 кг, скорость роста составила 10,6 см в год, SDS скорости роста составил +4,64.

Прогноз

Синдром Нетертона является хроническим заболеванием, которое сохраняется в течение всей жизни пациента. Этиотропная терапия заболевания не разработана. Однако в настоящее время происходит активное внедрение генно-инженерной биологической терапии, которая имеет точки приложения в патогенезе воспаления, сопутствующего синдрому Нетертона, и может оказывать значительное положительное влияние на качество жизни таких пациентов. Высокая безопасность и эффективность этой терапии определяет возможность пролонгированного лечения, что является необходимым условием для пациентов с синдромом Нетертона. О благоприятном прогнозе также свидетельствуют ранняя диагностика дефицита соматотропного гормона и назначение заместительной терапии, а также выраженный ответ на ее применение.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента с синдромом Нетертона представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Нетертона — редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Клинические признаки болезни: ихтиозиформный дерматоз по типу огибающего ихтиоза или ихтиозиформной эритродермии, аномалии стержня волос и атопические проявления [3]. По различным оценкам, заболеваемость синдромом Нетертона составляет примерно 1 случай на 200 тыс. новорожденных [4]. Однако этот показатель может быть вчетверо выше, а гиподиагностика может быть обусловлена наличием симптомов, схожих с атопическим дерматитом [4]. Одним из клинических признаков синдрома Нетертона часто является задержка роста и физическое развитие. Это проявление болезни может быть связано

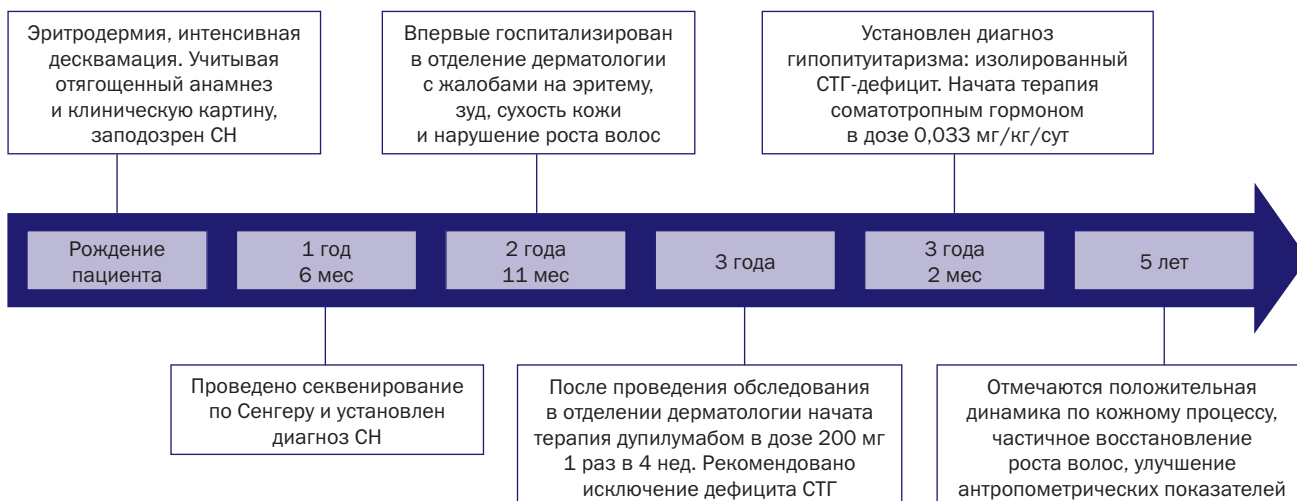
с нарушением регуляции гормона роста (hGH): ген *SPINK5* экспрессируется в гипофизе, где ингибирует множество калликреинов. Патогенные изменения гена *SPINK5* приводят к дефициту функционального ингибитора калликреинов (LEKTI), избыточному расщеплению hGH и снижению его биологической активности [5]. В результате нарушается регуляция физического развития, что проявляется задержкой роста и дефицитом массы тела. В исследовании В.К. Aydin и соавт. (2014) описаны три случая пациентов с синдромом Нетертона, у которых была выявлена задержка роста, связанная с дефицитом соматотропного гормона [6]. Назначение заместительной терапии гормоном роста привело к значительному улучшению роста у всех пациентов без возникновения серьезных побочных эффектов. Улучшение состояния пациентов после терапии гормоном роста подтверждает ключевую роль этого механизма в патогенезе заболевания [4]. В описанном нами случае также наблюдался дефицит соматотропного гормона, который был диагностирован в возрасте трех лет. После назначения заместительной терапии соматотропином нами также отмечены положительные изменения антропометрических показателей.

Новые данные о патофизиологических механизмах синдрома Нетертона позволили целенаправленно применить биологическую терапию. Так, у двух пациентов с этим синдромом после обнаружения высокой концентрации фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) проведено лечение инфликсимабом, что сопровождалось клиническим улучшением кожных проявлений заболевания, а также увеличением длины и густоты волос [5]. Тем не менее, назначение ингибиторов TNF- α в настоящее время не практикуется из-за выраженного иммуносупрессивного эффекта этих биологических препаратов, который ассоциирован с высоким риском развития инфекционных осложнений и злокачественных новообразований кожи, характерных для таких больных [7]. В отчете о применении омализумаба с краткосрочной пульс-терапией преднизолоном при синдроме Нетертона также отмечено клиническое улучшение, снижение концентраций IgE и провоспалительных цитокинов, что подтверждает потенциал моноклонального антитела в контроле Th2-опосредованного воспаления [8].

Другой терапевтической стратегией является ингибирование оси Th17 с применением иксекизумаба — моно-

Рис. 3. Хронология развития и ключевые события болезни пациента Л. с синдромом Нетертона

Fig. 3. Disease chronology and key events of the patient L. with Netherton syndrome



Примечание. СН — синдром Нетертона; СТГ — соматотропный гормон.

Note. NS (CH) — Netherton syndrome; ST (CTG) — somatotropin.

клонального антитела против IL-17A/F. Согласно данным С. Barbieux и соавт., лечение иксекизумабом привело к значительному снижению выраженности кожных симптомов у пациентов с линейным огибающим ихтиозом на фоне синдрома Нетертона, включая уменьшение зуда и шелушения, а также снижение потребности в местных глюкокортикоидах [9]. Однако у пациента с эритродермальной формой синдрома клинические улучшения были менее выраженными и нестабильными. В другом исследовании иксекизумаб был эффективен у одного пациента в течение 3,5 лет наблюдения, тогда как у другого пациента эффект от препарата был утрачен через 1,5 года [10]. Этот результат подчеркивает гетерогенность ответа на терапию и необходимость индивидуального подхода к лечению.

Секукинумаб, таргетное моноклональное антитело против IL-17A, в ряде клинических наблюдений продемонстрировал выраженную эффективность при синдроме Нетертона. В исследовании I. Luchsinger и соавт. (2020), включавшем четырех пациентов (двое из которых — дети), терапия секукинумабом продолжалась 12 мес и сопровождалась значительным снижением выраженности кожных проявлений болезни, зуда и частоты инфекций без развития серьезных побочных эффектов [11]. В других описаниях клинических случаев, в том числе подростков, улучшение состояния отмечалось уже через 4–6 нед после начала терапии секукинумабом [12]. Несмотря на ограниченность данных, полученные результаты указывают на перспективность использования секукинумаба в терапии больных с синдромом Нетертона, особенно при устойчивости к стандартной терапии.

Еще один вариант терапии, рассматриваемый при синдроме Нетертона с выраженным Th2-опосредованным воспалением, — применение дупилумаба, ингибирующего сигнализацию IL-4 и IL-13. В работе Y. Vollmuth и соавт. было представлено описание результатов терапии дупилумабом 9-недельного младенца с тяжелым течением заболевания, что стало первым известным примером применения дупилумаба в столь раннем возрасте. Лекарственное средство вводили подкожно в дозе 60 мг (16 мг/кг массы тела) с постепенным увеличением до целевой (32 мг/кг массы тела). Уже через неделю терапии отмечено значительное снижение выраженности воспалительных кожных проявлений, а к 4-й нед — стабилизация состояния кожи и начало роста волос [13]. Эффективность дупилумаба была подтверждена и в работе S. Yap и соавт. (2022), в которой были описаны положительные результаты лечения (снижение экзематозных проявлений, восстановление барьерной функции кожи) четырех детей в возрасте от 2 до 4,5 лет с тяжелым течением синдрома Нетертона [14]. В работе С. Martin-García и соавт. описано успешное применение дупилумаба у двух сестер с синдромом Нетертона. До назначения дупилумаба старшая из сестер (возраст 28 лет) получала омализумаб, а младшая (25 лет) — секукинумаб, однако в обоих случаях биологическая терапия не привела к значимому клиническому улучшению. На фоне лечения дупилумабом, продолжавшегося 12 и 18 мес соответственно, обе пациентки отметили выраженное снижение кожных проявлений и зуда, уменьшение частоты инфекций, а также значительное улучшение качества жизни при отсутствии серьезных побочных эффектов [15].

Успешное применение генно-инженерной биологической терапии, включая сочетанное применение дупилумаба и секукинумаба, описано и российскими авторами [16]. Наш опыт применения дупилумаба также продемонстрировал удовлетворительный эффект лечения — уменьшение интенсивности эритематозных высыпаний, лучший

контроль кожного зуда и, как следствие, значительное повышение качества жизни пациента. Кроме того, на фоне терапии отмечено увеличение числа терминальных волос на коже скальпа, а также увеличение их длины. Нежелательных явлений за период наблюдения и лечения не зафиксировано. Комбинация дупилумаба и соматотропина была эффективной и безопасной, сократила отставание по показателям физического развития, связанное с дефицитом соматотропного гормона, улучшила контроль над воспалительными симптомами заболевания без развития нежелательных явлений в течение длительной (2 года) терапии.

Прогноз

Прогноз при синдроме Нетертона может быть негативным, особенно в раннем детском возрасте, когда высок риск жизнеугрожающих осложнений. Хотя кожные и волосные проявления сохраняются на протяжении всей жизни, у большинства пациентов с возрастом наблюдается частичное улучшение течения заболевания. Тем не менее, хроническое воспаление кожи, склонность к инфекциям и ассоциированные аллергические заболевания продолжают оказывать значительное влияние на качество жизни [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из клинических признаков синдрома Нетертона является отставание в физическом развитии. Эти нарушения вызваны тяжелым течением заболевания, особенно при его эритродермической форме, а также общностью генетических механизмов и перекрывающихся путей воспаления в калликреин-кининовой системе, влияющей на синтез соматотропного гормона. Однако в редких случаях отставание в росте может быть вызвано наличием сопутствующей патологии, в частности снижением выработки гипофизом соматотропного гормона, как было продемонстрировано в описанном нами случае. Такая коморбидность обуславливает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с синдромом Нетертона, подбора комбинированной терапии, направленной как на восполнение дефицита соматотропина, так и на применение противовоспалительной терапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования, лечения и представленных в статье фотографий (дата подписания: 01.07.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed written voluntary consent on the publication of his diagnosis and management results and presented patient's images (signed on 01.07.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Иванчиков — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Т.К. Эльдарова — анализ данных, работа с данными, написание черновика рукописи.

А.Д. Гудис — работа с данными.

Э.Т. Амбарчян — работа с данными.

А.Д. Алексеева — анализ данных, работа с данными.

А.И. Материкин — работа с данными.

В.М. Попова — работа с данными, написание черновика рукописи.

Н.В. Журкова — работа с данными.

Н.Д. Вашкамадзе — работа с данными.

Т.Е. Иванникова — работа с данными.

Ю.В. Тихонович — работа с данными.

Н.Г. Овсяник — работа с данными.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Vladislav V. Ivanchikov — study concept, data processing, manuscript draft writing, manuscript revision and editing.

Totuy K. Eldarova — data analysis, data processing, manuscript draft writing.

Andrey D. Gudis — data processing.

Eduard T. Ambarchyan — data processing.

Anastasiya D. Alekseeva — data analysis, data processing.

Alexander I. Materikin — data processing.

Veronika M. Popova — data processing, manuscript draft writing.

Nataliya V. Zhurkova — data processing.

Nato D. Vashakmadze — data processing.

Tatiana E. Ivannikova — data processing.

Juliya V. Tikhonovich — data processing.

Nataliya G. Ovsyanik — data processing.

ORCID

В.В. Иванчиков

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

Т.К. Эльдарова

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

А.Д. Гудис

<https://orcid.org/0009-0001-7329-8923>

Э.Т. Амбарчян

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

А.Д. Алексеева

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

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

В.М. Попова

<https://orcid.org/0009-0002-7395-799X>

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашкамадзе

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

Т.Е. Иванникова

<https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

Ю.В. Тихонович

<https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>

Н.Г. Овсяник

<https://orcid.org/0000-0002-7763-5085>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sun JD, Linden KG. Netherton syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):693–697. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02637.x>
2. Choi DI, Park JH, Choi JY, et al. Keratinocytes-Derived Reactive Oxygen Species Play an Active Role to Induce Type 2 Inflammation of the Skin: A Pathogenic Role of Reactive Oxygen Species at the Early Phase of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2021;33(1):26–36. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.26>
3. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JI, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(2): 137–152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0243-y>
4. Komatsu N, Saijoh K, Otsuki N, et al. Proteolytic processing of human growth hormone by multiple tissue kallikreins and regulation by the serine protease inhibitor Kazal-Type5 (SPINK5) protein. *Clin Chim Acta.* 2007;377(1-2):228–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.10.009>
5. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(2): 137–152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0243-y>
6. Aydın BK, Baş F, Tamay Z, et al. Netherton syndrome associated with growth hormone deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):90–94. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12220>
7. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484–495. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16882>
8. Yalcin AD. A case of Netherton syndrome: Successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(6):550–554. doi: <https://doi.org/10.3109/08923973.2015.1115518>
9. Barbieux C, Bonnet des Claustres M, de la Brassinne M, et al. Duality of Netherton syndrome manifestations and response to ixekizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1476–1480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.054>

10. Ragamin A, Nouwen AEM, Dalm VASH, et al. Treatment Experiences with Intravenous Immunoglobulins, Ixekizumab, Dupilumab, and Anakinra in Netherton Syndrome: A Case Series. *Dermatology (Basel).* 2023;239(1):72–80. doi: <https://doi.org/10.1159/000525987>
11. Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al. Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):907–911. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>
12. Mahajan R, Bakshi S, Kumar A, et al. Case report: Interleukin-17 targeted biological therapy in Netherton syndrome. *Front Pediatr.* 2023;11:1297658. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1297658>
13. Vollmuth Y, Aleleq NA, Sattler F, et al. Dupilumab in a 9-week-old with Netherton Syndrome Leads to Deep Symptom Control. *J Clin Immunol.* 2024;45(1):42. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01837-z>
14. Yan S, Wu X, Jiang J, et al. Dupilumab improves clinical symptoms in children with Netherton syndrome by suppressing Th2-mediated inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:1054422. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1054422>
15. Martín-García C, Godoy E, Cabrera A, et al. I. Report of two sisters with Netherton syndrome successfully treated with dupilumab and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023;37:3946320231172881. doi: <https://doi.org/10.1177/03946320231172881>
16. 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 sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):433–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2621>]
17. Barbati F, Giovannini M, Oranges T, et al. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2021;9:645259 doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.645259>